

Agomelatin Depresyon Tedavisine Ne Getiriyor? Güncel Bir Gözden Geçirme

Yrd. Doç. Dr. Cem Cerit, Doç. Dr. İrem Yaluğ, Dr. Esmâ Akpınar, Dr. Anıl Talas,
Yrd. Doç. Dr. Ali Evren Tufan, Yrd. Doç. Dr. Eylem Özten

ÖZET

Bu çalışmada melatonin MT-1 ve MT-2 reseptör agonisti ve serotonin 5-HT_{2C} antagonisti bir antidepresan olan agomelatinin depresyon tedavisine ne getirdiği sorusuyla, ilgili literatür gözden geçirilmiştir. Etkinlik açısından farklı sonuçlar olmakla birlikte agomelatinin günümüzde sık kullanılan antidepresanlarla en azından benzer bir etkinliğe sahip olduğu söylenebilir. Bunun yanında uyku üzerine olumlu etkileri ve etkinliğin erken başlaması tedaviye olumlu katkıda bulunabilir. Agomelatinin uyku-uyanıklık döngüsü, endokrin hormon salınımı, vücut ısısının ayarlanması gibi birçok biyolojik sistemi etkileyen sirkadiyen sistem üzerine olumlu etkileri ilgi çekici görünmektedir. Somnolans, agomelatin tedavisinde diğer antidepresanlardan daha fazla görülen bir yan etki olarak not edilmektedir. Bunun yanında kilo alımının ve cinsel yan etkilerin azlığı tedaviye uyumu olumlu yönde etkileyebilir. Agomelatin tedavisi alan hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmektedir. Agomelatinin ani bırakılmasının belirgin kesilme belirtilerine yol açmadığı gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: agomelatin, depresyon, melatonin

What Does Agomelatine Bring To Treatment of Depression? An Up-To-Date Review

ABSTRACT

In this article literature related to the promises of agomelatine, an antidepressant with melatonergic MT-1 and MT-2 receptor agonism and serotonergic 5-HT_{2c} receptor antagonism in the context of depression treatment is reviewed. Although the results of studies on the efficacy of agomelatine are contrary, it can be stressed that the efficacy of agomelatine should be at least similar to widely used antidepressants. Furthermore the favorable effect of agomelatine on sleep and the early onset of efficacy should contribute to the outcome of therapy. The favorable effect of agomelatine on the circadian rhythm which has influence on substantial biological systems like sleep-wake cycle, endocrine hormone secretion and body temperature appears to be interesting. Somnolence should be noted as a more frequent adverse event of agomelatine than other antidepressants. Furthermore the absence of weight gain and sexual adverse events should influence the adherence to therapy. Liver enzyme elevations can emerge during agomelatine therapy. Abrupt discontinuation of agomelatine does not appear to bring about evident discontinuation symptoms.

Keywords: agomelatine, depression, melatonin

Yrd. Doç. Dr. Cem Cerit,
Kocaeli Üniversitesi Tıp
Fakültesi Psikiyatri A.D.
E-posta:
cemcerit@yahoo.com
T: +0902623037618
F: +902623037079

Doç. Dr. İrem Yaluğ,
Kocaeli Üniversitesi Tıp
Fakültesi Psikiyatri A.D.
E-posta:
dryalug@yahoo.com

Dr. Esmâ Akpınar,
Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Psikiyatri
Kliniği.
E-posta:
dresma82@yahoo.com

Dr. Anıl Talas,
Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Psikiyatri
Kliniği.
E-posta:
anil_talas@yahoo.com

Yrd. Doç. Dr. Ali Evren
Tufan, Abant İzzet Baysal
Üniversitesi Çocuk
Psikiyatrisi A.D.
E-posta:
tevenus@yahoo.com

Yrd. Doç. Dr. Eylem
Özten, Üsküdar Üniver-
sitesi Psikiyatri A.D.
E-posta:
eylemozten@yahoo.com

GİRİŞ

Majör Depresif Bozukluk (MDB) hayat boyu yaygınlığı yaklaşık %16.2 olan (Kessler ve ark. 2003), dünyada yaklaşık 150 milyon kişiyi etkileyen (The World Health Report 2001) ve ciddi bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan bir halk sağlığı sorunudur. Depresyon, gelişmiş ülkelerde aktif çalışılan yaşlarda meslekî ve toplumsal yeti yitimine yol açan hastalıklar içinde birinci sırada gelmektedir (Murray ve Lopez 1997). Bu nedenle hem bireysel hem de toplumsal anlamda depresyon tedavisi öncelikli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir. Antidepresanlar MDB'nin hem akut hem de uzun dönem tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Günümüzde sık kullanılan ve etkinliği kanıtlan-

mış antidepresanlar Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ), norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörleri (NDGİ), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ve ikili etkili antidepresanlardır (örn. mirtazapin). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) çalışma kılavuzlarında antidepresan ilaç seçiminin başlıca yan etki, tolerabilite, hasta tercihi ve maliyet konuları gözetilerek yapıldığını belirtmiştir (American Psychiatric Association 2000).

Bununla birlikte depresyon tedavisinde iki önemli sorun halen devam ediyor görünmektedir; yetersiz etkinlik ve tedaviye uyumsuzluk. 182 rastgele seçilmiş-plasebo kontrollü çalışmanın meta analizini içeren bir çalışmada, tedaviye

yanıt oranı (depresyon ölçeklerinden alınan puanda %50 ya da daha fazla düşme) antidepresan ilaçlarla %53, plasebo ile %37 bulunmuştur (Papakostas ve Fava 2009). STAR*D etkililik çalışmasında, sitalopram ile yapılan 12 haftalık takipte, hastaların yarısından azında klinik yanıt izlenmişken sadece %28-%33 hastada tam iyileşme olduğu bildirilmiştir (Trivedi ve ark. 2006). Serna ve arkadaşlarının yaptığı ve 7525 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, bir antidepresan başlanan hastalardan %40'ının 1 ay içinde, %56'sının 4 ay içinde ilacı bıraktığı bildirilmiştir (Serna ve ark. 2010). Yine tedaviye uyumun araştırıldığı kapsamlı bir çalışmada, 6 aylık sürede tedaviye uyum oranı birinci nesil antidepresanlarla %12.4 bulunurken, ikinci nesil antidepresanlar ile %33.6 olarak tespit edilmiştir (Sheehan ve ark. 2008). İstenilen etkililiğin ortaya çıkmaması ilacı bırakmada önemli role sahip olmakla birlikte kullanılan antidepresan ilacın ortaya çıkardığı yan etkiler ilaca uyumsuzluğun en önemli sebebi gibi görünmektedir (Tint ve ark. 2008). Depresyon tedavisinde etkinliğin istenilen seviyede olmayışı, yan etki ve güvenilirlik ile ilgili sorunlar ve büyük oranda bunların sebep olduğu tedaviye uyum sorunlarının yeni geliştirilecek ilaç tedavilerinin de hedef noktaları olması beklenebilir. Bir başka deyişle bir antidepresan ilacın ne kadar "yeni" olduğu bu hedeflerin ne kadar yakınında olduğuyla ölçülebilir.

Bu makalede yeni bir antidepresan ilaç olarak 2009 yılında Avrupa İlaç Kurumu'ndan (European Medicines Agency) onay alan (McAllister-Williams ve ark. 2010), ülkemizde de kullanıma giren ve şimdiye kadar kullanılan antidepresan ilaçlardan farklı bir etki mekanizmasına sahip olan agomelatin'in depresyon tedavisine ne getirebileceği sorusuyla, ilgili literatürün güncel bir gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Literatür taramasında agomelatin ile ilgili yayımlara ulaşmak için Pubmed/MEDLINE, OVID ve ScienceDirect veri tabanları "agomelatin" anahtar kelimesiyle taranmış ve çalışmamızın konusuna uygun olduğu düşünülen tam metin ve özet makaleler seçilmiştir.

Melatoninerjik Sistem ve Agomelatin

Melatonin pineal bezler tarafından üretilip salınır. Sağlıklı kişilerde melatonin salınımı geceleri belirgin olarak yükselirken gündüzleri çok

düşük seviyelere geriler. Geceleri yükselen melatonin seviyesi uykuya eğilimi artırmakta, uykuya geçişi (latans) azaltmakta, bilişsel işlevleri azaltarak uyanıklıkta azalmaya ve vücut sıcaklığında azalmaya yol açmaktadır (Wright ve Rogers 2007, Pandi-Perumal ve ark. 2008). Melatonin iki reseptöre yüksek afinite göstermektedir; MT-1 ve MT-2. Bu reseptörler hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde, hippokampusta, serebellumda, ventral tegmental alanda ve nukleus akkumbenste bulunmaktadır (Wright Jr ve Rogers 2007, Pandi-Perumal ve ark. 2008). Bu beyin alanları, uyku-uyanıklık döngüsü ve vücutun ısı kontrolü gibi homeostatik düzenleyici işlevlerden sorumludurlar. MT-1 ve MT-2 reseptörlerinin işlevleri tam olarak bilinmemekle beraber bunların ekspresyon oranları, melatoninin bazı işlevleri açısından önemli olabilir. Örneğin Alzheimer hastalığında ve kronik antidepresan kullanımı sonrasında bu reseptörlerin oransal değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (Hirsch-Rodriguez ve ark. 2007, Brunner ve ark. 2006). Melatoninin haricen verilmesinin uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesine yardımcı olduğu bilinmektedir (Wright Jr. ve Rogers 2007). Depresyon üzerine etkisi ise tartışmalı görünmektedir. Hayvan modellerinde antidepresan benzeri etki gösterilmiş ise de (Rogers ve ark. 2003) insanlarda böyle bir etki izlenmemiştir (Carman ve ark. 1976, Dalton ve ark. 2000).

Agomelatin MT-1 ve MT-2 reseptörlerine tam agonistik etki yapan bir melatonin analogudur (McAllister-Williams ve Rogers 2007). Diğer melatonin analoglarından farklı olarak melatonin reseptörleri dışında serotonin reseptörlerine bağlanma özelliğine sahiptir (Hickie ve Rogers 2011). Agomelatinin 5-HT_{2c}, 5-HT_{1a} ve 5-HT_{2b} reseptörlerine ilgisi olmakla birlikte 5-HT_{2c} dışındaki reseptörlere ilgisi çok hafif ve klinik olarak da anlamsız görünmemektedir. Noradrenalin ve dopamin salımı 5-HT_{2c} aracılı tonik serotonin salınımının inhibitör kontrolü altındadır (Millan ve ark. 1998). Agomelatin 5-HT_{2c} üzerine antagonistik etki yapmakta ve böylece bu reseptörün frontokortikal noradrenerjik ve dopaminerjik salınımı üzerindeki inhibisyonunu ortadan kaldırarak bu nörotransmitterlerin salınımına yol açmaktadır (Millian ve ark. 2003). Bu yüzden agomelatin noradrenalin-dopamin disinhibitörü olarak adlandırılmıştır (Stahl 2007).

Bu etki agomelatine özgü değildir. Mirtazapin, trazadon ve bazı atipik antipsikotikler de bu etkiye sahiptir. Agomelatinin antidepresan etkisinin melatonin sistemine agonistik etkisinden mi yoksa serotonin sistemine (5-HT_{2C}) antagonistik etkisinden mi veya her iki etkinin birlikteliğinden mi kaynaklandığı yeterince açık değildir. Bir makalede agomelatin'in çift fazlı bir etkisi olduğu ifade edilmiştir: Geceleri uykuyu düzenleyici melatoninerjik etkileri, 5-HT_{2C} blokajının uyanıklık yapıcı etkilerine baskın gelirken, gündüzleri 5-HT_{2C} blokajının uyanıklık yapıcı ve antidepresan etkileri baskın geliyor olabilir (Millian 2006). Agomelatinin farmakokinetik özelliklerine bakıldığında; hızlı bir emilime uğradığı, 45-90 dakika içinde en yüksek kan seviyesine ulaştığı, karaciğerde yüksek bir ilk geçiş metabolizmasına uğradığı, biyoyararlanımı açısından önemli bireysel farklılıklar bulunduğu ifade edilmektedir. Dolaşımdaki agomelatin %90 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır ve yarı ömrü yaklaşık 140 dakikadır (Hickie ve Rogers 2011). Agomelatin karaciğerde %90 oranında CYP1A2 enzim sistemiyle metabolize olurken kalanı CYP2C9 ile metabolize olmaktadır ve aktif metaboliti yoktur (Manikadan 2010).

Agomelatin Depresyon Tedavisine Ne Getiriyor?

Agomelatinin depresyon tedavisi için neler vaat ettiği sorusuyla literatür gözden geçirildiğinde bulunan veriler; etkililik, etkinin başlama süresi, sirkadiyen ritm üzerine etkileri, tolerabilite, cinsel yan etkiler ve kesilme belirtileri başlıkları altında toplanabilir.

Etkililik

Agomelatinin plasebo ile karşılaştırmalı ilk etkililik çalışmalarında hem 25 mg hem de 50 mg dozlarında Hamilton Depresyon Ölçeği'nden (HAM-D) alınan toplam puanlara göre plasebodan daha etkili bulunduğu ifade edilmiştir (Kennedy ve Emsley 2006, Løo ve ark.2002, Olié ve Kasper 2007). Daha yeni olan, çok merkezli, rastgele, plasebo kontrollü 2 çalışmada ise farklı sonuçlar bulunmuştur: Stahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2010), 25 mg agomelatin ile çalışma süresi boyunca (8 hafta) plaseboya üstün bir etkinlik izlenirken, 50 mg dozunda sadece 2. ve 6. haftalar arasında plaseboya üstünlük bulun-

muş, diğer haftalarda böyle bir bulgu izlenmemiştir. Çift kör olarak planlanmış ikinci çalışmada ise 50 mg agomelatin plasebodan anlamlı ölçüde etkin bulunurken, 25 mg agomelatin ile aynı sonuç elde edilememiştir (Zajecka ve ark. 2010). Diğer antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları genel olarak agomelatinin diğer antidepresanlarla eşit ya da daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Venlafaksin ile yapılan 2 karşılaştırmalı etkinlik çalışmasında agomelatin ile venlafaksin antidepresan etkinlikleri arasında fark izlenmemiştir. Bu çalışmalardan birinde HAM-D ölçeği kullanılmış ve bu ölçekteki uyku ile ilgili sorular (4,5 ve 6) dışlandığında sonuç değişmemiştir (Lemoineve ark. 2007). Diğer çalışmada ise Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) kullanılmış ve etkinlik açısından fark izlenmemiştir (Kennedy ve ark. 2008). Agomelatinin sertralin ve fluoksetin ile karşılaştırıldığı yeni yapılmış rastgele, çift kör planlanmış ve HAM-D ölçeğinin kullanıldığı iki ayrı çalışmada agomelatinin sertralin ve fluoksetinden daha etkili bulunduğu ifade edilmiştir (Kasper ve ark. 2010, Hale ve ark. 2010). Her iki çalışmada da Klinik Global İzlenim-İyileşme (CGI-I) ile belirlenen iyileşme düzeyi açısından da agomelatin diğerlerinden üstün bulunmuştur. Bununla birlikte fluoksetin çalışmasında yazarlar agomelatin ile olan etkinliğin yüksek olmasının uyku ile ilgili puanlara bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Nitekim uyku ile ilgili maddeler dışlandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p=0.055) (Hale ve ark. 2010). 9 çalışmanın meta-analizini içeren yeni bir çalışmada agomelatinin plaseboya üstünlüğünün olduğu, diğer antidepresanlara olan üstünlüğünün ise daha zayıf olduğu (p=0.02) vurgulanmıştır. Bu çalışmada agomelatinin plaseboya ve diğer antidepresanlara üstünlüğü ile ilgili kanıtların mevcut olduğu ancak bu etki gücünün klinik olarak anlamlı olup olmadığının ve örneklemin genel hasta nüfusunu yansıtmadığının tartışmaya açık olduğu vurgulanmıştır (Singh ve ark. 2011).

Etkililiğin başlama süresi

Depresyon tedavisindeki önemli eksikliklerden birisi de etkinin geç başlamasıdır. Etkinin geç başlaması; hastanın hevesinin kırılmasına, tedaviye uyum sağlayamamasına, işlevselliğinde azalmaya neden olmaktadır (Lam 2010). Aynı

zamanda hızlı bir iyileşme süreci intihar açısından riskli olan bu süreci kısaltmakta ve hastanede geçen zamanı azaltmaktadır (Lam 2010). Bir çalışmada ortalama HAM-D puanlarındaki düşme esas alındığında plasebo ile agomelatin arasındaki ayrışma 2. haftada başlarken plasebo ile paroksetin arasındaki ayrışma 4. haftada başlamıştır (Lôo ve ark. 2002). Başka bir çalışmada 2. haftada tedaviye yanıt oranı sertralin ile %11 iken agomelatin ile %20 bulunmuştur (p=0.027) (Kasper ve ark. 2010). Agomelatin ile venlafaksin karşılaştırıldığı bir çalışmada HAM-D ile ölçülen etkinlik açısından bir fark bulunmamakla beraber 1. haftanın sonunda agomelatin grubunun CGI-I ölçeğinden daha iyi puan aldığı vurgulanmıştır. Depresyon tedavisinde uyku-uyanıklık döngüsünün düzeltilmesi tedavinin etkinliğini ve klinik yararlanımı artırmaktadır (Lam 2008). Polisomnografi çalışmalarında agomelatinin 7. günde uyku başlama zamanı, uyku başlangıcındaki REM süresi, yavaş dalga uykusunun döngüsel dağılımı gibi parametreler üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Quera Salva ve ark. 2007). Agomelatinin özellikle uyku üzerine olan olumlu ve hızlı etkisi depresyon tedavisinde daha erken sonuç alınmasına olanak sağlayabilir.

Sirkadiyen ritm üzerine etkileri

Sirkadiyen sistem uyku-uyanıklık döngüsü ve vücut ısısının düzenlenmesinin yanı sıra endokrin, immün, kalp-damar ve metabolik sistemleri düzenleyen bir merkez işlevi görür (Hickie ve Rogers 2011). Depresyon sıklıkla uyku, vücut ısısı, kalp ritmi, kan basıncı, nabız, melatonin, kortizol, büyüme hormonu, tirotropin, inflamatuar sitokin ve nörotransmitter salgılanmasındaki sirkadiyen ritm değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur (De Bodinat ve ark. 2010). Sirkadiyen ritmdeki bozulma ile depresyon arasındaki ilişki karmaşıktır. Buradaki önemli soru, sirkadiyen ritimdeki bu bozulmanın mı depresyonu tetiklediği yoksa bunun depresyonun bir sonucu olarak mı ortaya çıktığıdır (Jakovljević 2011). Depresyon hastalarında uyku ritmi ve kalitesi bozulmuştur. Polisomnografik incelemelerde depresyon hastalarında yavaş dalga uykusunda azalma, REM uyku dönemlerinde azalma, ilk REM döneminin latansında azalma, evre 1 ve evre 2 uyku dönemlerinin artma bulunmuştur (Robert

ve ark. 2000). Trisiklik antidepresan ilaçlar uyku başlaması ve uyku miktarında yararlı etkiler gösterse de REM uykusunu baskılamaktadırlar. Benzer şekilde sık kullanılan SSGİ ilaçlar ise yavaş dalga uykusunu ve REM döngülerini bozmakta ve sirkadiyen ritmin normale dönmesini sağlayamamaktadırlar (Dumont ve ark. 2005). Bu durum sıklıkla bu ilaçların yanına sedatif etkili hipnotik başka ilaçların eklenmesine yol açmaktadır. Hipnotik ilaçlar ise uykuya dalmayı ve sürdürmeyi olumlu yönde etkilese de normal bir sirkadiyen ritim sağlamadaki etkileri sınırlıdır (Touitou ve Bogdan 2007). Depresyon tedavisinde sirkadiyen ritmin normale döndürülmesi bir tedavi hedefi olarak önem kazanmaktadır. Normal ritmin sağlanamamasının depresyon belirtilerinin devam etmesini ve erken nüksü yordadığı bildirilmiştir (Wirz-Justice 2009). Sirkadiyen ritm odaklı bir depresyon tedavisi sadece uyku-uyanıklık döngüsünü düzeltmekle kalmayıp aynı zamanda melatonin ve kortizol gibi önemli hormonların plazma konsantrasyonlarının ayarlanması, vücut ısısının ayarlanması, uyanıklık gibi nörobilişsel işlevlerin yerine getirilmesi gibi birçok hayati işlevin düzenlenmesini sağlayacaktır (Hickie ve Rogers 2011). Agomelatinin "sirkadiyen ritm düzenleyici" etkileri olduğu bildirilmektedir (De Bodinat ve ark. 2010, Fornaro ve ark. 2010). MT-1 reseptörlerinin ekspresyonunun günışığı ve biyolojik saat tarafından düzenlenen günlük bir ritmi vardır. Aynı şekilde 5-HT_{2c} reseptör mRNA'sının ekspresyonu da sirkadiyen özellik göstermektedir (Fornaro ve ark. 2010, Lam 2006). Agomelatinin böylelikle 2 fazlı bir etkiye sahip olduğu; gece-eri melatonin sisteminin baskın gelmesiyle uyku hali ortaya çıkarken, gündüzleri 5-HT_{2c} blokajının baskın gelmesiyle uyanıklık hali belirginleşmektedir (Millan 2006). Yaşlı ve sağlıklı kişilerde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada agomelatinin, 24 saatlik vücut ısısı, plazma kortizol seviyeleri ile TRH salgılanması üzerinde düzenleyici etkisi olduğu görülmüştür. Uyanıklık esnasında da büyüme hormonunun pulsatil salınımını uyardığı, prolaktin salımında da geçici artışlar yaptığı bildirilmiştir (Leprout ve ark. 2005). Quera-Salva ve ark. yaptığı bir çalışmada 6 haftalık agomelatin tedavisinin hastalarda REM uykusuna etki etmeksizin NREM uykusunun süresini artırdığı ve böylelikle uyku kalitesi ve sü-

rekliliğini sağladığı vurgulanmıştır (QueraSalva ve ark. 2007). Başka bir çalışmada agomelatinin depresyon hastalarında NREM uykusundaki değişiklikleri normale döndürdüğü bildirilmiştir (Lopes ve ark. 2007). Kasper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sertralin ile kıyaslandığında agomelatinin uyku-uyanıklık döngüsünün genliğinde (amplitüd) artış sağladığı böylelikle bir yandan uykunun kalitesini artırırken, diğer yandan da daha az uyku hali yaparak gündüz işlevselliğini artırdığı ifade edilmiştir (Kasper ve ark. 2010). Depresyonda uykunun sirkadiyen ritmin bozulduğunu gösteren bir belirteç olduğu göz önünde bulundurulduğunda uykudaki düzelmenin de sirkadiyen ritimdeki düzelmeyi gösterebileceği söylenebilir.

Tahammül

Agomelatin karşılaştırıldığı çalışmalarda genel olarak SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlardan daha iyi tolere edilmiştir (Eser ve ark. 2009). Bu durum agomelatinin özellikle muskarinik, histaminergik ve 5-HT1a reseptörlerine ilgisinin olmamasıyla açıklanabilir. Böylelikle bu reseptörlerle ilgili uykululuk, kilo alımı, ağız kuruluğu kabızlık gibi yan etkiler ve monoamin artışına bağlı gastrointestinal, cinsel, merkezi sinir sistemi ve kalp damar sistemiyle ilgili yan etkiler SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlarla olandan daha az görülmektedir (Rouillon 2006). Agomelatinin akşam tek doz alındığında etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kısa bir yan ömrü olduğundan günün yaklaşık 2/3'ünde plazma seviyesi oldukça düşük miktarlara gerilemektedir. Bu saatlerin de daha çok uyanık olunan saatler olması agomelatinin yan etki profilini olumlu yönde etkileyebilir (McAllister-Williams ve ark. 2010). Yeni ve kapsamlı bir çalışmada agomelatinin tedavisi alan hastalarda plasebo alanlardan daha sık görülen (gruplar arasında %3 ve üstünde bir fark olması) yan etkiler bulantı (%12'ye karşılık %5.9), ishal (%10.5'e karşılık %7.1) ve sersemlik (baş dönmesi hissi: dizziness) (%8.6'ya karşılık %4.7) olmuştur. Aynı çalışmada 50 mg agomelatin alan hastalarda 25 mg alan hastalardan daha sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu (%9.2'ye karşılık %4.9), uykululuk (somnia) (%8.6'ya karşılık %5.6), kabızlık (%4.9'a karşılık %1.9) ve nazofarenjit (%5.5'e karşılık %1.2) olmuştur. Yan etki nedeniyle ilacı bırakma sıklığı

ise agomelatin 25 mg kullanan grupta %4.3, agomelatin 50 mg kullanan grupta %6.1, plasebo grubunda %6.5 olmuştur (Zajecka ve ark. 2010). Agomelatin ile paroksetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler paroksetin grubunda daha sık görülürken, agomelatin grubunda uykululuk (somnia) daha sık görülmüştür. Bu çalışmada sersemlik paroksetin grubunda daha sık bulunmuştur (Montejo ve ark. 2010). Fluoksetin ile yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada ise baş ağrısı, somnolans, karın ağrısı, nazofarenjit, kabızlık gibi yan etkiler agomelatin ile daha fazla görülürken, bulantı ve sersemlik fluoksetin grubunda daha fazla görülmüştür (Hale ve ark. 2010). Kilo alımı antipsikotik tedavilerde olduğu gibi antidepressan tedavilerde de tedaviye uyumu etkileyen önemli bir faktör olmaktadır. Bir çalışmada kilo alımının (vücut ağırlığının %7'sinden fazla kilo alımı) agomelatin grubunda %5, SSGİ ilaç kullanan hastalarda %8.8, venlafaksin grubunda %5.4, plasebo alanlarda %5.7 olduğu ifade edilmiştir. Agomelatin ile venlafaksin arasında anlamlı bir fark izlenmezken (p=0,9), agomelatin ile SSGİ'ler arasındaki fark anlamlı olmuştur (p<0.05) (50). Agomelatin tedavisiyle karaciğer enzimlerinde (AST ve ALT) yükselme gözlenmiştir. 2 yeni çalışmada AST ve ALT düzeylerindeki yükselme (normal seviyenin 3 katına çıkış) oranı %2.4 (Stahl ve ark. 2010) ve %4.5 (Zajecka ve ark. 2010) olmuştur. Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin tedavinin 6-8 haftalarında izlendiği, genellikle geçici olduğu ve klinik bulgu ve karaciğer hasarı yapmadığı ifade edilmiştir (Zajecka ve ark. 2010). Bununla birlikte agomelatinin karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmaması gerektiği, tedavinin başında, 6.,12., ve 24. haftalarda karaciğer enzimlerine bakılmasının gerektiği de vurgulanmıştır (Demyttenaere 2011). Agomelatin tedavisinde tedaviyi bırakma oranları diğer antidepressanlarla karşılaştırıldığında daha düşük görünmektedir; venlafaksin ile %2.2 ye karşılık %8.6 (Kennedy ve ark. 2008), sertralin ile %13.6 ya karşılık %18.9 (Kasper ve ark. 2010), fluoksetin ile %11.9'a karşılık %18.6 (Hale ve ark. 2010) bulunmuştur.

Cinsel yan etkiler

Klinik uygulamada hekimlerin sormaması ve hastaların kendiliğinden ifade etmemesi nede-

niyle cinsel işlev bozuklukları tanınmamaktadır (Montejo ve ark. 2011). Cinsel işlev bozukluğu öyküsü olmayan ve antidepressan ilaç tedavisi (venlafaksin, duloksetin, essitalopram, sitalopram, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin ve klomipramin) altında olan 2000 hasta ile yapılan yeni bir çalışmada, 2 ayın sonunda hastaların %70'inde (başta boşalmada gecikme ve cinsel istekte azalma olmak üzere) cinsel işlev bozukluğu bulunmuştur (Montejo ve ark. 2011). SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlar serotonin geri-alımını engellemek suretiyle merkezi ve periferik sinir sisteminde serotonin aktivitesini artırmaktadırlar. Bu durum cinsel istekte, uyarılmada ve orgazmda azalmaya/baskılanmaya yol açmaktadır (Rosen ve ark. 1999). Bu yolla cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkmasından sorumlu tutulan başlıca reseptör 5-HT₂ reseptörleri olmuştur (Keltner ve ark. 2002). Bu nedenle agomelatinin 5-HT_{2c} reseptörlerine antagonist etkisinin olması cinsel yan etkilerinin de az olması sonucunu doğurabilir. Benzer şekilde 5-HT_{2a} ve 5-HT_{2c} antagonisti olan mirtazapin ve nefazadon SSGİ ilaçlara göre daha az cinsel yan etki yapmaktadır (Taylor ve ark. 2005, Saiz-Ruiz ve ark. 2005). Ek olarak prelinik çalışmalar melatonin agonizmasının cinsel aktivitede artış yaptığını göstermektedir (Drago ve Busa 2000). Agomelatin ile yapılan çalışmalar yukarıdaki bilgileri doğrular şekilde agomelatinin sık kullanılan SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlardan daha az cinsel işlev bozukluğu yaptığını göstermektedir. Venlafaksin ile yapılan karşılaştırmalı, rastgele-kontrollü bir çalışmada benzer etkinlik bulunurken, çalışmanın en önemli sonucu olarak agomelatinin cinsel yan etkilerinin azlığı vurgulanmıştır (Kennedy ve ark. 2008). Bu çalışmada agomelatin ve venlafaksin için sırasıyla cinsel istek azlığı %6.6'ya %16.4 (p<0.001), orgazm bozuklukları %9.1'e %18.5 (p<0.001) bulunmuştur. Cinsel uyarılma açısından fark izlenmemiştir. Montejo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, agomelatin 25 mg ve 50 mg ile paroksetin 20 mg dozlarında karşılaştırılmıştır. Özellikle orgazm/boşalma gecikmesi açısından belirgin fark gözlenmiştir (agomelatin 25mg ile %9.1, agomelatin 50 mg ile %4.8 ve paroksetin ile %81). Bu çalışmada dikkat çekici bir nokta olarak istek azlığının ve ereksiyon problemlerinin 8. haftadan sonra paroksetin grubunda belirginleştiği dolayısıyla paroksetin ile ilgili

cinsel işlev bozukluğunun öncelikle orgazm sorunlarıyla başlayıp cinsel istek azalmasına ve sertleşme problemlerine ilerlediği ifade edilmiştir (Montejo ve ark. 2010). Yeni bir çalışmada, agomelatin tedavisiyle depresyon hastalarında 3. haftadan itibaren cinsel işlevlerde düzelme olduğu, tedavinin cinsel işlevler üzerine olumsuz bir etki yapmadığı, özellikle kadın hastalarda cinsel işlevlerdeki düzelmenin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (Sapetti 2012).

Kesilme Belirtileri

Kesilme belirtileri, hastayı zorlayıcı etkisinin yanında, tedaviye uyumu bozması ve bazen de yanlılıkla hastalığın tekrarladığı düşüncesi uyandırması bakımından önemlidir (Rouillon 2006). SSGİ ilaçların aniden kesilmesi bulantı, kusma, sersemlik ve uyku bozuklukları gibi belirtilere neden olabilmektedir (Rosenbaum ve Zajecka 1997). Benzer durumlar SNGİ ilaçlar için de geçerlidir (Fava ve ark. 1997). Agomelatin 25 mg ile paroksetin 25 mg'ın kesilme belirtileri açısından karşılaştırıldığı çok merkezli, rastgele-çift kör bir çalışmada, agomelatin kesildikten sonra 1. ve 2. haftalarda kesilen grup ile devam eden grup arasında fark izlenmezken, paroksetin kesildikten sonra özellikle 1. haftada uykusuzluk, sersemlik, bulantı ve kas ağrıları gibi kesilme belirtilerinin ilaca devam eden gruba göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır (Montgomery ve ark. 2004). Benzer şekilde, agomelatinin nüks önleme açısından araştırıldığı, 24 haftalık, rastgele-çift kör-plasebo kontrollü bir çalışmada da agomelatinin kesilme sendromu göstermeksizin nüks önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (Goodwin ve ark. 2009).

SONUÇ

Etkililikle ilgili çalışmalar genel olarak agomelatinin plaseboya üstünlüğü olduğunu, diğer antidepressanlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ise benzer ya da daha üstün bir etkinliğe sahip olduğunu vurgulamaktadır. Ancak çalışmaların çoğunda HAM-D ölçeği kullanılmış olup agomelatinin uyku üzerine olumlu etkisi göz önüne alındığında, karşılaştırmalı çalışmalarda ölçek puanlarındaki farklılıkların doğrudan depresif duygudurumun iyileşmesiyle mi yoksa uykunun düzelmesiyle mi ilgili olduğu sorusuna yeterince cevap alınamamıştır. Bu soruya cevap almak için

iki çalışmada HAM-D ölçeğindeki uyku ile ilgili maddeler çıkarılarak tekrar değerlendirme yapıldığında; bir çalışmada (Lemoine ve ark. 2007) sonuç değişmezken diğer çalışmada (Hale ve ark. 2010) aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız düzeye gerilemiştir. Genel olarak agomelatinin günümüzde kullanılan antidepresanlardan daha etkili olduğu sorusu henüz araştırılmaya muhtaç görünse de en azından benzer düzeyde bir etkinliğe sahip olabileceği ifade edilebilir. Çalışmalar agomelatin kullanan hastalarda diğer antidepresanları kullanan hastalardan daha hızlı bir etkinliğe işaret etmektedir. Agomelatinin 1. haftada uyku üzerine olumlu etkilerinin ortaya çıktığı bilgisinden hareketle, bu etkinin uykunun düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği ve erken dönemde depresyon hastalarında sık görülen uyku bozukluklarının çözülmesinin hastalar için önemli bir yarar sağlayabileceği ifade edilebilir.

Sirkadiyen ritim kavramı sadece uyku-uyanıklık döngüsünü değil aynı zamanda vücut ısısı, önemli endokrin hormonların salınımları, uyanıklık/dikkat gibi bilişsel işlevleri kapsamaktadır. Dolayısıyla sirkadiyen ritim odaklı bir depresyon tedavisi yukarıdaki birçok hayati işlevin düzenlenmesini sağlayabilir. Agomelatin ile ilgili çalışmalarda bu biyolojik parametreler üzerinde olumlu etkiler bildirilmiştir. Örneğin kortizol ve TRH salınımı düzenlediği (Leproult ve ark. 2005), büyüme hormonu salınımını artırdığı (Leproult ve ark. 2005), depresyonda kısalmış NREM uykusunu artırarak uyku kalitesini artırdığı (Quera ve ark. 2007) ifade edilmiştir. Agomelatinin sirkadiyen ritim üzerine etkileri depresyon tedavisinde yenilik olarak kabul edilebilecek, ilgi çekici bir konu olarak görünmektedir.

Birçok çalışmada agomelatinin tahammül edilebilirlik açısından SSGİ ve SNGİ ilaçlardan daha üstün olduğu ifade edilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda vurgulandığı üzere agomelatinin tahammül edilebilme açısından plasebodan farksız olduğunu iddia etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü iyi planlanmış bazı çalışmalarda özellikle uykululuk halinin (somnolans) sık görüldüğü (Hale ve ark. 2010, Montejo ve ark. 2010) ve doz arttıkça da antikolinergik yan etkilerin arttığı (Zajacka ve ark. 2010) gözlenmiştir. Gastrointestinal yan etkiler ise SSRI grubu ilaçlardan daha düşük görünmektedir.

Agomelatinin karaciğer enzimlerinde yükselme yapması özellikle karaciğer yetmezliği olanlarda dikkat edilmesi gereken bir durum olup agomelatin kullanan hastalarda da bu testlerin düzenli olarak yapılması gerekmektedir. Kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu ile ilgili çalışmalar agomelatinin diğer antidepresanlara üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Bu iki yan etkinin azlığı özellikle tedaviye uyum açısından önemli görünmektedir. Bununla paralel olarak agomelatin kullanan hastalarda yan etkiye bağlı ilaç bırakılması diğer antidepresanlardan daha düşük oranda görülmektedir. Agomelatin kullanan hastalarda ilacın bırakılmasına bağlı kesilme belirtilerinin genel olarak az olduğu bildirilmiştir. Bu durum özellikle ilacı unuttuğunda/aksattığında bu belirtilerle karşılaşan hastalardaki tedaviye uyumun bozulmaması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (APA) (2000) Practice Guidelines for the treatment of patients with major depressive disorders (Revision). *Am J Psychiatry*; 157:1-45.
- Brunner P, Sözer-Topcular N, Jockers R, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Eckert A, Müller-Spahn F, Savaskan E (1006) Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease. *Eur J Histochem*; 50:311-316.
- Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK (1976) Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1181-1186.
- Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM (2000) Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Resistant depression. J Psychiatry Neurosci*; 25:48-52.
- De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine (2010) the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*; 9:628-642.
- Demyttenaere K (2011) Agomelatine: A narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*; 21; 703-709.
- Drago F, Busa' L (2000) Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res*; 878:98-104.
- Dumont GJ, de Visser SJ, Cohen AF, van Gerven JM (2005) Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 59:495-510.
- Eser D, Baghai TC, Möller HJ (2009) Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid*; 4:171-179.
- Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF (1997) Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*; 154:1760-1762.

- Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G (2010) A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol*; 8:287-304.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F; Agomelatine Study Group (2009) Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*; 70:1128-1137.
- Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*; 25:305-314.
- Hickie IB, Rogers NL (2007) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*; 378:621-631.
- Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H (2007) The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypoth*; 69:120-124.
- Jakovljević M (2011) Agomelatine as chronopsychopharmaceuticals restoring circadian rhythms and enhancing resilience to stress: a wishful thinking or an innovative strategy for superior management of depression? *Psychiatr Danub*; 23:2-9.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ (2010) Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*; 71:109-120.
- Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL (2002) Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care*; 38:111-116.
- Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*; 16:93-100.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR (2008) *J Clin Psychopharmacol*; 28:329-333.
- Kennedy SH, Rizvi SJ (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*; 24:479-499.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*; 289:3095-3105.
- Lam RW (2006) Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*; 21:25-29.
- Lam RW (2008) Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J Psychopharmacol*; 22:13-18.
- Lam RW (2010) The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol*; 24:27-30.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007) Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*; 68:1723-1732.
- Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G (2005) Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol*; 63:298-304.
- Lôo H, Hale A, D'haenen H (2002) 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*; 17:239-247.
- Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C (2007) Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med*; 9:33-41.
- Manikandan SJ *Pharmacol Pharmacother* (2010) Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant; 1:122-123.
- McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S (2010) The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol*; 25:95-102.
- Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A (1998) Serotonin (5-HT)_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and norepinephrine (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology*; 37:953-955.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003) 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*; 306:954-964.
- Millan MJ (2006) Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*; 110:135-370.
- Montejo AL, Majadas S, Calama J, Hernandez AI (2011) Frequency of sexual dysfunction related to different antidepressants. Results from a multicentric pragmatic study in 2000 patients in Spain: the SALSEX-1 Study. *Eur Psychiatry*; 26:1264.
- Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH (2011) The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*; 26:537-542.
- Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, Naval S, Parra DG, Gabriel C, Mocaer E, Portolés A, et al. (2010) Better sexual acceptability of agomelatine (25

- and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol*; 24:111-120.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I (2004) Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*; 19:271-280.
- Murray CJL, Lopez AD (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*; 349:1436-1442.
- Olié JP, Kasper S (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10:661-673.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP (2008) Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*; 85:335-353.
- Papakostas GI, Fava M (2009) Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol*; 19:34-40.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartles S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C (2007) Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10:691-696.
- Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ (2000) Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry*; 157:81-88.
- Rogers NL, Dinges DF, Kennaway DJ, Dawson D (2003) Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep*; 26:1058-1059.
- Rosen RC, Lane RM, Menza M (1999) Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*; 19:67-85.
- Rosenbaum JF, Zajecka J (1997) Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*; 58:37-40.
- Rouillon F (2006) Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*; 21:31-35.
- Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A, Díaz M, Vicente F, Pelegrin C, Vinas R, Arias F, Carrasco JL, Ferrando L (2005) Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol*; 20:435-440.
- Sapetti A (2012) Agomelatine: an antidepressant without deterioration of sexual response. *J Sex Marital Ther*; 38:190-197.
- Serna MC, Cruz I, Real J, Gascó E, Galván L (2010) Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry*; 25:206-213.
- Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ (2008) Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs*; 22:963-973.
- Singh SP, Singh V, Kar N (2011) Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*; 23:1-12.
- Stahl SM (2007) Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10:575-578.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*; 71:616-626.
- Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K (2005) Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord*; 88:241-254.
- Tint A, Haddad PM, Anderson M (2008) The effect of rate of anti-depressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*; 22:330-332.
- Toutou Y, Bogdan A (2007) Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav*; 90:294-300.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Ritz L, Norquist G, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*; 163: 28-40.
- Wirz-Justice A (2009) From the basic neuroscience of circadian clock function to light therapy for depression: on the emergence of chronotherapeutics. *J Affect Disord*; 116:159-160.
- World Health Organization (2001) The World Health Report 2001-Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva, World Health Organization.
- Wright Jr KP, Rogers NL (2007) Endogenous versus exogenous effects of melatonin. In Pandi-Perumal SR, Cardinali DP (editors). *Melatonin: from molecules to therapy*. New York: Nova Science Publishers, 547-569.
- Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*; 30:135-144.