

Grzegorz Kolasa, Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Rola agomelatyny i escitalopramu w leczeniu depresji

Streszczenie

Depresja jest chorobą, która dotyka coraz większą część społeczeństwa. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) cierpi na nią ok. 350 mln ludzi na całym świecie. Jest uznawana za drugą przyczynę niepełnosprawności, zwiększa ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób somatycznych oraz zachowań o charakterze suicydalnym. Wczesne diagnozowanie i skuteczne leczenie depresji jest kwestią kluczową. Obecnie zarejestrowanych jest wiele leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania. W artykule omówiono rolę agomelatyny i escitalopramu w leczeniu depresji. Escitalopram jest lekiem z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny o dobrze udokumentowanej skuteczności i tolerancji, porównywalnej z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Agomelatyna to lek o nietypowym mechanizmie działania, z którego wprowadzeniem wiązano duże nadzieje. W dostępnych metaanalizach można znaleźć wnioski, że agomelatyna jest skuteczniejsza w leczeniu depresji nie tylko od placebo, lecz także od innych leków przeciwdepresyjnych. Faktem jest, że zagadnienia dotyczące klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny wymagają dalszych badań.

Słowa kluczowe

depresja, leczenie, agomelatyna, escitalopram

Wprowadzenie

Dane epidemiologiczne pokazują, że depresja staje się obecnie coraz większym problemem zdrowotnym i społecznym. Znaczny odsetek populacji cierpi na trwające ponad 2 tygodnie pogorszenie nastroju i wynikające z tego zaburzenia funkcjonowania społecznego i zawodowego. Wpływa to istotnie na jakość życia pacjentów oraz ich rodzin. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) na depresję choruje obecnie ok. 350 mln ludzi na świecie. Jest ona również uznawana za drugą przyczynę niepełnosprawności, zaraz po chorobie niedokrwiennej serca. Nieleczona depresja wiąże się z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem niepełnosprawności. Badania jednoznacznie wskazują, że odpowiednio wczesne wykrycie i skuteczne leczenie wpływają na szybszą remisję oraz zmniejszają częstość nawrotów i śmiertelność. Depresja może prowadzić do nadużywania substancji psychoaktywnych oraz samobójstwa. Wpływa również niekorzystnie na ry-

zyko wystąpienia i przebieg chorób somatycznych, co jest kolejnym argumentem na rzecz wczesnego diagnozowania i leczenia tego schorzenia.

U większości pacjentów zaleca się stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI). Pomimo dostępności wielu leków przeciwdepresyjnych skuteczność leczenia nie zawsze jest optymalna: ok. 30–40% pacjentów nie reaguje na pierwszy zastosowany lek, a mniej niż 60% osiąga remisję [1]. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, przede wszystkim nieregularne zażywanie leków lub przerywanie terapii, wiąże się z większym ryzykiem nawrotów. Stygmatyzacja, sceptycyzm pacjentów, działania niepożądane leków, obawy związane z ryzykiem uzależnienia i odstawienia oraz brak odczuwanych korzyści w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia przyczyniają się do przedwczes-

snego przerywania przyjmowania leków przeciwdepresyjnych.

Pacjenci mogą również przerywać leczenie ze względu na objawy uboczne, takie jak bezsenność, dysfunkcje seksualne, przyrost masy ciała, biegunka, zaparcia, bóle głowy i nudności. Powolny początek działania, interakcje z innymi lekami, zarówno psychotropowymi, jak i stosowanymi w leczeniu innych chorób, stanowią często dodatkowy problem [2]. W artykule przyjrzymy się skuteczności i tolerancji jednego z najpopularniejszych leków z grupy SSRI – escitalopramu. Przedstawimy także unikatowe właściwości agomelatyny – leku przeciwdepresyjnego o nietypowym mechanizmie działania.

Escitalopram

Mechanizm działania i farmakokinetyka

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny są najczęściej stosowaną grupą leków przeciwdepresyjnych. Escitalopram jest farmakologicznie czynnym S-enancjomerem citalopramu. Obecnie posiada rejestrację w ponad 100 krajach w leczeniu depresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, lęku społecznego i zespołu lęku uogólnionego. Escitalopram nasila aktywność serotonergiczną w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez selektywne wiązanie się z białkiem transportującym serotoninę (SERT), co skutkuje zahamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny [3]. Stosowany jest w dawce pomiędzy 10 mg a 20 mg na dobę. Lek przyjmuje się doustnie raz dziennie, niezależnie od posiłków. Po podaniu doustnym wchłanianie się niemal całkowicie, pokarm nie wpływa na wchłanianie. Dostępność biologiczna wynosi ok. 80%. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po ok. 3–4 godz. po podaniu doustnym. Okres półtrwania escitalopramu wynosi 27–32 godz., a stan stacjonarny leku osiągany jest po ok. 7–10 dniach terapii. Wiązanie z białkami osocza wynosi 55% [4]. Escitalopram jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450: 2C19, 3A4 oraz 2D6. Jego główny metabolit – S-demetylocitalopram – nie wykazuje aktywności *in vivo* i jest usuwany przez wątrobę i nerki [5].

Metaanalizy i przeglądy

W metaanalizie Kennedy i wsp. [6] porównali skuteczność escitalopramu i innych leków z grupy SSRI oraz wenlafaksyny w formie XR. Zestawili 10 badań (wszystkie z randomizacją, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby), w których łącznie wzięło udział 2687 pacjentów z diagnozą epizodu dużej depresji (*major depressive disorder*

– MDD) wg DSM-IV. W celu oceny stanu klinicznego zastosowano *Skalę oceny depresji Montgomery-Asberg* (*Mongomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS*). Analizowano również odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako zmniejszenie wyjściowego całkowitego wyniku MADRS o $\geq 50\%$) i odsetek remisji (zdefiniowany jako całkowity wynik MADRS ≤ 12 na koniec badania). W uzyskanych wynikach escitalopram miał statystycznie istotną przewagę nad wszystkimi porównywanymi lekami pod względem ogólnego efektu leczenia, z szacowaną różnicą w efekcie leczenia wynoszącą 1,07 pkt ($p < 0,01$) oraz w odpowiedzi ($p < 0,01$) i wskaźniku remisji ($p < 0,05$). W analizie wg klas leków escitalopram był znacznie lepszy od innych SSRI i porównywalny z wenlafaksyną, chociaż ogólne wyniki niekoniecznie odzwierciedlają istotną różnicę między escitalopramem a poszczególnymi SSRI. Rezultaty były podobne w populacji z ciężką depresją (pacjenci z wyjściową wartością MADRS ≥ 30). Wskaźnik wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 6,7% dla escitalopramu i 9,1% dla leków porównawczych ($p < 0,05$).

W innej pracy przeglądowej stwierdzono, że escitalopram skutecznie łagodzi objawy depresji u pacjentów z MDD oraz cechuje się szybkim efektem terapeutycznym [7]. Autorzy podają również, że ma on korzystny profil tolerancji, zdarzenia niepożądane występują rzadko i mają łagodny charakter. Jako bardzo istotna opisywana jest właściwość leku polegająca na niskiej skłonności do interakcji z innymi lekami – ma to duże znaczenie w przypadku leczenia pacjentów z towarzyszącymi chorobami somatycznymi. Podsumowując – badacze określili escitalopram jako lek pierwszego rzutu w leczeniu depresji.

W innym dużym przeglądzie z 2012 r. [8] przeanalizowano badania opublikowane w bazie PubMed po 2004 r., które oceniały względną skuteczność escitalopramu wobec innych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z diagnozą MDD wg DSM-IV. Autorzy pracy podkreślili, że istnieją klinicznie istotne różnice między powszechnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Przemawiały one za większą skutecznością i lepszą tolerancją długotrwałego leczenia escitalopramem w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI (paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, citalopram), SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran) oraz mirtazapiną i fluwoksaminą. Cipriani i wsp. [9] poddali metaanalizie badania dotyczące 12 leków przeciwdepresyjnych. Autorzy pracy wykazali obecność istotnych klinicznie róż-

nic pod względem odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji na korzyść escitalopramu i sertraliny w leczeniu doraźnym, definiowanym jako trwające do 8 tygodni.

W innej analizie *post-hoc* [10] dotyczącej zbiorczych danych z 2 badań z randomizacją z grupą kontrolną trwających 6 miesięcy wykazano większą skuteczność i lepszą tolerancję escitalopramu względem paroksetyny.

Zbiorcza analiza 4 badań z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trwających 6 miesięcy [11] wykazała, że całkowita remisja w 24. tygodniu ($MADRS \leq 5$) była istotnie ($p < 0,01$) częstsza w przypadku escitalopramu (51,7%) niż w przypadku leków przeciwdepresyjnych ujętych łącznie (45,6%). Po 6 miesiącach mniej pacjentów przerwało leczenie escitalopramem (15,9%) niż lekami porównywanymi (23,9%) ($p < 0,001$).

We wszystkich tych metaanalizach potwierdzono wyższość escitalopramu nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi zarówno w doraźnym, jak i długotrwałym leczeniu MDD, zwłaszcza u pacjentów z ciężką depresją.

Bezpieczeństwo stosowania

W swoim przeglądzie Pastoor i wsp. [12] skupili się na bezpieczeństwie i tolerancji terapii escitalopramem. Łączna analiza badań kontrolowanych placebo wykazała, że 6% spośród 715 pacjentów leczonych escitalopramem przerwało leczenie ze względu na działania uboczne w porównaniu z 2% z 592 pacjentów otrzymujących placebo. W 2 badaniach wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących escitalopram (w dawce 10 mg na dobę) nie różnił się istotnie od grupy przyjmującej placebo. Działania niepożądane były podobne jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, miały łagodny i przemijający charakter. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u co najmniej 5% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie przyjmującej placebo) były: nudności (15% escitalopram vs 7% placebo), zaburzenia ejakulacji (9% escitalopram vs < 1% placebo), bezsenność (9% escitalopram vs 4% placebo), zwiększona potliwość (5% escitalopram vs 2% placebo), zmęczenie (5% escitalopram vs 2% placebo) i senność (6% escitalopram vs 2% placebo) [12].

Agomelatyna

Mechanizm działania i farmakokinetyka

Agomelatyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o nietypowym mechanizmie działania. Unikalny

profil farmakodynamiczny wynika z działania agonistycznego na receptory melatoninergiczne MT_1/MT_2 oraz działania antagonistycznego na receptor serotoninergiczny $5-HT_{2C}$ [13]. Substancja jest syntetycznym analogiem melatoniny, jednak wykazuje nie tylko działanie chronobiotyczne, lecz także przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Ze względu na wyjątkowy profil działania z wprowadzeniem agomelatyny do leczenia wiązano od początku duże nadzieje, przede wszystkim w zakresie regulacji rytmów okołodobowych.

Agomelatyna podana doustnie wchłania się szybko. Pomimo dobrej absorpcji biodostępność (2-krotnie większa u kobiet) oceniana jest na < 5%, co wiąże się z efektem pierwszego przejścia. Okres półtrwania wynosi ok. 1–2 godziny. Lek jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym CYP1A2, a następnie wydalany przez nerki w postaci metabolitów.

Metaanalizy i przeglądy

Pierwszą dużą metaanalizą dotyczącą skuteczności leczenia depresji za pomocą agomelatyny była praca Koestersa i wsp. opublikowana w 2013 r. [14]. Autorzy dokonali przeglądu opublikowanych i nieopublikowanych badań nad skutecznością oraz tolerancją agomelatyny w leczeniu depresji. Uwzględniono 10 badań dotyczących ostrej fazy leczenia depresji oraz 3 badania dotyczące profilaktyki nawrotów – 7 z tych badań nie zostało opublikowanych. Zaobserwowano statystycznie istotną przewagę agomelatyny nad placebo w leczeniu ostrej fazy – różnica 1,51 pkt w *Skali oceny depresji Hamiltona (Hamilton Scaling Rate of Depression – HRDS)*. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stosunku do placebo w zapobieganiu nawrotom. Żadne z negatywnych badań nie zostało opublikowane i zaobserwowano sprzeczne wyniki między badaniami opublikowanymi i nieopublikowanymi. W innej metaanalizie zgromadzono wyniki 4 badań z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby [15]. Skupiały się one na porównaniu pod względem skuteczności i tolerancji agomelatyny z fluoksetyną, sertralinią oraz escitalopramem (2 badania). W każdym z badań w ostatecznej ocenie po 24-tygodniowym okresie leczenia wskaźnik odpowiedzi klinicznej (mierzony za pomocą spadku w punktacji HRDS) był statystycznie istotnie większy w przypadku agomelatyny w porównaniu z lekami z grupy SSRI. Zjawisko to zaobserwowano zarówno w całej badanej grupie, jak i w grupie cechującej się wyższym wyjściowym nasileniem depresji w skali HRDS. Odsetek remi-

sji również okazał się większy w grupie leczonej agomelatyną, różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wyniósł 9,4% u pacjentów leczonych SSRI i 6,6% u pacjentów leczonych agomelatyną ($p = 0,065$).

W metaanalizie opublikowanej w 2015 r. przez Khoo i wsp. [16] zestawiono wyniki 76 kontrolowanych badań z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie 16 389 osób. Autorzy analizowali badania dotyczące 10 leków przeciwdepresyjnych z grup SSRI, SNRI oraz mirtazapinę, trazodon, fluwoksaminę i agomelatynę. Wzięto pod uwagę trzy podstawowe parametry – odsetek reakcji na leczenie, odsetek remisji oraz tolerancję. Agomelatyna i mirtazapina okazały się skuteczniejsze od pozostałych leków pod względem odsetka reakcji na lek oraz odsetka remisji. Agomelatyna znalazła się również wśród leków najlepiej tolerowanych, wraz z escitalopramem i sertralina. Na podstawie analizy zbiorczej wszystkich parametrów za najkorzystniejsze w leczeniu depresji uznano agomelatynę, escitalopram oraz mirtazapinę.

W innej metaanalizie zestawiono 4 duże badania otwarte, w których wzięło udział 9601 pacjentów [17]. Podstawowy czas leczenia wynosił 12 tygodni, u części pacjentów dysponowano także danymi po 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Do oceny poprawy klinicznej użyto *Skali ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical General Impression Scale – CGI)*. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 78,7% chorych ($CGI-I \leq 2$), a remisję u 34,5% ($CGI-S = 1$ lub 2). W subpopulacjach odpowiedź udokumentowano odpowiednio w 79,3% (24 tygodnie) i 75,9% chorych (52 tygodnie), a remisję odpowiednio u 38,1% (24 tygodnie) i 47,5% chorych (52 tygodnie). Wyniki poprawiały się zatem w miarę upływu czasu. W ciągu 12 tygodni leczenia działania niepożądane leku (*adverse drug reactions – ADR*) zgłaszano u 511 pacjentów (5,32%). Były to najczęściej bóle głowy (0,92%) i nudności (0,75%). Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 18 pacjentów (0,19%). Istotne klinicznie podwyższenie poziomu transaminaz stwierdzono u 49 badanych (0,5%), przy czym u 19 (0,2%) poziom ten był podwyższony jeszcze przed podaniem agomelatyny. Autorzy metaanalizy we wnioskach stwierdzili, że agomelatyna skutecznie zmniejszała objawy depresji przy dobrej ogólnej tolerancji.

W opublikowanym przez Plesničar ogólnym przeglądzie skuteczności i tolerancji agomelatyny au-

torka stwierdza, że jest to lek skuteczny w leczeniu depresji [18]. Podaje, że agomelatyna łagodzi ostre objawy depresji we wczesnym okresie leczenia, w tym objawy ciężkiej depresji, i wykazuje długotrwałe działanie przeciwdepresyjne. Jest również efektywna względem lęku, anhedonii i zaburzeń snu. Objawy te są bardzo uciążliwe dla pacjentów i znacząco wpływają na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Badania kliniczne potwierdzają dobrą tolerancję agomelatyny, głównie ze względu na to, że nie wpływa ona na funkcje seksualne ani na przyrost masy ciała.

Działanie przeciwdepresyjne

We wszystkich przytoczonych poniżej pracach agomelatynę oceniono w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Włączeni pacjenci spełniali kryteria większego epizodu depresji wg DSM-IV. Do oceny stanu klinicznego użyto skal HRDS, MADRS oraz CGI (GCI-S oraz GCI-I). Agomelatynę stosowano w dawkach 25 mg i 50 mg.

W jednym z opublikowanych badań po 8 tygodniach leczenia dawką 25 mg spadek nasilenia objawów depresji mierzony punktacją HAMD-17 był o 2,57 większy ($p < 0,05$) w grupie leczonej agomelatyną. Istotna statystycznie różnica dotyczyła również nasilenia objawów w skali CGI-S [19]. Dwa inne badania również wykazały istotną statystycznie różnicę w redukcji nasilenia objawów depresji mierzonych za pomocą HRDS – odpowiednio o 3,44 pkt [20] oraz 2,30 pkt [21]. Co ciekawe, w obu badaniach różnica pomiędzy agomelatyną a placebo zależała od nasilenia objawów depresji przed leczeniem.

Istotna statystycznie przewaga skuteczności agomelatyny nad placebo w leczeniu depresji przejawia się wielu aspektach, m.in.: depresyjnym nastroju, zaburzeniach snu, objawach somatycznych, lęku, poczuciu winy [22].

W opublikowanych badaniach widoczna jest również większa niż w przypadku placebo odpowiedź na leczenie. W jednym z nich zaobserwowano istotnie wyższy odsetek remisji (zmniejszenie nasilenia objawów o co najmniej 50% wg skali HRDS) przy zastosowaniu agomelatyny w dawce 25 mg w porównaniu z placebo (61,5% vs 46,3%) [19]. Jedynie w niektórych publikacjach oceniono odsetek remisji. Był on wyższy w porównaniu z placebo, lecz różnica nie osiągała znamienności statystycznej [23].

W jednym z badań analizowano działanie zapobiegające nawrotom [24]. Pacjentów, którzy zareagowali pozytywnie na 8-tygodniowe leczenie agomelatyną w dawce 25 mg, podzielono na dwie

grupy: jedna kontynuowała dotychczasowe leczenie, a druga przyjmowała placebo. Po 6 miesiącach obserwacji odsetek nawrotów w grupie nadal leczonej agomelatyną był istotnie niższy niż w grupie przyjmującej placebo (21,7% vs 46,6%). Co więcej, statystycznie istotna różnica utrzymywała się nawet w 10. miesiącu obserwacji (23,6% vs 47,7%).

Agomelatyna a inne leki przeciwdepresyjne

Agomelatyna cechuje się wczesnym efektem działania. W jednym z badań wykazano istotnie większą poprawę stanu klinicznego mierzoną skalą CGI-I (różnica 0,39) po 1. tygodniu leczenia agomelatyną w dawce 25 mg względem wenlafaksyny [25]. Z kolei w porównaniu z sertralina [26] zaobserwowano tylko niewielką przewagę agomelatyny w 2. tygodniu leczenia w postaci zmiany punktacji w skali HRDS.

Agomelatyna jest lekiem skutecznym w leczeniu zaburzeń snu występujących w przebiegu epizodu depresji. W wielu pracach porównano jej skuteczność w tym zakresie z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. W badaniu, w którym do oceny poprawy snu użyto kwestionariusza subiektywnej oceny snu (*leeds sleep evaluation questionnaire* – LSEQ), uwidoczniła się jej przewaga nad sertralina oraz wenlafaksyną m.in. w ocenie jakości snu, zasypiania i łatwości budzenia się [25].

Skuteczność agomelatyny w redukcji objawów lękowych występujących w depresji oceniono jako podobną do paroksetyny i fluoksetyny [27].

Istotnymi zagadnieniami, które bardzo często decydują o kontynuacji terapii, są tolerancja i bezpieczeństwo leku. Pod względem częstości występowania objawów niepożądanych agomelatyna nie różni się istotnie od placebo [23].

Duże znaczenie ma fakt, że w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych agomelatyna nie wpływa na funkcje seksualne ani na przyrost masy ciała. W jednym z badań wykazano, że wśród osób aktywnych seksualnie nastąpiło istotne pogorszenie wszystkich aspektów funkcjonowania seksualnego w grupie leczonej wenlafaksyną w porównaniu z agomelatyną [28].

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych podczas leczenia agomelatyną wymienia się: zawroty głowy, biegunki, nudności, uczucie zmęczenia. W trakcie stosowania tego leku zaobserwowano wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej – nawet 3-krotnie powyżej górnej granicy normy u 1,1% pacjentów. Udowodniono jednak, że wzrost ten jest objawem izolowanym,

odwracalnym i nie towarzyszą mu inne wykładniki niewydolności lub uszkodzenia wątroby [29].

Podsumowanie

Skuteczne leczenie zaburzeń depresyjnych jest zagadnieniem złożonym. Pomimo obecności na rynku wielu leków przeciwdepresyjnych nie zawsze udaje się osiągnąć remisję objawów czy choćby reakcję na leczenie. W związku z tym często stosowane są leki o różnych mechanizmach działania.

Escitalopram ma korzystny profil farmakokinetyczny, przyjmuje się go raz na dobę niezależnie od posiłku. Jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450 – ten równoległy metabolizm zmniejsza ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami. Wykazano, że escitalopram ma większą skuteczność i tolerancję niż inne SSRI i SNRI, w tym racemiczny citalopram. Wykazano jego skuteczność w leczeniu doraźnym i długotrwałym zaburzeń depresyjnych u adolescentów i dorosłych.

Agomelatyna jest lekiem o nietypowym mechanizmie działania – synergizm wynikający z oddziaływania na receptory melatoninergiczne oraz serotoninergiczne skutkuje zwiększonym uwalnianiem dopaminy i noradrenaliny do szczeliny synaptycznej. Wiele opublikowanych dotąd badań potwierdza skuteczność agomelatyny w leczeniu depresji, w tym epizodów ciężkich. Dodatkowo cechuje się ona szybkim efektem i długotrwałym działaniem przeciwdepresyjnym. Z perspektywy klinicznej ważny jest fakt, że agomelatyna nie wpływa na funkcje seksualne i nie powoduje przyrostu masy ciała. Korzystny profil działań niepożądanych skutkuje niskim odsetkiem przerywanych terapii. Wyniki badań kontrolowanych potwierdzają, że skuteczność agomelatyny jest porównywalna z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Należy jednak podkreślić, że trudno jest jednoznacznie określić pozycję agomelatyny w leczeniu depresji. Jedną z metaanaliz [9] przytacza znaczne różnice w wynikach badań opublikowanych i nieopublikowanych. W tej samej pracy znajdziemy informacje o potencjalnej hepatotoksyczności agomelatyny, z kolei inne przeglądy i metaanalizy sugerują jej znakomitą tolerancję i nieistotny klinicznie charakter wzrostu transaminaz. W dostępnych metaanalizach [3, 4] można znaleźć również wnioski, że agomelatyna jest skuteczniejsza w leczeniu depresji nie tylko od placebo, lecz także od innych leków przeciwdepresyjnych. Faktem jest, że zagadnienia dotyczące klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, Bagby RM. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 105-114.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621-631.
- Owens MJ, Knight LD, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 345-350.
- Søgaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1400-1406.
- von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo MG i wsp. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1102-1109.
- Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 122-131.
- Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2003; 17: 343-362.
- Favré P. [Clinical efficacy and achievement of a complete remission in depression: increasing interest in treatment with escitalopram]. *Encephale* 2012; 38: 86-96.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746-758.
- Kasper S, Baldwin DS, Lönn SL, Boulenger JP. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 229-237.
- Wade AG, Schlaepfer TE, Andersen HF, Kilts CD. Clinical milestones predict symptom remission over 6-month and choice of treatment of patients with major depressive disorder (MDD). *J Psychiatr Res* 2009; 43: 568-575.
- Pastoor D, Gobburu J. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 121-128.
- Kennedy SH, Eisfeld BS. Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 423-428.
- Koesters M, Guaiana G, Cipriani A i wsp. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 179-187.
- Demyttenaere K, Corruble E, Hale A i wsp. 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.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M i wsp. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695-712.
- Laux G, Barthel B, Hajak G i wsp. Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice. *Adv Ther* 2017; 34: 895-914.
- Plesničar BK. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 603-612.
- Lôo H, Hale A, i H. D'haenen. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-247.
- Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661-673.
- Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 93-100.
- Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 Suppl. 4: S703-S709.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi MH i wsp. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 616-626.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembray 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 Psychiatry* 2009; 70: 1128-1137.
- 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 Psychiatry* 2007; 68: 1723-1732.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K i wsp. 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 Psychiatry* 2010; 71: 109-120.
- Hale A, Corral RM, Mencacci C i wsp. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 305-314.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-333.
- Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24: 479-499.

Adres do korespondencji:

lek. Grzegorz Kolasa
 Klinika Psychiatrii Dorosłych
 Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
 Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera, Poznań
 e-mail: g.kolasa12@gmail.com