

Marcin Siwek

Anhedonia w zaburzeniach depresyjnych

Anhedonia in depressive disorders

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Marcin Siwek, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków,

e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Streszczenie

Anhedonia bywa elementem obrazu klinicznego wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych, jednak najczęściej i w sposób najbardziej typowy występuje w przebiegu epizodu depresyjnego, jako jeden z jego osiowych objawów. Zarówno wyjściowe nasilenie anhedonii, jak i jej ustępowanie w trakcie leczenia są silnymi predyktorami skuteczności farmakoterapii przeciwdepresyjnej i mogą znacząco wpływać na możliwość osiągnięcia przez pacjenta remisji funkcjonalnej. Mimo to wpływ leków przeciwdepresyjnych na możliwość redukcji nasilenia objawów należących do spektrum anhedonii bardzo rzadko był dotąd przedmiotem badań. Odrębnym zagadnieniem klinicznym jest zespół podobnych do anhedonii depresyjnej zaburzeń emocjonalnych, które są przez chorych kojarzone z włączeniem leku przeciwdepresyjnego (zazwyczaj z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny lub serotoniny i noradrenaliny) i często doświadczane jako odmienne jakościowo od tej pierwszej. Niekiedy mogą być korzystne i stanowić formę uwalniania pacjenta od objawów lękowych i depresyjnych, ale też często postrzegane są jako uciążliwe działania niepożądane, odbierające intensywność życia emocjonalnego oraz interakcji społecznych. Uważa się, że anhedonia depresyjna i zaburzenia emocjonalne kojarzone z leczeniem przeciwdepresyjnym mają podobne podłoże neurobiologiczne i wiążą się ze spadkiem aktywności (zwłaszcza w postaci osłabienia transmisji dopaminergicznej) struktur związanych z układem nagrody, takich jak kora przedczołowa czy rejon brzuszny nakrywki. Lekiem przeciwdepresyjnym o najlepiej udokumentowanej i udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia anhedonii depresyjnej oraz o najmniejszym potencjale wywoływania anhedonii polekowej jest agomelatyna. Mogą o tym decydować jej specyficzne właściwości farmakodynamiczne, a przede wszystkim zdolność do silnej blokady postsynaptycznych receptorów 5-HT_{2C}, której efektem jest torowanie transmisji dopaminergicznej i noradrenergicznej.

Słowa kluczowe: depresja, anhedonia, leki przeciwdepresyjne, agomelatyna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Abstract

Although anhedonia may be a component of the clinical picture in many mental and neurological conditions, it is one of the most common and typical negative symptoms observed in depressive episodes. Both, the baseline increase in the severity of anhedonia as well as its regression during treatment are strong predictors of the efficacy of antidepressant pharmacotherapy and can have a significant impact on patient's ability to achieve functional remission. Nevertheless, studies on the effects of antidepressants on the possible reduction of anhedonia-spectrum symptoms are very sparse. Depressive anhedonia-like emotional disorders, which are considered by patients to be associated with the inclusion of an antidepressant (usually from the class of serotonin or serotonin–noradrenalin reuptake inhibitors) and often experienced as qualitatively different from the former, are another clinical issue. Although they may be beneficial in some cases by helping the patient release anxiety and depressive symptoms, they are often seen as adverse effects eliminating the emotional intensity and social interactions. It is believed that depressive anhedonia and emotional disorders associated with antidepressant therapy have similar neurobiological mechanisms and result from the reduced activity (particularly in the form of reduced dopaminergic transmission) of reward system structures, such as the prefrontal cortex or the ventral tegmental area. Agomelatine is an antidepressant with the best documented and proven efficacy in reducing the increased depressive anhedonia and the lowest potential to cause drug-induced anhedonia. This may be due to its specific pharmacodynamic properties and, most of all, the ability to potently block the postsynaptic 5-HT_{2C} receptors, which results in the enhancement of dopaminergic and noradrenergic transmission.

Keywords: depression, anhedonia, antidepressants, agomelatine, selective serotonin reuptake inhibitors

ANHEDONIA – HISTORIA I ZAKRES POJĘCIA; PODŁOŻE BIOLOGICZNE

Pojęcie anhedonii (z greckiego: *an-* – ‘bez’, *hēdonē* – ‘przyjemność’) zostało stworzone i użyte po raz pierwszy przez francuskiego filozofa i psychologa Théodule’a-Armanda Ribota w monografii *La psychologie des sentiments* (Ribot, 1896). Następnie przez wiele lat anhedonia uznawana była za istotny element obrazu psychopatologicznego zarówno zaburzeń nastroju, jak i schizofrenii. Dopiero w latach 70. XX wieku, za sprawą Donalda Kleina i jego koncepcji depresji endogennej, zaczęto uważać anhedonię za jeden z definiujących ją objawów, w rezultacie czego wraz z ukazaniem się trzeciej wersji klasyfikacji DSM (rok 1980) anhedonia została zaliczona do osiowych elementów dużego epizodu depresyjnego (American Psychiatric Association, 1980; Klein, 1974). We współczesnych systemach klasyfikacyjnych anhedonia stanowi jeden z trzech (ICD-10) albo dwóch (DSM-5) objawów kluczowych dla rozpoznania epizodu depresji oraz stwierdzenia obecności cech melancholicznych lub tzw. zespołu somatycznego (American Psychiatric Association, 2013; ICD-10, 1997).

Jakkolwiek obecnie pojęcie anhedonii kojarzone jest głównie z depresją, należy pamiętać, że objaw ten występuje często również w innych jednostkach i stanach chorobowych, takich jak: objawy negatywne schizofrenii, zaburzenia lękowe i adaptacyjne, zmiany emocjonalne towarzyszące patologicznemu używaniu substancji czy patologicznemu objadaniu się, zaburzenia osobowości, choroba Parkinsona oraz inne schorzenia neurologiczne (Di Giannantonio i Martinotti, 2012; Snaith, 1993). Miejsce i obraz anhedonii w wymienionych zaburzeniach nie są jednak tematem niniejszego opracowania.

W ujęciu współczesnej psychopatologii anhedonia oznacza najczęściej spadek zainteresowania bądź zdolności do doświadczania przyjemności i/lub radości w odpowiedzi na bodźce, które zwykle tę pozytywną reakcję u danej osoby wywoływały. Ten rodzaj anhedonii – jeżeli podlega ona dynamice wynikającej z choroby – nazywa się niekiedy **anhedonią stanu**, w przeciwieństwie do **anhedonii jako cechy**, która ma względnie stabilny, uwarunkowany osobowościowo czy konstytucjonalnie charakter i odznacza się chronicznym obniżeniem motywacji i zdolności do odczuwania przyjemności, niezależnie od ewentualnej obecności ostrego stanu chorobowego (Loas, 1996; Rizvi *et al.*, 2016). Anhedonia jest zjawiskiem wielowymiarowym, dotyczącym różnych aspektów życia i aktywności. Są to: konsumpcja nagrody (przyjemnej czynności lub interakcji), oczekiwanie na nagrodę i jej poszukiwanie oraz motywacja do poszukiwania, przeżywanie i antycypowanie przyjemności zmysłowej, duchowej, intelektualnej (hobby, rozrywki, czytanie, oglądanie ulubionych programów, jedzenie i delectowanie się nim, kąpiel, radość z drobnych rzeczy, obcowanie ze sztuką *etc.*) oraz przyjemność czy zaangażowanie emocjonalne i behawioralne w kontekście relacji społecznych

(przebywanie z bliskimi, otrzymywanie pochwały, pomaganie innym, czerpanie radości z widoku pozytywnych reakcji i szczęścia/przyjemności innych osób, przyjemność z interakcji seksualnych, zdolność do przeżywania i odczuwania miłości *etc.*).

Poza upośledzeniem i zaburzeniem we wskazanych wymiarach przeżywania i interakcji anhedonia charakteryzuje się też często poczuciem apatii i „paraliżu”, znieczulenia czy stępienia emocjonalnego oraz poczuciem pozbawienia fantazji i nadmierną konkretności myślenia. Z tego względu do jej badania stosuje się bardzo różnorodne narzędzia kwestionariuszowe, uwzględniające złożoność zjawiska (tab. 1), a dla celów badawczych wyróżnia się dodatkowo podtypy, takie jak: **anhedonia konsumpcyjna** (odnosząca się do przyjemności wynikającej bezpośrednio z nagrody), **antycypacyjna** (związana z obniżoną motywacją i przyjemnością poszukiwania i kontynuowania nagradzającej czynności), a także **sensoryczna** czy **społeczna**. W zależności od nasilenia depresji anhedonia może mieć charakter bardziej uogólniony albo dotyczyć wybranych bodźców i obszarów przyjemności i życia emocjonalnego (Rizvi *et al.*, 2016; Snaith, 1993; Snaith *et al.*, 1995; Thome i Foley, 2015; Zisner i Beauchaine, 2016).

Mniej więcej na początku lat 90. XX wieku zaczęło się kształtować dodatkowo pojęcie anhedonii polekowej (zwane też polekowym stępieniem emocjonalnym czy indyferencją), mające oznaczać – najczęściej negatywne – zmiany w zakresie życia emocjonalnego kojarzone przez pacjentów z wprowadzeniem leku przeciwdepresyjnego. Zjawisko to jest jeszcze słabo zbadane i nie można jednoznacznie stwierdzić, w jakim stopniu odzwierciedla samo specyficzne niepożądane działanie leków przeciwdepresyjnych (LPD), a w jakim – nieskuteczność leczenia w zakresie depresyjnej anhedonii.

Od lat prowadzone są badania mające na celu poznanie podłoża neurobiologicznego anhedonii jako objawu depresji. Jak się wydaje, do struktur kluczowych dla wyżej wymienionych aspektów przeżywania przyjemności należą dwa szlaki dopaminergiczne związane z układem nagrody: mezolimbiczny i mezkortykalny. Zawierają one projekcje z pola brzusznej nakrywki (*ventral tegmental area*, VTA) śródmózgowia. W pierwszym ze szlaków kierują się one głównie do jądra pólleżącego (*nucleus accumbens*, NAcc), jądra ogoniastego i skorupy, a w drugim – do kory przedczołowej i orbitofrontalnej oraz zakrętu obręczy. Poza neuronami dopaminergicznymi w połączenia między korą, jądrami podstawy i wzgórzem zaangażowane są również neurony GABA-ergiczne i glutaminergiczne, wchodzące w skład układu nagrody. Na podstawie wyników badań – zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, neuroobrazowych czy behawioralnych – wiąże się anhedonię z szeroko rozumianym deficytem dopaminowym oraz zmianami aktywności wymienionych struktur (Heshmati i Russo, 2015; Sternat i Katzman, 2016; Zisner i Beauchaine, 2016). U pacjentów depresyjnych anhedonia jest ujemnie skorelowana z aktywnością jądra pólleżącego, przy podstawie kory

Narzędzia stworzone specjalnie do badania i pomiaru anhedonii		
Nazwa	Autor	Uwagi
Revised Chapman Physical Anhedonia Scale (CPAS)	Chapman <i>et al.</i> , 1976	<ul style="list-style-type: none"> • Bada anhedonię jako cechę stałą, osobowościową • Bada motywację, skłonność do wysiłku i przyjemność konsumpcyjną
Fawcett–Clark Pleasure Scale (FCPS)	Fawcett <i>et al.</i> , 1983	<ul style="list-style-type: none"> • Bada przyjemność konsumpcyjną • Bada przyjemność jako stan – rejestruje dynamiczne zmiany hedonii
Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)	Snaith <i>et al.</i> , 1995 Nakonezny <i>et al.</i> , 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Bada przyjemność jako stan – rejestruje dynamiczne zmiany hedonii, np. w przebiegu leczenia • Bada przyjemność konsumpcyjną • Punkcja umiarkowanie koreluje z nasileniem depresji mierzonym skalą Hamiltona (HDRS-17) oraz Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) i Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) i nie zależy od nasilenia lęku • Pozytywna korelacja z jakością życia i funkcjonowaniem
Chapman Social Anhedonia Scale (CSAS)	Chapman <i>et al.</i> , 1976	<ul style="list-style-type: none"> • Bada anhedonię jako cechę stałą, osobowościową • Bada motywację, skłonność do wysiłku i przyjemność konsumpcyjną
Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS)	Gard <i>et al.</i> , 2006	• Bada przyjemność konsumpcyjną i antycypowaną
Specific Loss of Interest and Pleasure Scale (SLIPS)	Winer <i>et al.</i> , 2014	• Bada anhedonię w relacjach społecznych
Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale (ACIPS)	Gooding i Pflum, 2014	• Bada anhedonię społeczną oraz przyjemność konsumpcyjną i antycypowaną
Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS)	Rizvi <i>et al.</i> , 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Bada anhedonię jako stan • Może wskazywać na ryzyko oporności na leczenie
Narzędzia do pomiaru anhedonii w szerszym kontekście psychopatologicznym lub badające zjawiska pokrewne czy związane z anhedonią		
Bech–Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS)	Bech, 2002	
Podskala anhedonii w Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)	Andreasen, 1989	
Skala analogowo-wzrokowa pomiaru przyjemności	Mottola, 1993	
The Behavioral Inhibition System and the Behavioral Activation System (BIS/BAS)	Carver i White, 1994	• Bada cechy osobowości w ujęciu behawioralnym, w kontekście aktywacji i zahamowania
Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR)	Llerena <i>et al.</i> , 2013	• Bada motywację i przyjemność w kontekście objawów negatywnych schizofrenii
The Symptom Checklist 90 (SCL-90)	Derogatis <i>et al.</i> , 1973	• Klaster hedoniczny kwestionariusza to pytania: 5, 6, 26, 29, 32, 41, 54, 59, 69, 76, 79, 85, 90
Inventory for Depressive Symptomatology (IDS-C)	Rush <i>et al.</i> , 1996 Trivedi <i>et al.</i> , 2004	• Klaster hedoniczny kwestionariusza to pytania: 8, 9, 16–19, 21, 22
Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire (MASQ)	Watson <i>et al.</i> , 1995a, 1995b	• Jedną z czterech części kwestionariusza to Anhedonic Depression (AD) Scale
Multidimensional Assessment of Thymic States (MATHyS)	Henry <i>et al.</i> , 2008	• Narzędzie badające m.in. radość
Apathy Evaluation Scale	Marin <i>et al.</i> , 1991	<ul style="list-style-type: none"> • Bada motywację/apatię • Opracowana dla pacjentów z otępieniem i po udarze
Motivation and Energy Inventory (MEI)	Fehnel <i>et al.</i> , 2004 Hewett <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Bada motywację i pokrewne aspekty • Stworzona specjalnie do badania pacjentów z diagnozą depresji
Narzędzia służące do badania polekowych zaburzeń emocjonalnych		
Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants (OQuESA)	Price <i>et al.</i> , 2012	
Laukes Emotional Intensity Scale (LEIS)	Opbroek <i>et al.</i> , 2002	

Tab. 1. Narzędzia służące do badania i oceny klinicznej anhedonii

przedczołowej i podwzgórza, a pozytywnie – z aktywnością brzuszno-pośrodkowej kory przedczołowej. Wykazano, że bardziej nasilona anhedonia wiąże się z mniejszą objętością jądra półleżącego i spadkiem aktywności spoczynkowej rejonu podkolanowego przedniej części kory zakrętu obręczy. Co więcej, pacjenci depresyjni w odpowiedzi na pozytywne bodźce, w przeciwieństwie do zdrowych ochotników, ujawniają osłabioną aktywację rejonu brzuszno-nakrywkowej, pośrodkowej kory czołowej i jądra półleżącego oraz nadmierną aktywację dolnej kory czołowej,

podkolanowego rejonu przedniej części zakrętu obręczy, wzgórza, skorupy i wyspy (Heshmati i Russo, 2015; Sternat i Katzman, 2016; Zisner i Beauchaine, 2016). Powyższe dane sugerują, że anhedonia może być wynikiem niewystarczającej i/lub nieprawidłowej aktywacji obwodów neuronalnych zaangażowanych w regulację przeżywania przyjemności. Dodatkowym na to dowodem są przypadki ustąpienia anhedonii u opornych na leczenie chorych poddanych głębokiej stymulacji jądra półleżącego albo kory zakrętu obręczy (Bewernick *et al.*, 2010; Schlaepfer *et al.*, 2008).

WPŁYW ANHEDONII NA EFEKTY LECZENIA PRZECIWDEPRESYJNEGO

Wydaje się, iż anhedonia jest jednym z najważniejszych – pod kątem wpływu na skuteczność terapii – aspektów psychopatologii depresji. Analiza obrazu klinicznego i efektów leczenia 75 pacjentów hospitalizowanych z powodu depresji przeprowadzona przez Vrieze i wsp. (2014) wykazała, że obecność anhedonii w największym stopniu (w porównaniu z innymi obszarami psychopatologii depresji) wiązała się z ryzykiem braku odpowiedzi terapeutycznej (*OR*, *odds ratio* 6,00) lub remisji (*OR* 9,28) oraz była predyktorem większego nasilenia objawów depresyjnych. Zespół badawczy pod tym samym kierownictwem porównał 79 leczonych szpitalnie osób cierpiących na dużą depresję z grupą 66 zdrowych ochotników pod kątem zdolności do modyfikacji zachowania pod wpływem nagrody. Chorzy na depresję odznaczali się znacząco obniżoną zdolnością do uczenia opartego na nagrodzie. Jego upośledzenie zależało od nasilenia anhedonii i zwiększało prawdopodobieństwo utrzymywania się objawów depresyjnych po 8 tygodniach leczenia (*OR* 7,84) (Vrieze *et al.*, 2013).

Vinckier i wsp. (2017) w badaniu obejmującym 1570 pacjentów ambulatoryjnych leczonych agomelatyną wykazali, że redukcja nasilenia anhedonii była najsilniejszym predyktorem wystąpienia poprawy w zakresie funkcjonowania psychospołecznego (*OR* 7,3), a obecność anhedonii odpowiadała za rozbieżność między redukcją nasilenia objawów depresyjnych a brakiem poprawy funkcjonalnej. W kolejnej obserwacji dotyczącej dużej grupy ($n = 2049$) pacjentów ambulatoryjnych otrzymujących agomelatynę (Gorwood *et al.*, 2015a) zwiększenie odczuwania radości w drugim tygodniu leczenia charakteryzowało się znacząco większą specyficznością (85,04%) oraz wartością predykcyjną dla wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej (70,55%) niż redukcja nasilenia smutku (odpowiednio 57,92% i 66,04%). Wykazano również silny związek poprawy w zakresie odczuwania radości z możliwością osiągnięcia remisji objawowej i funkcjonalnej. Ten sam zespół badawczy (Gorwood *et al.*, 2015b) w podobnej obserwacji 1565 pacjentów przyjmujących agomelatynę wykazał, że poprawa w zakresie motywacji, pozostającej w związku z obszarem psychopatologicznym anhedonii, w drugim tygodniu leczenia może w istotnym stopniu zapowiadać szybszą reakcję na leczenie i szansę na odpowiedź terapeutyczną.

Zależności między anhedonią a skutecznością leczenia depresji zaobserwowano także u młodszych pacjentów. Przykładem może być projekt Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA), w którym 334 adolescentów z depresją oporną na selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) przydzielano losowo do zmiany leczenia przeciwdepresyjnego – z dołączeniem lub bez dołączenia terapii poznawczo-behawioralnej. Analizy statystyczne wykazały, że jedynym wymiarem psychopatologicznym depresji mającym wpływ na efekty leczenia była anhedonia.

Jej obecność w sposób istotny wydłużała czas potrzebny do osiągnięcia remisji oraz wiązała się z mniejszą sumaryczną liczbą dni bez depresji (McMakin *et al.*, 2012).

Warto zauważyć, że wszystkie powyższe badania przeprowadzono w XXI wieku. Przez wiele lat anhedonia była bowiem problemem kluczowym, ale zarazem pozostającym na uboczu zainteresowań badawczych (Snaith, 1993). W dalszym ciągu – w świetle przytoczonych badań – zastanawia fakt, jak rzadko prace dotyczące skuteczności poszczególnych strategii leczenia farmakologicznego skupiają się na ich wpływie na zespół objawów należących do spektrum anhedonii (patrz niżej).

ZABURZENIA EMOCJI I ZACHOWANIA PODOBNE DO ANHEDONII JAKO DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM PRZECIWDEPRESYJNYM

W roku 1990 Hoehn-Saric i wsp. opisali pięć przypadków wystąpienia apatii, poczucia indyferencji i odhamowania w przebiegu terapii fluoksetyną lub fluwoksamina. Objawom tym nie towarzyszyły sedacja ani zmiana fazy na hipomaniakalną, które mogłyby tłumaczyć ich genezę. Niepożądane zjawiska emocjonalne ustępowały stopniowo (wolniej u przyjmujących fluoksetynę – najpewniej z powodu jej dłuższego okresu półtrwania) po odstawieniu leków. Oleshansky i Labbate w 1996 roku przedstawili trzy przypadki kobiet leczonych SSRI (fluoksetyna lub sertralina) skarżących się na utratę zdolności do reakcji płaczem w sytuacjach typowych dla nich przed leczeniem. Reaktywność emocjonalna pacjentek w tym zakresie normowała się po redukcji dawki bądź odstawieniu leku (Oleshansky i Labbate, 1996). Opbroek i wsp. (2002) objęły analizą grupę 15 pacjentów w remisji depresji, przez wiele miesięcy skutecznie leczonych SSRI (fluoksetyna, proksetyna lub sertralina), u których występowały zaburzenia seksualne wyindukowane przez lek przeciwdepresyjny. Aż 80% chorych zgłaszało współwystępowanie z zaburzeniami seksualnymi uczucia stępienia emocjonalnego, a w porównaniu z grupą kontrolną, złożoną ze zdrowych pracowników szpitala ($n = 24$), odznaczali się oni słabszymi wynikami w kwestionariuszu samooceny Laukes Emotional Intensity Scale w zakresie punktów odzwierciedlających takie parametry życia emocjonalnego, jak: zdolność do płaczu, irytacji, odczuwania smutku, złości, zaskoczenia, fantazji erotycznych, ekspresji emocjonalnej, zainteresowanie seksem, przyjemność z seksu, poczucie, że obchodzą nas uczucia innych i sprawy dookoła, kreatywność (Opbroek *et al.*, 2002). Znaczący wkład w opis wpływu leków przeciwdepresyjnych na życie emocjonalne i związane z nim aspekty behawioralne stanowi przeprowadzona w 2009 roku przez Price'a i wsp. analiza jakościowa wywiadów, postów i wypowiedzi 38 pacjentów otrzymujących długotrwale SSRI (mediana czasu leczenia – 23 miesiące). Zebrany materiał dostarczył kolejnych dowodów na istnienie omawianego zjawiska u niektórych pacjentów. Wykazał, że ma ono charakter

wielowymiarowy i przejawia się w sześciu głównych aspektach/tematach subiektywnych przeżyć, doświadczeń, a także ich skutków (tab. 2) oraz że pacjenci są w stanie odróżnić objawy epizodu depresyjnego i wynikające z nich zaburzenia od – dla nich odmiennych jakościowo – zmian w zakresie życia emocjonalnego przypisywanych działaniu leków w okresie remisji. Co istotne, zmiany emocjonalne opisywane w związku ze stosowaniem SSRI – w zależności od pacjenta i kontekstu oraz subiektywnie postrzeganej skali i obrazu problemów – w pewnych aspektach przeżywane były jako działania niepożądane, a w innych wręcz przeciwnie: wydawały się ważnym elementem efektu terapeutycznego (Price *et al.*, 2009).

Przedstawione wyżej pionierskie obserwacje znalazły swoje rozwinięcie i potwierdzenie w badaniach ilościowych, obejmujących znacznie większe grupy pacjentów. Bolling i Kohlenberg (2004) przeprowadzili częściowo ustrukturyzowany wywiad telefoniczny z 161 pacjentami, którzy

przeszli leczenie SSRI – 46% osób raportowało zawężenie zakresu przeżywanych emocji, a 20% skarżyło się na niezdolność do płaczu. Co ciekawe, w podgrupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, emocjonalne działania niepożądane leków częściej niż sama nieskuteczność terapii były przyczyną jej przerwania.

W ankiecie online wypełnionej przez 1829 osób z Nowej Zelandii, której celem było ukazanie subiektywnie postrzeganego przez pacjentów bilansu korzyści i ryzyka długotrwałego stosowania leków przeciwdepresyjnych, najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: objawy odstawienne (73,5%), zaburzenia seksualne (71,8%), wzrost masy ciała (65,3%). Co jednak warto podkreślić, bardzo dużym rozpowszechnieniem charakteryzowały się również zmiany emocjonalne doświadczane w trakcie kuracji LPD: poczucie stępienia lub wytlumienia emocjonalnego (64,5%), poczucie niebycia sobą (54,4%), redukcja zakresu i intensywności uczuć pozytywnych (45,6%), mniejsza troska o innych

Aspekt/wymiar	Opisy/pojęcia często używane przez pacjentów	
	Efekty postrzegane jako negatywne	Efekty postrzegane jako pozytywne
Ogólny wpływ na wszystkie emocje	<ul style="list-style-type: none"> • Uczucie bycia głuchym na emocje, pustym lub płaskim/splaszczonym emocjonalnie, stłumienie/odrętwienie emocjonalne, blokada emocjonalna, pustka wewnętrzna • Doświadczanie emocji bardziej jako myśli niż jako uczuć – tak jakby życie emocjonalne przesuwano się bardziej w sferę intelektualną • Rozpoznawanie sytuacji, gdy powinna pojawić się określona reakcja emocjonalna, która jednak nie pojawia się wcale lub jest znacznie osłabiona/zmieniona w stosunku do okresu sprzed leczenia • Pojawienie się spodziewanej/pożądanego reakcji emocjonalnej, ale z poczuciem, że emocje są odrealnione, sztuczne, imitowane, nieprawdziwe, nieswoje 	<ul style="list-style-type: none"> • Poczucie poprawy kontroli emocji, redukcji nadreaktywności emocjonalnej – powodujące, że emocje łatwiej jest zakomunikować • Doświadczanie, że reakcje emocjonalne/ekspresja emocji są bardziej adekwatne, dostosowane do sytuacji • Poczucie lepszego panowania nad strachem
Redukcja emocji pozytywnych	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie intensywności emocji pozytywnych, takich jak: szczęśliwość, przyjemność, radość, ekscytacja, antycypacja przyjemnych rzeczy, pasja, entuzjazm, tkliwość, miłość i czułość wobec partnera lub członków rodziny, duma z osób bliskich • Zmniejszenie radości/przyjemności czerpanej wcześniej z: interakcji społecznych, hobby, zainteresowań, piękna, kontaktu z naturą, słuchania muzyki etc. • Redukcja podniecenia/ekscytacji/modyfikacja dotychczasowych emocji pojawiających się na myśl o zbliżającym się, wyczekiwanym czy potencjalnie przyjemnym wydarzeniu • Spadek entuzjazmu wobec życia i jego pozytywnych aspektów 	
Redukcja emocji negatywnych	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja zdolności do przeżywania – w sytuacjach adekwatnych – smutku, cierpienia, bólu emocjonalnego, złości, irytacji, agresji, lęku, zmartwienia, zaskoczenia, zakłopotania, skrępowania, winy, wstydu, rozczarowania 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulga z powodu redukcji nadmiaru emocji, takich jak: złość, irytacja, agresja, lęk, zmartwienie, zaskoczenie, zakłopotanie, skrępowanie, wstyd etc. • Poprawa w relacjach interpersonalnych z powodu zmniejszenia intensywności ww. emocji
Oderwanie/oddzielenie emocjonalne (dystans emocjonalny)	<ul style="list-style-type: none"> • Poczucie bycia nadmiernie zdystansowanym, oddzielonym od otoczenia oraz własnych uczuć i reakcji, w stanie zawieszenia/odrealnienia/odłączenia • Poczucie bycia bardziej zewnętrznym obserwatorem zdarzeń niż ich uczestnikiem • Wrażenie braku odpowiedzi emocjonalnej, bycia „jak robot” lub „jak zombie”, oddzielenia uczuć od reakcji, emocji, instynktów 	<ul style="list-style-type: none"> • Uwolnienie od nadmiernego zaangażowania w: problemy innych osób, negatywne emocje i oceny innych, nadmiernie obciążające emocjonalnie sytuacje
Beztroska	<ul style="list-style-type: none"> • Poczucie mniejszej troski, mniejszego zaangażowania emocjonalnego w sprawy, osoby lub sprawy tych osób, które przed włączeniem leczenia były ważne dla pacjenta • Poczucie mniejszej ważności wielu spraw w życiu • Poczucie, że mniej obchodzi mnie inni, moje własne sprawy oraz konsekwencje moich działań i działań innych ludzi • Indyferentność, apatyczność, spadek motywacji, beztroska, spadek ostrożności/nieostrożność, mniejsza uprzejmość, wrażliwość i uważność na innych – ich sprawy, uczucia i opinie • Spadek poczucia odpowiedzialności za własne zobowiązania/codzienne obowiązki • Brak lub spadek potrzeby kończenia zadań czy poczucia ich pilności 	<ul style="list-style-type: none"> • Spadek poczucia „ciśnienia” i stresu z powodu różnych czekających pacjenta obowiązków • Redukcja zmartwienia się
„Zmiana osobowości”	<ul style="list-style-type: none"> • Poczucie, że osobowość w pewien sposób – często nieokreślony – się zmieniła lub została utracona (wrażenie, że jest się „pustą powłoką”) • Poczucie niebycia tą samą osobą co kiedyś 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost poczucia pewności siebie • Poczucie większego dystansu do życia, spraw i relacji, pozwalające zrobić krok wstecz, przemyśleć sprawy bardziej obiektywnie, spokojnie podjąć dobre decyzje

220 Tab. 2. Negatywne i pozytywne zmiany emocjonalne kojarzone z leczeniem SSRI według badania Price'a i wsp. (2009)

(36,4% ankietowanych) (Read *et al.*, 2014). Kolejne badanie ankietowe online, tym razem skoncentrowane wyłącznie na zjawisku stopienia emocjonalnego w przebiegu leczenia antydepresantami, przeprowadzili Goodwin i wsp. (2017). Uczestników podzielono na grupę badaną – pacjentów aktualnie przyjmujących LPD, ale będących w remisji lub w depresji o nasileniu łagodnym ($n = 669$) – oraz grupę kontrolną, którą stanowiły osoby wcześniej leczone z powodu depresji, ale obecnie bez objawów i nie stosujące LPD od co najmniej 2 miesięcy. Zjawiska stopienia emocjonalnego doświadczała mniej więcej połowa uczestników (46%) i było ono nieco częstsze u mężczyzn (52%) niż u kobiet (44%), a także u osób z większym nasileniem objawów lękowych i/lub depresyjnych mierzonych za pomocą skali Hospital Anxiety and Depression (HAD). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie rozpowszechnienia stopienia emocjonalnego w zależności od stosowanego leku przeciwdepresyjnego, aczkolwiek numerycznie zjawisko było najczęściej raportowane przez pacjentów otrzymujących duloksetynę (75%), a najrzadziej – przez osoby leczone bupropionem (33%). W przypadku wenlafaksyny, deswenlafaksyny, leków z grupy SSRI, mirtazapiny oraz amitryptyliny dotyczyło ono od 43% do 56% pacjentów. Osoby otrzymujące aktualnie LPD odznaczały się istotnie statystycznie wyższą punktacją uzyskiwaną w Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants (OQESA), mierzącym nasilenie zaburzeń emocjonalnych towarzyszących leczeniu, niż grupa kontrolna. Poczucie stopienia emocjonalnego jako zjawisko negatywne postrzegało 37% chorych, a jako pozytywny efekt leczenia – 38% (Goodwin *et al.*, 2017).

Kolejna publikacja – z bieżącego roku (Hughes *et al.*, 2017) – przedstawiła wyniki analizy wypowiedzi i ankiet online 3243 pacjentów na temat ich doświadczeń z działaniami niepożądanymi po takich lekach, jak escitalopram, duloksetyna, wilazodon czy wortioksetyna. Osoby leczone escitalopramem lub duloksetyną częściej raportowały występowanie zjawiska wytlumienia/otępienia emocjonalnego czy derealizacji, a pacjenci otrzymujący wortioksetynę albo wilazodon częściej niż pierwsza grupa doświadczaali poczucia emocjonalnej niestabilności. Ogólnie zaburzenia emocjonalne i towarzyszące im zaburzenia behawioralne raportowane były przez 41% badanych – wpływały one negatywnie na poczucie satysfakcji z leczenia w stopniu znacznie wyższym niż generowane przez leki zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metaboliczne i seksualne.

Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, zjawisko zubożenia emocjonalnego wiążanego z leczeniem przeciwdepresyjnym najczęściej jest opisywane w przypadku zastosowania SSRI lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI). Rozwój zubożenia może być stopniowy i podstępny, może się ono też pojawić ze znacznym opóźnieniem w stosunku do daty rozpoczęcia leczenia. Odstawienie leku albo redukcja dawki z reguły prowadzą do jego ustąpienia. Ponadto, jak się wydaje, nasilenie efektów emocjonalnych i ryzyko ich wystąpienia są większe

w przypadku wyższych dawek leku (Barnhart *et al.*, 2004; Garland i Baerg, 2001; Sansone i Sansone, 2010).

Podłoże zjawiska anhedonii polekowej nie zostało jeszcze dokładnie zbadane. Zakłada się jednak, że kluczową rolę w jego powstawaniu odgrywa nadmierna stymulacja serotonergiczna (najczęściej występująca w trakcie leczenia preparatami blokującymi wychwyt zwrotny serotoniny), prowadząca do silnej aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT₂. Są to receptory postsynaptyczne, które hamują odpowiedź receptorów dopaminowych i noradrenergicznych, powodując tym samym osłabienie transmisji w powyższych systemach neuroprzekaźnikowych. Zjawiska te – zwłaszcza deficyt dopaminowy w zakresie kory czołowej i śródmózgowia – skutkować mogą rozwojem objawów podobnych do depresyjnej anhedonii oraz utrzymywaniem się niepełnej odpowiedzi terapeutycznej, a nawet lekooporności (Blier i El Mansari, 2013; Sansone i Sansone, 2010; Thome i Foley, 2015). W świetle powyższych rozważań można założyć, że pacjenci z obniżonym poziomem hedonii jako wyjściową cechą stałą mogą być bardziej narażeni na niekorzystne skutki działania leków blokujących wychwyt serotoniny (Sternat i Katzman, 2016). Wydaje się zatem, że sposobem na odwrócenie czy redukcję niekorzystnych skutków mogłyby być dodanie leku lub zamiana na lek przeciwdepresyjny o takim mechanizmie działania, który albo wiąże się z blokowaniem receptorów serotoninowych 5-HT₂ (np. agomelatyna, trazodon, kwetiapina), albo wpływa bezpośrednio na wzrost poziomu dopaminy/noradrenaliny (np. bupropion, reboksetyna, metylofenidat, moksobemid). Rozważania te mają jednak głównie charakter teoretyczny, analizowany problem nie był bowiem przedmiotem rzetelnych badań.

SKUTECZNOŚĆ ANTYANHEDONICZNA LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH

Do tej pory nie opracowano żadnych standardów, które skupiałyby się na zagadnieniu leczenia anhedonii, czy to jako objawu depresji, czy to jako efektu niepożądanego działania leków przeciwdepresyjnych. Można oczywiście założyć, że każdy lek przeciwdepresyjny – w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie i stopniowego ustępowania objawów depresyjnych – wpływa również w mniejszym lub większym stopniu na redukcję nasilenia depresyjnej anhedonii. Ponadto w świetle przedstawionych powyżej informacji dotyczących skutków emocjonalnych przyjmowania LPD wydaje się, że ryzyko anhedonii polekowej dotyczy przede wszystkim leków, które albo blokują wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, SNRI, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, TLPD), albo mają istotne działanie sedatywne (np. mirtazapina, TLPD). Co jednak ciekawe, liczba badań specyficznie skoncentrowanych na powyższych zagadnieniach jest zaskakująco mała i nie pozwala na przeprowadzenie rzetelnych porównań poszczególnych LPD.

Boyer i wsp. (2000) w 8-tygodniowym badaniu otwartym, którego celem była analiza profilu terapeutycznego

sertraliny stosowanej w dawce 50–150 mg na dobę w grupie 140 pacjentów z diagnozą dużej depresji, wykazali sekwencyjne działanie leku. W pierwszych 7 dniach przeważał efekt anksjolityczny, między 7. a 21. dniem obserwacji dominowało działanie przeciwdepresyjne, a między 21. a 56. dniem ujawniła się najbardziej zdolność sertraliny do znaczącej redukcji nasilenia objawów anhedonii. Tomarken i wsp. (2004) w badaniu kontrolowanym obejmującym niewielką grupę chorych ($n = 19$) wykazali przewagę bupropionu SR (dawka dzienna 300 mg) nad placebo w zakresie redukcji objawów anhedonii depresyjnej. Efekt ten był najsilniejszy w pierwszych 6 tygodniach. Otwarta, trwająca 12 tygodni obserwacja przeprowadzona przez Wanga i wsp. (2015) po włączeniu duloksetyny w dawce 60–120 mg na dobę u 77 osób z diagnozą depresji wykazała znaczącą redukcję nasilenia anhedonii mierzonej Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego stopnia ($n = 37$) charakteryzowali się wyjściowo większym nasileniem anhedonii w porównaniu z pacjentami bez takiego obciążenia ($n = 40$). W następnych tygodniach obserwacji różnica ta została zniwelowana i redukcja punktacji w skali SHAPS była porównywalna w obydwu podgrupach.

Wpływ agomelatyny na objawy anhedonii

Lekiem, któremu w kontekście wpływu na różne aspekty anhedonii poświęcono największą liczbę badań, jest agomelatyna. W 8-tygodniowym badaniu otwartym przeprowadzonym przez Di Giannantonio i wsp. (2011) w grupie 30 pacjentów z rozpoznaniem depresji agomelatyna (dawki 25–50 mg) obok szybkiego efektu przeciwdepresyjnego i poprawy jakości snu odznaczała się zdolnością do leczenia objawów anhedonii, których nasilenie mierzono skalą SHAPS. Istotną statystycznie redukcję punktacji SHAPS zanotowano już po pierwszym tygodniu badania i postępowała ona aż do końca obserwacji. Ten sam zespół naukowców rok później dokonał porównania różnych aspektów skuteczności przeciwdepresyjnej agomelatyny (dawka dobowo 25–50 mg) i wenlafaksyny XR (dawka 75–150 mg/dobę) w otwartym badaniu randomizowanym, obejmującym 60 pacjentów z diagnozą dużej depresji. Zastosowanie zarówno agomelatyny, jak i wenlafaksyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją nasilenia lęku (mierzonego skalą lęku Hamiltona), objawów depresyjnych (oceny skali depresji Hamiltona) i anhedonii, do której pomiaru posłużyła skala SHAPS. Co jednak warto podkreślić, redukcja nasilenia anhedonii okazała się znacząco większa w podgrupie otrzymującej agomelatynę (Martinotti *et al.*, 2012). W wielośrodkowym badaniu otwartym, którego celem była ocena różnych aspektów efektywności klinicznej agomelatyny (dawka 25–50 mg/dobę) u pacjentów ambulatoryjnych ($n = 143$) z diagnozą pierwszego epizodu depresji lub depresji nawracającej, Gargoloff i wsp. (2016) także zaobserwowali szybkie działanie antyanhedoniczne agomelatyny, towarzyszące działaniu przeciwdepresyjnemu

i przeciwłękowemu. Znacząca redukcja punktacji w skali SHAPS pojawiała się już po tygodniu monoterapii agomelatyną oraz po 4 tygodniach, gdy agomelatyna była dołączana do innych LPD (Gargoloff *et al.*, 2016).

Corruble i wsp. (2013) przeprowadzili randomizowane, kontrolowane badanie porównujące skuteczność i profil działań niepożądanych escitalopramu ($n = 160$) i agomelatyny ($n = 164$) w 24-tygodniowej obserwacji. Okazało się, iż obydwa leki w podobnym stopniu wpływają na redukcję objawów depresyjnych i poprawę subiektywnej jakości snu pacjentów. Istotne różnice stwierdzono natomiast w zakresie generowania niepożądanych działań emocjonalnych, które mierzono za pomocą OQESA. Generalnie zastosowanie escitalopramu wiązało się z wyraźniejszym występowaniem zjawiska stępienia emocjonalnego. Pacjenci leczeni escitalopramem istotnie częściej w porównaniu z chorymi otrzymującymi agomelatynę skarżyli się na utratę intensywności emocji (60% vs 28%), zaznaczali, że są mniej wrażliwi, niż powinni, na złość/niezadowolenie innych osób (50% vs 12%) oraz że sprawy, na których zależało im przed chorobą, nie wydają się im już ważne (53% vs 16%). Ze względu na zaobserwowany związek stępienia emocjonalnego z nasileniem objawów depresyjnych autorzy badania podkreślili, że nie można jednoznacznie ocenić, w jakim stopniu wymienione zjawiska emocjonalne są działaniami niepożądanymi leków, a w jakim odzwierciedlają zróżnicowaną (mniejszą w przypadku escitalopramu) skuteczność w zakresie redukcji objawów ze spektrum depresyjnej, „endogennej” anhedonii (Corruble *et al.*, 2013).

Istotny wpływ agomelatyny na objawy należące do szerokiego spektrum anhedonii może być wynikiem jej specyficznego profilu farmakodynamicznego. Jak wiadomo, wykazuje ona silny antagonizm wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C}, których aktywacja (zwłaszcza receptora 5-HT_{2C}) wiąże się z hamowaniem przekazywania dopaminergicznego i noradrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym, ze szczególnym uwzględnieniem kory przedczołowej (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014; Millan *et al.*, 2003). Działanie agomelatyny (a co za tym idzie – blokada ww. receptorów) będzie zatem wiązało się pośrednio ze znaczącym efektem dopaminergicznym i noradrenergicznym. Dowodów na to dostarczają m.in. badania eksperymentalne, w których po podaniu agomelatyny obserwowano nasilenie aktywności noradrenergicznej miejsca sinawego i dopaminergicznej jąder brzusznych nakrywki czy też nasilenie transmisji zarówno dopaminergicznej, jak i noradrenergicznej w rejonach przedczołowych (Chenu *et al.*, 2013; Millan *et al.*, 2003). Nie bez znaczenia pozostaje również zdolność agomelatyny do regulowania snu i rytmów dobowych poprzez agonizm wobec receptorów melatoninowych MT₁ i MT₂ jądra nadskrzyżowaniowego (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). W badaniach na zwierzętach jednym z głównych mechanizmów prowadzących do rozwoju anhedonii jest przecież chroniczne zaburzenie rytmów dobowych, np. przez nadmierną ekspozycję na światło (Fonken i Nelson, 2013; Tapia-Osorio *et al.*, 2013).

WNIOSKI

Anhedonia bywa elementem obrazu klinicznego wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych, jednak najczęściej i w sposób najbardziej typowy występuje w przebiegu epizodu depresyjnego, jako jeden z jego osiowych objawów. Z badań wynika, że wyjściowe nasilenie anhedonii i jej ustępowanie w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego są silnymi predyktorami skuteczności farmakoterapii oraz mogą w znaczący sposób wpływać na możliwość osiągnięcia przez pacjenta remisji funkcjonalnej. W świetle tych danych zastanawia fakt, że wpływ leków przeciwdepresyjnych na możliwość redukcji nasilenia objawów należących do spektrum anhedonii rzadko jest przedmiotem badań. Odrębne zagadnienie, również wymagające dalszych obserwacji klinicznych, stanowi zespół podobnych do anhedonii depresyjnej zaburzeń emocjonalnych, które są przez pacjentów kojarzone z włączeniem leku przeciwdepresyjnego (najczęściej z grupy SSRI lub SNRI) i doświadczane jako odmienne jakościowo od tej pierwszej. Mogą być one korzystne i przynosić ulgę w cierpieniu wynikającym z niepokoju, zamartwiania się czy nadmiernego, depresyjno-lękowego zaangażowania w życiowe obowiązki, ale też często postrzegane są jako uciążliwe działania niepożądane, odbierające intensywność życia emocjonalnego. Uważa się, iż anhedonia depresyjna i zaburzenia emocjonalne kojarzone z leczeniem przeciwdepresyjnym mają podobne podłoże neurobiologiczne – spadek aktywności (zwłaszcza w postaci osłabienia aktywności dopaminergicznej) struktur związanych z układem nagrody, takich jak kora przedczołowa czy rejon brzuszny nakrywki. W świetle nielicznych jak dotąd badań należy uznać, że lekiem przeciwdepresyjnym o najlepiej udokumentowanej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia anhedonii depresyjnej oraz o najmniejszym potencjale wywoływania anhedonii polekowej jest agomelatyna.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 3rd ed., Washington, DC 1980.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 1989; (7): 49–58.
- Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ: SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract* 2004; 10: 196–199.
- Bech P: The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 252–264.

- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A et al.: Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 110–116.
- Blier P, El Mansari M: Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20120536.
- Bolling MY, Kohlenberg RJ: Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 380–385.
- Boyer P, Tassin JP, Falissart B et al.: Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 363–371.
- Carver CS, White TL: Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1994; 67: 319–333.
- Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML: Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976; 85: 374–382.
- Chenu F, El Mansari M, Blier P: Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 275–284.
- Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C et al.: agomelatine study group: Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 2219–2234.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L: SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9: 13–28.
- Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R et al.: Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25: 109–114.
- Di Giannantonio M, Martinotti G: Anhedonia and major depression: the role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 Suppl 3: S505–S510.
- Fawcett J, Clark DC, Scheftner WA et al.: Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 79–84.
- Fehnel SE, Bann CM, Hogue SL et al.: The development and psychometric evaluation of the Motivation and Energy Inventory (MEI). *Qual Life Res* 2004; 13: 1321–1336.
- Fonken LK, Nelson RJ: Dim light at night increases depressive-like responses in male C3H/HeNHsd mice. *Behav Brain Res* 2013; 243: 74–78.
- Gard DE, Germans Gard M, Kring AM et al.: Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *J Res Pers* 2006; 40: 1086–1102.
- Gargoloff PD, Corral R, Herbst L et al.: Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31: 412–418.
- Garland EJ, Baerg EA: Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 181–186.
- Gooding DC, Pflum MJ: The assessment of interpersonal pleasure: introduction of the Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale (ACIPS) and preliminary findings. *Psychiatry Res* 2014; 215: 237–243.
- Goodwin GM, Price J, De Bodinat C et al.: Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017; 221: 31–35.
- Gorwood P, Demyttenare K, Vaiva G et al.: An increase in joy after two weeks is more specific of later antidepressant response than a decrease in sadness. *J Affect Disord* 2015a; 185: 97–103.
- Gorwood P, Vaiva G, Corruble E et al.: The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015b; 11: 2875–2882.
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrèze P et al.: Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3604–3619.

- Henry C, M'Bailara K, Mathieu F et al.: Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry* 2008; 8: 82.
- Heshmati M, Russo SJ: Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015; 2: 146–153.
- Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M et al.: Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 531–538.
- Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR: Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 343–345.
- Hughes S, Lacasse J, Fuller RR et al.: Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry Res* 2017; 255: 78–86.
- ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Vesalius, Kraków – Warszawa 1997.
- Klein DF: Endogenous depression. A conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 447–454.
- Llerena K, Park SG, McCarthy JM et al.: The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry* 2013; 54: 568–574.
- Loas G: Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia. *J Affect Disord* 1996; 41: 39–53.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S: Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143–162.
- Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al.: Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487–491.
- McMakin DL, Olino TM, Porta G et al.: Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 404–411.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al.: The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–964.
- Mottola CA: Measurement strategies: the visual analogue scale. *Decubitus* 1993; 6: 56–58.
- Nakonezny PA, Morris DW, Greer TL et al.: Evaluation of anhedonia with the Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2015; 65: 124–130.
- Oleshansky MA, Labbate LA: Inability to cry during SRI treatment. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 593.
- Opbroek A, Delgado PL, Laukes C et al.: Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 147–151.
- Price J, Cole V, Doll H et al.: The Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants (OQuESA): development, validity, reliability and sensitivity to change. *J Affect Disord* 2012; 140: 66–74.
- Price J, Cole V, Goodwin GM: Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 211–217.
- Read J, Cartwright C, Gibson K: Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res* 2014; 216: 67–73.
- Ribot T: La psychologie des sentiments. Felix Alcan, Paris 1896.
- Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA et al.: Assessing anhedonia in depression: potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 65: 21–35.
- Rizvi SJ, Quilty LC, Sproule BA et al.: Development and validation of the Dimensional Anhedonia Rating Scale (DARS) in a community sample and individuals with major depression. *Psychiatry Res* 2015; 229: 109–119.
- Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al.: The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996; 26: 477–486.
- Sansone RA, Sansone LA: SSRI-induced indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7: 14–18.
- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al.: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–377.
- Snaith P: Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychol Med* 1993; 23: 957–966.
- Snaith RP, Hamilton M, Morley S et al.: A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 99–103.
- Sternat T, Katzman MA: Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2149–2164.
- Tapia-Osorio A, Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M et al.: Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat. *Behav Brain Res* 2013; 252: 1–9.
- Thome J, Foley P: Agomelatine: an agent against anhedonia and anergia? *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122 Suppl 1: S3–S7.
- Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C et al.: Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Disord* 2004; 78: 235–241.
- Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al.: The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34: 73–82.
- Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S: Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry* 2017; 44: 1–8.
- Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R et al.: Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord* 2014; 155: 35–41.
- Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K et al.: Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 639–645.
- Wang S, Qian M, Zhong H et al.: Comparison of the effectiveness of duloxetine in depressed patients with and without a family history of affective disorders in first-degree relatives. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015; 27: 237–245.
- Watson D, Clark LA, Weber K et al.: Testing a tripartite model: II. Exploring the symptom structure of anxiety and depression in student, adult, and patient samples. *J Abnorm Psychol* 1995a; 104: 15–25.
- Watson D, Weber K, Assenheimer JS et al.: Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptom scales. *J Abnorm Psychol* 1995b; 104: 3–14.
- Winer ES, Veilleux JC, Ginger EJ: Development and validation of the Specific Loss of Interest and Pleasure Scale (SLIPS). *J Affect Disord* 2014; 152–154: 193–201.
- Zisner A, Beauchaine TP: Neural substrates of trait impulsivity, anhedonia, and irritability: mechanisms of heterotypic comorbidity between externalizing disorders and unipolar depression. *Dev Psychopathol* 2016; 28: 1177–1208.