

Studie VIVALDI (Valdoxan Improves Depressive Symptoms and Normalizes Circadian Rhythms)

Gerd Laux, Nadja Huttner & studijní skupina VIVALDI: Analýza podskupin neintervenční studie VIVALDI: Agomelatin u dříve neléčených pacientů, v kombinované léčbě a po změně léčby. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2014; 18: 86–96.

Agomelatin (firemní název Valdoxan) se svým unikátním mechanismem účinku liší od většiny ostatních antidepresiv. Za podklad jeho antidepresivního působení se pokládá agonismus melatoninových MT_1 i MT_2 receptorů a antagonismus serotoninových $5-HT_{2C}$ receptorů. Aktivace MT_1 receptorů navozuje spánek, agonismus MT_2 podtypu resynchronizuje cirkadiánní rytmy, v součinnosti s $5-HT_{2C}$ receptory. Blokáda $5-HT_{2C}$ receptorů se podílí na antidepresivním a anxiolytickém působení agomelatinu.

Agomelatin rovněž zlepšuje poruchy spánku u depresivních pacientů a upravuje cirkadiánní rytmy. Zvyšuje spánkovou účinnost, zkracuje usínání, snižuje počet probuzení a nevyvolává ranní ospalost a denní únavu. Poruchy spánku jsou častým problémem depresivních pacientů, spolu s poruchami cirkadiánních rytmů mohou být prekurzorem depresivní epizody, příznakem nebo důsledkem deprese.

Antidepresivní účinky agomelatinu v dávce 25–50 mg/den byly prokázány ve dvojité slepých studiích kontrolovaných placebem a/nebo aktivním komparátorem (fluoxetin, paroxetin, venlafaxin) v akutní léčbě (4–12 týdnů) a v dlouhodobé terapii prevence relapsu depresivní poruchy (18–46 týdnů). Agomelatin má nízkou frekvenci nežádoucích účinků, je váhově neutrální a zpravidla nevyvolává sexuální poruchy. Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, nauzea, závratě, průjem, zácpa, somnolence, únava, nespavost, úzkost. Agomelatin může vést k až trojnásobné elevaci transamináz,

Tab. 1. Podskupiny pacientů podle typu antidepresivní léčby

Skupina	Počet pacientů	Charakteristika skupiny
A	987	pacienti dříve neléčení antidepresivy, na začátku studie dostali agomelatin jako monoterapii
B	856	pacienti léčení agomelatinem v kombinaci s jedním nebo více dalšími antidepresivy
C	697	pacienti, u kterých byla do jednoho měsíce před zahájením studie ukončena předchozí léčba a byli převedeni na agomelatin

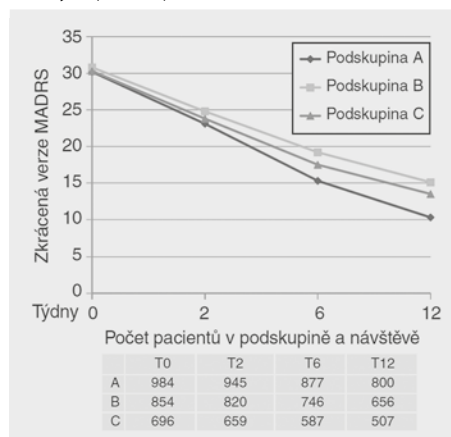
zejména v dávce 50 mg; po vysazení se jaterní testy vrací k normě.

Informace o účinnosti nových farmak z kontrolovaných studií jsou komplementárně doplňovány údaji z velkých souborů získaných v naturalistických, observačních a neintervenčních studiích. Svým uspořádáním a především nerestriktivními vstupními kritérii pro zařazení pacientů se nejvíce přibližují klinické praxi. Takovou studií je i VIVALDI (Valdoxan improves depressive symptoms and normalizes circadian rhythms; v překladu „Valdoxan zlepšuje symptomy deprese a normalizuje cirkadiánní rytmy“). Jejím cílem bylo ukázat účinnost a bezpečnost agomelatinu (25–50 mg na noc) během 12týdenní terapie deprese v podmínkách běžné klinické praxe. Jednalo se o prospektivní, multicentrickou, neintervenční, otevřenou studii, která probíhala v letech 2009–2010 v Německu v 665 soukromých a nemocničních psychiatrických ambulancích a specializovaných praktických ambulancích. Zařazeno bylo celkem 3 356 pacientů s diagnózou depresivní poruchy, data jsou k dispozici od 3 317 pacientů. Již dříve publikované výsledky (1) potvrdily v celém souboru antidepresivní účinnost agomelatinu (celkem 65,8 % pacientů označeno za respon-

déry a 54,8 % dosáhlo remise; pokles celkového skóru zkrácené verze MADRS z 30,6 na 12,8), úpravu cirkadiánních rytmů (pokles denní ospalosti u 78,2 % pacientů) a dobrou snášenlivost (10,0 % nežádoucích účinků). Dobrá účinnost a tolerance byly i v podskupině pacientů s těžkou depresí s počátečním skóre svMADRS ≥ 30 (pokles z 36,7 na 14,7; nežádoucí účinky u 8,9 % pacientů) a v podskupině starších pacientů nad 65 let (pokles svMADRS z 29,0 na 12,2; nežádoucí účinky u 10,1 % pacientů).

Cílem nové analýzy (2) bylo vyhodnotit výsledky studie VIVALDI podle typu antidepresivní léčby, zkoumat účinnost a snášenlivost agomelatinu u pacientů dosud neléčených antidepresivy, léčených agomelatinem v kombinaci s jinými antidepresivy a u pacientů převáděných na agomelatin z jiné medikace (tab. 1).

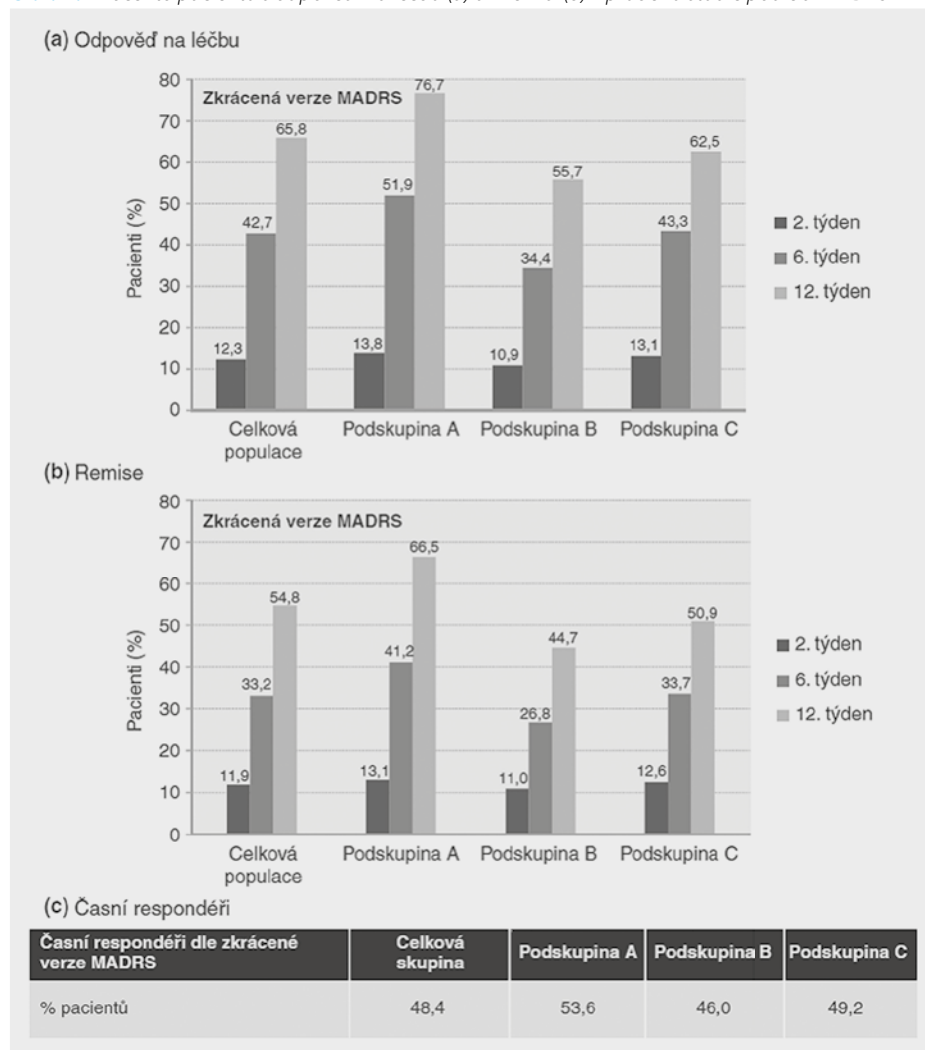
Do studie byli zařazeni pouze ti pacienti starší 18 let, u nichž bylo o nasazení agomelatinu rozhodnuto ještě před vstupem do studie. Doporučená dávka 25 mg agomelatinu před spaním mohla být v případě potřeby zvýšena na 50 mg, délka léčby byla 12 týdnů. Pacienti byli vyšetřeni na začátku studie, dále pak po 2, 6 a 12 týdnech léčby. K hodnocení depresivních příznaků byla použita desetipoložková zkrácená

Obr. 1. Změna celkového skóru svMADRS v jednotlivých podskupinách (A, B, C)

verze škály Montgomery-Asbergové (svMADRS). Odpověď byla definována jako snížení celkového skóru svMADRS minimálně o 50%, časné zlepšení redukce o nejméně 20% v prvních dvou týdnech léčby, remise byla dosažena při celkovém skóru ≤ 12 . Dále byl hodnocen Celkový klinický dojem závažnosti (CGI-S) a Celkový klinický dojem zlepšení (CGI-I). Pro posouzení vlivu agomelatinu na cirkadiánní rytmy byl použit modifikovaný sebesposuzovací dotazník CircScreen, který hodnotí spánek a cirkadiánní rytmy. Průběžně byly zaznamenávány nežádoucí účinky léčby. V souladu s SPC platným v době studie byl prováděn odběr krve a hodnoceny jaterní transaminázy před započatím léčby, po 6 a 12 týdnech.

Dosud neléčení pacienti (skupina A) zahajovali léčbu agomelatinem v monoterapii, přičemž 14,7% na začátku dostávalo současně jiná psychofarmaka (benzodiazepiny, hypnotika, antipsychotika) a u 8,9% z nich bylo mezi 2.–4. týdnem přidáno další antidepresivum (nejčastěji citalopram nebo mirtazapin). Nejčastějším důvodem přidání agomelatinu k dosavadní antidepresivní medikaci ve skupině B byla její nedostatečná účinnost (81,1%) nebo nedostatečná snášenlivost (19,3%). Nejčastější kombinace agomelatinu byla s SSRI (41,1%), tricyklicky (29,6%) a venlafaxinem (15,0%), 43,6% pacientů užívalo i jiná psychofarmaka. Rovněž ve skupině C byla nejčastějším důvodem převodu na agomelatin neúčinnost předchozí léčby (71,2%) nebo její nesnášenlivost (37,9%), u 22,9% to bylo přání pacienta. V této skupině dostávalo současně jiná psychofarmaka na počátku 29,7% pacientů.

Vstupní celkový skóre svMADRS ($30,6 \pm 8,7$) v celém souboru svědčil o tom, že se jednalo

Obr. 2. Procento pacientů s odpovědí na léčbu (a) a v remisi (b) v průběhu studie podle svMADRS

o populaci se středně těžkou až těžkou depresí. Po 12 týdnech léčby došlo k redukci depresivních příznaků podle celkového skóru svMADRS ve skupině A z 30,2 na 10,3, ve skupině B z 30,8 na 15,1 a ve skupině C z 30,3 na 13,5 (Obr. 1).

V průběhu studie také narůstal ve všech skupinách podíl respondérů až na 76,7% (A), 55,7% (B) a 62,5% (C) po 12 týdnech (Obr. 2a). Kritérium časné odpovědi během prvních 2 týdnů terapie splnilo ve skupině A 53,6%, ve skupině B 46,0% a ve skupině C 45,2% pacientů. Remise dosáhlo po 12 týdnech léčby agomelatinem 66,5% (A), 44,7% (B) a 50,9% (C) (Obr. 2b).

Zlepšení depresivních příznaků ve všech skupinách potvrdila také redukce skóru škály CGI. Největší zlepšení v CGI bylo zaznamenáno ve skupině dosud neléčených pacientů (A), z 4,6 na 2,7; mezi těmito pacienty byl také po 12 týdnech léčby nejvyšší počet respondérů (83,4%) a remisí (42,2%). Ve skupině B (delší trvání onemocnění, vyšší počet epizod) poklesl CGI-S z 4,8 na 3,6, respondérů bylo 62,5% a remisí 18,1%, ve skupi-

ně C byla redukce CGI-S z 4,7 na 3,2, respondérů bylo 7,5% a remisí 29,2%.

V průběhu studie došlo ve všech skupinách také k významnému zlepšení fungování v průběhu dne a ke zlepšení parametrů cyklu spánku-bdění podle jednotlivých položek dotazníku CircScreen (problémy s usínáním, opakované probouzení, brzké probouzení, denní ospalost) (Obr. 3).

Zlepšení v každodenních činnostech udávalo po 12 týdnech 62,1% pacientů ve skupině A, 52,7% ve skupině B a 48,4% ve skupině C. Samotní lékaři hodnotili antidepresivní účinek agomelatinu jako dobrý/velmi dobrý u 78,8% pacientů (skupina A), 60,9% (B) a 65,1% (C).

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 6% pacientů skupiny A, u 11% ve skupině B (kombinovaná antidepresivní léčba) a u 12,6% ve skupině C. Nejčastěji se vyskytly bolest hlavy, nevolnost, závratě a ve skupině C také neklid. Zvýšené hladiny transamináz byly zdokumentovány u 11 pacientů (1, 6 a 4 ve skupinách A, B a C, respektive). Jiný

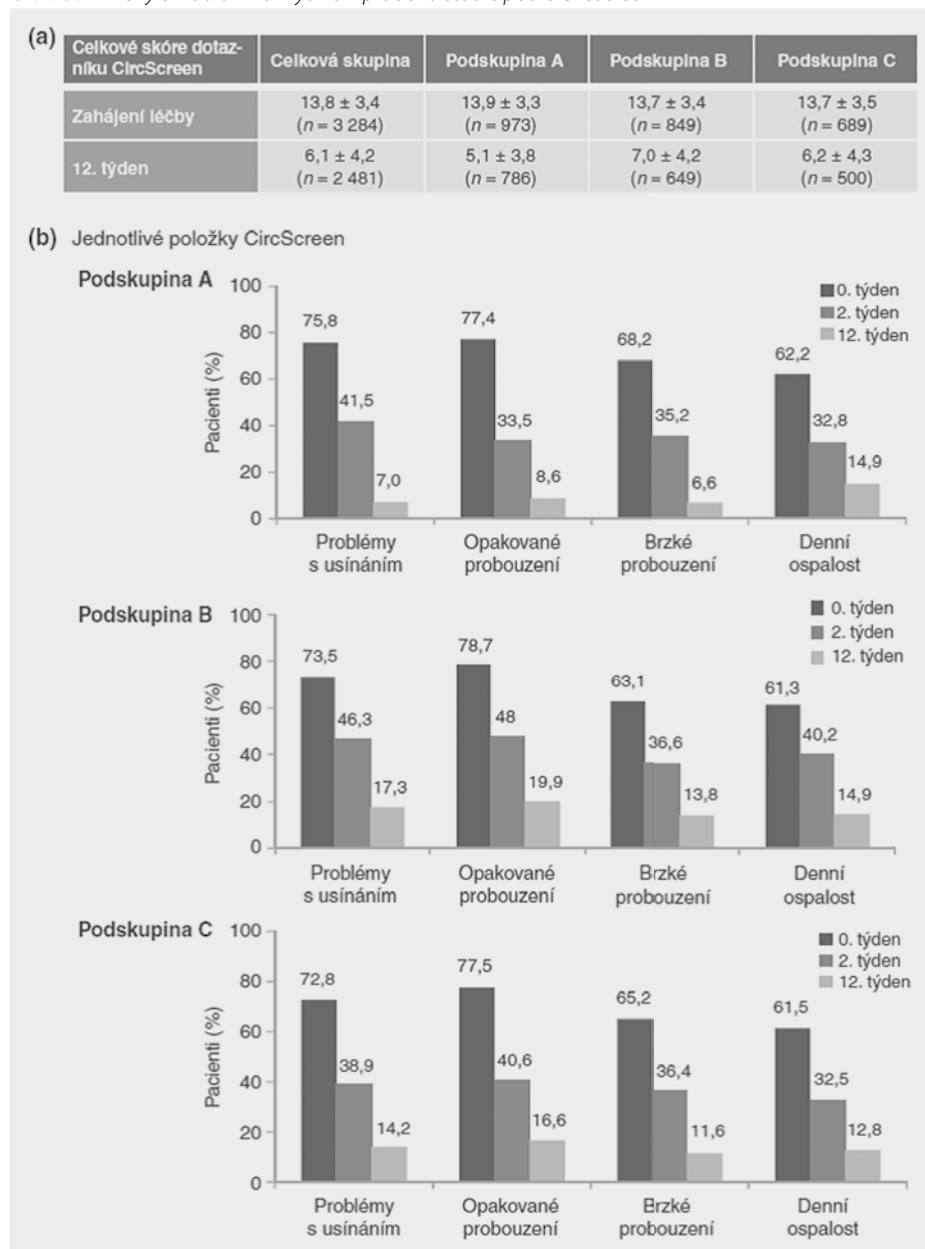
hepatální nežádoucí účinek nebyl zaznamenán. Závažných nežádoucích událostí bylo celkem 16 u 9 pacientů (0,3 %), nejvíce, 5, jich bylo ve skupině B s kombinovanou léčbou (bolesti hlavy, disociace, poruchy spánku, ve 2 případech sebevražedné myšlenky). Tělesná hmotnost se v průběhu léčby nezvyšovala a nebyl hlášen žádný případ sexuální dysfunkce. Lékaři u více než 90 % nemocných ve všech skupinách hodnotili snášenlivost agomelatinu jako dobrou nebo velmi dobrou. Celkem u 28,5 % pacientů byla terapie agomelatinem ukončena předčasně (ve skupině A 19,5 %, skupině B 26,3 % a skupině C 29,4 %), nejčastěji na žádost pacienta (13,5 %), pro nedostatečnou účinnost (9,1 %) a pro nesnášenlivost (5,2 %).

Díky velkému počtu pacientů ve studii VIVALDI bylo možné provést analýzu skupin stratifikovaných dle předchozí antidepresivní terapie. Klinické využití, účinnost a snášenlivost agomelatinu tak lze sledovat ve třech různých, v klinické praxi běžných, populacích: u pacientů v počátcích onemocnění (A), s epizodickým a chronickým průběhem (B a C), parciálně rezistentních (B a C), s psychiatrickou a somatickou komorbiditou (B a C). Bez ohledu na rozdíly ve vstupních charakteristikách byl agomelatin účinný ve zlepšení jádrových depresivních příznaků s rychlým nástupem účinku, dobře tolerován a rovněž zlepšoval poruchy spánku a fungování v průběhu dne u pacientů dosud neléčených, v kombinaci s jinými antidepresivy i po změně předchozí léčby. Zaznamenaná míra odpovědi a počet remisí korespondují s daty z kontrolovaných studií s agomelatinem.

LITERATURA

1. Laux G, VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 284–291.
2. Laux G, Huttner NA & VIVALDI study group: Subgroup ana-

Obr. 3. Změny cirkadiánních rytmtů v průběhu studie podle CircScreen



- lysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatine in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 86–96.
3. MacIsaac SE, et al. The mechanism, efficacy, and tolera-

bility profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 259–274.

4. Švestka J, Mohr P. Agomelatine – antidepresivum s novým mechanismem působení. *Psychiatrie* 2010; 14: 98–108.