

# Új célpontok a depresszió hatékony kezelésében: a napszaki ritmustól az örömtelenségig

Prof. dr. Bánki M. Csaba

*A mai antidepresszívumok többsége a centrális monoamin-neurotranszmisszió facilitálásával hat. A rokon hatásmechanizmus az egyre újabb szerek hatásossága és jobb tolerálhatósága mellett hasonló korlátokkal jár – a hatáskezdet késlekedésétől egyes zavaró mellékhatásokon át néhány tünet (mint az örömtelenség) lassú és gyakran csak részleges javulásáig. A kutatás során a cirkadián ritmusok depresszióban jellemző zavarai adták az ösztönzést az első gyökere-sen más hatásmechanizmusú „ritmusterápiás antidepresszívum”, az agomelatin kifejlesztéséhez.*

Az agomelatin összehasonlító vizsgálatokban az élvonalbeli SSRI/SNRI szerekkel külön-külön legalább egyenértékűnek, az adatok együttes elemzésében azoknál szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult. Tolerálhatósága minden esetben felülmúlta a referenciaszereket. Sajátos farmakológiai tulajdonságaiból egyedi klinikai hatásspektrum követhet: a cirkadián ritmusok (alvás-ébrenlét, aktivitás, nappali közérzet stb.) gyors és szembeötlő javulása, a szerotonerg szerek mellett nemritkán tapasztalható emocionális tompulás, szexuális diszfunkció és súlynövekedés elmaradása, ugyanakkor az örömtelenség (anhedonia) korai és kifejezett enyhülése. **Az agomelatin enyhe és súlyos depresszióban egyaránt hatásos, antidepresszív és szorongásoldó hatásai bármilyen típusú depresszióban érvényesülnek és nem függenek a kezdeti alvászavar súlyosságától.** A kontrollált vizsgálatok bizonyítékaiból kiinduló figyelmes terápiás tapasztalat szaporodása mindezeket az előnyöket a gyakorlatban is egyre inkább megerősíti.

A legtöbb mai antidepresszívum lényegében hasonló módon, az agyi monoamin-neurotranszmisszió facilitálásával hat. A véletlenül felfedezett első antidepresszívumok hatásmechanizmusából született monoamin-teóriák alapján a kutatás évtizedeken keresztül csakis egyre újabb és egyre szelektívebb, de minden esetben a szinaptikus monoamin-koncentrációkat növelő – elsősorban a preszinaptikus visszavételt gátló – molekulákat keresett. Bár ez a törekvés sok tekintetben sikeresnek bizonyult, a szelektív szerek (SSRI, SNRI stb.) a hatásosság megőrzésével együtt sokkal biztonságosabbak és sokkal jobban tolerálhatóak, de a rokon hatásmechanizmus többé-kevésbé hasonló korlátokkal jár. Az újabb szerek hatásának megjelenésére is heteket kell várni, és ezalatt a legtöbb beteg javulás helyett inkább csak mellékhatásokat, olykor átmeneti rosszabbodást tapasztal; csupán a betegek harmada-fele jut tartós és *teljes* remisszióba,

a többiek csak részlegesen javulnak, **egy-egy tüneteik makacsul megmaradnak; a klinikai tünetek csökkenése és a betegek saját „gyógyultság-érzése” között jelentős különbség lehet, amit sokan az örömképesség visszanyerésének késlekedésére, a kezelés mellett inkább csökkenő érzelmi reakciókészségre vezetnek vissza; a kezelés elhagyását gyakran még évek múlva is visszaesés követi, a hirtelen elhagyás kellemetlen „diszkontinuációs” tünetekkel járhat, a hosszú távú kezelést pedig esetenként az életminőséget zavaró mellékhatások (súlygyarapodás, szexuális diszfunkció stb.) nehezíthetik.**

**Az újabb kutatások eközben egyre nyilvánvalóbbá tették, hogy a depresszió patomechanizmusa sokkal összetettebb, és semmiképpen nem vezethető vissza pusztán centrális monoamin-deficitre (Racagni és mtsai, 2011).** A szinaptikus monoamin-koncentráció növelése tehát az antidepresszív gyógyszerek hatásmechanizmusának csupán egyik lehetősége, de semmiképpen nem egyedüli és nem is feltétlenül szükséges eleme.

**A depressziók a 24 órás (napszaki, cirkadián) ritmusok genetikailag szabályozott és összehangolt rendszerében gyakorlatilag mindig kimutatható zavaraival járnak. Ezek korántsem korlátozódnak kizárólag az alvás zavaraira vagy az éjszakai melatonin-szekréció eltéréseire, hanem az életlani ritmusok sokaságát érintik, amit sokszor a depressziós tünetek cirkadián fluktuációja is jelez.** A napszaki ritmus felborulása, eltolódása vagy deszinkronizációja sokféle klinikai tünetet, köztük depressziószerű jelenségeket idéz elő, a ritmusok korrekciója pedig ellenkező hatású. Ez a régóta ismert tény szolgált elméleti kiindulópontul a kettős melatonerg-szerotonerg hatásmechanizmusú agomelatin, az első „ritmusterápiás antidepresszívum” kifejlesztéséhez. Az agomelatin közvetlenül nem növeli sem a szerotonin, sem a noradrenalin (sem a dopamin) szinaptikus koncentrációját; ez magyarázza a szokásos szerotonerg, illetve nor-

adrenerg mellékhatások elmaradását már a kezelés kezdetén is. Másfelől éppen ez az eltérő hatásmechanizmus teszi érthetővé, hogy az agomelatin-kezelés szubjektív tapasztalata orvos és beteg számára egyaránt lényegesen különbözhet a más antidepresszívumokkal szerzett korábbi, „tipikus” élményektől. Mivel az agomelatin kémiaiilag a melatonin származéka, és elsődleges hatása a napszaki ritmusok helyreállítása (reszinkronizációja), emiatt sokszor csak a prominens alvászavarral küszködő depressziós betegek esetében gondolják igazán hatásosnak; máskor a megszokott mellékhatások hiánya kelti egyfajta „lágyabb” antidepresszívum látszatát, és emiatt a szert csak enyhébb depressziókban ajánlják. Egyik feltevés sem helytálló. A mindennapi terápiás gyakorlat szubjektív benyomásai fontosak, de csak a kontrollált vizsgálatok ellenőrzött adatainak tükrében, azokkal együtt értékelhetők helyesen.

## Az agomelatin antidepresszív hatásossága

Az agomelatin magától értetődően szignifikánsan hatásosabb, mint a placebo (Kennedy és mtsa, 2006; Olié és mtsa, 2007), enélkül eleve nem kerülhetett volna forgalomba. Ami ennél fontosabb: a skálapontok csökkenésével mért hatásosság a depresszió súlyosságával növekszik (Montgomery és mtsa, 2007). Ez más szavakkal azt jelenti, hogy az agomelatin enyhébb és súlyosabb depresszióban egyaránt hatásos, a betegek mindkét esetben hasonló arányban reagálnak rá, de a súlyos depressziók magasabb kezdeti pontszámai értelemszerűen többet csökkennek. Igazából ugyanez a helyzet több más antidepresszívum esetében is; a valóságos adatok tükrében teljességgel alaptalan és téves az a néhány felületes tanulmányból levont híresztelés, hogy az antidepresszívumok csak a legsúlyosabb depressziókban volnának hatásosak (Gibbons és mtsai, 2012).

A klinikus számára azonban nem a placebo, hanem a forgalomban lévő többi antidepresszív szer a releváns összehasonlítási alap, és az agomelatin ezen a téren igen figyelemreméltó eredményeket mutat fel. Hathetes kettős vak kezelés során napi 25–50 mg agomelatin legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint az egyik legmegbízhatóbbnak tartott kettős hatású (SNRI) szer, a venlafaxin napi 75–150 mg dózisa (ami kétségtelenül nem túl magas, de sok országban tipikusnak mondható). Az agomelatin-kezelésre jól reagáló, illetve remisszióba jutott betegek aránya hasonló skálapontszám-csökkenés mellett *kissé még felül is múlt* a venlafaxinnal kezelt csoportokét. Figyelemre méltó, hogy a kezelés első hetében, amikor a venlafaxin hatása még

csak a betegek 9%-ában mutatkozott, az agomelatinét már több mint kétszer annyi beteg érzékelte (19%); ez a különbség szignifikáns és terápiás szempontból rendkívül kedvező. Ehhez hozzájárulhatott az agomelatin markáns és gyors hatása az alvásra, amely az első héttől a kezelés végéig szignifikánsan felülmúlta a venlafaxin hasonló hatásait. Az alvás javulását agomelatin mellett nem kísérte nappali álmoság, hanem épp ellenkezőleg: a betegek már az első héten a nappali frissesség és a jó közérzet erősödését jelezték, sokkal kifejezettebb mértékben, mint venlafaxin adásakor (Lemoine és mtsai, 2007).

A sertralin széles körben használt, és az ismert metaanalízisek szerint is megbízhatóan sikeres szelektív szerotonerg (SSRI) szer. Mégis egy 6 hónapig tartó közvetlen összehasonlító vizsgálat meggyőző mintanagyságú betegcsoportjában (n=154, illetve 159) az agomelatin a sertralinnal szignifikánsan gyorsabbnak és hatásosabbnak mutatkozott (Kasper és mtsai, 2010). A kezelés második hetében a sertralin optimális (50–100 mg/nap) dózisára a betegek 10,9%-a reagált jól, míg ugyanekkor az agomelatin 25–50 mg/nap adagjára szignifikánsan, közel kétszer több beteg (20%). A különbség a kezelés végéig fennmaradt (agomelatin: 70%, sertralin: 61,5%). A vizsgálat során alkalmazott aktigráfias követés egyértelműen igazolta az agomelatin kedvezőbb hatását a cirkadián ritmusra (pihentetőbb alvás, ugyanakkor fokozott nappali aktivitás). Az agomelatin szorongásoldó hatása is felülmúlta a sertralint. Ami különösen fontos: kiderült, hogy az agomelatin kedvezőbb antidepresszív és szorongásoldó hatása nem magyarázható meg pusztán az alvás nagyobb mértékű javulásával, ugyanis a különbség az alvási pontszámok figyelmen kívül hagyása esetén ugyanúgy szignifikáns marad (Kasper és mtsai, 2010).

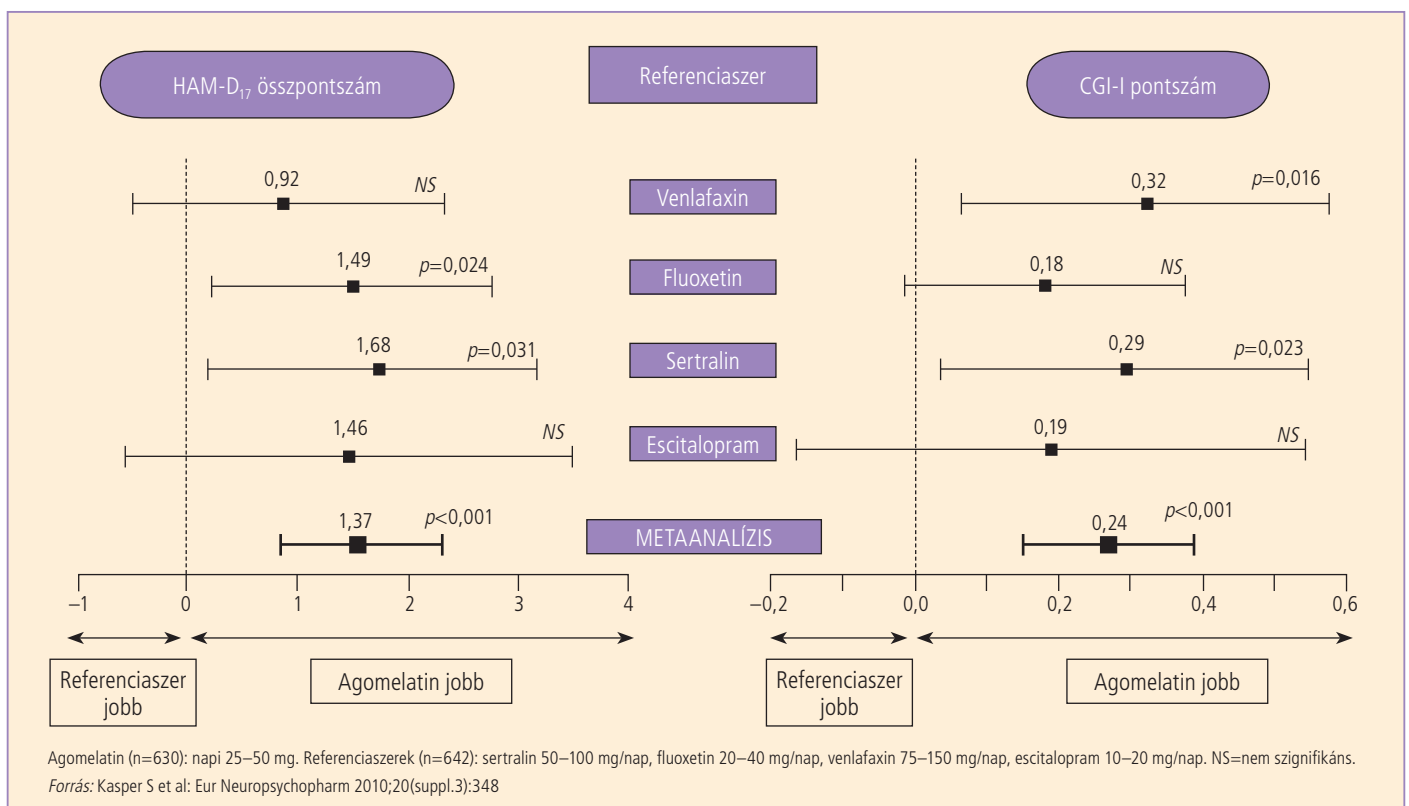
Az agomelatin az SSRI szerek „arany standardjával”, a fluoxetinnel öt ország 41 centrumában hasonlították össze a szokottnál is szigorúbb feltételek között. A vizsgálatban összesen 515 beteg vett részt, akiket 8 hétig kezeltek 25–50 mg agomelattinnal (n=252) vagy 20–40 mg fluoxetinnel (n=263). Érdemes megjegyezni, hogy míg a többi összehasonlító vizsgálatban az antidepresszív hatásosságot csak más mutatók (alvási paraméterek, aktigráfia stb.) mellett, mintegy másodlagos eredményként regisztrálták, itt egyértelműen ez volt a kutatás fő célja. A nyolcadik kezelési hét végén az agomelatin szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, a javulás átlagos mértékében 1,5 HAMD ponttal múlt felül a fluoxetin eredményességét. Az agomelatin szedő betegek 71,7%-a reagált jól (legalább 50% HAMD pontcsökkenéssel), szemben a fluoxetint szedők 63,8%-ával; a különb-

ség a statisztikai szignifikancia határát közelítette ( $p=0,06$ ). A remisszióba jutott betegek arányában ugyanilyen irányú, de kisebb volt a különbség (agomelatin: 32%, fluoxetin: 28,4%), ami következhetett a nagyon szigorú (HAMD  $\leq 6$ ) kritériumból is. A CGI skála pontértékei ugyanúgy az agomelatin terápiás fölényét mutatták, hasonló statisztikai bizonyossággal. A HAMD skála három alvási tételéből képzett alvásindex az agomelatin-csoportban szignifikánsan többet (1,8 pontnyit) javult, míg a fluoxetin-csoportban (1,4 pont,  $p<0,02$ ); ennél fontosabb megfigyelés volt azonban, hogy a három alvási tétel *kihagyásával* számított HAMD összpontszám-javulás különbsége szintén igazolta az agomelatin szignifikáns előnyét ( $p=0,055$ ). Ez bizonyítja ugyanis, hogy az agomelatin terápiás előnye nem csupán az alvást javító hatásból adódik, hanem az antidepresszív hatásosság teljes tüneti spektrumában érvényesül.

A nagy, átfogó metaanalízisek szerint jelenleg az escitalopram az egyik leghatásosabb és legjobban tolerálható antidepresszív szer. Ezért végeztek egy további multicentrikus vizsgálatot az agomelatin és az escitalopram hatásainak közvetlen összehasonlítására. A hathetes akut, majd a rákövetkező 18 hetes fenntartó kezelés során a napi 25–50 mg agomelattinnal kezelt csoportban ( $n=71$ ) nagyszámú poli-

szomnográfiaival regisztrált alvási jellemző mutatott szignifikánsan kedvezőbb képet, a klinikai antidepresszív hatásosság pedig egyenértékűnek mutatkozott napi 10–20 mg escitalopram ( $n=67$ ) hatásával (Quera-Salva és mtsai, 2011). Mind az átlagos HAMD pontszám csökkenése (14,6 versus 13,3 pont), mind a javulási arány (65% versus 59%), mind a hatodik hónap végén talált remissziós arány (48% versus 42%) nagyon hasonlóan bizonyult, a HAMD pontszámok pedig statisztikailag igazolták az agomelatin „non-inferioritását” (az előre meghatározott  $\pm 1,5$  HAMD pontsávon belüli egyenértékűségét).

A sok tekintetben hasonló felépítésű összehasonlító vizsgálatok eredményeit egy közelmúltbeli metaanalízis összegezte (Kasper és mtsai, 2010). Ez az elemzés együttvéve 630 agomelattinnal, illetve 642 SSRI/SNRI szerrel kezelt beteg adatait foglalta magába. **Az agomelatin egyik szerrel szemben sem maradt alul; az egyes vizsgálatokban felülmúlta a sertralint vagy a fluoxetin hatását, máshol pedig egyenértékűnek bizonyult a venlafaxinnal és az escitalopprammal. Összességében az adatok az agomelatin átlagosan 1,37 HAMD pontnyi, statisztikailag erősen szignifikáns ( $p<0,001$ ) hatáselőnyét igazolták az SSRI/SNRI kezelésekkkel szemben (1. ábra).** Ugyanezt támasztotta alá az összevont adatbázis hat-



1. ábra. Az agomelatin terápiás hatásossága kontrollált összehasonlító klinikai vizsgálatokban

nyolc hetes javulási arányainak egybevetése (agomelatin: 71,8%, egyéb szerek: 64,5%,  $p=0,005$ ). A metaelemzés külön megvizsgálta az induláskor súlyos (HAMD  $\geq 25$ ) depressziós beteg alcsoportjait is, amelyekben csaknem azonos javulási arányokat kaptak (71,5% versus 65,3%,  $p=0,027$ ).

**Figyelemre méltó, hogy az eredeti vizsgálatokban a betegek többsége az induláskor súlyosabb csoportba tartozott:** az agomelatin-csoportokból 499/630, az összehasonlító szerek csoportjaiból pedig 510/637 beteg kezdeti HAMD értéke volt 25 pont felett.

A rövid távú összehasonlító vizsgálatok tehát meggyőzően bizonyítják, hogy az agomelatin terápiás hatásossága ellenőrzött feltételek között semmiben nem marad el a ma legjobbnak, élvonalbelinek tartott SSRI/SNRI szereké mögött. Ellenkezőleg: antidepresszív hatása akár a skálapontszámok csökkenésével, akár a javulási vagy a remissziós arányokkal mérve azoknál – szerenként eltérő mértékben – kedvezőbb is lehet. Ez a megállapítás szigorúan a depressziós tünetcsoport egészére vonatkozik, figyelmen kívül hagyva az agomelatin ezen túlmenő sajátos előnyeit egyes tünetekre vagy tüneti dimenziókra (mint például az alvás minőségére, a nappali éberségre és aktivitásra, a poliszomnográfias eredményekre stb.).

A rövid távú hatásosság azonban nem elég: az elért hatás hosszú távú fenntartása és a relapszusok megelőzése minden antidepresszívum esetében ugyanolyan fontos kritérium. Az agomelatin ezen a téren is legalább egyenértékűnek mutatkozik a ma elsőrangúnak tekintett antidepresszív szerekkel.

Egy kontrollált követéses vizsgálatban az előzőleg agomelatin-kezeléssel remisszióba jutott betegek közül 165 változatlan adagban folytatta, 174 viszont placebóra cserélte az agomelatint. A hatodik hónap végéig a kezelt csoportból kevesen 22%, a placebo-csoportból 47% esett vissza ( $p<0,001$ ). A két csoport visszaesési aránya csak a hatodik-nyolcadik héttől kezdett szétválni, de onnan kezdve a különbség folyamatosan nőtt; ez azt jelzi, hogy a placebo-csoport relapszusait nem az agomelatin hirtelen megvonása váltotta ki, hanem azok a kezeletlen depresszió spontán alakulását tükrözték (Goodwin és mtsai, 2009).

## Az agomelatin tolerálhatósága

Mivel az agomelatin kizárólag a melatonin (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>) receptoraihoz és a szerotonin egyetlen receptorához (5HT<sub>2C</sub>) kötődik számottevő mértékben, ezért mellékhatásprofilja nagyon kedvező. Kontrollált klinikai vizsgálatokban az

agomelatin-kezelést nem kísérte több mellékhatás, mint a placebo szedését (Kennedy és mtsai, 2006). Szájszárazság, hányinger, szédülés, hasmenés stb. a betegek 3–14%-ában előfordult, de hasonló tüneteket a placebo-csoportokban még gyakrabban is észleltek. Az agomelatin szignifikánsan kevesebb mellékhatást okozott, mint akár a venlafaxin (Lemoine és mtsai, 2007), akár a sertralin (Kasper és mtsai, 2010), akár a – közismerten jól tolerálható – escitalopram (Quera-Salva és mtsai, 2011). Sem gasztrointesztinális, sem szedatív mellékhatását nem észlelték, és egyik vizsgálatban sem volt hatással az EKG-ra vagy a vitális paraméterekre. Az agomelattinnal kezelt csoportok kiesési aránya minden vizsgálatban nagyon alacsony (jellemzően 3–10%) volt, és mindig kisebb az SSRI/SNRI szerekkel kezelt csoportok máskülönben szintén kedvező arányainál. A szérumszint-átmeneti és tünetmentes emelkedése négy összehasonlító vizsgálat agomelattinnal kezelt 630 betegéből összesen 6 esetben fordult elő.

## Az agomelatin speciális hatásprofilja

### Az emocionális reakciókészség változása

Klinikai megfigyelések, esetbeszámolók és mindennapi terápiás tapasztalatok régóta jelzik, hogy az SSRI/SNRI típusú antidepresszívumokkal kezelt betegek egy részében érzelmi eltompultság, elhidegülés, nemtörődömség és érdeklenség alakulhat ki, ami a betegeket zavarja (Opbroek és mtsai, 2002). Bár ennek szisztematikus, kontrollált vizsgálata mindmáig várat magára, a jelenség maga kétségtelenül létezik, és neuropszichológiai alapjait kísérletes megfigyelések magyarázhatják.

A major depressziók egyik prominens neurokognitív jellemzője az emocionális torzítás: a betegek jóval fogékonyabban, fokozottan figyelnek, és hangsúlyosabban reagálnak a negatív érzelmekre (szomorúságot, félelmet, haragot) kiváltó ingerekre, mint a pozitív (boldogságot, derűt, humort tükröző) stimulusokra. Az antidepresszívumok *néhány nap alatt, sőt akár egyetlen adag bevétele után is (!)* csökkentik a negatív emocionális fogékonyság túlsúlyát a pozitív érzelmi stimulusok befogadási készségével szemben. Ez a hatás szerotonerg, noradrenerg, melatonerg szerek mellett egyaránt fellép és jól mérhető, tehát független az elsődleges receptor-kötődéstől (Harmer és mtsai, 2009). Mivel az emocionális torzítás csökkenése antidepresszívumok mellett megelőzi a tünetek javulását, az sem kizárt, hogy valójában – akár csak a kognitív terápia esetében – ez a gyógyszerek elsődleges neurokognitív hatása, a tüneti javulás pedig a meg-

változott emocionális reakciókészség másodlagos következménye. Talán épp ezért kell az utóbbira heteket várni...

Az emocionális reakciókészség vizsgálata során az is kiderült, hogy az SSRI/SNRI típusú szerek az egyértelműen negatív ingerek mellett az affektív stimulusok szélesebb skáláján is csökkenthetik az érzelmi fogékonyságot. A betegek nem csupán a félelmet vagy szomorúságot, hanem például a haragot vagy meglepetést tükröző arckifejezéseket is kevésbé ismerik fel, kevésbé reagálnak rájuk és kevésbé azonosulnak velük – ami pontosan megfelelhet a szubjektíve átélt érzelmi távolságnak, elhidegülésnek, eltompulásnak (Price és mtsai, 2009).

Az agomelatin hatása ebből a szempontból a gyökereken különbözik a monoaminvisszavétel-gátló szerekétől. Ugyanazokban az emocionális fogékonyságot vizsgáló tesztekben – arcfelismerésben, reakcióidőben stb. – sokkal szelektívebben hat az érzelmi feldolgozásra: kizárólag a szomorúság észlelési küszöbét növeli, de nem hat az öröm, a félelem, a harag, a meglepetés stb. érzékelésre (Harmer és mtsai, 2011). Ráadásul az emocionális torzítás ilyen szelektív csökkenése napi 25 mg agomelatin mellett maximális, ami az antidepresszív hatás optimumát jelzi. A fenyegető ingerekre való fogékonyságot, ami a szorongásoldó hatással függhet össze, napi 50 mg ugyanúgy mérsékli. Ebből következik, hogy agomelatin-kezelés mellett az átélt érzelmek intenzitásának csökkenése jóval kisebb mértékű lehet, mint SSRI/SNRI kezelés során.

A legújabb klinikai megfigyelések ezt egyértelműen megerősítik. Az escitaloprammal folytatott összehasonlító vizsgálat 66 angol anyanyelvű betege töltött ki egy érzelmi reakciókat vizsgáló kérdőívet; aszerint az escitaloprammal kezelték 53–60%-a, míg az agomelattinnal kezelteknek csupán 16–28%-a tapasztalt legalább egy emocionális elhidegülésre, eltompulásra utaló tünetet (Corruble és mtsai, 2011). A különbség statisztikailag szignifikáns és klinikailag is jelentős, az affektív eltompulás érzése ugyanis rontja a betegek életminőségét és gyakran vezet a kezelés idő előtti megszakításához (Price és mtsai, 2009).

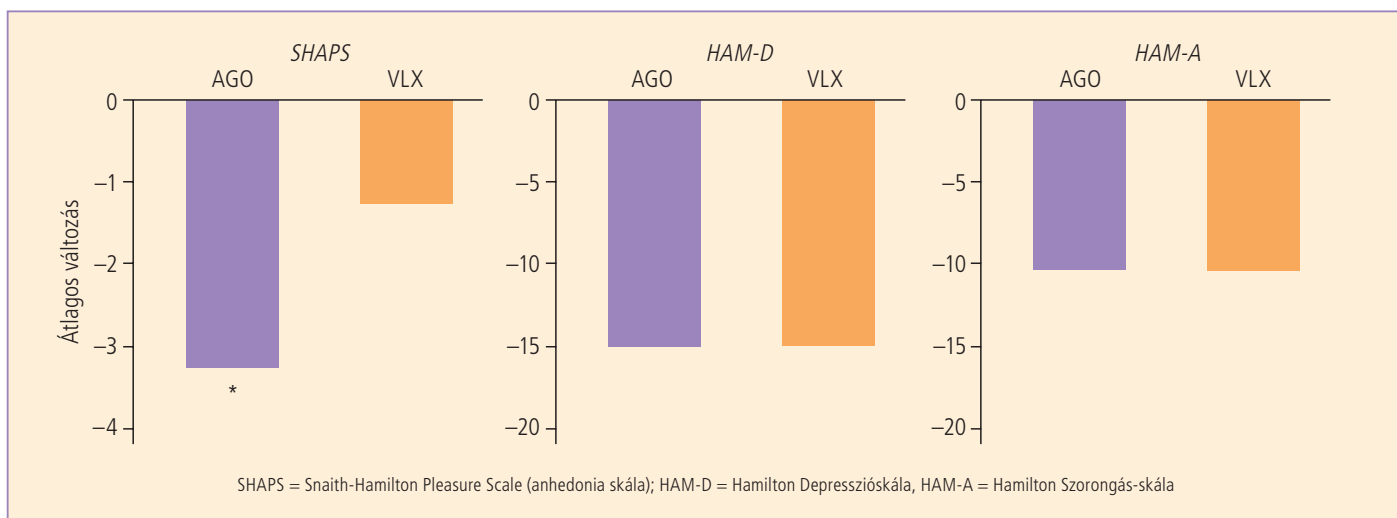
### Örömképtelenség (anhedonia)

Az anhedonia a depressziók egyik kardinális tünete, a terápiás gyakorlatban mégis gyakran kiszorul a figyelem középpontjából. Ennek egyik oka az lehet, hogy a szokásos pszichopatológiai skálákon viszonylag kisebb súllyal, gyakran egyetlen tétellel szerepel, és még annak a megfogalmazása sem mindig egyértelmű. A fogalomba az örömlémények átélési képességén kívül sokszor beleértik az érdeklődés

és a motiváció csökkenését, máskor a fáradékonyságot, az anergiát is. Létezik olyan megközelítés, amely az anhedoniát a jutalmazó ingerekre irányuló erőfeszítés képességével méri (Treadway és mtsai, 2009). Az anhedoniára irányuló figyelem viszonylagos visszaszorulásának másik – talán a fontosabb – oka az lehet, hogy a ma legszélesebb körben használt SSRI/SNRI antidepresszívumok ezen a téren nem igazán jeleskednek (Nutt és mtsai, 2007). Ezek mellett a pozitív érzésekre való fogékonyság, az örömképesség visszatérése sokszor csak nagyon lassan, négy-nyolc heti kezelés után kezdődik és gyakran még akkor is csak részleges (Boyer és mtsai, 2000). Az örömlémények visszatérését SSRI/SNRI kezelés mellett a betegek egy részében az érzelmi élet szubjektív halkulása és szintelenedése is nehezítheti, bár a két fogalom egymástól lényegesen különbözik.

Újabb vizsgálatok azt jelzik, hogy az anhedonia különösen szoros kapcsolatban áll a depressziós betegek cirkadián ritmuszavarával. Az endogén ritmusszabályozó („pacemaker”) aktivitás fázisát a spontán melatoninszekréció kezdete, illetve a test maghőmérsékletének minimuma jelzi, mindkettő jól mérhető. Major depresszióban ezek az alvás-ébredlét ritmusához képest jellemzően fáziskésést mutatnak, melynek mértéke a depresszió súlyosságával növekszik – de azon belül mind a HAMD skálán, mind az önértékelő Beck-Depresszióskálán elsősorban az anhedonia-tételek pontszámával korrelál, nem pedig az összpontszámokkal (Hasler és mtsai, 2010). Mivel az SSRI típusú szerek elsősorban nem a cirkadián ritmuszavarra hatnak, ez magyarázhatja, hogy az örömtelenséget csak közvetve, áttételesen, és csak hosszabb idő után képesek csökkenteni.

Az anhedonia súlyosságának klinikai becslésére már 1995-ben szerkesztettek egy skálát („SHAPS” = Snaith-Hamilton Pleasure Scale), de azt kedvező pszichometriai tulajdonságai ellenére is csak kevés vizsgálatban alkalmazták eddig (Nakonezny és mtsai, 2010). Egy előzetes randomizált, de nyílt klinikai vizsgálatban a szokásos depressziót (HAMD) és szorongást (HAMA) mérő skálák mellett ezt az eszközt alkalmazták az anhedonia javulásának megfigyelésére. A betegeket 8 hétig kezelték vagy napi 25–50 mg agomelattinnal, vagy napi 75–150 mg venlafaxinnal (n=30-30). Az eredmények lényegét a 2. ábra foglalja össze: míg a depresszió egészét és a szorongásos tüneteket a kétféle kezelés hasonló mértékben csökkentette, az anhedonia az agomelattinnal kezelt csoportban klinikailag és statisztikailag egyaránt szignifikánsan többet javult (Martinotti és mtsai, 2012). Sőt nem csak többet, hanem sokkal gyorsabban is: a SHAPS skála pontszáma az



2. ábra. Nyolchetes agomelatin- vagy venlafaxin-kezelés hatása az anhedoniára, a depressziós és a szorongásos tünetekre

agomelatin-csoportban már az első héten (!) majdnem háromszor annyit csökkent, mint venlafaxin mellett (2,5 pont versus 0,9 pont,  $p=0,05$ ).

### Szorongásoldó hatás

A kontrollált klinikai vizsgálatok többségében külön regisztrálták (HAMA) a depressziós betegek szorongásos tüneteinek alakulását is. Az adatok azt bizonyították, hogy az agomelatin statisztikailag szignifikáns és klinikailag is releváns szorongásoldó hatással rendelkezik, ami legalább egyenértékű a venlafaxin vagy a fluoxetin anxiolitikus tulajdonságával (Lemoine és mtsai, 2007; Hale és mtsai, 2010), továbbá felülmúlja a sertralinét (Kasper és mtsai, 2010). Ezeknek a megfigyeléseknek az ad különös hangsúlyt, hogy az SSRI szerek jól ismert szorongásoldó hatását közvetlenül a szerotonerg hatáskomponenssel szokás összefüggésbe hozni. Mivel az agomelatin egyáltalán nem befolyásolja a centrális szerotonin transzmissziót, ez a feltevés szintén revízióra szorulhat.

**Hat kontrollált klinikai vizsgálat adatainak metaanalízise egyértelműen igazolta, hogy a HAMD skála szorongásos tételeivel, illetve a HAMA skálával mérve az agomelatin szorongásoldó hatása major depresszióban nem csupán a placebo, hanem együttvéve az SSRI/SNRI szerek ezirányú hatását is felülmúlja (Stein és mtsai, 2010).** Súlyosabb kezdeti szorongás mellett az agomelatin anxiolitikus – és ezzel párhuzamosan antidepresszív – hatáselőnye még kifejezettebb.

Az agomelatin szorongásoldó hatása nemcsak depresszióban, hanem primer szorongásos zavarban (generalizált szorongás = GAD) is igazolódott. Egy randomizált, placeboval kontrollált vizsgálat során a GAD-ban szenvedő be-

tegek egyik csoportja ( $n=63$ ) napi 25–50 mg agomelatin, a másik csoport ( $n=58$ ) pedig placebót kapott. A 12 hetes kezelési periódus végén az agomelatin-csoport átlagos javulása szignifikánsan, 3,3 HAMA-ponttal felülmúlta a placebo csoportét (Stein és mtsai, 2008). Sem az agomelatin-csoportból kiesett betegek aránya, sem az észlelt mellékhatások száma vagy jellege nem különbözött a placebo csoportétól. (Nota bene: az agomelatin indikációja GAD-ra nem terjed ki).

### Testsúly, szexuális funkció, diszkontinuációs tünetek

A kontrollált vizsgálatok és az utóbbi évek klinikai tapasztalata egyhangzóan igazolja, hogy az agomelatin – több más első vonalbeli antidepresszívumtól eltérően – egyáltalán nem hajlamosít a testsúly növekedésére. A betegek testtömege a kiindulási BMI-től függetlenül mind a rövid (6–8 hetes), mind a hosszabb távú (több hónapos) kezelése során egyenletesen stabil marad (Llorca, 2010; Goodwin és mtsai, 2009).

A leggyakrabban használt SSRI/SNRI szerek egyik gyakori és súlyosan zavaró, életminőséget rontó mellékhatása a szexuális diszfunkció. Ez a valóságban jóval gyakoribb, mint amit az SSRI szerek forgalomba kerülésekor feltételeztek. Az agomelatin biztonsággal megkíméli a szexuális funkciókat: egy 12 hetes célzott vizsgálatban a venlafaxinnal kezelt betegek 20–22%-a, míg az agomelattal kezelt betegek csupán 3–4%-a panaszolt szexuális nehézséget. Fiatal és egészséges férfiak nyolcheti önkéntes paroxetin-szedés során 62%-ban, 25–50 mg/nap agomelatin mellett azonban csak 4–5%-ban észleltek ilyen zavart (összefoglaló: Llorca, 2010).

Egyes rövidebb felezési idejű SSRI szerek hirtelen elhagyása a betegek egy részében átmeneti, de kellemetlen diszkontinuációs tüneteket okozhat (amit egyesek időnként „megvonási tünetként”, valamiféle függőség jeleként értelmeznek). Az agomelatin hirtelen elhagyása azonban még múltó kellemetlenségekkel sem jár: ezt több klinikai vizsgálat lezárásakor utánkövetéssel ellenőrizték, valamint egy célzott összehasonlító vizsgálatban is igazolták. Míg a paroxetin-kezelés hirtelen megszakítását követő héten a betegek jelentős része tapasztalt ilyen tüneteket, az agomelatinnal végzett kezelés ugyanolyan hirtelen elhagyása után semmiféle tünetsszaporulat nem lépett fel (Montgomery és mtsai, 2004).

### Az agomelatin hatásmechanizmusával összefüggő sajátságok

Az agomelatin biológiai („kronoterápiás”) és klinikai hatásait egyaránt a melatonin-receptorok stimulációjának és a szerotonin 5HT<sub>2C</sub>-receptor specifikus gátlásának kombinációja, a kétféle receptorkötődés *szinergizmus*a magyarázza: külön-külön sem a specifikus melatonin-receptor-agonisták, sem a specifikus 5HT<sub>2C</sub>-antagonisták nem képesek reprodukálni. Ez a farmakológiai hatáskombináció jelenleg egyedülálló, és ez eredményezi az agomelatin minden más ma ismert antidepresszívumtól eltérő klinikai tulajdonságait (Racagni és mtsai, 2011).

Az agomelatin elsődleges hatása az endogén cirkadián ritmusok fázisainak reszinkronizációja. Ez nemcsak depressziós betegek körében, hanem egészséges önkéntesekben is kimutatható: esti bevételel követően előbbre hozza és szinkronizálja a melatonin-szekréció, a testhőmérséklet stb. napszaki ritmusát (Hickie és mtsai, 2011). Ami különösen szembeötlő és rendkívüli: **az agomelatin felezési ideje valójában alig 1,5–2,5 óra, mégis elég naponta egyszer (este) bevenni. Hatásának nem az a kulcsa, hogy 24 órán keresztül magas koncentrációban jelen legyen a szérumban és a receptorok környezetében, hanem hogy a napszaki ritmus éppen megfelelő óráiban a megfelelő receptorokra hatva ezt a reszinkronizációt a limbikus (és a frontális) kéregben elvégezze.** Miután ez megtörtént, maga a gyógyszermolekula a nap hátralévő részében – a cirkadián ritmusokat vezérlő endogén transzmitterekhez hasonlóan – akár el is tűnhet a vérből: a hatást ugyanis onnan kezdve maga a helyreállított cirkadián pacemaker tartja fenn (Racagni és mtsai, 2011). Részben ez a sajátosság magyarázhatja az agomelatin nagyon jó tolerálhatóságát, hiszen az antidepresszív gyógy-

szerek mellékhatásainak többségét azok különféle receptorhoz való tartós és erős kötődése idézi elő. Mellékhatásprofilja másfelől azért lehet ilyen kedvező, mert a kétféle célreceptorán kívül egyetlen más ismert receptorhoz sem kapcsolódik számottevő mértékben, és közvetlenül nincs semmiféle hatással a neurotranszmitterek szinaptikus visszavételére.

Az elsődlegesen kronobiológiai hatásból következik az agomelatin kifejezett, gyors és kedvező hatása az alvás-ébrenléti ciklusra – de ezt sokszor félreértik. Az alvás egyes paraméterei javulnak ugyan, de ennél sokkal fontosabb a ciklus másik felében, azaz *nappal* tapasztalt éberség, aktivitás, illetve jó közérzet gyors visszatérése (Lemoine és mtsai, 2007; Kasper és mtsai, 2010). Alapvetően másféle hatásról van szó, mint az ismert alvást elősegítő, „szedatív” antidepresszívumok esetében. Valójában a poliszomnográfias vizsgálatok sem elsősorban több, hosszabb vagy mélyebb alvást jeleztek (leszámítva a gyorsabb elalvást és a kevesebb éjszakai felébredést), hanem sokkal inkább az alvás érintetlenül megőrzött, fiziológiás struktúráját – szemben az SSRI/SNRI szerek hatására észlelt kedvezőtlen változásokkal (Quera-Salva és mtsai, 2011). **Az agomelatinnak igazából nincs szedatív hatása, ugyanakkor az alvás-ébrenléti ritmust minden depressziós betegben, nem csak a prominens alvászavartól szenvedőkben, korrigálja. Nem alvásjavító szer tehát, hanem a szó igazi értelmében „ritmusterápiás antidepresszívum”.** Kissé belegondolva ez áll közelebb az egészséges élettani szabályozáshoz: hiszen az alvás nem biológiai öncél, hanem eszköz a nappali aktivitás, az egészség, a funkcióképesség és a jó közérzet fenntartásához.

Az agomelatin nincs hatással a centrális szerotonerg transzmisszióra, de az 5HT<sub>2C</sub>-receptorokon át közvetve növeli a frontális kéregben a dopamin és a noradrenalin felszabadulását. Ez egyértelműen hozzájárulhat az antidepresszív hatáshoz, azon belül különösen az anhedonia gyors csökkenéséhez; az anhedoniát ugyanis a noradrenerg – vagy még inkább a dopaminerg – hatóanyagok hatásosabban képesek enyhíteni, mint a szelektív szerotonerg szerek (Nutt és mtsai, 2007). Ráadásul **az anhedonia major depresszióban sokkal szorosabban korrelál a cirkadián fáziseltolódás mértékével, mint maga a hangulatzavar egésze; ez is magyarázhatja a napszaki ritmust elsődlegesen, közvetlenül korrigáló agomelatin különösen kedvező és gyors – klinikai vizsgálatokban igazolt – hatását az örömképesség visszanyerésére** (Hasler és mtsai, 2010; Martinotti és mtsai, 2012). Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy az anhedonia és a cirkadián

ritmus összefüggését olyan vizsgálatokban igazolták, amelyekből a súlyosabb alvási zavarokban szenvedő betegeket kizárták – vagyis az agomelatin örömképességet helyreállító hatása NEM csupán az alvás, az alvás-ébrenléti ciklus korrekciójának a következménye, és nem is csak klinikailag promi-nens alvászavar mellett érvényesül (Hasler és mtsai, 2010).

Újabb vizsgálatok az agomelatin hatásának számos további összetevőjét is felderítették. Több más antidepresszívumhoz hasonlóan az agomelatin növeli a neuroplaszticitás fenntartásában kritikus fontosságú BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) koncentrációját a hippocampusban és a frontális kéregben, ezzel pedig jól mérhetően serkenti a neurogenézist (Racagni és mtsai, 2011). Számos vizsgálat egybehangzó következtetése szerint a neurogenézis lassulása vagy leállása a depresszió patomechanizmusának fontos tényezője, újraindulása pedig az antidepresszív hatás közös eleme. Kísérletesen azt is igazolták, hogy az agomelatin kivédi a stressz-indukált centrális glutaminerg hiperaktivitást, védve ezzel a neuronokat a felszaporodó glutamát excitotoxikus hatásától. Ez a tulajdonság sem egyedülálló, más antidepresszívumok is rendelkeznek vele, de az agomelatin hatásossága bizonyítja, hogy sem a szerotonin, sem a noradrenalin visszavételének gátlása nem szükséges hozzá (Racagni és mtsai, 2011). **Mindebből az látszik, hogy az agomelatin „izgalmas” molekula: az alap kutatásban egyre újabb hatások derülnek ki róla, amelyek tovább segíthetik a depressziók patomechanizmusának egyre pontosabb megértését is.**

## Evidenciák, percepció, és a klinikai tapasztalat

*„Túl kevés dolog felszínes megfigyelésből téves logikával el-sietett következtetésekre jutni, és azokhoz erősen ragaszkodni ... az emberi elme többé-kevésbé természetes állapota.”*

*Bertrand Russell*

A gyógyító orvos a szakirodalom olykor terjedelmesen és körülményesen tállalt bizonyítékait néha vegyes érzésekkel olvassa. A szelektált betegcsoportokon, a „való élettől” távoleső és mesterséges körülmények között gyűjtött adatok pusztá számértékei, átlagai és statisztikái a terápiás gyakorlat számára sokszor idegenül hangzanak. Még nehezebb a helyzet, ha a személyes terápiás tapasztalat időnként ellentmondani látszik a tudományos evidenciáknak. Mi történjen ilyenkor? Hajlamosak vagyunk jobban hinni abban, amit „a saját szemünkkel” látunk – és elfeledkezünk arról, hogy nem mindig azt látjuk, amit látni vélünk. A személyes

tapasztalat nyilvánvalóan hitelesebb, komplexebb – de vajon mihez képest? Végül a jól képzett orvos joggal hiheti, hogy van elég tapasztalata a valós terápiás hatások megítéléséhez – de van-e hozzá elegendő számú betege?

Mindnyájan tudjuk, hogy a személyes benyomások torzítanak. Elsősorban azt vesszük észre, amit az előfeltevéseink alapján várunk, az ellentmondó tényeket pedig hajlamosak vagyunk figyelmen kívül hagyni (vagy „kimagyarázni”). A kognitív terápiából jól ismert mechanizmusok: az elszett általánosítás, a szelektív figyelem és emlékezés, a „minden vagy semmi” ítéletalkotás és a többiek a terápiás gondolkodásban is jelen vannak. Ezért annyira fontos, hogy legalább az előfeltevéseink megbízható, ellenőrizhető forrásból származzanak. Pontosan ezt nyújthatják a megfelelő számú betegen, pontosan definiált módszerekkel végzett tudományos vizsgálatok számszerű eredményei. Nem „az igazságot”, hanem azt a kiindulópontot, amire – implicit megérzések, homályos teóriák, elavult sémák helyett – reális előfeltevéseket alapíthatunk, és amihez azután a magunk személyes tapasztalatait mérhetjük.

Csak ritkán gondoljuk végig, hogy ha egy új antidepresszívum tíz betegből eggyel többet juttat remisszióba, mint egy korábbi másik (NNT=10, ami igen jelentős!), akkor ennek valóban hiteles észleléséhez mind a két szerrel legalább 500–500 beteget kell kezelni. Az életben ezzel szemben sokszor már 5–10 beteg kezelése után határozott véleményt szoktunk mondani... Egyetlen beteg sikeres vagy sikertelen kezelése rögtön módosítja a terápiás elvárásokat, ami magától értetődő és helyénvaló is, de *nagymértékben függ az előfeltevéseinktől*: ha egy gyógyszernek előre csak 10% esélyt adunk, akkor ez egy sikeres kezelés nyomán is legfeljebb 24%-ra nő – viszont ha bízunk a szerben és legalább 40% sikert várunk tőle (új antidepresszívumok esetében ez a „bizonyítékon alapuló” szám), akkor ugyanaz a gyógyult beteg ezt az elvárást (a nagyon leegyszerűsített Bayes-statisztika képletével) hozzávetőleg 66%-ra módosítja. Melyik orvos fogja a szert több betegnek felírni? Márpedig minél több beteget kezelünk, annál realisabb és idővel annál hitelesebb lesz a terápiás tapasztalatunk.

Szubjektív előfeltevéseink idézik elő a jól ismert „önteljesítő jóslatokat” is. Ha egy új gyógyszert ösztönösen csak enyhe depresszióban (vagy csakis „endogén” depresszióban, vagy csakis súlyos alvászavar esetén stb.) vélünk hatásosnak, akkor kizárólag ilyen betegeknak fogjuk felírni. Vajon mi lesz a terápiás tapasztalatunk néhány hét vagy hónap múlva, miután a saját adatgyűjtésünket eleve kor-



látozzuk? Nyilván az, hogy „a szer kiváló, de csakis enyhe – csakis »endogén«, csakis súlyos alvászavarral járó stb. – depressziókban...” Az efféle kognitív csapdákat nem túlságosan nehéz elkerülni, de éppen abból a tudatos (valószerűségi, statisztikai) gondolkodásból kell hozzá egy kevés, ami a szakirodalmi evidenciákat is jellemzi – és ami nem mindenkinek igazán vonzó.

## Következtetés

Az agomelatin esetében gyakori előfeltevés – talán a melatoninhoz kötődő asszociációk miatt –, hogy az elsősorban a prominens alvászavarral kísért depressziók gyógyszere. Másokban (talán a szokatlanul kevés mellékhatás miatt) az a benyomás alakul ki, hogy az agomelatin igazából csak enyhébb depressziókban lehet elég hatásos. Néhányan ma is ragaszkodnak a depressziók régen elavult „endogén–exogén” kettéosztásához, de nehezen találunk enyhe „endogén” depressziós beteget, akiknek agomelatin írnának fel. Pedig ha ezeket a félreértett, szubjektív előfeltevéseket kiindulásképpen a valós bizonyítékokra cseréljük, akkor sokkal nagyobb eséllyel szerezhethünk az agomelatinról – mint bármilyen más gyógyszerről – a valóságnak megfelelő, hiteles és meggyőző személyes terápiás tapasztalatokat.

## Hivatkozások

- Boyer P, Tassin JP, Falissart B, Troy S. Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:363–371.
- Corruble E, Bélaïdi C, Goodwin GM. Agomelatine versus escitalopram in major depressive disorders: a randomized double-blind, long term study focusing on sleep satisfaction and emotional blunting. *Eur Psychiat* 2011;26(suppl.1):619.
- Gibbons RD, Hur K, Brown H, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants (synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine). *Arch Gen Psychiat* 2012;69(6):572–579.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F, Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiat* 2009;70:1128–1137.
- Hale A, Corral RM, Mencacci C, Saiz Ruiz J, Albarran Severo C, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305–314.
- Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Brit J Psychiat* 2009;195:102–108.
- Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, Dourish CT, Waldenmaier L, Adams S, Cowen PJ, Goodwin GM. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharm* 2011;25:1159–1167.
- Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiat Res* 2010;178:205–207.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621–631.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJG, Montejó AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiat* 2010;71:109–120.
- Kasper S, Hale A, Lemoine P, Quera-Salva MA. Superior efficacy results of agomelatine in a pooled analysis versus SSRI/SNRI. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010a;20(suppl.3):348.
- Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93–100.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiat* 2007;68:1723–1732.
- Lorca PM. The antidepressant agomelatine improves the quality of life of depressed patients: implications for remission. *J Psychopharmacol* 2010;24(suppl.2):21–26.
- Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, Onofri M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:487–491.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoueux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Psychopharmacol* 2004;19:271–280.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:283–291.
- Nakonezny PA, Carmody TJ, Morris DW, Kurian BT, Trivedi MH. Psychometric evaluation of the Snaith-Hamilton pleasure scale in adult outpatients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:328–333.
- Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, Carasco JL, Stahl S. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007;21:461–471.
- Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661–673.
- Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, Manber R. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:147–151.
- Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Brit J Psychiat* 2009;195:211–217.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le Galle S, Laredo J, Guilleminault C. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252–262.
- Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, Tardito D. Mode of action of agomelatine: Synergy between melatonergic and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *World J Biol Psychiat* 2011;12:574–587.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:561–566.
- Stein DJ, Kennedy SH. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms within depression. *Eur Neuropsychopharm* 2011;21(suppl.3):383.
- Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, Lambert WE, Zald DH. Worth the “Effort”? The Effort Expenditure for Rewards Task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One* 2009;4(8):e6598.