

## Pozycja agomelatyny w leczeniu depresji

### Agomelatine in the management of depression

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Łukasz Świącicki, II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

#### Streszczenie

Na rynku dostępnych jest wiele leków przeciwdepresyjnych, ale wykorzystują one jedynie kilka wspólnych mechanizmów działania. Ponieważ znaczny odsetek pacjentów nie reaguje wystarczająco dobrze na stosowane leki, pojawienie się leku o nowym mechanizmie działania, takiego jak agomelatyna, zawsze budzi nadzieje. W artykule przedstawiono wyniki metaanaliz i badań kontrolowanych, a także kilku badań otwartych dotyczących pewnych szczególnych aspektów terapii. Zaprezentowane badania zostały opublikowane w ostatnich latach – w roku 2013 i później. Wyniki metaanaliz nie są jednoznaczne, ale nowsze publikacje mogą wskazywać na wysoką skuteczność agomelatyny. Co istotne, nie potwierdzają się wcześniejsze opinie o znacznej hepatotoksyczności leku. Rezultaty badań kontrolowanych niemal jednoznacznie wskazują, że pod względem skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyna nie ustępuje lekom przeciwdepresyjnym z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Przeprowadzone w ostatnich latach badania dotyczące wpływu agomelatyny na anhedonię mają charakter badań otwartych, agomelatyna nie była w nich porównywana z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, stąd też trudno jednoznacznie zinterpretować uzyskane wyniki.

**Słowa kluczowe:** duża depresja, lek przeciwdepresyjny, agomelatyna

#### Abstract

Various antidepressants are available on the market, most of them relying on a few common mechanisms of action. Since response to treatment in a large percentage of patients is not satisfying, the emergence of drugs with a novel mechanism of action, as is the case with agomelatine, invariably offers new hope. The article offers a review of the results of meta-analyses and placebo-controlled studies as well as several open-label trials concerning given aspects of therapy. The reviewed studies have all been published over the recent years, starting in 2013. The meta-analyses have yielded equivocal results, yet the newer studies seem to point to the high efficiency of agomelatine. Importantly, the validity of earlier concerns regarding the significant hepatotoxicity of agomelatine has not been confirmed. The results of placebo-controlled trials have fairly unanimously demonstrated the effectiveness and safety of agomelatine to be in no way inferior to that of selective serotonin reuptake inhibitors. The recent studies investigating the effect of agomelatine on anhedonia have all been open-label trials, with agomelatine not compared with other antidepressants, hence it is difficult to interpret the outcomes unequivocally.

**Keywords:** major depressive disorder, antidepressant drug, agomelatine

## WPROWADZENIE

**A**gomelatyna, strukturalny analog melatoniny, została zarejestrowana w terapii dużej depresji u osób dorosłych w roku 2009. Lek ma unikalny profil farmakodynamiczny – działa agonistycznie na receptory melatoninergiczne  $MT_1/MT_2$  oraz antagonistycznie na receptor serotoninergiczny  $5-HT_{2C}$  (Kennedy i Eisfeld, 2007). Ze względu na ten mechanizm działania, którym nie cechował się żaden z dostępnych dotychczas środków przeciwdepresyjnych, pojawiło się oczekiwanie, że agomelatyna będzie także wykazywała szczególne właściwości kliniczne. Oczekiwania dotyczyły od początku przede wszystkim korzystnego wpływu na sen i regulację zaburzonych rytmów okołodobowych – z uwagi na znane właściwości melatoniny.

Opublikowany w roku 2013 przegląd Cochrane kończy się wnioskiem: „Agomelatyna nie stanowi istotnego postępu w leczeniu depresji w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi” (Guaiana *et al.*, 2013). Od czasu publikacji tego przeglądu przeprowadzono jednak szereg interesujących badań, które zostaną pokrótce przedstawione w niniejszym artykule. Z bazy Medline wybrano w tym celu prace z 2013 roku i późniejsze.

## METAANALIZY I PRZEGLĄDY

Koesters i wsp. (2013) przedstawili przegląd systematyczny i metaanalizę publikowanych i niepublikowanych wyników badań nad agomelatyną. W analizie uwzględnili 10 badań dotyczących ostrej fazy leczenia depresji oraz 3 badania dotyczące zapobiegania nawrotom. Siedem spośród uwzględnionych badań stanowiły prace, których wyniki nie były publikowane. Wyniki badań ostrej fazy wskazują na to, że agomelatyna jest lekiem skuteczniejszym od placebo, choć obserwowana różnica liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD, inaczej: Hamilton Depression Rating Scale, HDRS, HAM-D17) wynosi jedynie 1,51 punktu, co autorzy publikacji uznają za dolną granicę pod względem znaczenia klinicznego (nie: statystycznego). Co więcej, istnieje wyraźna, istotna różnica między wynikami publikowanymi i niepublikowanymi – prace publikowane wskazują na znacznie wyższą skuteczność agomelatyny. Jeśli chodzi o wpływ na częstość remisji, nie odnotowano istotnej różnicy między lekiem a placebo. Istotnej skuteczności agomelatyny nie wykazano również w badaniach oceniających zapobieganie nawrotom (ryzyko względne, *relative risk*, RR = 0,78). Pod względem częstości przerywania kuracji autorzy nie stwierdzili znamiennej różnicy między agomelatyną a placebo. Przerywanie kuracji z powodu braku skuteczności zdarzało się istotnie częściej w grupie placebo, natomiast w przypadku przerywania z powodu objawów niepożądanych nie obserwowano istotnej różnicy między grupami.

Odmienne wnioski płyną z opublikowanej w tym samym roku (2013) metaanalizy Demyttenaere'a i wsp. Obejmowała ona tylko cztery badania, ale były to badania skoncentrowane na bezpośrednim porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i trzech leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs). Wszystkie badania wykonano zgodnie z jedną metodologią, wszystkie były randomizowane i wykorzystywały metodę podwójnie ślepej próby. Wzięło w nich udział łącznie 627 chorych przyjmujących agomelatynę i 635 otrzymujących jeden z leków z grupy SSRIs. Po 24 tygodniach kuracji nasilenie depresji mierzone za pomocą HAM-D17 było istotnie niższe w grupie agomelatyny w porównaniu ze wszystkimi ocenianymi lekami z grupy SSRIs. Prawidłowość tę stwierdzono zarówno w całej badanej grupie, jak i w podgrupie chorych z większym wyjściowym nasileniem depresji. Odsetek remisji również okazał się większy w grupie leczonych agomelatyną, choć ta różnica nie była istotna statystycznie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno wydarzenie niepożądane prowadzące do przerwania kuracji, wynosił w grupie leczonych agomelatyną 6,6%, a w grupie SSRIs – 9,4%. Zdaniem autorów uzyskane wyniki świadczą o tym, że agomelatyna jest co najmniej równie skuteczna jak leki z grupy SSRIs.

Do podobnych wniosków skłania metaanaliza opublikowana przez Khoo i wsp. (2015). Autorzy uwzględnili wyłącznie opublikowane w języku angielskim badania kontrolowane; w ocenie końcowej wzięli pod uwagę 76 badań, w których uczestniczyło łącznie 16 389 osób. Agomelatyna i mirtazapina okazały się skuteczniejsze od pozostałych badanych leków pod względem odsetka reakcji na lek i częstości remisji. Duloksetyna i mirtazapina pozwalały na największą redukcję liczby punktów w HDRS. Agomelatyna, escitalopram i sertralina były najlepiej tolerowane, a duloksetynę pacjenci tolerowali najgorzej. Po uwzględnieniu trzech podstawowych parametrów – odsetka reakcji na leczenie, odsetka remisji i tolerancji – badacze uznali za najlepsze w terapii depresji agomelatynę, escitalopram i mirtazapinę. Autorzy metaanalizy nie odnoszą się do wspomnianego przeglądu Koestersa i wsp. (2013).

Najnowsza z opublikowanych metaanaliz to podsumowanie czterech wielośrodkowych badań otwartych przeprowadzonych w latach 2009–2013 (Laux *et al.*, 2017). W badaniach wzięło udział łącznie 9601 chorych, podstawowy czas kuracji wynosił 12 tygodni, ale w przypadku części pacjentów dysponowano danymi po 24 i 52 tygodniach leczenia. Nieco ponad 60% osób przyjmowało przed ocenianą kuracją inny lek przeciwdepresyjny (depresja „trudna do leczenia”). Po 12 tygodniach reakcją na lek obserwowano u 78,7% badanych, remisję – u 34,5%. Po 24 tygodniach (w podgrupie chorych, dla której były dostępne wyniki) reakcja wystąpiła u 79,3% pacjentów, remisja – u 38,1%. Po 52 tygodniach reakcję odnotowano u 75,9% osób, remisję – u 47,5%, wyniki leczenia poprawiały się zatem w miarę upływu czasu. Istotnie klinicznie podwyższenie

poziomu transaminaz wątrobowych obserwowano u 49 badanych (0,5%), przy czym u 19 chorych (0,2%) poziom ten był podwyższony jeszcze przed podaniem agomelatyny. Zdaniem autorów wyniki metaanalizy dowodzą, że agomelatyna jest lekiem skutecznym w terapii depresji i dobrze tolerowanym.

Ogólny przegląd dotyczący skuteczności i tolerancji agomelatyny opublikowała Plesničar (2014). Autorka podaje, że artykuły uwzględnione w przeglądzie identyfikowała za pomocą bazy Medline, ale w tekście nie pojawia się dokładna liczba zakwalifikowanych badań i/lub pacjentów objętych badaniami. W podsumowaniu Plesničar stwierdza, że wyniki badań wskazują, iż agomelatyna to lek skuteczny (zarówno w ostrej fazie leczenia, jak i w fazie leczenia podtrzymującego), zmniejszający nasilenie lęku i anhedonii oraz poprawiający parametry snu. Profil bezpieczeństwa agomelatyny autorka uznaje za korzystny, choć zwraca uwagę na konieczność monitorowania poziomu enzymów wątrobowych.

Odmiennego zdania jest autor innego opracowania przeglądowego. Według Gahra (2014) ze względu na wątpliwości co do skuteczności agomelatyny w podtrzymującym leczeniu depresji oraz na doniesienia dotyczące poważnych wydarzeń o charakterze hepatotoksycznym nie można uważać agomelatyny za lek pierwszego rzutu w terapii depresji, chociaż warto zwrócić uwagę na specyficzny i potencjalnie korzystny profil działania klinicznego (pozytywny wpływ na sen).

## WYNIKI BADAŃ KONTROLOWANYCH

Corruble i wsp. (2013) przeprowadzili badanie z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności agomelatyny i escitalopramu, ze szczególnym uwzględnieniem takich parametrów, jak jakość snu i subiektywne odczucie zblednięcia emocjonalnego. Oceniana terapia trwała 24 tygodnie. W badaniu uczestniczyły 164 osoby przyjmujące agomelatynę w dawce 25–50 mg na dobę i 160 chorych przyjmujących escitalopram w dawce 10–20 mg na dobę. Skuteczność agomelatyny i escitalopramu – mierzona za pomocą porównania zarówno odsetków reakcji, jak i odsetków remisji – była porównywalna (odsetek remisji 69,6% dla agomelatyny i 63,1% dla escitalopramu). Satysfakcja ze snu poprawiła się podczas leczenia w obu grupach. U pacjentów z większym nasileniem zaburzeń snu agomelatyna istotnie lepiej niż escitalopram wpływała na jakość snu i poczucie rześkości po przebudzeniu. Zblednięcie emocjonalne występowało znacznie rzadziej w grupie leczonych agomelatyną. Ocena profilu tolerancji wykazała, że agomelatyna jest lepiej tolerowana niż escitalopram.

Kolejna praca to analiza *post-hoc* wyników zebranych podczas badań pierwotnie publikowanych w latach 2007 i 2010; ponieważ były to badania kontrolowane z podwójnie ślepej próbą, włączyliśmy tę publikację do grupy prac kontrolowanych (Kasper i Hajak, 2013). Autorzy analizy wybrali dane dotyczące reakcji na leki w grupie pacjentów, którzy

przed rozpoczęciem wspomnianych badań przyjmowali już inny lek przeciwdepresyjny – jak oceniają Kasper i Hajak, były to osoby z depresją potencjalnie trudniejszą do leczenia niż w przypadku osób wcześniej nieleczonych. Trzeba zauważyć, że jest to twierdzenie dość arbitralne, wybranych chorych nie można bez wątpliwości uznać za lekoopornych czy trudnych do leczenia. W każdym razie autorzy analizy stwierdzili, iż w badanej grupie agomelatyna okazała się istotnie skuteczniejsza od placebo i nieco lepsza od sertraliny, choć w tym drugim przypadku różnica nie była istotna statystycznie.

Następne badanie, autorstwa Montgomery'ego i wsp. (2014), to 12-tygodniowa porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa wortioksetyny i agomelatyny. W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy wcześniej nie zareagowali na terapię jednym lekiem z grupy SSRI lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) – nie spełniali więc kryteriów lekooporności, ale czasem mówi się, że to chorzy „trudni do leczenia”. Pierwotnym miernikiem skuteczności była redukcja liczby punktów w Skali Depresji Montgomery'ego–Åsberg (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS). Autorzy stwierdzili, iż wortioksetyna jest pod tym względem lekiem znacznie skuteczniejszym niż agomelatyna. Uzyskana różnica (2,2 punktu) jest jednak najprawdopodobniej istotna wyłącznie statystycznie, a nie klinicznie. Odsetek przerwań kuracji był wyższy dla agomelatyny niż dla wortioksetyny (9,5% i 5,9%). Leczeni wortioksetyną najczęściej skarżyli się na nudności, agomelatyną – na bóle głowy.

Shu i wsp. (2014) porównywali skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny i fluoksetyny w ambulatoryjnej terapii chorych z dużą depresją. W badaniu wykorzystano randomizację i metodę podwójnie ślepej próby, do obu grup zakwalifikowano po 314 osób. Pierwotnym miernikiem skuteczności było zmniejszenie liczby punktów w HAM-D17. W obu grupach stwierdzono zbliżoną i niewątpliwie bardzo znaczącą klinicznie redukcję liczby punktów (około 15), a także porównywalną poprawę jakości snu i zmniejszenie nasilenia lęku. Potwierdzono dobrą tolerancję obu badanych leków. Zdaniem autorów fluoksetyna i agomelatyna są lekami o podobnej skuteczności klinicznej i podobnie korzystnym profilu tolerancji.

W badaniu Kennedy'ego i wsp. (2014) oceniano skuteczność trzech dawek agomelatyny (10, 25 mg w dawce sztywnej i 25–50 mg w dawce elastycznie regulowanej) w porównaniu z placebo. Głównym celem było ustalenie granicy skutecznej dawki leku. W badaniu wzięło udział 549 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji. Po 6 tygodniach wszystkie dawki agomelatyny okazały się istotnie skuteczniejsze niż placebo. W przypadku dawki 10 mg na dobę można powątpiewać, czy różnica 2,46 punktu w HAM-D17 jest istotna klinicznie, jednak zarówno w przypadku dawki 25 mg (4,71 punktu), jak i elastycznej dawki 25–50 mg (4,92 punktu) różnica była istotna też z klinicznego punktu widzenia. Także ocena odsetków reakcji na leczenie wskazywała

na znamiennej różnicę między lekiem a placebo. Różnica ta była zależna od dawki – najmniejsza przy 10 mg na dobę. W podgrupie pacjentów z ciężką depresją (wstępny wynik w HAM-D17 co najmniej 25 punktów) stwierdzono istotnie większą skuteczność obu wyższych dawek agomelatyny w porównaniu z placebo. Częstość zdarzeń niepożądanych okazała się większa w grupie osób leczonych agomelatyną i również zależna od dawki: 10 mg – 24%, 25 mg – 27,5%, 25–50 mg – 35,3% (placebo – 18,4%). Zdaniem autorów wyniki badania wskazują, że: wszystkie stosowane dawki agomelatyny są skuteczniejsze od placebo; skuteczność zależy od dawki leku; wstępną dawką, od której powinno się zaczynać kurację agomelatyną, jest 25 mg na dobę.

Ta sama grupa autorów oceniła skuteczność trzech dawek agomelatyny (10, 25, 25–50 mg) stosowanej przez znacznie dłuższy czas – 6 miesięcy – w porównaniu z placebo (Kennedy *et al.*, 2016). W badaniu wzięło udział odpowiednio 100, 111 i 115 chorych otrzymujących różne dawki agomelatyny oraz 85 pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich grupach przyjmujących aktywną substancję odnotowano istotną redukcję liczby punktów w HAM-D17: przy dawce 10 mg na dobę o 4,51 punktu, przy dawce 25 mg – o 7,74 punktu, a przy dawce 25–50 mg – o 7,72 punktu. Stwierdzona istotność ma charakter nie tylko statystyczny, ale również kliniczny w przypadku wszystkich ocenianych dawek leku. W grupie osób otrzymujących aktywną substancję obserwowano też (w każdej z podgrup) znamiennej różnicę pod względem odsetków reakcji na lek i odsetków remisji w porównaniu z placebo. Odnotowano ponadto istotną poprawę w zakresie funkcjonowania społecznego i zawodowego w grupie osób leczonych agomelatyną. Agomelatyna była lekiem dobrze tolerowanym, nie występowały nieoczekiwane działania niepożądane.

Komaram i wsp. (2015) porównywali skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny i escitalopramu w grupie pacjentów z dużą depresją. W tekście doniesienia nie zamieszczono informacji o korzystaniu z metody podwójnie ślepej próby, przydział pacjentów do grup był losowy. W badaniu uczestniczyły 52 osoby przyjmujące agomelatynę i 54 leczone escitalopramem. Odsetek reakcji (mierzonej jako co najmniej 50-procentowa redukcja liczby punktów w HAM-D17) wyniósł po 8 tygodniach kuracji 65,38% w grupie leczonych agomelatyną i 57,4% w grupie przyjmujących escitalopram. Oba leki miały korzystny profil tolerancji. Zdaniem autorów agomelatyna i escitalopram są lekami o porównywalnej skuteczności.

Badanie Udrisioiu i wsp. (2016) także dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny i escitalopramu. Badanie było randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. Pierwszoplanowy miernik stanowiła skala Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), a konkretniej – wynik w 13. itemie tej skali. Wspomniany item ocenia zainteresowanie kontaktami z innymi ludźmi i podejmowaniem aktywności. Autorzy stwierdzili stałą poprawę w tym zakresie podczas całego badania (12 tygodni),

nie odnotowali natomiast istotnej różnicy między porównywanymi lekami. W obu grupach obserwowano wyraźny spadek liczby punktów w HAM-D17, bez istotnej różnicy między agomelatyną a escitalopramem. Oba leki były dobrze tolerowane; w grupie pacjentów leczonych agomelatyną najczęstszym objawem niepożądanym były bóle głowy, a w grupie przyjmujących escitalopram – nudności.

## ZAGADNIENIA SZCZEGÓLNE

W ostatnim okresie opublikowano też kilka badań dotyczących zwykle nieocenianych aspektów wpływu leków przeciwdepresyjnych – mowa tu o motywacji, umiejętności cieszenia się czy anhedonii. Badania nie były kontrolowane, oceniano dynamikę zmian podczas kuracji agomelatyną.

Gorwood i wsp. (2015b) zadali sobie pytanie, czy pojawiające się na początku leczenia zmiany w zakresie motywacji mogą stanowić czynnik predykcyjny późniejszej reakcji przeciwdepresyjnej. W badaniu wzięło udział 1565 chorych na depresję leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Do oceny stanu psychicznego wykorzystywano Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Multidimensional Assessment of Thymic States (MATHyS) i Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego (Clinical Global Impression, CGI). Autorzy stwierdzili, że poprawa w zakresie czynnika określanego jako „motywacja” obserwowana po 2 tygodniach leczenia agomelatyną w największym stopniu koreluje z reakcją na lek obserwowaną po 6 tygodniach kuracji.

W innym badaniu Gorwood i wsp. (2015a) oceniali poprawę zdolności do cieszenia się (*increase in joy*) u pacjentów leczonych agomelatyną. Autorzy nie określają badanej przez siebie cechy jako „anhedonia”, w ogóle nie odwołują się do tej koncepcji. W badaniu wykorzystano wspomnianą już skalę MATHyS, która pozwala na ocenę częstości występowania różnych stanów emocjonalnych, w tym smutku i radości (cieszenia się). W badaniu uczestniczyło 2049 chorych na depresję leczonych agomelatyną w warunkach ambulatoryjnych. Kuracja trwała 6 tygodni. Na początku badania poziom zdolności do cieszenia się był znacznie słabszym wskaźnikiem nasilenia depresji niż poziom smutku, ale już po 2 tygodniach to właśnie poziom zdolności do cieszenia się stanowił istotny czynnik predykcyjny i pozwalał na przewidywanie wyniku 6-tygodniowej kuracji. Innymi słowy, poprawa w zakresie emocji pozytywnych okazała się ważniejsza od redukcji nasilenia emocji negatywnych. Ponieważ osoby biorące udział w badaniu nie przyjmowały innych leków przeciwdepresyjnych niż agomelatyna, nie wiadomo, czy uzyskane wnioski można uogólniać na wszystkich pacjentów z depresją.

Dwie kolejne prace dotyczą anhedonii. Zgodnie z klasyczną definicją (Korzeniowski i Pużyński, 1986) anhedonia to „utrata zdolności odczuwania przyjemności, satysfakcji, które towarzyszą czynnościom lub przeżyciom

dostarczającym zazwyczaj tych uczuć”. Nie jest do końca jasne, czy anhedonia rzeczywiście ma charakter konsumpcyjny, a więc czy pacjenci nie doznają przyjemności w sensie sensorycznym, czy też doznając jej, nie poszukują dalszych bodźców tego rodzaju (wówczas należałoby raczej mówić o abulii). Nie zmienia to jednak faktu, że anhedonia ma niewątpliwie duże znaczenie w patogenezie depresji.

Gargoloff i wsp. (2016) oceniali skuteczność agomelatyny w terapii anhedonii u pacjentów z depresją leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Badanie miało charakter otwarty, nie porównywano działania agomelatyny z działaniem jakiegokolwiek innego leku przeciwdepresyjnego. W badaniu uczestniczyło 143 chorych przyjmujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę; po 2 tygodniach możliwe było zwiększenie dawki do 50 mg. Już po tygodniu kuracji stwierdzono istotną redukcję liczby punktów w Skali Przyjemności Snaitha–Hamiltona (Snaith–Hamilton Pleasure Scale), stosowanej do oceny nasilenia anhedonii. Poprawa postępowała po 4 i 8 tygodniach. Obserwowano także istotne zmniejszenie liczby punktów w Skali Łęku Uogólnionego (Generalized Anxiety Disorder), zauważalne już po 2 tygodniach leczenia. Zdaniem autorów agomelatyna jest lekiem skutecznym w terapii anhedonii i lęku u chorych na depresję.

Vinckier i wsp. (2017) oceniali wpływ anhedonii na funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów z depresją. W badaniu wzięło udział 1570 chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych przez lekarzy pierwszego kontaktu. Osoby te otrzymywały agomelatynę, w artykule nie znaleźliśmy jednak informacji o stosowanej dawce. Do oceny stanu pacjentów wykorzystywano szereg skal, w tym Questionnaire de fonctionnement social (QFS) (badanie prowadzono we Francji). Autorzy stwierdzili, że poprawa w zakresie anhedonii (zmniejszenie anhedonii) jest najsilniejszym czynnikiem pozwalającym na przewidywanie poprawy funkcjonowania psychospołecznego. Szczegółowa analiza pozwoliła na ustalenie, że u osób, u których mimo znacznej poprawy w zakresie innych objawów depresji utrzymywały się zaburzenia funkcjonowania społecznego, występował wyższy poziom anhedonii. W badanej grupie zaobserwowano podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej (AlAT) u 4,5% chorych i podwyższenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) u 5,8%. Wzrost poziomu transaminaz powyżej trzech razy w porównaniu z wartością prawidłową obserwowano u dwóch pacjentów w przypadku AlAT i u trzech w przypadku AspAT.

## PODSUMOWANIE

Jak wynika z zaprezentowanego w artykule przeglądu prac opublikowanych od 2013 roku, trudno jest obecnie jednoznacznie wypowiedzieć się na temat pozycji agomelatyny w terapii depresji. Autorzy jednej z metaanaliz (Koesters *et al.*, 2013) powątpiewają w skuteczność kliniczną agomelatyny i wskazują na wyraźne różnice między

wynikami badaniami, które zostały opublikowane, a wynikami tych, które nie doczekały się publikacji. Autorzy innych metaanaliz (Demyttenaere *et al.*, 2013; Khoo *et al.*, 2015) dochodzą do wniosków wręcz przeciwnych – że agomelatyna jest skuteczniejsza nie tylko od placebo, lecz także od części pozostałych leków przeciwdepresyjnych. Jedni (Koesters *et al.*, 2013) podkreślają potencjalną hepatotoksyczność agomelatyny, drudzy zwracają uwagę na bardzo dobrą tolerancję leku i rzadkie występowanie nieistotnych klinicznie wahań poziomu transaminaz wątrobowych (Demyttenaere *et al.*, 2013; Khoo *et al.*, 2015; Vinckier *et al.*, 2017). Być może jakieś znaczenie ma fakt, iż metaanaliza najkorzystniejsza dla agomelatyny (Khoo *et al.*, 2015) została opublikowana później od metaanalizy niekorzystnej (Koesters *et al.*, 2013), a zatem autorzy mieli dostęp do nowych danych na temat leku. Jednak proste porównanie nie jest możliwe ze względu na istotne różnice w metodologii.

Wyniki badań kontrolowanych opublikowanych w latach 2013–2016 poza jednym wyjątkiem (Montgomery *et al.*, 2014) potwierdzają, że skuteczność agomelatyny jest porównywalna do skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych (z grupy SSRI). Ponieważ były to badania kontrolowane, wykorzystujące metodę podwójnie ślepej próby, ich wyniki stanowią istotny argument na rzecz skuteczności agomelatyny. W jednym z badań (Corruble *et al.*, 2013) wykazano także przewagę agomelatyny nad escitalopramem pod względem wpływu na jakość snu i subiektywnie odczuwalne zubożenie emocjonalne.

Jeśli chodzi o badania dotyczące wpływu agomelatyny na zdolność do cieszenia się czy anhedonię (Gargoloff *et al.*, 2016; Gorwood *et al.*, 2015a, 2015b), trudno się na temat jednoznacznie wypowiedzieć. Niewątpliwie wykazano korzystny wpływ agomelatyny, jednak nie były to badania kontrolowane i agomelatyna nie była porównywana z innym lekiem przeciwdepresyjnym, nie da się więc wykluczyć, że również inne leki mogłyby taki wpływ wywierać. Wydaje się, że te zagadnienia wymagają dalszych badań z zastosowaniem innej metodologii.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

## Piśmiennictwo

- Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C et al.; agomelatine study group: Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 2219–2234.
- Demyttenaere K, Corruble E, Hale A et al.: A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr* 2013; 18: 163–170.
- Gahr M: Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of benefits and risks. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 387–398.
- Gargoloff PD, Corral R, Herbst L et al.: Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31: 412–418.
- Gorwood P, Demyttenare K, Vaiva G et al.: An increase in joy after two weeks is more specific of later antidepressant response than a decrease in sadness. *J Affect Disord* 2015a; 185: 97–103.
- Gorwood P, Vaiva G, Corruble E et al.: The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015b; 11: 2875–2882.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D et al.: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12). CD008851.
- Kasper S, Hajak G: The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 814–821.
- Kennedy SH, Eisfeld BS: Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 423–428.
- Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C et al.: Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropharmacol* 2016; 26: 378–389.
- Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N et al.; Agomelatine Study Group: A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 553–563.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M et al.: Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695–712.
- Koesters M, Guaiana G, Cipriani A et al.: Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 179–187.
- Komaram RB, Nukala S, Palla J et al.: A comparative study of efficacy and safety of agomelatine and escitalopram in major depressive disorder. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: VC05–VC08.
- Korzeniowski L, Pużyński S (eds.): *Encyklopedyczny słownik psychiatrii*. 3<sup>rd</sup> ed., PZWL, Warszawa 1986.
- Laux G, Barthel B, Hajak G et al.: Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice. *Adv Ther* 2017; 34: 895–914.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH et al.: A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 470–482.
- Plesničar BK: Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 603–612.
- Shu L, Sulaiman AH, Huang YS et al.: Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25–50 mg or fluoxetine 20–40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatr* 2014; 8: 26–32.
- Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P et al.: Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) and escitalopram (10–20 mg/day) in outpatients with Major Depressive Disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study. *J Affect Disord* 2016; 199: 6–12.
- Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S: Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry* 2017; 44: 1–8.