

## I bisogni non risolti della depressione maggiore

### *Unmet needs in major depression*

E. Aguglia, G. Minutolo, M.S. Signorelli, S. Mendolia

U.O.P.I. di Psichiatria, A.O.U. Policlinico - Vittorio Emanuele - Presidio "G. Rodolico", Catania

### Summary

*Unmet needs in Major depression reflect the properties of a complex and multidimensional disease, where long-term outcome appears unsatisfying. The relapse rate within 12 months is about 35%; about 20% of depressed patients is affected by chronic depression and only 25-30% of patients achieve complete remission. Despite second generation antidepressants were found to be effective, the latency to therapeutic effect, the adverse effects, the management of treatment resistant depression, the poor efficacy on cognitive deficits and somatic symptoms, are critical points in depression treatment. Agomelatine represents*

*an innovative approach to depression treatment, that involves a non-monoaminergic system. The synergism between melatonin-ergic agonism and 5HT2c antagonism results in a faster onset of therapeutic effect, a specific action on several symptoms (circadian rhythm alterations), a good tolerability, which define the best compliance to treatment, less relapse rates, therefore a better course of disease.*

### Key words

Agomelatine • Major depression • Unmet needs • Circadian rhythm • Antidepressant treatment

### Riassunto

I bisogni non ancora risolti della depressione maggiore (MDD) rispecchiano le caratteristiche di una malattia complessa e multidimensionale, in cui il decorso a lungo termine risulta spesso deludente. La percentuale di ricaduta a 12 mesi si aggira infatti intorno al 35%, circa il 20% degli individui depressi risulta cronicamente depresso, con raggiungimento della remissione completa solamente nel 25-30% dei casi. Nonostante la provata efficacia degli antidepressivi di II generazione, a tutt'oggi: il tempo di latenza alla comparsa dell'effetto terapeutico, la presenza degli effetti collaterali, il trattamento della depressione resistente al trattamento, la scarsa azione sui deficit cognitivi e sui disturbi somatici correlati alla depressione, rappresentano aree di criticità nel trattamento del paziente

depresso. In tal senso l'agomelatina rappresenta un approccio innovativo al trattamento della depressione, in quanto presuppone il coinvolgimento di un sistema non monoaminergico. Il sinergismo tra l'agonismo melatoninergico e l'antagonismo 5HT2c determina infatti una maggiore rapidità d'insorgenza dell'azione terapeutica, una specificità di azione su alcuni sintomi (alterazioni circadiane), e una buona tollerabilità, che nel complesso determinano la migliore aderenza terapeutica, i minori tassi di ricadute, dunque un migliorato decorso della malattia depressiva.

### Parole chiave

Agomelatina • Depressione maggiore • Bisogni non risolti • Ritmi circadiani • Trattamento antidepressivo

*Gli interventi psichiatrici dovrebbero avere effetto sia sul funzionamento globale che sui bisogni "NON RISOLTI" del paziente, secondo il giudizio del clinico e la percezione del paziente*  
Wiersma, 2009

I bisogni non ancora risolti della depressione maggiore (*Major Depressive Disorder*, MDD) rispecchiano le caratteristiche di una malattia complessa e multidimensionale,

che si caratterizza per la presenza di persistente deflessione del tono dell'umore, abbassamento dell'autostima, idee di colpa e inutilità, ideazione suicidaria, alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del peso e della libido, riduzione delle energie, degli interessi, della concentrazione e della capacità di provare piacere<sup>1</sup>. Secondo la *World Health Organization* (WHO) la depressione è attualmente al quarto posto tra le cause più comuni di disabilità e si stima che possa arrivare al secondo posto entro il 2020<sup>2</sup>. Previsione sostenuta anche dall'evidente

### Corrispondenza

Giuseppe Minutolo, U.O.P.I. di Psichiatria Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele, Presidio "G. Rodolico", via S. Sofia 78, 95124 Catania, Italia • Tel. +39.095.3782791 • Fax +39.095.3782470 • E-mail: giuseppeminutolo@hotmail.com

discrepanza tra i molti farmaci e psicoterapie disponibili per il trattamento della depressione, e una cura ancora lontana dall'essere ottimale<sup>3</sup>. Se di fatto gli studi clinici randomizzati (*Randomized Controlled Trials*, RCT) dimostrano infatti risultati eccellenti nel breve termine, con un tasso di risposta che arriva fino al 60-70%<sup>4</sup>, il decorso a lungo termine risulta deludente in molti casi: circa il 60% dei pazienti in remissione sviluppa in seguito almeno un episodio, con una media di 4,3 episodi depressivi maggiori nel corso della vita e incremento della probabilità di ricaduta per ogni episodio addizionale<sup>5</sup>. La percentuale di ricaduta a 12 mesi si aggira intorno al 35%<sup>6</sup> e di conseguenza circa il 20% degli individui depressi e il 36-47% dei pazienti ambulatoriali con disturbi dell'umore risulta cronicamente depresso, mentre il raggiungimento della remissione completa si ottiene solamente nel 25-30% dei casi<sup>5</sup>. McIntyre et al.<sup>4</sup>, individuando diversi fattori correlati alla risposta a lungo termine, suggeriscono una linea d'intervento sugli aspetti ritenuti modificabili: diagnosi mancata o errata; utilizzo di paradigmi di trattamento inefficaci; persistenza del deficit funzionale; mancata identificazione delle comorbidità. Diversamente i fattori non modificabili riguarderebbero i limiti dei trattamenti antidepressivi attualmente disponibili: inefficacia; effetti

collaterali a lungo termine; tachifilassi-tolleranza all'effetto terapeutico nel lungo termine. Certamente l'insieme delle limitazioni sopra elencate condiziona il tasso di ricidiva, pertanto lo stesso concetto di remissione (riduzione della sintomatologia al di sotto del valore soglia per un periodo di almeno 3 settimane consecutive) dovrebbe essere rivisto in funzione della sintomatologia residuale, del miglioramento nel funzionamento psicosociale e dunque della qualità della vita, al fine di poter raggiungere maggiori percentuali di guarigione. D'altra parte esiste una dimostrata discrepanza sul concetto di remissione tra medici e pazienti: 28,3 vs. 17,1%<sup>2</sup>, che testimonia la differente percezione del benessere del paziente depresso. La permanenza della sintomatologia residuale, che riguarda aspetti cognitivi (minore iniziativa e pianificazione nel medio-lungo termine), comportamentali (parziale evitamento e compromissione sociale, deterioramento delle relazioni interpersonali, insoddisfazione socio-lavorativa) e più specificamente legati all'umore (parziale anedonia somato-psichica), rappresenta in tal senso non soltanto uno dei principali limiti al raggiungimento di un benessere adeguatamente percepito dal paziente, ma anche uno dei fattori di rischio maggiormente correlati agli alti tassi di ricadute: nei pazienti in remissione infatti i sintomi residua-

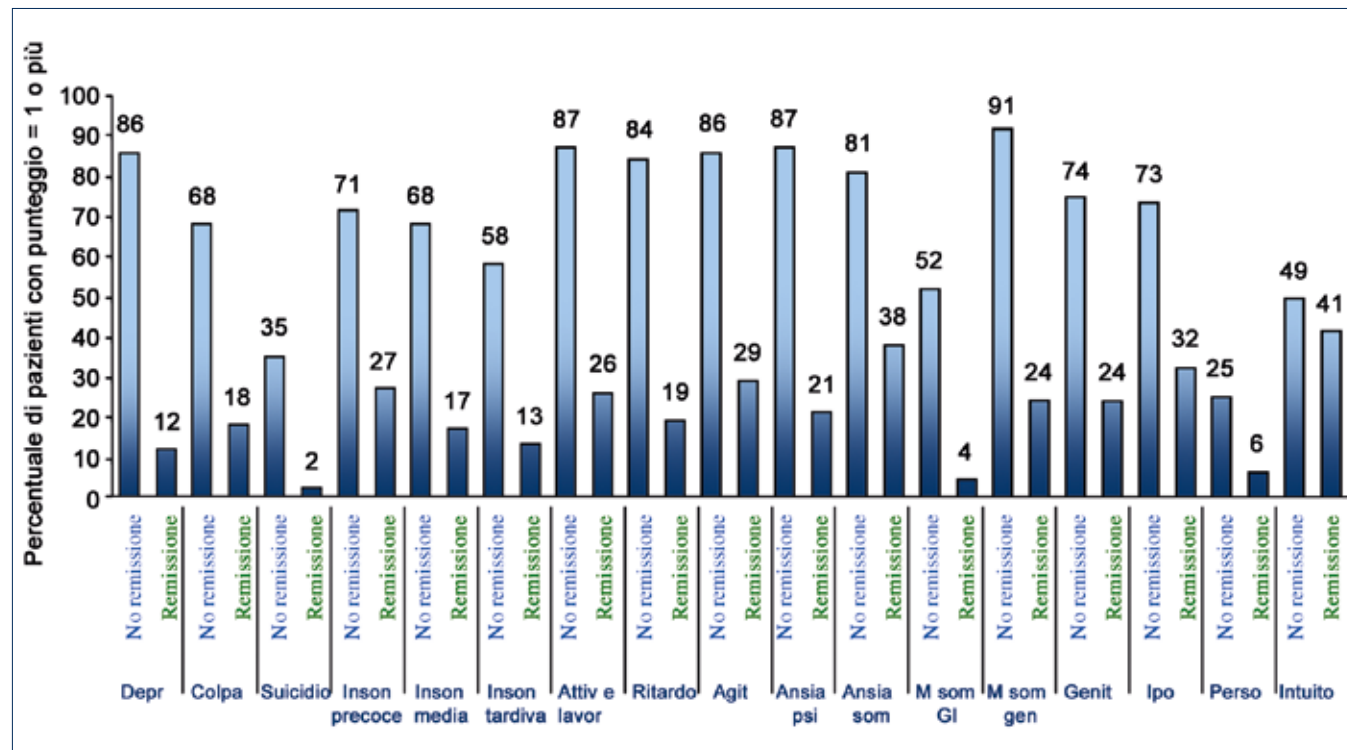


FIGURA 1.

Frequenza dei sintomi residuali valutata attraverso la *Carroll Depression Scale* in pazienti depressi in remissione e non (da Anseau et al., 2009, mod.)<sup>2</sup>. *Comparison of the frequency of residual symptoms, as assessed by the Carroll Depression Scale in remitted and non remitted depressive patients (from Anseau et al., 2009, mod.)*<sup>2</sup>.

**TABELLA I.**Profilo recettoriale dei farmaci antidepressivi. *Receptor profile of antidepressants.*

	Melatoninergici		Serotoninergici					Noradrenergici			Dopaminergici	Colinergici	Istaminergici	Glutamatergici
	MT1	MT2	5HT1A	5HT2A	5HT2c	5HT3	Inibizione reuptake	Alfa 1	Alfa 2	Inibizione reuptake	Inibizione reuptake		H1	
Triciclici antidepressivi			↓	A-	A-		+	A-	A-	+		A-	A-	
Fluoxetina			↓		Debole		+							
Paroxetina			↓				+		A-	+		A-		
Escitalopram			↓				+							
Venlafaxina			↓				+			+				
Duloxetina			↓				+			+	+			
Mirtazapina				A-	A-	A-		A-					A-	
Bupropione										+		+		
Tianeptine														+
Agomelatina	A+	A+			A-									

A+: agonista; A-: antagonista; ↓: desensibilizzazione; +: inibizione reuptake.

li avvirebbero con maggiore probabilità il paziente verso il decorso cronico della sintomatologia depressiva<sup>2</sup>.

Anseau et al. riportano una significativa riduzione della sintomatologia residuale nei pazienti in remissione, ricordando come una durata del trattamento (Fig. 1) maggiore di 6 mesi si associ a un più alto tasso di remissione rispetto a un periodo trimestrale di trattamento (33,2 vs. 24,8%)<sup>2</sup>. Riscontro supportato dalle conclusioni di Mulder et al.<sup>7</sup> che ribadiscono la necessità di un trattamento a lungo termine per il paziente depresso, al fine di garantire una remissione stabile del quadro psicopatologico. In quest'ottica la scarsa aderenza al trattamento rappresenta dunque uno dei maggiori limiti al raggiungimento di tale obiettivo: da 1/4 a 1/3 dei casi si registra l'interruzione della terapia entro il primo mese di trattamento; una percentuale maggiore del 40% interrompe il trattamento entro il terzo mese; 3/5 dei pazienti depressi non raggiunge adeguati dosaggi terapeutici<sup>8</sup>.

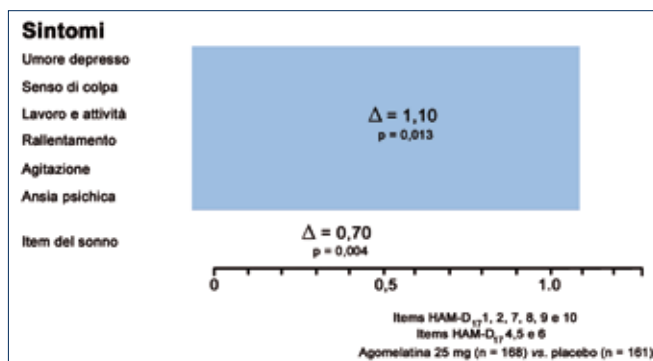
L'intervento terapeutico si fonda sulla disponibilità degli attuali farmaci antidepressivi, che sin dagli anni '50, hanno agito modulando i sistemi monoaminergici coinvolti nell'eziopatogenesi della depressione. In tal senso l'avvento delle molecole di seconda generazione ha permesso il raggiungimento di risultati certamente più favorevoli rispetto al passato, anche se è necessario che la moderna ricerca provi a fornire valide risposte alle tante esigenze e bisogni non ancora risolti nel trattamento della depressione maggiore: il tempo di latenza alla comparsa dell'ef-

fetto terapeutico, la presenza degli effetti collaterali, il trattamento della depressione resistente al trattamento, la scarsa azione sui deficit cognitivi e sui disturbi somatici correlati alla depressione<sup>9</sup>. Alcuni di questi fattori, condizionando l'aderenza al trattamento, influenzerebbero per quanto già ricordato il decorso della malattia. Il tempo di latenza alla comparsa dell'effetto terapeutico rappresenta ad esempio una delle maggiori lamentele del paziente depresso all'inizio del trattamento e tra le maggiori cause di precoce interruzione dello stesso<sup>10</sup>. Più in generale la ricerca dovrebbe dunque valutare la necessità di prendere diversamente in considerazione l'insieme dei sistemi potenzialmente implicati nel disturbo depressivo, in quanto gli antidepressivi agendo prevalentemente sul sistema monoaminergico non sempre garantiscono l'obiettivo di una remissione completa, anche dopo uno o più trattamenti antidepressivi<sup>11</sup>. Se da un lato, infatti, l'ipotesi della disfunzione serotoninergica è sostenuta dall'evidenza dell'efficacia antidepressiva degli SSRI/SNRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitors*), dall'altro soltanto il 50-70% dei pazienti risponde a essi, suggerendo pertanto l'esistenza di un meccanismo patogenetico più complesso<sup>12</sup>.

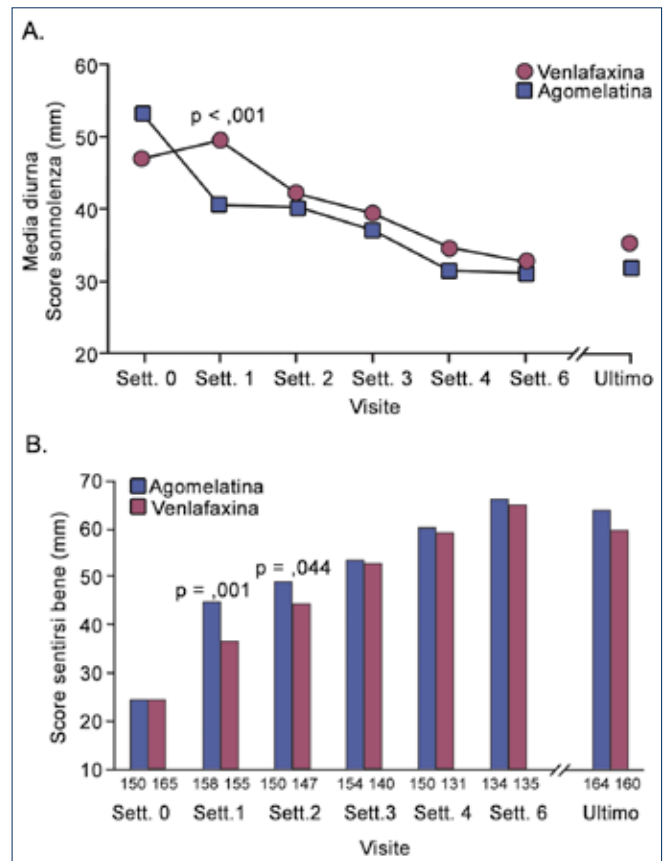
La disponibilità di molecole in grado di esplicare la propria azione antidepressiva su differenti sistemi recettoriali si caratterizza pertanto quale valida e alternativa opportunità terapeutica. In tal senso l'agomelatina, in qualità di agonista melatoninergico (recettore MT1 e MT2) e

antagonista dei recettori 5HT<sub>2c</sub>, rappresenta una reale innovazione farmacologica, per la prevalente azione su un sistema recettoriale, quello melatoninergico, fino a oggi non considerato nella terapia della depressione. Gli studi di legame indicano che l'agomelatina non ha alcun effetto sulla ricaptazione delle monoamine e non ha alcuna affinità per i recettori alfa e beta adrenergici, istaminergici, colinergici, dopaminergici e benzodiazepinici (Tab. I) <sup>13 14</sup>.

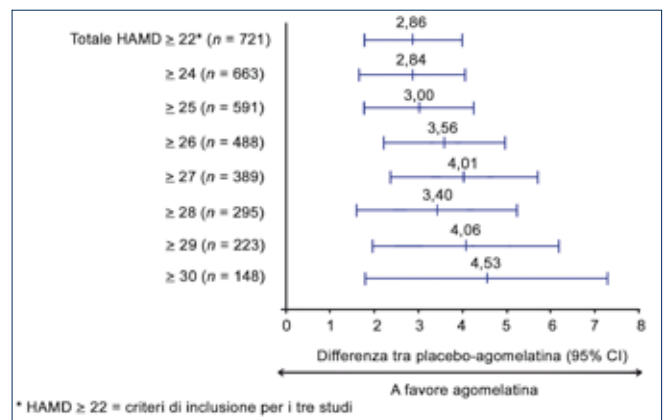
I recettori MT1 e MT2 sono localizzati nel nucleo soprachiasmatico (SCN) dove, per l'azione di risincronizzazione dei ritmi circadiani, ne permettono l'importante funzione di "pace-maker endogeno", principalmente in risposta allo stimolo luminoso che attraversa la via retino-ipotalamica. A seguito del blocco dei recettori 5HT<sub>2c</sub>, l'agomelatina disinibisce la neurotrasmissione fronto-corticale dopaminergica e adrenergica, aumentando il rilascio noradrenergico e dopaminergico in corteccia frontale, senza influenzare i livelli extracellulari di serotonina <sup>15</sup>. I recettori 5HT<sub>2c</sub> sono concentrati anche nelle strutture del sistema limbico (corteccia frontale, amigdala, ippocampo), dove svolgono un importante ruolo nella modulazione dell'umore e nella patogenesi degli stati ansioso-depressivi <sup>15</sup>, oltre ad agire sulla memoria, l'energia, la concentrazione e sulla percezione del piacere e degli interessi. L'azione sinergica sui due sistemi recettoriali determina pertanto l'effetto antidepressivo dell'agomelatina mediante risincronizzazione dei ritmi circadiani, potenziamento dell'attività dopaminergica e adrenergica nella corteccia frontale, stimolazione della neurogenesi e probabilmente con altri meccanismi. Inoltre l'agonismo melatoninergico e l'antagonismo dei recettori 5HT<sub>2C</sub> agiscono in armonia per influenzare favorevolmente i sintomi ansiosi, la funzione del sonno e la funzione sessuale <sup>15</sup>.



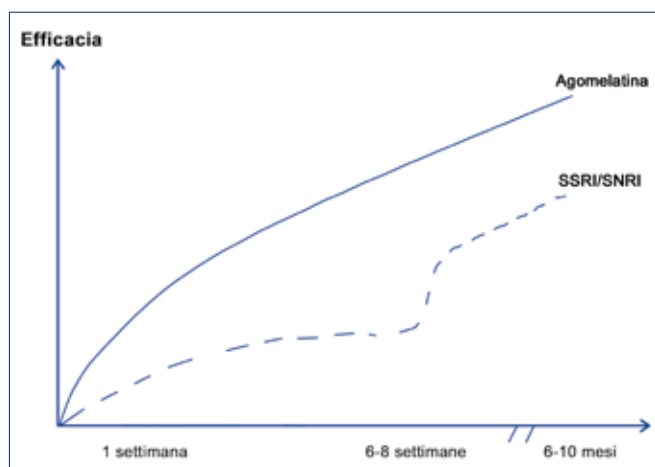
**FIGURA 2.** Differenza punteggio agomelatina-placebo alla sottoscala Maier e alla sottoscala del sonno della scala HAM-D17 (da Stahl et al., 2010, mod.) <sup>21</sup>. *Difference score agomelatine-placebo Maier subscale and the sleep subscale of the HAM-D17 (from Stahl et al., 2010, mod.)* <sup>21</sup>.



**FIGURA 3.** Punteggi sonnolenza diurna (A) e sensazione di benessere (B) valutati con scale analogiche visive (VAS), nei gruppi di studio. *Daytime sleepiness scores (A) and feeling well (B) assessed with visual analogue scale (VAS) in study groups.*



**FIGURA 4.** Efficacia di agomelatina 25-50 mg/die vs. placebo in differenti livelli di gravità HAM-D al basale nel pool di 3 studi a breve termine controllati verso placebo - tutti i livelli di gravità, p < 0,00123. *Efficacy of agomelatine 25-50 mg/day vs. placebo in different levels of severity at baseline in HAM-D Pool 3 studies short-term placebo-controlled - all levels of severity, p < 0,00123.*



**FIGURA 5.**

Rappresentazione schematica del miglioramento percepito dai pazienti depressi in trattamento con agomelatina, rispetto a precedenti trattamenti con SSRI o SNRI (da Gorwood, 2010, mod.)<sup>24</sup>. *Schematic representation of perceived improvement of depressed patients treated with agomelatine compared with previous treatment with SSRI or SNRI (from Gorwood, 2010, mod.)<sup>24</sup>.*

Sappiamo che il grado di severità della malattia depressiva è direttamente correlato alla desincronizzazione dei ritmi circadiani<sup>16</sup>.

Alterazioni neuroendocrine come quelle del cortisolo e della melatonina giocano, infatti, un ruolo importante nell'origine e nel mantenimento della depressione, riflettendo una disregolazione dell'orologio biologico ipotalamico, con conseguente alterazione dei livelli di pro-

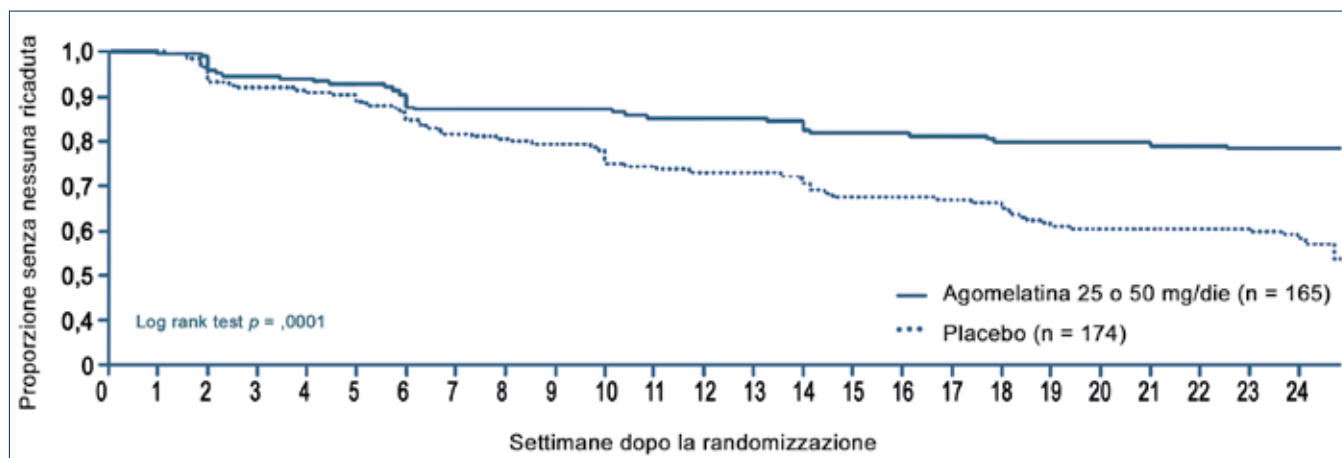
lattina, cortisolo, ormone della crescita e melatonina<sup>17</sup>. Le variazioni diurne della sintomatologia depressiva, le alterazioni del funzionamento diurno e del livello di concentrazione, la difficoltà nell'addormentamento e nella continuità del sonno, le variazioni dell'appetito e della temperatura corporea, rappresentano clinicamente le alterazioni del ritmo circadiano nella depressione<sup>18-20</sup>.

È dunque proprio in relazione al differente meccanismo d'azione che combina l'attività cronobiotica con la capacità di aumentare i neurotrasmettitori, che l'agomelatina è un antidepressivo innovativo<sup>21</sup>.

L'efficacia di agomelatina ha un esordio di efficacia più precoce, percepito dalla soggettività del paziente, che riferisce già dopo una settimana un miglioramento nella percezione di benessere e nello stato di vigilanza durante il giorno (Fig. 2)<sup>22</sup>.

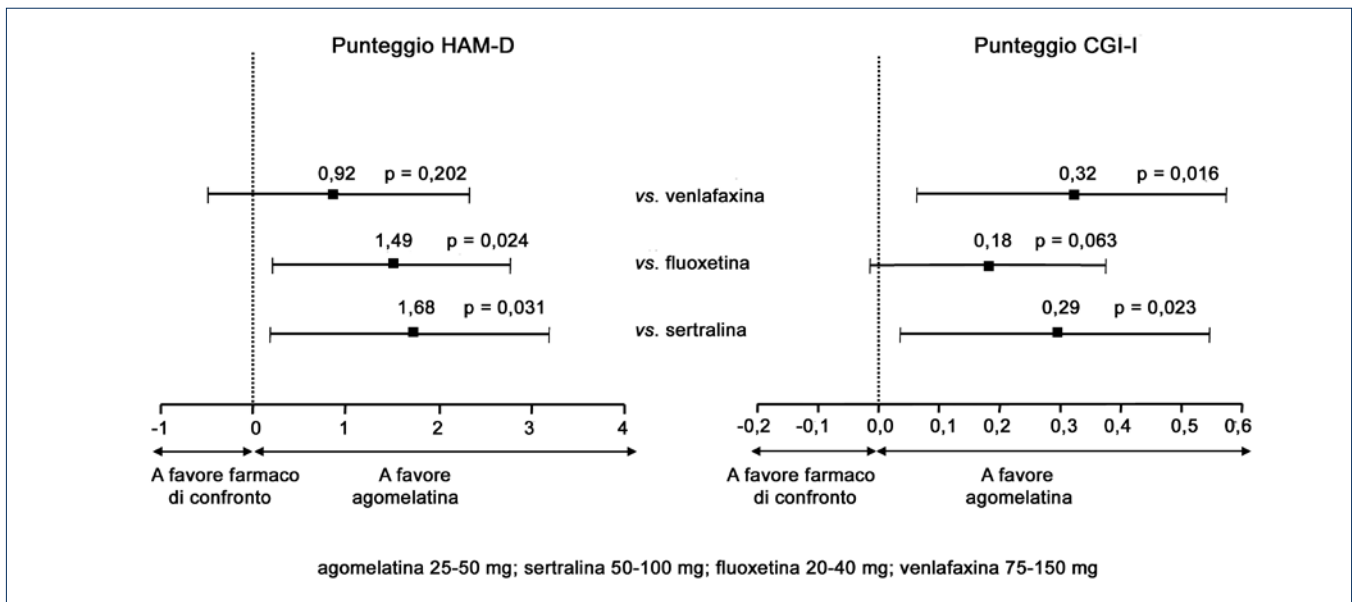
Alla dimostrata efficacia vs. placebo dopo 8 settimane di trattamento sui sintomi più frequenti della depressione e sui disturbi del sonno associati alla depressione (Fig. 3)<sup>21</sup>, indipendentemente dalla gravità della stessa (Fig. 4)<sup>23</sup>, corrisponde un'azione almeno altrettanto efficace, ma maggiormente rapida e regolare rispetto agli SSRI/SNRI (Fig. 5)<sup>24</sup>, nei confronti dei quali l'agomelatina esibisce anche un miglior grado di accettabilità e globalmente una migliore adesione al trattamento<sup>25</sup>. Inoltre, per il suo meccanismo d'azione agomelatina potrebbe avere un impatto meno marcato sull'emotional blunting<sup>26</sup>, ossia su quella riduzione della "sensibilità" emotiva, descritta come un senso di intorbidimento o ottundimento alla remissione della sintomatologia dell'episodio di MDD<sup>27</sup>.

L'efficacia è stata confermata da Goodwin et al. anche a 6 mesi di trattamento, dopo i quali si registrava un tasso



**FIGURA 6.**

Tempo di ricaduta nei pazienti in trattamento con agomelatina (N = 165) rispetto ai pazienti trattati con placebo (N = 174) in un periodo di 6 mesi di trattamento in doppio cieco (Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier). *Relapse time in patients treated with agomelatine (N = 165) compared with patients treated with placebo (N = 174) in a 6-months double blind treatment (Kaplan-Meier survival curve).*



**FIGURA 7.**

Efficità vs. SSRI/SNRI a 6-8 settimane (da Kennedy e Rizvi, 2010, mod.; Hale et al., 2010, mod.)<sup>25-29</sup>. *Efficacy vs. SSRI/SNRI at 6-8 weeks (from Kennedy and Rizvi, 2010, mod.; Hale et al., 2010, mod.)<sup>25-29</sup>.*

cumulativo di ricaduta del 21,7% nei pazienti trattati con agomelatina e del 46,6% nei soggetti che assumevano placebo<sup>28</sup> (Fig. 6). Il beneficio derivato dal trattamento con agomelatina non solo è quindi ben apprezzabile, ma appare distinguibile se comparato a quello degli altri antidepressivi di seconda generazione, in particolar modo SSRI/SNRI, rispetto ai quali mostra un'efficacia maggiore a 6-8 settimane<sup>25-29</sup> (Fig. 7).

A questo si associa un miglior profilo di tollerabilità, caratterizzato dal mantenimento della funzionalità sessuale, spesso alterata in corso di terapia con SSRI/SNRI<sup>28</sup>, e dalla mancanza di effetti cardiovascolari e/o aumento ponderale, così come dall'assenza di effetti da sindrome da sospensione<sup>13</sup>, responsabili nell'insieme dei bassi tassi di discontinuità in corso di trattamento con agomelatina, sovrapponibili a quelli del placebo<sup>25</sup>.

A riguardo recenti studi indicano come nel soggetto depresso il mantenimento della funzionalità sessuale e del peso corporeo concorre al benessere soggettivo e al mantenimento dell'aderenza terapeutica a lungo termine<sup>30</sup>. Sebbene Kennedy e Rizvi<sup>25</sup> riportino valori sovrapponibili al placebo per quanto riguarda la comparsa di eventi avversi, fatta eccezione per i capogiri, l'*European Medical Evaluation Agency* (EMA), in relazione al riscontro di sporadici rialzi delle transaminasi (1,1% nei pazienti trattati con agomelatina vs. 0,7% nei pazienti trattati con placebo), raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica all'inizio e in corso di trattamento. Quanto descritto permette, dunque, di definire l'agomelatina l'ultimo vero approccio innovativo al trat-

tamento della depressione, in quanto presuppone il coinvolgimento di un sistema non monoaminergico. Il suo peculiare meccanismo d'azione, che riflette una correlazione sinergica tra l'agonismo melatoninergico e l'antagonismo 5HT<sub>2c</sub> determina, infatti, una maggiore rapidità d'insorgenza dell'azione terapeutica, una specificità di azione su alcuni sintomi (alterazioni circadiane), e una buona tollerabilità, che nel complesso determinano la migliore aderenza terapeutica, i minori tassi di ricadute, dunque un migliorato decorso della malattia depressiva.

#### Conflitto di interesse

Eugenio Aguglia è stato relatore in simposi sponsorizzati da Stroder.

Giuseppe Minutolo dichiara di non aver ricevuto alcun grant né di essere stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati.

Maria Salvina Signorelli dichiara di non aver ricevuto alcun grant né di essere stata consulente e/o relatrice in simposi sponsorizzati.

Serena Mendolia dichiara di non aver ricevuto alcun grant né di essere stata consulente e/o relatrice in simposi sponsorizzati.

#### Bibliografia

- 1 Danese A, Pariante CM. *Mood (affective) disorders*. *Medicine* 2008;36:410-4.
- 2 Anseau M, Demyttenaere K, Heymanc J, et al. *Objective:*

- remission of depression in primary care. *The Oreon Study*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:169-76.
- 3 Baldwin RC, Anderson D, Black S, et al. *Royal College of Psychiatrists. Guideline for the management of late-life depression in primary care*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:829-38.
  - 4 McIntyre RS, O'Donovan C. *The human cost of not achieving full remission in depression*. *Can J Psychiatry* 2004;49:10-6.
  - 5 Torpey DC, Klein DN. *Chronic depression: update on classification and treatment*. *Current Psychiatry Reports* 2008;10:458-64.
  - 6 Tadić A, Helmreich I, Mergl R, et al. *Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression*. *J Affect Disord*. 2010;120:86-93.
  - 7 Mulder RT, Framptom CM, Luty SE, et al. *Eighteen months of drug treatment for depression: predicting relapse and recovery*. *J Affective Disorder* 2008;107:169-74.
  - 8 Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. *Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy*. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 15):13-7.
  - 9 Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, et al. *Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety*. *Pharmacol Ther* 2007;113:134-53.
  - 10 Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. *Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades*. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2008 ;5:151-6.
  - 11 Goodwin GM. *New therapeutic strategy in depression. Introduction*. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl 2):2.
  - 12 Perovic B, Jovanovi M, Miljkovi B, et al. *Getting the balance right: established and emerging therapies for major depressive disorders*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:343-64.
  - 13 Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
  - 14 Racagni G, Popoli M. *The pharmacological properties of antidepressants*. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:117-31.
  - 15 de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, et al. *Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development*. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:628-42.
  - 16 Emens J, Lewy A, Kinzie JM, et al. *Circadian misalignment in major depressive disorder*. *Psychiatry Res*. 2009;168:259-61.
  - 17 Bersani G, Liberati D, Rasa A, et al. *Premorbid sleep, appetite, energy, and cognitive circadian profile in patients with depressive disorders*. *Eur Psychiatry* 2010;25:461-4.
  - 18 Wirz-Justice A. *Biological rhythm disturbances in mood disorders*. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(Suppl 1): 11.
  - 19 Turek FW. *From circadian rhythms to clock genes in depression*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(Suppl 2): 1-8.
  - 20 McClung CA. *Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders*. *Pharmacol Ther* 2007;114:222-32.
  - 21 Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, et al. *Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2010;71:616-26.
  - 22 Lemoine P, Guilleminautl 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.
  - 23 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.
  - 24 Gorwood P. *Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression*. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl 2):15-9.
  - 25 Kennedy SH, Rizvi SJ. *Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness*. *CNS Drugs* 2010;24:479-99.
  - 26 Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, et al. *Agomelatine facilitate positive vs negative affective processing in healthy volunteer models*. *J Psychopharmacol* 2010 [Epub ahead of print].
  - 27 Price J, Goodwin GM. *Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression*. *Medicographia* 2009;31:152-6.
  - 28 Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, et al. *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* 2009;70:1128-37.
  - 29 Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. *Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized double-blind study*. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-14.
  - 30 Llorca PM. *Review: the antidepressant agomelatine improves the quality of life of depressed patients: implications for remission*. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl 2):21-6.