

Una review sistematica sull'agomelatina

A systematic review on agomelatine

Summary

Objective

To present an updated review on agomelatine in psychiatric disorders.

Method

A PubMed search (1966-May 2009) was performed using the following keywords: agomelatine, melatonin, S20098, antidepressant, 5-HT_{2C}, MT, efficacy, safety, adverse effect, pharmacokinetic, pharmacodynamic, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder & mood disorder.

Study collection and data extraction

All articles in English identified by the data sources were evaluated. Randomized controlled trials involving humans were prioritized in the review. Pre-clinical and animal model data were also considered, especially when corresponding human studies lacking.

Data synthesis

Agomelatine, a melatonergic analogue drug acting as MT₁/MT₂ agonist and 5-HT_{2C} antagonist, has been reported to be an effective antidepressant therapy. Studies also considered its safety profile, similar to the side effect profile of placebo, that confers to agomelatine a possible status of an alternative to selective serotonin reuptake inhibitors and to other classes of drugs currently available in selected patients (Table I).

Conclusions

Although a bias in properly assessing the "sleep core" of depression may still exist with current screening instruments, comparative studies suggested agomelatine to be an intriguing option in the management of depression and possibly more than this. Its pharmacodynamic action, which is devoid from actions on the 5-HT_{2A}-serotonin receptor, may also account for its almost side effect-free action within in-label doses, further increasing the interest about this agent.

M. Fornaro

Dipartimento di Neuroscienze,
Sezione di Psichiatria, Università
di Genova

Key words:

Agomelatine • Major depression

Introduzione

La definizione di depressione si basa essenzialmente su quella di "umore depresso" ¹ il che appare spesso pleonastico quanto impreciso. Infatti, la depressione può presentarsi con modalità assai eterogenee, includendo frequentemente alterazioni dei ritmi crono-biologici e andamento stagionale legati anche alla variabilità genetica individuale ². Dunque, il carico sintomatologico associato varia anch'esso a seconda del quadro depressivo. Oltretutto, i disturbi dell'umore (MDs), specie la depressione maggiore (MDD), sono diffusi nella popolazione generale, sia a "piena soglia" che "sotto-soglia". MDD è stato stimato essere la quarta causa di disabilità al mondo, e potrebbe divenire seconda solo alle malattie cardiovascolari entro il 2020 circa ³. Nonostante la rilevanza sociale ed economica del fenomeno, meno del 50% di tutti i pazienti trattati con gli antidepressivi attualmente disponibili ottiene una remissione completa ⁴, spesso esitando invece in sintomi residui e ricorrenti ⁵. Una delle principali ragioni

Corrispondenza:

Michele Fornaro, Clinica Psichiatrica, Università di Genova, largo R. Benzi 10, Genova, Italia • Tel. 347 4140003 • Fax 010 3537669 • E-mail: dott.fornaro@gmail.com

per questo, l'ancora incompleta comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti in corso di depressione e la relativamente scarsa disponibilità di farmaci realmente innovativi quanto a meccanismo d'azione⁴. Inoltre, tali farmaci, indipendentemente dal consenso circa la loro efficacia⁶⁻¹², spesso si accompagnano ad eventi collaterali non infrequentemente associati a cessazione della terapia¹³. Pertanto, l'innovazione antidepressiva dovrebbe focalizzare non soltanto sull'efficacia, ma anche sull'obiettivo di un profilo di maggior tollerabilità nonché di un nuovo target sintomatologico di impiego. In questo senso, agomelatina (S-20098), antidepressivo agonista dei recettori MT₁ e MT₂ melatoninergici (MT-ergici) e bloccante del sottotipo 5-HT_{2C} della serotonina (5-HT), potrebbe, alla luce di una farmacodinamica scevra dall'antagonismo 5-HT_{2A} (e quindi, sul piano clinico, dei conseguenti effetti collaterali sessuali e non solo), rappresentare un agente tanto innovativo quanto di rilevante interesse.

Metodo

È stata effettuata una ricerca della letteratura PubMed in lingua inglese (marzo 1966-maggio 2009) per le seguenti voci: "agomelatine", "melatonin", "S20098", "antidepressant", "5-HT_{2C}", "MT", "efficacy", "safety", "adverse effect", "pharmacokinetics", "pharmacodynamics", "major depressive disorder", "bipolar disorder", "seasonal affective disorder" e "mood disorder". Sono stati ottenuti ed esaminati 125 risultati. Gli studi randomizzati controllati (RCT) hanno ricevuto priorità di inclusione; altre metodologie di indagine sono state considerate anch'esse, specialmente laddove gli studi controllati erano scarsi o assenti.

Farmacocinetica

Nell'uomo, agomelatina è ben assorbita dopo somministrazione orale ma la biodisponibilità assoluta è relativamente bassa (circa 5-10%) per l'elevato effetto di primo passaggio epatico¹⁴, del quale dovrebbe esser tenuto conto in caso di prescrizione in popolazioni speciali (es. anziani, bambini, soggetti epatopatici ecc). Quando somministrato in singola dose (25/50 mg), le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo non proporzionale alla dose, verosimilmente per un effetto di saturazione del metabolismo di primo passaggio. Il farmaco ha

una moderata distribuzione, con un volume apparente di distribuzione di circa 35 L. ed un legame proteico plasmatico dell'85-95% circa (un binding proteico elevato, va considerato anch'esso in caso di popolazioni speciali)¹⁵. Agomelatina è estensivamente metabolizzata dal CYP P450 1A1, 1A2 e 2C9 a metaboliti idrossilici, desmetilati ed epossidi. Nell'uomo, il principale metabolita ossidativo, 3-idrossi-7-desmetil-agomelatina, ha scarsa affinità recettoriale MT₁, MT₂ e 5-HT_{2C}. L'eliminazione è principalmente renale (61-81%) ed in minor misura fecale; l'emivita è di circa 2,3 ore¹⁶.

Farmacodinamica

Agomelatina è il primo agente della classe "SAR": agonista MT₁ e MT₂ ed antagonista 5-HT_{2C} bloccante inoltre il sottotipo 5-HT_{2B}¹⁷. Il blocco 5-HT_{2C} induce altresì il rilascio di noradrenalina (NA) e dopamina (DA), per questo agenti 5-HT_{2C}-bloccanti possono esser indicati anche come disinibitori noradrenergici e dopaminergici (NDDIs). L'espressione recettoriale MT₁ ha una ritmicità diurna, regolata dalla luce dal pacemaker cronobiologico interno, come pure l'espressione dell' mRNA 5-HT_{2C} (ma non 5-HT_{1A} o 5-HT_{2A}) avente un pattern circadiano nei mammiferi¹⁸; questo ha ripercussioni cliniche specie nel caso di disturbi dell'umore ad andamento stagionale e di lavoratori notturni nonché altre popolazioni speciali. Su di una base meramente cronobiologica infatti, agomelatina non si comporterebbe diversamente da un agente (privo di azione antidepressiva) quale ramelteon (un altro agonista MT₁/MT₂ privo di azioni sulla 5-HT). Al contrario, agomelatina ha una modalità di azione bifasica: di notte i suoi effetti pro-melatoninergici prevalgono sul potenzialmente anti-ipnotico effetto di blocco 5-HT_{2C} mentre durante il giorno la sua azione antidepressiva (da blocco 5-HT_{2C}) è slegata dalle azioni MT-ergiche notturne. Questo rappresenta un vantaggio di agomelatina rispetto ad altre molecole antidepressive¹⁹. Mentre la desensitizzazione funzionale 5-HT_{1A} auto-recettoriale nel nucleo dorsale del rafe (DRn) avviene dopo somministrazione cronica di alcune classi antidepressive ed è considerata meccanismo cruciale implicato nella ripresa funzionale antidepressiva, né la somministrazione acuta né quella cronica di agomelatina inducono cambiamenti di densità recettoriale 5-HT_{1A} e accoppiamento con le proteine G nel DRn ed ippocampo nella cavia²⁰ né a livello

della corteccia frontale (FC). Ciò indica che l'azione antidepressiva di agomelatina non è mediata dagli analoghi meccanismi ipotizzati per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) né degli antidepressivi triciclici (TCAs)^{20,21}. Inoltre l'azione antidepressiva di agomelatina è legata anche alla modulazione indiretta DA-ergica nel sistema nervoso centrale (CNS): a partire dall'epitelio pigmentato (PE) della retina, ospitante recettori D₂-like, esiste infatti una bilancia tra acido-gamma-amino-buttirrico (GABA), DA e MT²²⁻²⁶ come dimostrato anche da studi elettroretinografici sia in volontari sani²⁷ che in corso di disturbo affettivo stagionale (SAD)²⁸. Sebbene un ipodopaminergismo relativo nel nucleo accumbens (ACn) potrebbe concorrere a determinare "emotional blunting", calo della libido ed apatia (dimensione "dopaminergica" depressiva), studi di microdialisi hanno escluso un'influenza MT-ergica di agomelatina sul firing DA-ergico a livello del nAC e corpo striato²⁹. Il blocco 5-HT_{2C} da parte di agomelatina aumenta inoltre l'attività DA-ergica ed adrenergica a livello della corteccia cortico-frontale, mentre un effetto stimolatorio di agomelatina a livello dei neuroni DA-ergici tuberoinfundibulari ed inibizione della secrezione di prolattina, sembra essere indipendente dall'antagonismo 5-HT_{2C}^{17,30}.

Risultati

Uno studio del 2008 di Gressens et al. ha dimostrato l'efficacia neuroprotettiva e neuroplastica di agomelatina nel ratto³¹ la cui efficacia nel modello depressivo animale è stata anche comparata con imipramina, melatonina e fluoxetina³², al pari di quella sull'iniziativa motoria-pragmatica nella cavia^{33,34}. Sebbene il modello depressivo animale sia condizionato da limiti intrinseci nella traducibilità clinica, profonde alterazioni nell'architettura del sonno, al pari di altre, spesso si registrano in corso di MDD, disturbi bipolari (BPDs) ed altre condizioni¹⁹. Ad esempio, la MDD con caratteristiche melanconiche è associata ad avanzamenti di fase del ritmo sonno-veglia, nonché spesso accompagnata da risveglio finale precoce e ridotta latenza REM del primo episodio di sonno. La MDD con andamento stagionale (MDDSP – *MDD with seasonal pattern*), caratterizzata da umore depresso che si ripresenta quasi nello stesso periodo ogni anno dal primo episodio³⁵, pur lontana da una soddisfacente comprensione dei fenomeni

biologici determinanti, è anch'essa legata ad una alterazione dei ritmi circadiani. I ritmi circadiani sono fondamentalmente regolati da pacemakers endogeni (in primis il nucleo ipotalamico Sovra-Chiasmatico – SCn) o esogeni (specie dal ciclo luce-buio, nel quale diverse durate del fotoperiodo influenzano il tempo necessario per l'induzione di sonno, le secrezioni ormonali e altri ritmi biologici). Attualmente, solo disponibili solo evidenze preliminari di agomelatina in corso di BPD e SAD³⁶ come pure scarsi sono i dati su melatonina in questi quadri clinici^{37,38}. Eppure, in termini di prevalenza, tra i disturbi psichiatrici, quelli bipolari sono secondi solo a quelli depressivi unipolari quanto a fonte di disabilità³⁹ risultando peraltro probabilmente ancora largamente sottostimati⁴⁰. Pazienti sintomatici con disturbo bipolare tipo I (BP-I) hanno sino a 3-4 volte più episodi depressivi rispetto a quelli maniacali^{41,42} mentre pazienti sintomatici bipolari tipo II (BP-II) mostrano sino a 39 volte più sintomi depressivi rispetto a quelli della serie ipomaniacale⁴³. Questi dati ci inducono quindi a riflettere su quanto urgente sia la necessità di (più) idonei farmaci antidepressivi in corso di BPD, peraltro potenzialmente meno associati ad induzione di switches o ciclicità. È stato osservato inoltre come individui affetti da disturbi dello Spettro Bipolare spesso abbiano un "tratto marker" (forse caratteristico ed indipendente dall'episodio di malattia) di ipersensibilità dei recettori melatoninergici⁴⁴. Ad ogni modo, questo potrebbe essere contrastato dal fatto che pazienti bipolari "da tempo eutimici" (si tratta effettivamente di pazienti bipolari? ...) e senza terapia farmacologica non mostrerebbero tale tratto⁴⁵. La correlazione tra ridotta attività MT-ergica e Depressione Maggiore è stata attentamente considerata sin da quando quest'ultima è stata proposta anche come "sindrome ipomelatoninergica"⁴⁶ e replicata attraverso numerosi studi¹⁹. Eppure vi sono state anche evidenze di aumento melatoninergico in corso di depressione⁴⁷. La ridotta esposizione alla luce in donne con depressione peri/post-menopausale, già considerata quale "predictor" di BDP⁴⁸ è stata riportata essere associata ad un maggior malessere soggettivo riguardo al sonno e (altri) sintomi depressivi⁴⁹. Trattamenti con *bright light therapy* in donne con depressione ante partum hanno indotto un avanzamento del ritmo di secrezione di melatonina e mitigato il quadro sintomatologico depressivo¹⁹. Inoltre, una marcata riduzione di sonno durante

la notte immediatamente precedente il passaggio da depressione a mania, sarebbe stata osservata in pazienti depressi bipolari⁵⁰, laddove i livelli di melatonina sono stati indicati essere significativamente inferiori in pazienti unipolari rispetto ai depressi bipolari⁵¹. Il significato dell'associazione tra disturbi del sonno e livelli di melatonina in soggetti depressi bipolari è comunque ancora lontano da una soddisfacente comprensione. L'efficacia antidepressiva di agomelatina è stata evidenziata da alcune indagini pre-cliniche⁵²⁻⁵⁷ e nell'uomo^{58,59}, in corso di MDD di grado severo da Montgomery e Kasper (2007) con una *pooled analysis* di 3 studi positivi placebo-controllati (a dosi di 25 sino a 50 mg/die)⁶⁰. Le anomalie del sonno in corso di depressione sono principalmente caratterizzate da un aumento del sonno *rapid eye movements* (REM) e riduzione *slow-wave sleep* (SWS)¹⁸ laddove la maggior parte degli antidepressivi disponibili (inclusi i più largamente prescritti SSRI e TCAs) causano soppressione del sonno REM, aumento nella latenza di insorgenza REM^{61,62} con una riduzione dell'attività colinergica ed aumento di quella 5-HT-ergica¹⁸. Una riduzione nella durata totale REM sembra essere massima nelle prime fasi di trattamento, per poi gradatamente diminuire durante il "long-term treatment", eccetto per gli inibitori delle mono-amino-ossidasi (MAO-I) durante la cui assunzione la fase REM è spesso assente per molti mesi. Molti farmaci antidepressivi, inclusi gli SSRI, sono stati riportati indurre spesso un peggioramento del sonno, fenomeno questo essenzialmente legato alla stimolazione 5-HT_{2A} con possibile sonnolenza diurna e sedazione¹⁸. La capacità di agomelatina (25 mg/die per 6 settimane) di contribuire a ripristinare l'architettura del sonno in pazienti depressi è stata valutata mediante tecniche di registrazione polisonnografiche: la durata SWS aumenta senza modificare il tempo di sonno REM⁶³. Uno studio RCT di Lemoine et al. (2007) ha inoltre comparato venlafaxina, farmaco inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) ad agomelatina per il sonno soggettivo in corso di MDD mostrando un maggior miglioramento con il farmaco melatoninergico⁶⁴ mentre un'indagine RCT di Kennedy et al. (2008) ha inoltre focalizzato sul miglior profilo di tollerabilità circa gli effetti collaterali sessuali nel caso di terapia con agomelatina rispetto allo stesso molecola di confronto⁶⁵.

Sicurezza e tollerabilità

Come riportato sia da evidenze pre-cliniche che cliniche, agomelatina è risultata efficace nel trattamento della MDD e potenzialmente utile anche in altri quadri psicopatologici. Mentre l'efficacia degli SSRI è stata oggetto di dibattito da parte di alcuni⁶⁶, vi è un consenso generale circa il loro impiego in corso di MDD, con evidenze ancora più consolidate nel caso dei TCAs. Una review di Ghosh e Hellewell (2007) ha messo in evidenza l'efficacia e tollerabilità di agomelatina in corso di MDD⁶⁷, risultata quest'ultima esser meglio tollerata dei farmaci SSRI ed SNRI per trattamenti di 4-8 settimane a dosi da 5 sino a 100 mg/die⁶⁸, ponendo particolare enfasi sul più favorevole (nel caso di agomelatina) profilo di tollerabilità, e quindi anche di compliance, circa gli effetti collaterali sessuali viceversa non infrequentemente registrati con i farmaci del braccio-controllo⁶⁹. Come riportato da Loo et al., in un'indagine RCT, agomelatina non modificherebbe i parametri cardiovascolari, inclusi quelli elettrocardiografici, non provocherebbe alterazioni di quelli biologici o dei segni vitali, né cambiamenti ponderali; un lieve riscontro di segni avversi (potenzialmente anche di grado severo) sarebbe viceversa possibile a regimi di 100 mg/die (peraltro effetti quali nausea e disturbi gastrointestinali erano in genere più frequenti nel gruppo di controllo trattato con paroxetina)⁶⁸. Studi RCT di Kennedy ed Emsley (2006), e di Oliè e Kasper (2007) hanno inoltre confermato una buona tollerabilità del farmaco (simile a quella placebo) a dosi di 25-50 mg/die⁷⁰⁻⁷². Altro dato di rilievo, il fatto che rispetto a paroxetina, la "sindrome da discontinuazione" con agomelatina sarebbe sostanzialmente assente^{12,54} (Tab. I).

Discussione

Sebbene le attuali evidenze cliniche di agomelatina siano ancora in numero relativamente esiguo, la peculiare farmacodinamica del farmaco e le implicazioni cliniche inerenti la stessa (quanto ad efficacia sul cluster depressivo "sonno", e a tollerabilità di impiego), sollecitano l'interesse verso questa molecola sia in corso di MDD che, potenzialmente, di altra psicopatologia. Pazienti non responsivi alle comuni terapie antidepressive, incapaci di tollerarne i potenziali effetti collaterali ed anche soggetti *drug-naive* depressi, potrebbero giovare di agomelatina⁷³. In questo

TABELLA I.

Comparazione di efficacia e tollerabilità degli SSRIs vs. agomelatina. *Comparison of SSRIs efficacy and tolerability vs. agomelatine.*

	SSRIs	Agomelatina
Disturbi gastrointestinali	x ¹	0 ³
Aumento di peso (long-term)	x/xx ¹	0 ³
Sonnolenza diurna	x/xx ¹	0 ³
Effetti collaterali sessuali		
(possono essere dose-correlati)	xx/xxx ¹	0 ^{3 4}
Sintomi da discontinuazione	x/xx ¹	0/x ⁵
Efficacia nella depressione severa	“oggetto di dibattito” ²	Evidenze preliminari indicano l'efficacia di agomelatina ⁶

SSRIs vs. agomelatina, attuali evidenze

¹ Masand e Gupta, 1999. ² Anderson, 2000; Sonawalla e Fava, 2001; Vestergaard et al., 1993. ³ Hindmarch et al., 2000; Judge et al., 2002; Michelson et al., 2000; Rosenbaum et al., 1998; Montgomery et al., 2004. ⁴ Regimi di 100 mg/die di agomelatina possono essere associati ad effetti collaterali (Loo et al., 2003). ⁵ I casi di discontinuazione potrebbero essere legati ad una risposta antidepressiva insoddisfacente. ⁶ Olié e Kasper, 2007. “0” viene considerato “sovrapponibile a placebo” nella maggior parte dei casi.

senso agomelatina, primo antidepressivo melatoninergico, si pone (anche) come alternativa alle terapie SSRI e non-SSRI attualmente di più ampia prescrizione. Oltretutto, sebbene le attuali scale di valutazione e parametri diagnostici di ricerca clinica siano potenzialmente inadatti ad evidenziare in modo corretto il “cluster cronobiologico della depressione”, i risultati indicano l'efficacia di agomelatina, rispetto sia a placebo che a farmaci antidepressivi di consolidato utilizzo. Ulteriore considerazione, il fatto che la scelta di una terapia non dovrebbe esclusivamente basarsi sulla mera efficacia clinica della stessa, quanto anche sulla effettiva tollerabilità e conseguente aderenza al trattamento nel breve e lungo termine.

Disclosures

L'autore dichiara di non avere affiliazione, né ricevuto fondo alcuno, che possa costituire conflitto di interesse con il presente manoscritto.

Bibliografia

¹ Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, et al. *Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors.* Nat Neurosci 1999;2:401-3.

² Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, et al. *Depressive symptomatology is influenced by chronotypes.* J Affect Disord 2009 Mar 12.

³ Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. *The Australian Burden of Disease Study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors.* Med J Aust 2000;172:592-6.

⁴ Racagni G, Popoli M. *Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants.* Dialogues Clin Neurosci 2008;10:385-400.

⁵ Papakostas GI, Fava M. *Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder.* Dialogues Clin Neurosci 2008;10:439-51.

⁶ Sonawalla SB, Fava M. *Severe depression: is there a best approach?* CNS Drugs 2001;15:765-76.

⁷ Vestergaard P, Gram LF, Kragh-Sorensen P, Bech P, Reisby N, Bolwig TG. *Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. Danish University Antidepressant Group.* Psychopharmacol Ser 1993;10:190-8.

⁸ Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. *Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance.* Int Clin Psychopharmacol 2000;15:305-18.

⁹ Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. *Discon-*

- tinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:217-25.
- 10 Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, et al. *Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial.* *Br J Psychiatry* 2000;176:363-8.
 - 11 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial.* *Biol Psychiatry* 1998;44:77-87.
 - 12 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.
 - 13 Tint A, Haddad PM, Anderson IM. *The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study.* *J Psychopharmacol* 2008;22:330-2.
 - 14 European Medicines Agency. *Refusal CHMP assessment and report thymanax. Evaluation of medicines for human use.*
 - 15 Zupancic M, Guillemainault C. *Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant.* *CNS Drugs* 2006;20:981-92.
 - 16 Dolder CR, Nelson M, Snider M. *Agomelatine treatment of major depressive disorder.* *Ann Pharmacother* 2008;42:1822-31.
 - 17 Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, 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;306:954-64.
 - 18 Lam RW. *Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants.* *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21 (Suppl. 1):S25-9.
 - 19 Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardeland R, Poeggeler B, et al. *Pathophysiology of depression: Role of sleep and the melatonergic system.* *Psychiatry Res* 2009;165:201-14.
 - 20 Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, Hamon M, Lanfumey L. *Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptors in the rat brain.* *Neuropharmacology* 2004;47:515-26.
 - 21 Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti MJ. *Could agomelatine be the ideal antidepressant?* *Expert Rev Neurother* 2006;6:1595-608.
 - 22 Ruan GX, Allen GC, Yamazaki S, McMahon DG. *An autonomous circadian clock in the inner mouse retina regulated by dopamine and GABA.* *PLoS Biol* 2008;6:e249.
 - 23 Lorenc-Duda A, Berezinska M, Urbanska A, Golembiowska K, Zawilska JB. *Dopamine in the Turkey retina-an impact of environmental light, circadian clock, and melatonin.* *J Mol Neurosci* 2009;38:12-8.
 - 24 Rudolf G, Vivien-Roels B, Pevet P, Kempf E, Wioland N. *Dopamine and melatonin interactions in the intact chicken eye. Electrooculographic and biochemical study.* *Brain Res* 1992;584:64-70.
 - 25 Rudolf G, Wioland N, Kempf E, Bonaventure N. *EOG and ERG modifications induced in the chicken eye after blockade of catecholamine and 5-hydroxytryptamine biosynthesis.* *Doc Ophthalmol* 1990;76:47-53.
 - 26 Fornaro P, Castrogiovanni P, Perossini M, Placidi GF, Cavallacci G. *Electroretinography (ERG) as a tool of investigation in human psychopharmacology. Electroretinographic changes induced by a combination of carbi-dopa and levo-dopa.* *Acta Neurol (Napoli)* 1980;2:293-9.
 - 27 Perossini M, Fornaro P. *Electroretinographic effects induced in humans by psychopharmacologic agents.* *Doc Ophthalmol* 1990;75:1-6.
 - 28 Lam RW, Beattie CW, Buchanan A, Mador JA. *Electroretinography in seasonal affective disorder.* *Psychiatry Res* 1992;43:55-63.
 - 29 Racagni G, Riva MA, Popoli M. *The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy.* *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22 (Suppl. 2):S9-S14.
 - 30 Chu YS, Shieh KR, Yuan ZF, Pan JT. *Stimulatory and entraining effect of melatonin on tuberoinfundibular dopaminergic neuron activity and inhibition on prolactin secretion.* *J Pineal Res* 2000;28:219-26.
 - 31 Gressens P, Schwendimann L, Husson I, Sarkozy G, Mocaer E, Vamecq J, et al. *Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT_{2C} receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity.* *Eur J Pharmacol* 2008;588:58-63.
 - 32 Bourin M, Mocaer E, Porsolt R. *Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors.* *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:126-33.
 - 33 Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Zee PC, Mocaer E, Defrance R, et al. *Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters.* *Brain Res* 1997;762:185-94.
 - 34 Van Reeth O, Olivares E, Turek FW, Granjon L, Mocaer E. *Resynchronisation of a diurnal rodent circa-*

- dian clock accelerated by a melatonin agonist. *Neuroreport* 1998;9:1901-5.
- 35 American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV*. Washington, DC: APA 1994.
- 36 Gao K, Calabrese JR. *Newer treatment studies for bipolar depression*. *Bipolar Disord* 2005;7 (Suppl. 5):13-23.
- 37 Bhattacharjee Y. *Psychiatric research. Is internal timing key to mental health?* *Science* 2007;317:1488-90.
- 38 Sohn CH, Lam RW. *Update on the biology of seasonal affective disorder*. *CNS Spectr* 2005 Aug;10:635-46; quiz 1-14.
- 39 Murray CJ, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- 40 Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. *Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?* *J Affect Disord* 1999;52:135-44.
- 41 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
- 42 Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. *Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:680-90; quiz 738-9.
- 43 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
- 44 Lewy AJ, Nurnberger Jr, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, et al. *Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness*. *Am J Psychiatry* 1985;142:725-7.
- 45 Whalley LJ, Perini T, Shering A, Bennie J. *Melatonin response to bright light in recovered, drug-free, bipolar patients*. *Psychiatry Res* 1991;38:13-9.
- 46 Wetterberg L. *Clinical importance of melatonin*. *Prog Brain Res* 1979;52:539-47.
- 47 Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. *Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:558-67.
- 48 Robertson E, Jones I, Haque S, Holder R, Craddock N. *Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis*. *Br J Psychiatry* 2005;186:258-9.
- 49 Kripke DF, Jean-Louis G, Elliott JA, Klauber MR, Rex KM, Tuunainen A, et al. *Ethnicity, sleep, mood, and illumination in postmenopausal women*. *BMC Psychiatry* 2004 Apr 7;4:8.
- 50 Bunney WE, Jr., Murphy DL, Goodwin FK, Borge GF. *The switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines*. *Lancet*. 1970 May 16;1(7655):1022-7.
- 51 Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. *Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality*. *Psychiatry Res* 1989;28:263-78.
- 52 Fuchs E, Simon M, Schmelting B. *Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system*. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21 (Suppl. 1):S17-20.
- 53 Detanico BC, Piato AL, Freitas JJ, Lhullier FL, Hidalgo MP, Caumo W, et al. *Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model*. *Eur J Pharmacol* 2009;607:121-5.
- 54 Eser D, Baghai TC, Moller HJ. *Evidence of agomelatine antidepressant efficacy: the key points*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22 (Suppl. 2):S15-9.
- 55 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.
- 56 Bertaina-Anglade V, la Rochelle CD, Boyer PA, Mocaer E. *Antidepressant-like effects of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model*. *Behav Pharmacol* 2006;17:703-13.
- 57 Barden N, Shink E, Labbe M, Vacher R, Rochford J, Mocaer E. *Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:908-16.
- 58 Benazzi F. *Severity gradation of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in outpatients*. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:51-2.
- 59 Fleck MP, Poirier-Littre MF, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. *Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale*. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:168-72.
- 60 Montgomery SA, Kasper S. *Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:283-91.
- 61 Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A. *Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression*. *Depression* 1996;4:1-13.

- ⁶² Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CM, Grannemann BD, Orsulak PJ, et al. *Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression.* *Neuropsychopharmacology* 1999;20:447-59.
- ⁶³ Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. *Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study.* *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:691-6.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. *A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR.* *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329-33.
- ⁶⁶ Meek C. *SSRI ads questioned.* *CMAJ* 2006;174:754.
- ⁶⁷ Ghosh A, Hellewell JS. *A review of the efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of major depression.* *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1999-2004.
- ⁶⁸ Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. *[Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin-agonist and selective 5HT_{2c} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders].* *Encephale* 2003;29:165-71.
- ⁶⁹ Rosen RC, Lane RM, Menza M. *Effects of SSRIs on sexual function: a critical review.* *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:67-85.
- ⁷⁰ Kennedy SH, Emsley R. *Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder.* *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100.
- ⁷¹ Olie JP, Kasper S. *Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder.* *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661-73.
- ⁷² Montejo A, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, et al. *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* 2008 Nov 21.
- ⁷³ Howland RH. *Agomelatine: a novel atypical antidepressant.* *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2007;45:13-7.