

Praca pogładowa

Review

ADAM WICHNIAK¹, ALEKSANDRA WIERZBICKA², WOJCIECH JERNAJCZYK²

Depresja i bezsenność – nowe koncepcje terapeutyczne

Depression and insomnia – new treatment approaches

¹ III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

W zależności od ciężkości depresji zaburzenia snu zgłasza 60–90% pacjentów, zaś najczęstszą przyczyną przewlekłej bezsenności jest depresja.

Artykuł omawia zasady leczenia depresji współistniejącej z bezsennością, bezsenności współistniejącej z objawami depresyjnymi oraz nowe możliwości leczenia obu schorzeń.

W leczeniu depresji współistniejącej z bezsennością zaleca się sedatywne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina i trazodon). Ich stosowanie może jednak powodować poranną sedację, dlatego zaleca się ich podawanie już wczesnym wieczorem. Ogranicza to sedację poranną oraz sprawia, że lek skuteczniej indukuje sen.

W bezsenności przewlekłej konieczne jest leczenie schorzenia podstawowego oraz zaburzeń snu. Obecnie nie mówi się o bezsenności wtórnej wobec innych schorzeń, ale o bezsenności współistniejącej z innymi schorzeniami. Leczenie bezsenności powinno stanowić cel leczenia od samego początku, a nie dopiero wówczas, gdy bezsenność nie ustępuje mimo poprawy schorzenia ją wywołującego. Podejście takie uzasadniają obserwacje, zgodnie z którymi leczenie zaburzeń snu poprawia wyniki leczenia schorzenia podstawowego, a także wykazujące, że im dłużej trwa bezsenność, tym trudniej ją wyleczyć.

Korzystny wpływ szybkiej poprawy snu na współpracę i wyniki leczenia chorych powodowały, że od dawna poszukiwano leków, które umożliwiałyby leczenie depresji poprzez wpływ na rytm okołodobowy. Agomelatyna wydaje się być pierwszym lekiem, który takie leczenie umożliwia. W porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oferuje ona nowe mechanizmy działania na osiowe objawy depresji oraz rzadziej powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia funkcji seksualnych, przyrost masy ciała oraz objawy antycholinergiczne. W związku z tym, że w trakcie leczenia agomelatyną opisywano rzadkie przypadki znacznego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, oznaczenie transaminaz jest konieczne na początku, a następnie po 3, 6, 12 i 24 tygodniach leczenia.

SUMMARY

Depending on the severity of depression, sleep disturbances are reported by 60–90% of patients with major depressive disorder and depression is the most frequent cause of chronic insomnia.

The aim of this review article was to describe the treatment of depression associated with insomnia, insomnia associated with depressive symptoms and new treatment approaches in both disorders.

Sedative antidepressants (amitriptyline, doxepin, mianserine, mirtazapine, trazodone) are recommended for depressed patients suffering from insomnia. As these drugs may produce morning sedation, they should be administered early in the evening. It reduces the risk of morning sedation and increases the sleep inducing effect of the drug.

In chronic insomnia sleep quality and any underlying conditions that are causing insomnia should be treated. The improvement of insomnia should be a treatment goal from the beginning, and not only then when treatment of underlying condition is not related to improvement of insomnia. Such approach is justified by observations that fast improvement of sleep quality is related to better treatment outcome of underlying disorder.

Beneficial effect of sleep improvement on treatment of depression, resulted in interest in drugs that allow the treatment of depression through resynchronisation of circadian rhythm. Agomelatine is a new drug that allows such treatment.

It offers new mechanism of action on core symptoms of depression and rarely induces side-effects typical of other antidepressants. However, due to increased risk of liver toxicity liver function test is recommended before and after 3, 6, 12, and 24 weeks of treatment with agomelatine.

Słowa kluczowe: depresja, bezsenność, współwystępowanie, leki przeciwdepresyjne, rytm okołodobowy, agomelatyna, interwencje behawioralne

Key words: depression, insomnia, comorbidity, antidepressants, circadian rhythm, agomelatine, behavioral interventions

WSTĘP

Wśród chorych na depresję bezsenność, w zależności od ciężkości zespołu depresyjnego, zgłasza od 60% do 90% pacjentów (Abad i Guilleminault 2005). Z tego powodu zaburzenia snu wymieniane są jako jedno z kryteriów diagnostycznych epizodu depresyjnego (American Psychiatric Association 2000). W przeszłości uważano, że ich obecność w połączeniu z zaburzeniami rytmu okołodobowego, objawiającymi się m.in. zbyt wczesnym wybudzeniem porannym oraz wyraźnie gorszym samopoczuciem w godzinach przedpołudniowych, jest wyznacznikiem endogennego podłoża depresji (Feinberg i Carroll 1984; Kupfer 1976). Badania prowadzone w kolejnych latach zakwestionowały jednak diagnostyczną użyteczność zmian wzorca snu w depresji. Zmiany architektury snu postrzegane są obecnie jako endofenotyp w depresji, związany z neurobiologią depresji i ryzykiem zachorowania na depresję, a nie wskazujący na konkretną diagnozę lub typ depresji (Steiger i Kimura 2010; Wichniak i wsp. 2012).

Z drugiej jednak strony w przewlekłej bezsenności często stwierdzaną przyczyną zaburzeń snu jest depresja. Badania epidemiologiczne wskazują, że w populacji ogólnej kryteria zaburzeń psychicznych spełnione są u jednej trzeciej do połowy pacjentów z bezsennością. Wśród pacjentów lekarzy rodzinnych stwierdzona częstość zaburzeń psychicznych u pacjentów z bezsennością przewlekłą była jeszcze większa i sięgała aż 70%. Najczęściej bezsenności towarzyszy depresja (Ford i Kamerow 1989; Katz i McHorney 1998).

Depresję i bezsenność łączy jednak nie tylko częste współwystępowanie, wywołujące debaty nad tym, czy bezsenność jest przyczyną czy skutkiem depresji (Heitzman 2009). Obie opinie są częściowo uzasadnione: depresja jest jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłej bezsenności, a pierwotna bezsenność jest ważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na depresję (Baglioni i wsp. 2011; Ford i Kamerow 1989; Katz i McHorney 1998). Oba zaburzenia, jeśli nie są właściwie leczone, mogą nabierać przewlekłego charakteru. Nawet w wypadku właściwie leczonych

pacjentów ryzyko nawrotu jest wysokie. Pacjenci z depresją i bezsennością wykazują podobne zmiany licznych parametrów fizjologicznych (Bonnet i Arand 2010; Riemann i wsp. 2010). Wreszcie oba zaburzenia mają istotny wpływ na jakość życia oraz należą do najbardziej kosztowych do leczenia schorzeń mózgu (Olesen i wsp. 2012).

Celem artykułu jest przedstawienie zasad leczenia depresji współlistniejącej z bezsennością, bezsenności współlistniejącej z objawami depresyjnymi oraz omówienie nowych możliwości leczenia obu zaburzeń. Zaliczamy do nich leczenie farmakologiczne z użyciem agomelatyny oraz interwencje behawioralne mające na celu normalizację zaburzonych biologicznych rytmów okołodobowych.

Leczenie depresji współlistniejącej z bezsennością

U chorych na depresję można zauważyć liczne nieprawidłowości architektury snu. Zaliczamy do nich zaburzenia ciągłości snu (wydłużenie latencji snu, zwiększenie liczby wybudzeń, zwiększenie czasu czuwania wtrąconego, obniżenie wydajności snu), zaburzenia głębokości snu (zmniejszenie ilości stadium N3 oraz przesunięcie snu głębokiego z pierwszego do drugiego cyklu snu), zaburzenia snu REM (skrócenie latencji snu REM, zwiększenie ilości snu REM, zwiększenie gęstości szybkich ruchów gałek ocznych). Zmianom tym towarzyszą skargi pacjentów na przerywany, płytki, nieregenerujący sen, często z obecnością męczących koszmarów sennych, oraz zmęczenie i znużenie w ciągu dnia. Normalizacja architektury snu w depresji stanowi ważny cel leczenia przeciwdepresyjnego. Szybka poprawa jakości snu istotnie zwiększa motywację pacjenta do leczenia i współpracę w przyjmowaniu leków. Jest ona również ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko czynu samobójczego. Choć istotny związek pomiędzy zaburzeniami snu a próbami samobójczymi został opisany w ponad 25 badaniach, w tym w 10 badaniach wśród dzieci i młodzieży (McCall i wsp. 2010), ocenie jakości snu u osób zagrożonych czynami samobójczymi często poświęca

się mniej uwagi niż ocenie innych czynników ryzyka samobójstwa. Warto zatem przypomnieć wyniki badania, które wykazało, że objawy kliniczne, nasilony lęk, ataki paniki, obniżenie nastroju i zaburzenia snu, silniej zwiększały ryzyko podjęcia ciężkiej próby samobójczej niż powszechnie oceniana u zagrożonych samobójstwem pacjentów obecność planu, jak samobójstwa dokonać (Hall i wsp. 1999).

Zgodnie z aktualnymi standardami (Jindal i Thase 2004; Rybakowski i wsp. 2011) w leczeniu depresji współistniejącej z bezsennością jako leki pierwszego wyboru zalecane są sedatywne leki przeciwdepresyjne (ryc. 1).

Z leków dostępnych w Polsce zaliczamy do nich amitryptylinę, doksepinę, mianserynę, mirtazapinę i trazodon. Należy zwrócić uwagę, że w wypadku stosowania tych leków w monoterapii do uzyskania sku-

tecznego działania przeciwdepresyjnego konieczne jest stosowanie znacznie wyższych dawek niż te, które zaleca się wówczas, gdy pożądanym jest jedynie działanie sedatywne, np. w leczeniu bezsenności (tab. 1). Jako skuteczne dawki leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności wskazywano: 25 mg dla doksepiny, 15 mg dla mirtazapiny, 50 mg dla trazodonu, 25 mg dla trimipraminy (Wiegand 2008). Wykonane w ostatnich latach randomizowane badania kliniczne z użyciem polisomnografii wykazały, że w wypadku doksepiny skuteczne dawki to już 3 i 6 mg (Krystal i wsp. 2011). Prawdopodobnie również w wypadku pozostałych leków warto rozpocząć leczenie od niższych dawek. W poradni zaburzeń snu Instytutu Psychiatrii i Neurologii trazodon jest najczęściej stosowany w dawkach 25–100 mg (Wichniak i wsp. 2011), a mianseryna w dawce 2,5–30 mg (Sobańska i wsp. 2006).

Rycina 1. Algorytm leczenia depresji współistniejącej z bezsennością, niepokojem (adaptacja na podstawie: Jindal i Thase 2004)

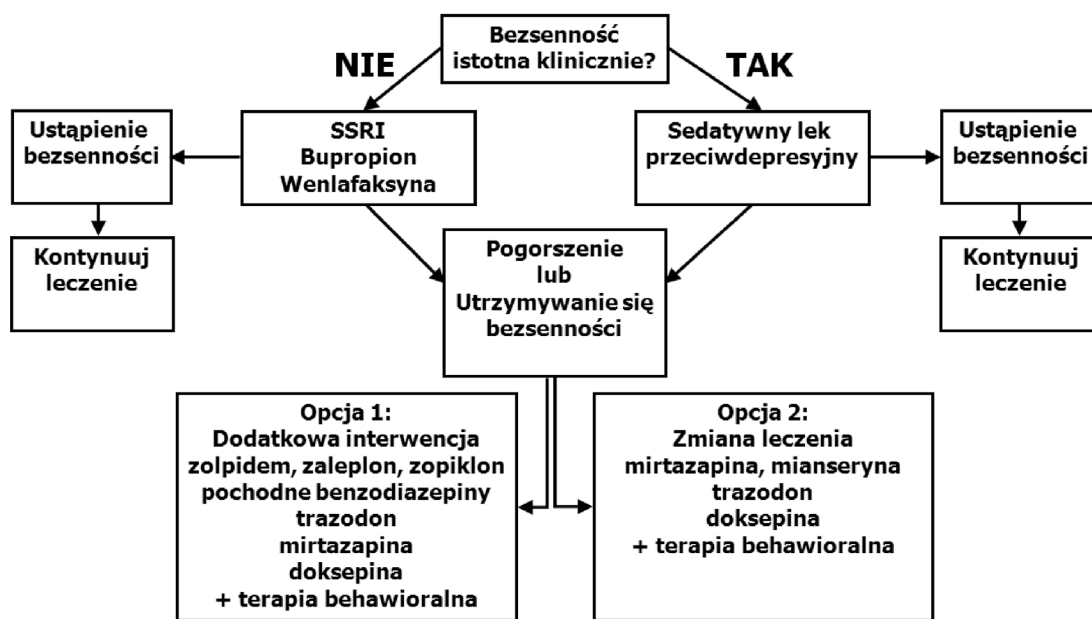


Tabela 1. Zalecane dawki oraz wybrane parametry farmakokinetyczne leków przeciwdepresyjnych promujących sen

Lek	Tmax (godz.)	Okres półtrwania (godz.) średni i przedział	Zalecana dawka przeciwdepresyjna (mg/d)	Zlecane dawka promująca sen (mg/d)
Agomelatyna	1–2	1–2	25–50	*
Amitryptylina	2–12	19 (10–50), dla nortryptyliny (20–100)	100–300	25–150
Doksepina	2–4	17 (8–24)	100–300	1–6 [#]
Mianseryna	2–3	21 (6–39)	30–90	5–30
Mirtazapina	2	25 (13–40)	15–45	7,5–15
Trazodon CR	4	12 (3–14)	200–600	25–150

* – brak danych na temat zalecanych dawek u pacjentów z bezsennością

[#] – doksepina jest jedynym lekiem przeciwdepresyjnym zarejestrowanym przez FDA w leczeniu zaburzeń utrzymania snu, zalecane dawki potwierdzone są prawidłowo wykonanymi badaniami klinicznymi

Konieczność stosowania wyższych dawek w leczeniu depresji może skutkować występowaniem porannej sedacji u pacjentów. Efekt ten jest najsilniejszy w wypadku leków o długim okresie półtrwania oraz silnym działaniu przeciwhistamiowym, a więc mianseryny i mirtazapiny. Z tego powodu zaleca się, aby oba te leki były podawane nie tuż przed snem, ale już wczesnym wieczorem. Wcześniejsze podanie leków jest korzystne również dlatego, że czas, w którym osiągają one maksymalne stężenie we krwi (Tmax), jest znacznie dłuższy niż w wypadku leków nasennych. Wczesne podanie sedatywnych leków przeciwdepresyjnych ogranicza zatem sedację poranną oraz powoduje, że lek skuteczniej indukuje sen.

W wypadku braku powodzenia lub złej tolerancji leczenia zaleca się przejście na inny lek sedatywny. Alternatywę stanowi wybór niesedatywnego leku przeciwdepresyjnego, najlepiej o słabym działaniu dopaminergicznym i noradrenergicznym, czyli np. citalopramu, escitalopramu lub sertraliny. W wypadku wyboru takiego postępowania przeważnie korzystne jest początkowe włączenie leku promującego sen. Jeśli dołączenie leku ma na celu jedynie promowanie snu, zaleca się wybór niebenzodiazepinowego leku nasennego lub sedatywnego leku przeciwdepresyjnego w niskiej dawce (ryc. 1). Natomiast jeśli występują nie tylko zaburzenia snu, ale również znaczny niepokój, pobudzenie, lęk, należy rozważyć zastosowanie agonistów receptora benzodiazepinowego z grupy pochodnych benzodiazepiny. Włączenie pochodnych benzodiazepiny zalecane jest również w wypadku obecności myśli samobójczych. Stosowanie leków promujących sen w pierwszym okresie leczenia niesedatywnymi lekami przeciwdepresyjnymi uzasadniają wyniki badania, w którym chorzy na depresję współistniejącą z bezsennością lub lękiem otrzymywali przez pierwszych 8 tygodni leczenia poza fluoksetyną lub escitalopramem dodatkowo eszopiklon lub placebo. U pacjentów leczonych inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i eszopiklonem w porównaniu do pacjentów otrzymujących SSRI i placebo uzyskano nie tylko istotnie większą poprawę jakości snu, ale również istotnie większe ustąpienie objawów depresji (Fava i wsp. 2011).

Z praktycznych obserwacji warto wskazać, że mianseryna i mirtazapina oprócz tego, że często powodują sedację poranną oraz indukują przyrost masy ciała, mogą w niewielkiej grupie pacjentów nasilać zaburzenia snu. Dzieje się tak wówczas, gdy leki te jako działanie niepożądane wywołują zespół niespokojnych nóg (Kim i wsp. 2008; Rottach i wsp. 2008).

Leczenie bezsenności współistniejącej z objawami depresyjnymi

Choć aktualne systemy diagnostyczne dzielą zaburzenia snu na nieorganiczne i organiczne (ICD-10) lub pierwotne i wtórne (DSM-IV), najbardziej praktyczny z punktu widzenia leczenia bezsenności jest jej podział ze względu na czas trwania objawów. Zgodnie z tym podziałem bezsenność dzielimy na przygodną (trwającą do kilku dni), krótkotrwałą (trwającą do 3–4 tygodni) oraz przewlekłą, czyli trwającą powyżej miesiąca. Podczas gdy u podstaw bezsenności przygodnej i krótkotrwałej leżą najczęściej stresujące wydarzenia życiowe, istotne zmiany życiowe lub krótka i przemijająca choroba somatyczna, bezsenność przewlekła w ponad 80% przypadków współistnieje z innymi schorzeniami. Najczęściej są to: depresja, zaburzenia lękowe, uzależnienia (głównie od alkoholu lub leków nasennych i uspokajających), schorzenia somatyczne, szczególnie przewlekłe zespoły bólowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia endokrynologiczne i żołądkowo-jelitowe, choroby układu oddechowego, krążenia, choroby układu moczowo-płciowego, cukrzyca, choroby neurologiczne i narządu ruchu, zwłaszcza te ograniczające aktywność fizyczną pacjenta. Tylko u mniej niż 20% pacjentów z bezsennością przewlekłą pierwotnym problemem są zaburzenia snu, do których najczęściej zaliczamy bezsenność pierwotną (psychofizjologiczną, subiektywną lub idiopatyczną), zespół niespokojnych nóg, zaburzenia oddychania w czasie snu oraz zaburzenia rytmu okołodobowego, szczególnie zespół opóźnionej fazy snu.

Zgodnie z aktualnymi standardami w wypadku bezsenności konieczne jest zarówno leczenie schorzenia podstawowego, jak i zaburzeń snu (Wilson i wsp. 2010). Z tego powodu nie mówi się obecnie o bezsenności jako wtórnej wobec innych schorzeń, ale o bezsenności jako współistniejącej z innymi schorzeniami. Leczenie bezsenności powinno być w związku z tym celem leczenia od samego początku, a nie dopiero wówczas (jak wcześniej sądzono), gdy bezsenność nie ustępuje pomimo skutecznego leczenia schorzenia pierwotnego. Podejście takie uzasadniają obserwacje, zgodnie z którymi leczenie zaburzeń snu wpływa na poprawę wyników leczenia schorzenia podstawowego, a także wskazujące, że im dłużej trwa bezsenność, tym trudniej ją wyleczyć. Trwająca rok obserwacja pacjentów z przewlekłą bezsennością wykazała, że ciężka bezsenność utrzymuje się w ponad 80% przypadków (Hajak i wsp. 2003). Dzieje się tak dlatego, że bezsenność uruchamia zmiany licznych parametrów fizjologicznych (tab. 2).

Tabela 2. Zmiany patofizjologiczne pojawiające się w przebiegu bezsenności i zwiększające ryzyko zachorowania na depresję (modyfikacja z: Bonnet i Arand 2010; Riemann i wsp. 2010)

Bezsenność					
Ostra		Krótkotrwała		Przewlekła	
↑ Katecholamin ↑ Kortyzolu ↑ Oreksyny ↓ Adenozyny ↓ Serotoniny	Ostre zmiany czynności: – pobudzającego układu siatkowego (ARAS) – brzuszno-bocznego jądra przedwzrokowego (VLPO)	Ostre nadmierne wzbudzenie korowe (<i>cortical hyperarousal</i>)	Zaburzenia homeostatycznej i okołodobowej regulacji snu	– przewlekłe zmiany czynność ARAS i VLPO – przewlekłe nadmierne wzbudzenie korowe zmniejszona objętość hipokampa – zaburzenia konsolidacji pamięci, zaburzenia poznawcze	– Depresja – Uzależnienia – Zaburzenia lękowe

Im dłużej trwa bezsenność, tym wyraźniejsze stają się zmiany i przypominają te obserwowane u pacjentów z depresją. Z tego powodu przewlekła bezsenność istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na depresję (Baglioni i wsp. 2011). Ponadto obecność objawów depresji, nawet subklinicznych, u pacjentów z bezsennością wiąże się z gorszymi wynikami leczenia (Wichniak i wsp. 2011). Z tego powodu o ile w bezsenności przygodnej i krótkotrwałej wystarczające jest leczenie schorzenia podstawowego i objawowe stosowanie niebenzodiazepinowych leków nasennych, to w bezsenności przewlekłej konieczne są dodatkowe interwencje prowadzące do normalizacji zaburzonych procesów fizjologicznych uczestniczących w regulacji snu (Wilson i wsp. 2010). Do zalecanych interwencji behawioralnych zaliczamy przede wszystkim techniki ograniczenia czasu snu i kontroli bodźców. Skracając czas spędzany przez pacjenta w łóżku, promując aktywność fizyczną i czuwanie, wstawanie rano zawsze o tej samej porze, unikanie drzemek w czasie dnia oraz zasypiania na siłę, wzmacnia się homeostatyczne zapotrzebowanie na sen, rytm okołodobowy oraz zmniejsza typowe dla bezsenności nadmierne wzbudzenie fizjologiczne (Niemcewicz i wsp. 2001). Choć nie jest to postępowanie zalecane w aktualnych standardach, wskazujących, że leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane tylko u pacjentów z bezsennością, u których współistnieją objawy depresji, wielu pacjentów z bezsennością pierwotną odnosi istotne korzyści z leczenia niskimi dawkami sedatywnych leków przeciwdepresyjnych (tab. 1). Leki przeciwdepresyjne hamują u chorych na bezsenność nadmierną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zmniejszają wzbudzenie współczulne i korowe oraz poprzez blo-

kowanie receptorów serotoninowych 5-HT₂ poprawiają głębokość snu (Wichniak i Wierzbicka 2011). W połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną stanowią skuteczną metodę leczenia bezsenności (Zavesicka i wsp. 2008). Co ciekawe, taki wzmacniający terapię poznawczo-behawioralną efekt nie zawsze występuje w wypadku stosowania leków nasennych (Morin i wsp. 1999). Ordynowanie poza zarejestrowanymi wskazaniem sedatywnych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z bezsennością, choć stale żywo dyskutowane ze względu na obowiązujące regulacje prawne, jest tak powszechne, że w licznych krajach leki te (np. w USA trazodon, amitryptylina i mirtazapina, w Niemczech doksepina, opipramol i trimipramina) są równie często stosowane w leczeniu bezsenności, jak niebenzodiazepinowe leki nasenne (Mendelson i wsp. 2004; Walsh 2004; Wiegand 2008).

AGOMELATYNA – LECZENIE DEPRESJI POPRZEZ WPLYW NA RYTM OKOŁODOBOWY

Korzystny wpływ szybkiej poprawy jakości snu na współpracę i wyniki leczenia chorych powodowały, że od dawna poszukiwano metod, które umożliwiłyby leczenie depresji poprzez wpływ na rytm okołodobowy snu i czuwania. Część z tych metod, jak np. higiena snu czy leczenie melatoniną, okazała się nieskuteczna w wypadku osób chorujących na depresję. Inne, jak deprywacja snu lub terapia poznawczo-behawioralna bezsenności, choć skuteczne, są trudne do zastosowania w depresji. Ponadto deprywacja snu u większości chorych daje wyraźny, ale tylko krótkotrwały efekt, który zanika po śnie wyrównującym. Kolejne techniki synchronizujące biologiczne rytmy

okołodobowe okazywały się skuteczne zazwyczaj tylko w szczególnych grupach pacjentów – fototerapia u pacjentów z chorobą afektywną sezonową, a terapia interpersonalna i rytmu aktywności społecznej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Badania biologiczne nad rytmem okołodobowym pozwoliły na zlokalizowanie w ośrodkowym układzie nerwowym struktur odpowiedzialnych za regulację rytmu okołodobowego. Zaliczamy do nich przede wszystkim parzyste jądra nadskrzyżowaniowe, które cechuje duża gęstość receptorów melatoninowych MT1 i MT2 oraz serotoninowych 5-HT2c. Substancje działające agonistycznie na receptory melatoninowe i antagonistycznie na receptory serotoninowe 5-HT2c silnie wpływają na rytm okołodobowy (de Bodinat i wsp. 2010). Ta obserwacja umożliwiła opracowanie nowego leku przeciwdepresyjnego – agomelatyny, która w porównaniu z dotychczas dostępnymi lekami przeciwdepresyjnymi oferuje nowe mechanizmy działania na osiowe objawy depresji. Cechuje ją także odmienny od innych leków przeciwdepresyjnych, szczególnie z grup SSRI i inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), profil działań niepożądanych. Umożliwia on jej zastosowanie w wypadku złej tolerancji leków przeciwdepresyjnych zwiększających przekazywanie monoaminergiczne (de Bodinat i wsp. 2010; Hickie i Rogers 2011).

Analiza porównująca działanie przeciwdepresyjne agomelatyny z placebo wykazała wyższą skuteczność agomelatyny zarówno w umiarkowanych, jak i ciężkich epizodach depresyjnych. Podobnie jak w wypadku większości leków przeciwdepresyjnych różnica w skuteczności agomelatyny i placebo jest tym większa, im większe było nasilenie objawów depresji (Montgomery i Kasper 2007). Jest to ważna obserwacja w świetle początkowych zastrzeżeń Europejskiej Agencji Leków co do skuteczności agomelatyny, szczególnie w ciężkich epizodach depresyjnych (European Medicines Agency 2006). W metaanalizie wyników sześciu badań porównujących agomelatynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (wenlafaksyną 75–150 mg/d, sertralina 50–100 mg/d, fluoksetyną 20–40 mg/d, paroksetyną 20–30 mg/d i escitalopramem 10–20 mg/d) stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami, z większą redukcją nasilenia objawów depresji, ocenianą skalą depresji Hamiltona, w grupie leczonej agomelatyną. Dodatkowo agomelatyna wykazuje korzystny profil tolerancji w porównaniu z szeregiem leków z grupy SSRI i SNRI (Kasper i wsp. 2013). W czasie leczenia agomelatyną rzadziej występowały zaburzenia funkcji seksualnych, zwiększenie masy ciała, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz objawy odstawienne po zakończeniu leczenia. Ponadto agome-

latyna może prowadzić do szybkiej poprawy zaburzeń rytmu snu i czuwania z poprawą funkcjonowania w ciągu dnia (Quera Salva i wsp. 2007).

Ten profil klinicznego działania agomelatyny jest ściśle powiązany z jej profilem działania receptorowego. Spośród receptorów dla klasycznych neuroprzekazników wpływa ona jedynie antagonistycznie na receptory serotoninowe 5-HT2c. Agomelatyna nie wykazuje działania antycholinergicznego, nie powoduje zatem zaburzeń ostrości widzenia, suchości w ustach, zapaść, tachykardii zatokowej, zatrzymania moczu, zaburzeń pamięci. Jest w związku z tym lekiem bezpiecznym u chorych na jaskrę, zaburzenia rytmu i przewodzenia serca, pacjentów z przerostem gruczołu krokowego. Nie ma ona również działania serotoninowego. Nie powoduje zatem zależnych od aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT2 i 5-HT3 zaburzeń funkcji seksualnych, niepokoju, rzadko występują nudności i inne objawów ze strony przewodu pokarmowego. Brak działania antyhistaminowego powoduje, że nie obserwuje się w trakcie leczenia agomelatyną sedacji oraz przyrostu masy ciała. Lek ten nie ma również działania adrenolitycznego. Nie powoduje zatem hipotensji ortostatycznej, odruchowej tachykardii i zawrotów głowy.

Badania biologiczne z użyciem agomelatyny wykazały natomiast, że obok wpływu na układ melatoninergiczny oraz rytm okołodobowy agomelatyna wykazuje również działanie na inne mechanizmy ważne w patogenezie depresji. Agomelatyna hamuje nadmierną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz normalizuje poziom podwyższonego przez stres kortyzolu, co wiąże się prawdopodobnie również z jej skutecznym wpływem na odczuwanie lęku. Stymuluje neurogenezę poprzez zwiększanie syntezy neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz poprawia napęd i funkcjonowanie poznawcze poprzez zwiększanie stężenia dopaminy i noradrenaliny w korze przedczołowej (de Bodinat i wsp. 2010).

Leczenie rozpoczyna się od razu od skutecznej dawki 25 mg/d, którą należy podawać wieczorem przed snem. Jest to pora doby, w której ekspresja receptorów melatoninowych jest najwyższa, co warunkuje największą skuteczność leku. W badaniach klinicznych częstość występowania objawów niepożądanych w trakcie leczenia agomelatyną była podobna jak w wypadku placebo. Najczęściej zgłaszanymi objawami były bóle głowy (14,1%), nudności (7,7%) i zawroty głowy (5,5%). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, podobnie jak w wypadku placebo, było konieczne u około 6% pacjentów, istotnie rzadziej niż ma to miejsce w wypadku leków z grupy SSRI/SNRI (Hickie i Rogers 2011; Kasper i wsp.

2013). Po 2 tygodniach przy braku poprawy dawkę leku należy zwiększyć do 50 mg/d.

Warto tutaj zwrócić uwagę na aktualne publikacje wskazujące na to, że choć w przeszłości sądzono, iż leki przeciwdepresyjne mają opóźnione działanie, a lekarz powinien czekać nawet 6–8 tygodni, zanim oceni efekt przeciwdepresyjny zastosowanego leku, to systematyczne przeglądy piśmiennictwa i metaanalizy danych porównujące leki przeciwdepresyjne z placebo wykazują, że większość pacjentów zauważalną poprawę odczuwa już w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Dane te mogą wskazywać, że w wypadku pacjentów nieodczuwających choćby minimalnej poprawy po 2–3 tygodniach leczenia zachodzi wysokie prawdopodobieństwo braku reakcji na stosowane leczenie. W takiej sytuacji należy rozważyć zmianę postępowania, zwiększenie dawki leku, zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny lub zastosowanie leczenia skojarzonego (Lam 2012).

Spośród dotychczas dostępnych leków przeciwdepresyjnych krótki okres uzyskania reakcji na leczenie opisywano dla mirtazapiny. Metaanaliza danych wykonana poprzez konsorcjum Cochrane wykazała, że w drugim tygodniu leczenia mirtazapiną odsetek pacjentów reagujących na leczenie jest istotnie wyższy niż w wypadku SSRI i wenlafaksyny. Leczenie mirtazapiną związane jest jednak z wyższym ryzykiem nadmiernej sedacji i przyrostu masy ciała (Watanabe i wsp. 2011). Dane dostępne dla agomelatyny również wskazują na szybką reakcję na leczenie (Lam 2012). Wynikać to może z faktu, że agomelatyna, podobnie jak mirtazapina, powoduje szybkie ustępowanie bezsenności i lęku, objawów często współistniejących z osiowymi objawami depresji, podczas gdy inne leki przeciwdepresyjne mogą te objawy początkowo nasilać.

W badaniach klinicznych z agomelatyną ponad trzykrotne zwiększenie stężenia transaminaz stwierdzono u 1,4% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz 2,5% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,6% po placebo. Dane te potwierdziły się w analizie badań porównujących agomelatynę z lekami przeciwdepresyjnymi z grup SSRI i SNRI. Ponad trzykrotny wzrost transaminaz obserwowano u 1,57% chorych leczonych agomelatyną i 0,49% leczonych SSRI/SNRI (Kasper i wsp. 2013). Z tego powodu agomelatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby, a każdy lekarz rozpoczynający leczenie agomelatyną zobowiązany jest do oznaczenia transaminaz na początku, a także po 3, 6, 12 i 24 tygodniach leczenia oraz zawsze, gdy jest to uzasadnione klinicznie pojawieniem się u pacjenta objawów wskazujących na możliwe działanie

hepatotoksyczne leku. Szczególnie ważne jest oznaczenie transaminaz po trzech tygodniach leczenia, ponieważ w opisanych przypadkach podwyższenie transaminaz występowało głównie w pierwszym miesiącu leczenia i nie wiązało się z objawami klinicznymi. Wszystkie przypadki, dla których dostępne były informacje o dalszym przebiegu, były odwracalne (Kasper i wsp. 2013). Biorąc pod uwagę tę obserwację, w leczeniu ambulatoryjnym praktycznym postępowaniem w trakcie leczenia agomelatyną jest wyznaczenie wizyty kontrolnej właśnie po trzech tygodniach. Przed wizytą pacjent powinien oznaczyć transaminazy, natomiast podczas wizyty należy zapytać o pierwsze oznaki reakcji na działanie przeciwdepresyjne leku. Pytania, które warto zadać pacjentowi, brzmią następująco (Kennedy i Rizvi 2010):

1. Jak Pan/Pani czuje się w ciągu dnia? Czy zauważył/a Pan/Pani zmianę samopoczucia w ciągu dnia?
2. Jak zmienił się Pana/Pani sen? Czy zasypia Pan/Pani szybciej? Rzadziej się wybudza ze snu? Czuje się bardziej wypoczęty/a rano?
3. Czy zauważył/a Pan/Pani zmianę w codziennym funkcjonowaniu? Czy zauważył/a Pan/Pani, że wykonuje Pan/Pani codzienne zadania szybciej i łatwiej niż przed rozpoczęciem leczenia?
4. Czy zauważył/a Pan/Pani zmianę w kontaktach z innymi ludźmi?

W wypadku pozytywnej reakcji na lek leczenie powinno być kontynuowane z utrzymaniem dotychczasowej dawki. Brak reakcji powinien skłaniać do zastosowania agomelatyny w dawce 50 mg/d przez okres co najmniej jednego miesiąca.

Mimo dużego zainteresowania agomelatyną jako lekiem przeciwdepresyjnym, o czym świadczy ponad 300 opublikowanych od końca lat 90. prac na temat agomelatyny, w tym blisko 40 doniesień na temat zastosowania jej w bezsenności, należy również zwrócić uwagę na analizy krytycznie oceniające skuteczność tego leku. W jednej z nich wskazano, że badania negatywne, czyli takie, w których nie stwierdzono przewagi agomelatyny nad placebo zarówno w krótkoterminowym leczeniu depresji, jak i w zapobieganiu nawrotom, nie zostały opublikowane. Ponadto dwa z pięciu niepublikowanych krótkoterminowych badań wykazały skuteczność w porównaniu z placebo aktywnego komparatora: fluoksetyny i paroksetyny. Na podstawie analizy nieopublikowanych badań autor wyraził opinię, że agomelatyna ma tylko nieznacznie wyższą skuteczność niż placebo w leczeniu depresji, jej wpływ na poprawę jakości snu i funkcji seksualnych jest przeceniany, a ryzyko działania uszkadzającego wątrobę nie jest wystarczająco podkreślone w dostępnych publikacjach (Howland 2011). Dane na temat

wpływu agomelatyny na sen pochodzą głównie z badań oceniających sen przy pomocy skal klinicznych i dzienników snu, a więc metod opartych na ocenie subiektywnej, na którą istotny wpływ ma obecność objawów depresji. Tylko w dwóch badaniach do oceny wpływu agomelatyny na sen wykorzystano polisomnografię. W pierwszym z nich, które było badaniem otwartym, bez grupy kontrolnej stwierdzono zwiększenie wydajności snu i ilości snu głębokiego oraz brak zmian parametrów snu REM w trakcie sześciotygodniowego leczenia agomelatyną w dawce 25 mg/d (Quera Salva i wsp. 2007). W drugim badaniu, które było randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą, porównano zmiany architektury snu w trakcie 24-tygodniowego leczenia agomelatyną (25–50 mg/d) i escitalopramem (10–20 mg/d). Agomelatyna skutecznie skracala latencję snu od drugiego tygodnia leczenia. Działania takiego nie obserwowano w trakcie leczenia escitalopramem. Kolejną obserwowaną różnicą była wyraźna supresja snu REM u pacjentów leczonych escitalopramem i brak takiego działania u pacjentów leczonych agomelatyną. Ta ostatnia obserwacja nie wydaje się mieć istotnego znaczenia klinicznego (Quera-Salva i wsp. 2011).

Należy podkreślić, że agomelatyna nie powoduje sedacji, a sen poprawia poprzez wpływ na rytm okołodobowy, czyli m.in. wskazywanie ośrodkowemu układowi nerwowemu najwłaściwszej pory na sen. Jeśli chory na depresję jest nieaktywny w ciągu dnia, szansa na to, że jego sen poprawi się w wyniku stosowania agomelatyny, nie jest duża. Głównym problemem w takiej sytuacji jest bowiem bezczynność, a nie bezsenność. Interwencja lekarza, obok właściwego doboru leku przeciwdepresyjnego, musi polegać u takich pacjentów również na przekonaniu ich do tego, aby rano wstawali z łóżka, a po południu, jeśli jest to możliwe, wykonywali 30-minutowy spacer/marsz. Leczenie zaburzeń snu bez zwracania uwagi na aktywność pacjentów w ciągu dnia jest dość częstym błędem popełnianym przez lekarzy i jednym z głównych powodów utrwalania się zaburzeń snu. Agomelatyna może być mniej skuteczna niż sedatywne leki przeciwdepresyjne u pacjentów z nasilonym niepokojem, myślami samobójczymi, pobudzeniem. Pacjenci tacy wymagają sedacji w początkowym okresie leczenia i jeśli stosuje się u nich agomelatynę, należy rozważyć dodatkowe włączenie pochodnych benzodiazepiny w pierwszych dniach leczenia. Stosowanie agomelatyny nie jest zalecane w epizodach depresyjnych z objawami psychotycznymi.

Deklaracja konfliktu interesów: Autorzy pracy otrzymywali honoraria za wykłady, szkolenia i konsultacje, wsparcie

finansowe projektów naukowych oraz udziału w konferencjach i kongresach naukowych, a także uczestniczyli w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy: Angelini, Lundbeck, Servier.

Podziękowania: Artykuł powstał na podstawie wykładu wygłoszonego przez pierwszego autora na posiedzeniu naukowym Oddziału Wielkopolsko-Lubuskiego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w marcu 2013 r. Autorzy dziękują za zaproszenie do wygłoszenia wykładu oraz za inspirujące pytania i dyskusję, które częściowo zostały uwzględnione w artykule.

PIŚMIENNICTWO

1. Abad VC, Guilleminault C. Sleep and psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 291–303.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text rev. ed. Washington, DC, 2000.
3. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U i wsp. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011; 135: 10–9.
4. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 9–15.
5. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 628–642.
6. European Medicines Agency. Questions and Answers on Recommendation for Refusal of Marketing Authorisation. 2006. Doc.Ref. EMEA/267703/2006.
7. Fava M, Schaefer K, Huang H, Wilson A, Iosifescu DV, Mischoulon D i wsp. A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 473–479.
8. Feinberg M, Carroll BJ. Biological 'markers' for endogenous depression. Effect of age, severity of illness, weight loss, and polarity. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1080–1085.
9. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262: 1479–1484.
10. Hajak G, Cluydts R, Allain H, Estivill E, Parrino L, Terzano MG i wsp. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry* 2003; 18: 201–208.
11. Hall RC, Platt DE, Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40: 18–27.
12. Heitzman J. Zaburzenia snu – przyczyna czy skutek depresji. *Psychiatr Pol* 2009; 43: 499–511.
13. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621–631.
14. Howland RH. Publication bias and outcome reporting bias: agomelatine as a case example. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011; 49: 11–14.
15. Jindal RD, Thase ME. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 19–30.
16. Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head

- studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 12–19.
17. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1099–1107.
 18. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24: 479–499.
 19. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Park KH, Youn T, Yoon JS. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 615–620.
 20. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R i wsp. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011; 34: 1433–1442.
 21. Kupfer DJ. REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 159–174.
 22. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 Suppl 3: S492–S498.
 23. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R, Jr., Kimball J, Boggs N, Lasater B i wsp. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med* 2010; 11: 822–827.
 24. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH i wsp. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 7–17.
 25. 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.
 26. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 991–999.
 27. Niemcewicz S, Szelenberger W, Skalski M, Androsiuk W, Piotrowski T, Myszka DM i wsp. Psychofizjologiczne wskaźniki bezsenności przewlekłej. *Psychiatr Pol* 2001; 35: 583–591.
 28. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155–162.
 29. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C i wsp. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691–696.
 30. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keuffer-Le GS, Laredo J i wsp. 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.
 31. Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M i wsp. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 19–31.
 32. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T i wsp. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 70–75.
 33. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Jarema M. (red.), Via Medica, Gdańsk, 2011.
 34. Sobańska A, Wichniak A, Wierzbicka A, Szatkowska E, Czasak K, Musińska I i wsp. Mianseryna w leczeniu bezsenności pierwotnej. *Sen* 2006; 6: 58–63.
 35. Steiger A, Kimura M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 242–252.
 36. Walsh JK. Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory-based rather than evidence-based medicine. *Sleep* 2004; 27: 1441–1442.
 37. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R i wsp. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006528-
 38. Wichniak A, Wierzbicka A. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen u pacjentów z depresją ze szczególnym uwzględnieniem trazodonu w porównaniu z agomelatyną, amitryptyliną, doksepina, mianseryną i mirtazapina. *Pol Merkur Lekarski* 2011; 31: 65–70.
 39. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Patients with insomnia and subthreshold depression show marked worsening of insomnia after discontinuation of sleep promoting medication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1671–1676.
 40. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5802–5817.
 41. Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs* 2008; 68: 2411–2417.
 42. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson A i wsp. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–1601.
 43. Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, Matousek M, Sos P, Krajca V i wsp. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 895–901.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Adam Wichniak

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. 22 45 82 745, faks 22 84 24 087

e-mail: wichniak@ipin.edu.pl
