

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, АНГЕДОНИЯ И АГОМЕЛАТИН: ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, ANHEDONIA AND AGOMELATINE: AN OPEN-LABEL STUDY

M. DI GIANNANTONIO¹, G. DI IORIO¹, R. GUGLIELMO², D. DE BERARDIS^{1,3}, C.M. CONTI⁴,
T. ACCIAVATTI¹, M. CORNELIO¹, G. MARTINOTTI^{1,2}

¹Neuroscience u Imaging Department, Chair of Psychiatry, "G. d'Annunzio" University, Chieti; ²Casa di Cura Neuropsichiatrica "Villa Maria Pia", Rome; ³Mental Health Department, SPDC, ASL Teramo; ⁴BiomedicalSciences Department; "G. d'Anmmzio" University, Chieti, Italy

JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS Vol. 25, no. 1, 109-114 (2011)

Несмотря на большой арсенал доступных антидепрессантов, терапия депрессии часто оказывается недостаточно эффективной, в связи с чем сохраняется необходимость в разработке более эффективных антидепрессантов с улучшенной переносимостью. В отличие от других антидепрессантов агомелатин открывает новый подход к терапии депрессии благодаря инновационному механизму действия. Агомелатин является агонистом мелатонинергических MT1 и MT2 рецепторов и селективным антагонистом 5-HT_{2c} рецепторов. В открытом 8-недельном исследовании мы оценивали эффективность агомелатина в отношении депрессивных симптомов у пациентов с большой депрессией. Дополнительно изучалась эффективность воздействия агомелатина на ангедонию. 30 пациентов с большой депрессией получали агомелатин в гибком режиме дозирования (25-50 мг в сутки внутрь) агомелатина. В ходе исследования измеряли депрессивные (Шкала депрессии Гамильтона) и тревожные (Шкала тревоги Гамильтона) симптомы, ангедонию (Шкала Снайта-Гамильтона) и качество сна (Вопросник Leeds для оценки сна). 24 (80%) пациента завершили 8 недель терапии. На всех визитах отмечалось значительное улучшение баллов шкал HAM-D ($p<0.05$), HAM-A ($p<0.01$), SHAPS ($p<0.05$) и LSEQ ($p<0.05$). На 1-й неделе 9 (30%) пациентов были респондерами и 5 (17%) достигли ремиссии; по завершении исследования 18 (60%) пациентов были в ремиссии. Серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Случаев повышения аминотрансфераз не было. В соответствии с данными предыдущих исследований, в которых агомелатин обеспечивал раннее клиническое улучшение, в нашем исследовании также получены доказательства быстрого эффекта и снижения баллов тяжести депрессии. Более того, в нашем исследовании впервые показана эффективность агомелатина в редукции ангедонии. Необходимы дополнительные исследования для уточнения роли агомелатина в современной фармакотерапии депрессивных расстройств.

Ключевы слова: антидепрессант, ангедония, большое депрессивное расстройство (БДР), агомелатин, расстройство сна

Депрессия относится к числу главных причин дезадаптации в соответствии с показателями YLD (Количество лет без дезадаптации [Years Lived with Disability]) и заняла третье место среди основных факторов бремени болезни (DALYs - Годы жизни, скорректированные по дезадаптации [Disability Adjusted Life Years]) в 2004 г. (1). В соответствии с текущими прогнозами к 2020 году депрессия выйдет на второе место по показателям DALYs для всех возрастных групп

и обоих полов (2). Кроме того последствия депрессивных симптомов распространяются далеко за пределы психиатрии и часто определяют различные формы патологии, включая иммунологические и эндокринные расстройства, болезни сердца. Ангедония, т.е. утрата интересов и реакций на положительные стимулы, рассматривается как ядерный симптом депрессии и входит в число диагностических критериев большого депрессивного расстройства. Ангедония является предиктором неблагоприятного прогноза через 12 месяцев (3) и относится к типичным резидуальным симптомам после терапии (4). Современный арсенал средств терапии депрессии включает множество эффективных антидепрессантов. Однако, эффект терапии часто оказывается недостаточным. Примерно 30% пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства (БДР) не отвечают на терапию антидепрессантами и менее 60% достигает ремиссии (5). Основные проблемы, связанные с применением современных антидепрессантов, включают: нежелательные эффекты при кратковременном и длительном применении, такие как гастроинтестинальные расстройства, тошнота, расстройства сна, прибавка в весе, половые дисфункции¹, недостаточная эффективность, задержка эффекта, взаимодействие с другими медикаментами и в некоторых случаях потребность в полифармакотерапии. Эти недостатки определяют необходимость разработки альтернативных средств с высокой эффективностью, хорошей переносимостью, улучшенной безопасностью и быстрым развитием эффекта.

Агомелатин открывает новую стратегию в терапии депрессии. В отличие от других антидепрессантов агомелатин (Вальдоксан/Тинамакс) (S20098, N-[2-(7-метоксинафт-1-ил)этил]ацетамид) обладает инновационным нейрохимическим механизмом. Агомелатин действует как агонист мелатонинергических MT1 и MT2 рецепторов и селективный антагонист 5-HT_{2C} рецепторов. Агомелатин был впервые упомянут в литературе в 1992 г. в ряду синтетических нафталиновых аналогов мелатонина. Агомелатин легко проникает через гематоэнцефалический барьер и синхронизирует циркадианный ритм (6-7). Основная гипотеза, объясняющая механизм антидепрессивный эффект агомелатина, предполагает синергическое взаимодействие с мелатонинергическими и 5-HT_{2C} рецепторами (8). Этот синергизм может реализоваться на уровне циркадианных ритмов с преобладанием мелатонинергического компонента действия в ночное время и серотонинергического - в дневное время (9). Данные преклинических (10-11) и клинических (12-16) исследований свидетельствуют, что агомелатин обладает свойствами антидепрессанта, редуцирует симптомы тревоги, связанные с депрессией, и обеспечивает быструю редукцию симптомов в сравнении с плацебо. Кроме того, профиль переносимости и безопасности агомелатина характеризуется минимальным влиянием на половую функцию (17), отсутствием симптомов отмены после завершения терапии (18) и улучшением качества сна у пациентов с депрессией (19-20).

Для подтверждения клинической эффективности и переносимости агомелатина в терапии рекуррентного депрессивного расстройства в Италии нами выполнено открытое 8-недельное исследование агомелатина у 30 амбулаторных пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства по DSM-IV. Дополнительно изучался эффект агомелатина на ангедонию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Выборку исследования составили 30 амбулаторных пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом "большое депрессивное расстройство" по критериям DSM-IV (American Psychiatry Association, 1994) [по результатам Структурированного диагностического интервью для DSM-IV (SCID-P)]. Критерии включения также предусматривали способность пациента понять и подписать информированное согласие.

Были приняты следующие критерии исключения: клинически значимое заболевание, препятствующее оценке терапии или влияющее на безопасность субъектов исследования (например, цирроз печени, почечная недостаточность, нестабильная артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, сахарный диабет, судороги); биполярное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, расстройство пищевого поведения, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость от психоактивных веществ, сопутствующее применение других антидепрессантов (в этом случае требовался период отмывки 7 дней), печеночная недостаточность. В исследовании не могли участвовать пациенты женского пола во время беременности, кормления грудью или не использующие адекватных средств контрацепции.

Исследование было одобрено этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами качественной клинической практики. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие до их включения в исследование.

Дизайн исследования

Открытое 8-недельное исследование проводилось на базе двух учреждений: Университет "G. d'Annunzio" в г. Чиети (Chieti) и Клиника нейропсихиатрии (Casa di cura neuropsichiatrica) "Villa Maria Pia" в г. Риме. Исследование продолжалось 4 месяца в 2 этапа: 8 недель - отбор пациентов и еще 8 недель - терапия включенных пациентов. Пациенты, соответствовавшие критериям включения и исключения, участвовали в исследовании после подписания информированного согласия. У всех пациентов собирали медицинский и семейный анамнез,* данные фиксировались в специальных ИРК. Для пациентов, принимавших антидепрессанты (трициклики, ИМАО, СИОЗС и другие антидепрессанты новых поколений) предусматривался 7-дневный период фармакологической отмывки. После подтверждения соответствия критериям участия в исследовании в скрининговом периоде пациенты начинали терапию агомелатином в стартовой дозе 25 мг/сут, внутрь, однократно, в 20:00. В отсутствие клинического эффекта и с последующего одобрения исследователя допускалось повышение дозы до 50 мг/сут однократно. Медицинское обследование выполнялось квалифицированным врачом изначально (T0), далее на 7 (T1), 14 (T2), 30 (T3) и 60 (T4) день days и включало оценку витальных показателей, регистрацию медикаментов сопутствующей терапии и оценку тяжести всех нежелательных явлений. На старто-

вом визите (T0) оценивались личностные характеристики пациентов с помощью Шкалы темперамента и характера (Temperament and Character Inventory; TCI) и Структурированного интервью для расстройств по Оси II в DSM-IV (SCID II). На визитах T1, T2, T3 и T4 оценивался эффект терапии по степени редукции депрессивных и тревожных симптомов (Шкала депрессии Гамильтона, HAM-D, Шкала тревоги Гамильтона, HAM-A) и ангедонии (Шкала Снайта-Гамильтона, SHAPS). Вопросник Leeds для оценки сна (LSEQ), 10-пунктовая визуальная аналоговая шкала для самооценки, использовался для измерения эффекта агомелатина на сон. Общая клиническая оценка (Шкала общего клинического впечатления, CGI) и оценка качества жизни (Индекс качества жизни [Quality of Life Index]) выполнялась исследователем в начале и по завершении терапии.

Оценки эффективности

В соответствии с задачами исследования главным параметром эффективности была степень редукции баллов депрессивных и тревожных симптомов по шкалам HAM-D и HAM-A. В первую очередь оценивалась разница между показателями в начале (T0) и по завершении (60 дней, T4) терапии. Дополнительным параметром была редукция ангедонии и инсомнии по шкалам SHAPS и LSEQ соответственно, а также улучшение качества жизни (КЖ) и клинического состояния (CGI) на T4, в абсолютных и процентных изменениях стартовых значений (T0). Дополнительным параметром также была оценка переносимости агомелатина.

Оценки переносимости и безопасности

Сведения о нежелательных явлениях собирались у пациентов на протяжении всего периода исследования. Витальные показатели, масса тела и рост оценивались во время скрининга, на стартовом и каждом последующем визите. В Анализы крови (клеточная формула с дифференцированным подсчетом, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, у-глутамил трансфераза, натрий, хлор, азот мочевины крови, креатинин, глюкоза) и мочи выполнялись на стартовом (T0) и финальном (T4) визитах.

Статистический анализ

Главный и дополнительные анализы эффективности проводились в общей выборке терапии (intent-to-treat), в которую включались все пациенты, получившие минимум одну дозу препарата исследования. Психометрические данные пациентов анализировались методом вариационного анализа (ANOVA) для повторных измерений с помощью метода замещения недостающего значения предыдущим (LOCF). Post-hoc анализы проводились для сравнения психометрических показателей при стартовых измерениях с показателями через 1 неделю терапии (T1) и по завершении исследования (T4). Тесты были двусторонними с уровнем статистической достоверности $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После скрининга 43 пациентов в исследование было включено 30 пациентов. Скрининг не прошли 5 пациентов, отозвавших информированное согласие, 3 пациента, не соответствовавших психиатрическим критериям включения, 2 пациента, не соответствовавших медицинским критериям включения, и 3 пациента, не соответствовавших критериям участия в исследовании по другим причинам. Средний возраст, пол, социодемографические характеристики и длительность текущего депрессивного эпизода 30 включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Table 1. Социодемографические и клинические показатели.

Пол	м:16 ж:14
Возраст	36.2 ± 6.6
Семейное положение	
Одинокий	13
В браке	11
В разводе	6
Уровень образования	
Начальная школа	2
Средняя школа	4
Высшее образование	18
Степень	6
Условия проживания	
С родителями/в семье	12
Отдельно	10
С партнером	6
С друзьями	2
Трудоустройство	
Регулярная работа	17
Временная работа	7
Безработный	3
Студент	3

Таблица 2. Показатели эффективности (среднее, SD) от стартовых до финальных (неделя 8).

Показатели	Стартовые	Неделя 8	Значение Р
HAM-D	26.5 ± 3.7	12.2 ± 6.3	0.001
HAM-A	22.4 ± 4.8	11.2 ± 5.4	0.005
SHAPS	4.4 ± 6.2	2.1 ± 6.1	0.001
LSEQ	35.9 ± 7.3	48.5 ± 2.3	0.05
КЖ	2.1 ± 0.8	4.7 ± 0.6	0.05

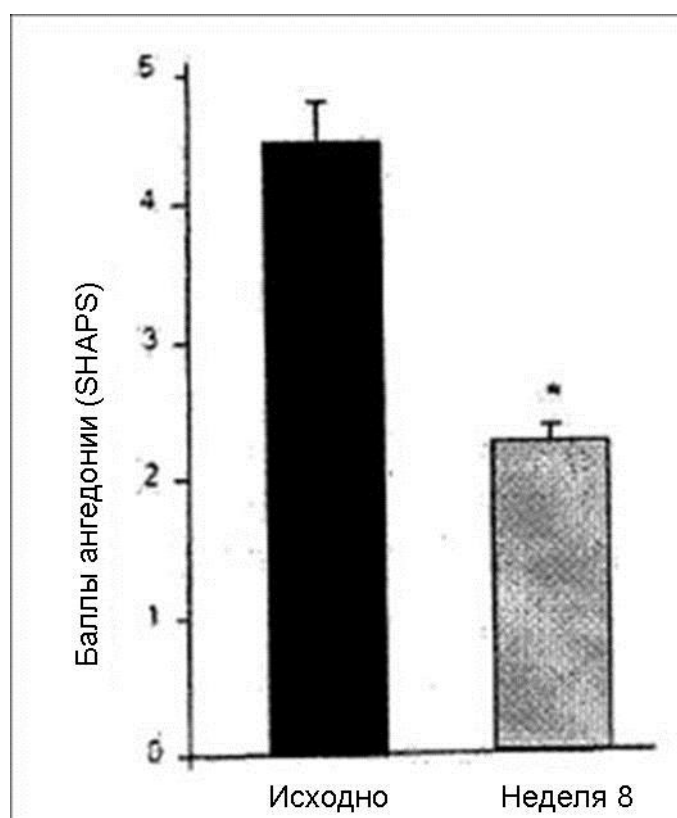


Рисунок 1. Стартовые и финальные (8 недель) баллы Шкалы удовольствия Стайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale; SHAPS): * $p < 0,05$.

24 (80%) пациента полностью завершили 8 недель терапии. Преждевременно выбыло 6 пациентов по следующим причинам: решение пациента ($n=1$), невозможность катamnестической оценки из-за утраты связи с пациентом ($n=4$) и недостаточная эффективность ($n=1$). Не было ни одного случая преждевременного исключения из-за побочных эффектов. Также не было пациентов с ухудшением аффективных симптомов или госпитализированных в результате терапии исследования.

По завершении исследования значительное улучшение отмечалось по всем показателям (таблица 2). Значимое улучшение наблюдалось на всех визитах в показателях HAM-D ($p<05$), HAM-A

($p < 0.01$), SHAPS ($p < 0.05$) (рисунок 1), LSEQ ($p < 0.05$). Также отмечалось достоверное улучшение баллов CGI и КЖ ($p < 0.05$).

На 1-й неделе 9 (30%) пациентов были респондерами (95% CI 13%-46%) и 5 (17%) пациентов достигли ремиссии. По завершении исследования в ремиссии были 18 (60%) пациентов (95% CI 42%-77%). У 3-х пациентов редукция баллов депрессии отмечалась после повышения дозы агомелатина до 50 мг/сут.

Серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Наиболее типичными нежелательными явлениями, связанными с терапией исследования, были головокружение (6.6%; $n=2$), тошнота (3.3%; $n=1$) и слабость (3.3%; $n=1$). Повышения аминотрансфераз не выявлено. Не было ни одного случая развития мании.

Средняя доза агомелатина в исследовании составила 31 мг в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первое исследование агомелатина как средства ресинхронизации циркадианных ритмов (21) у пациентов южного побережья Средиземного моря - регион, в котором продолжительность светового дня, климатические условия (22) и распространенность сезонного аффективного расстройства (23) отличаются от таковых в Северной Европе. В результате 8-недельного открытого исследования агомелатина с гибким режимом дозирования в пределах 25-50 мг/сут у 30 амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством выявлено достоверное улучшение баллов HAM-D, HAM-A, SHAPS и LSEQ, начиная со 2-й недели терапии и далее вплоть до конца исследования ($p < 0.001$). Установленный антидепрессивный эффект агомелатина согласуется с результатами предыдущих исследований (12-16).

В этом исследовании агомелатин редуцировал симптомы тревоги. Анксиолитический эффект препарата также был показан в предыдущем исследовании, в котором агомелатин 25-50 мг/сут обеспечивал редукцию баллов Шкалы тревоги Гамильтона у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (24).

Полученные нами данные о положительном влиянии агомелатина на сон согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых агомелатин в дозах 25-50 мг/сут обеспечивал более выраженное улучшение субъективных параметров сна в сравнении с венлафаксином (25) и был сопоставим по эффективности с ребоксетином (26).

Агомелатин представляется эффективным средством монотерапии БДР у пациентов, участвовавших в данном исследовании. Это подтверждается оценками самих пациентов и исследователей. Более того, отмечалось достоверное улучшение Индекса качества жизни на протяжении всего исследования ($p < 0.001$). Как и в предыдущих исследованиях (12-16) нами зафиксировано раннее развитие эффекта и нарастание редукции баллов депрессии после увеличения дозы агомелатина. Такая стратегия терапии представляется клинически ценной для пациентов с недо-

статочным ранним эффектом терапии, а результаты ее применения подчеркивают важность гибкого режима дозирования (13).

Кроме того в нашем исследовании показано, что агомелатин обладает благоприятным профилем переносимости и безопасен в применении.

Более того, агомелатин обеспечивает значимую редукцию ангедонии. Это первое исследование, в котором изучалась эффективность агомелатина в этой симптоматической категории. Термин ангедония, впервые предложенный Ribot (1896) (27), определяет неспособность испытывать удовольствие. Ангедония соотносится с симптомами различных психических расстройств и личностными чертами (28). Ангедония имеет ключевое значение для диагностики депрессии и считается потенциальным маркером личностного индивидуального предрасположения к депрессии (29-30), злоупотреблению алкоголем (31) и психоактивными веществами (32). Эта гипотеза подтверждается данными ряда исследований, в которых показано, что ангедония может предшествовать развитию депрессии (33), коррелирует с неудовлетворительным прогнозом через 12 месяцев (3), относится к типичным резидуальным симптомам после терапии (4) и связана с дисфункцией системы подкрепления в головном мозге (34). Таким образом, эффективность агомелатина в отношении ангедонии может иметь особое значение для терапии пациентов с явлениями ангедонии.

Новейший антидепрессант агомелатин, агонист мелатонинергических МТ(1)/МТ(2) рецепторов и антагонист 5-НТ(2С) рецепторов обнаруживает антидепрессивный эффект и обладает благоприятным профилем переносимости, обеспечивающим высокую приверженность пациентов терапии. Однако следует соблюдать осторожность в сопоставлении наших данных с результатами предыдущих исследований в связи со значительными методологическими различиями. Основными недостатками данного исследования являются малый объем выборки и, что более важно, отсутствие контрольной группы и открытый (не двойной-слепой) метод терапии. Для уточнения места агомелатина в современной фармакотерапии депрессивных расстройств требуются дополнительные сравнительные исследования с более длительными периодами терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carta MG, Aguglia E, Caraci A, et al. The use of antidepressant drugs and the lifetime prevalence of major depressive disorders in Italy. Clin Pract Epidemiol Mental Health, 2010; 6:94-100.
2. World Health Organization. The Global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, 2008; p.43-51,
3. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Acta Psychiatr Scand 2001; 103: 122-30.
4. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, Krebaum S, Jarrett RB. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? J Affect Disord 2010; 123:181-7.

5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-17.
6. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1822-31.
7. Yours S, Andrieux J, Howell HE, Morgan PJ, Renard P, Pfeifler B, Lesieur D, Guardiola-Lemaitre B. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem* 1992; 35:1484-6.
8. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:694-703.
9. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther* 2006; 110:135-370.
10. Bourin M, Mocaer E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29:126-33.
11. Bertaina-Anglade V, Mocaer E, Drieu La Rochelle C. Antidepressant-like action of S20098 (agomelatine) in the learned helplessness test. *Int J Neuropsychopharmacology* 2002; 5(S):65.
12. Loo, H. Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239- 47.
13. Kennedy S.H, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:93-100.
14. Olie, JP, Rasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:661-73.
15. Zajecka I, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Gaputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:135-44.
16. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:616-26.
17. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(S):31-35.
18. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double blind, placebo controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19:271-80.
19. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(S):25-29.
20. Kupfer DJ. Depression and associated sleep disturbances: patient benefit with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(S):639-43.
21. De Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, et al. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS Neurological Disorders Drug Targets* 2011; 10:119-32.
22. Molin J, Mellerup E, Bolwig T, Scheike T, Dam H. The influence of climate on development of winter depression. *J Affect Disord* 1996; 37:151-5.
23. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:176-84.
24. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:561-6.
25. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1723-32.

26. Farina B, Delia Marca G, Mennuni G; Mazza S, De Risio S, Di Giannantonio M. The effects of reboxetine on human sleep architecture in depression: preliminary results. *J Affect Disord* 2002; 71:273-5.
27. Ribot T. *La Psychologie Des Sentiments*. Felix Aican, Paris, 1896.
28. Loas G, Pierson A. Anhedonia in psychiatry: a review. *Ann Med Psychol (Paris)* 1989; 147:705-17.
29. Costello CG. Depression: Loss of reinforcers or loss of reinforcer effectiveness? *Behavior Therapy* 1972; 3:240-47.
30. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin* 1975;39:295-307.
31. Martinotti G, Cloninger CR, Janiri L. Temperament and character inventory dimensions and anhedonia in detoxified substance-dependent subjects. *American J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34:177-83.
32. Janiri L, Martinotti G, Dario T, Reina D, Paparello F, Pozzi G, Addolorato G, Di Giannantonio M, De Risio S. Anhedonia and substance-related symptoms in detoxified drug dependent subjects: a correlation study. *Neuropsychobiology* 2005; 52:37-44.
33. Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:1-5.
34. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:843-53.