

INDICE

Introduzione.....	2
Obiettivo dello studio.....	14
Materiali e Metodi.....	15
Risultati.....	18
Discussione.....	26
Grafici.....	31
Tabelle.....	36
Bibliografia.....	39

INTRODUZIONE

Il disturbo depressivo maggiore è un disturbo fortemente invalidante che colpisce 340 milioni di persone nel mondo, con importanti implicazioni sulla qualità della vita e un costo sociale significativo, se si considera la spesa sanitaria e la perdita di produttività lavorativa in individui affetti da depressione. È stimato che i disturbi depressivi unipolari, attualmente al quarto posto tra le cause di disabilità per malattia, entro il 2020 si situeranno al secondo posto, preceduti dalle sole cardiopatie (1).

Considerato l'importante impatto della depressione nell'ambito della salute pubblica, la possibilità di trattare efficacemente tale disturbo rappresenta, ad oggi, un traguardo importante da raggiungere.

La remissione completa dei sintomi depressivi, piuttosto che la semplice risposta clinica (per definizione l'abbattimento del 50% del punteggio iniziale di scale di valutazione per la depressione) sembra associarsi a un minor rischio di ricadute (2) e ad una migliore ripresa del funzionamento psicosociale della persona (3).

Nonostante gli indubbi risultati ottenuti negli anni, dalla scoperta dei triciclici ai più recenti antidepressivi con attività selettiva sulla ricaptazione di serotonina (SSRI) o di serotonina e noradrenalina (SNRI), la farmacoterapia della depressione non ha tuttavia finora risolto alcuni importanti problemi quali la riduzione del tempo di latenza dell'azione farmacologica, la remissione incompleta, lo sviluppo di resistenza, la presenza di effetti collaterali e la sindrome da discontinuazione.

Molti dei pazienti affetti da depressione sperimentano inoltre disturbi quantitativi o qualitativi del sonno; l'insonnia spesso compare ancor prima della

sintomatologia depressiva e persiste alla remissione clinica della stessa (4). La presenza di insonnia costituisce di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di un episodio depressivo, nonché un rischio aumentato di ricaduta e ricorrenza depressiva, avendo un alto impatto sulla qualità di vita dell'individuo (5).

Spesso i disturbi del sonno divengono il motivo che induce il paziente depresso a consultare lo specialista e il miglioramento del sintomo è risultato essere fattore importante nel motivare il paziente all'adesione al trattamento (6).

Generalmente i disturbi del sonno migliorano con l'efficacia antidepressiva del trattamento, ma molti farmaci, SSRI e SNRI, soprattutto in fase iniziale ne causano un peggioramento, richiedendo l'associazione all'incirca nel 35 % dei casi di altri composti con effetti ipnotico-sedativo (7). Alcuni antidepressivi invece, come l'amitriptilina, il trazodone e la mirtazapina, favoriscono il sonno, ma causano sonnolenza diurna (6).

Numerosi studi clinici hanno evidenziato che esiste una correlazione tra **ritmi circadiani** alterati e stati depressivi che ne spiegherebbe alcune peculiarità sintomatologiche: circa il 40% dei pazienti depressi ha marcate variazioni diurne del tono dell'umore che risulta peggiore nelle ore del mattino e migliora in quelle serali; i pazienti con depressione grave presentano una variazione giornaliera più marcata rispetto ai soggetti con depressione lieve e la gravità della depressione è strettamente correlata alla disregolazione dei ritmi circadiani (8).

Nei pazienti depressi l'architettura del sonno è profondamente alterata con un ritardo della fase del ciclo sonno-veglia che comporta un prolungamento del sonno nelle ore del mattino. Parallelamente è presente una difficoltà

nell'addormentamento con conseguente sviluppo di un senso di sonnolenza durante le ore diurne (9).

Inoltre, in questa tipologia di pazienti rispetto ai controlli sani, sono alterati i ritmi circadiani della secrezione di melatonina e cortisolo, nonché della temperatura corporea: il cortisolo rimane tendenzialmente elevato nelle 24 ore, i livelli di melatonina non aumentano significativamente durante le ore notturne e la temperatura corporea non diminuisce nelle ore notturne come avviene nel sonno fisiologico (10).

La desincronizzazione dei ritmi circadiani potrebbe parzialmente essere la conseguenza dei cambiamenti comportamentali indotti dalla depressione, ma anche collegata ad una sregolazione intrinseca del nucleo soprachiasmatico (11).

Il nucleo soprachiasmatico è una struttura localizzata nell'ipotalamo anteriore ed è considerato il pacemaker circadiano principale (MASTERCLOCK) che genera e regola i ritmi circadiani, costituito da clock proteins codificate dai geni orologio (clock genes), espressi anche in molte altre cellule dell'organismo. Questi geni fluttuano durante le 24 ore controllando i ritmi metabolici che, a loro volta, regolano diverse attività fisiologiche e quindi, in ultima analisi, il comportamento dell'individuo (12).

Il nucleo soprachiasmatico presenta, attraverso vie nervose dirette e indirette, importanti collegamenti con la retina; ciò gli permette di oscillare e nello stesso tempo di adattare ogni giorno il suo orologio con l'orologio esterno luce/buio.

È tuttavia emerso che i ritmi circadiani poiché geneticamente programmati, presentano una ciclicità endogena che persiste anche in assenza di stimoli

ambientali dai quali possono comunque essere influenzati (alternanza luce buio, sonno/veglia, attività/riposo, assunzione dei pasti).

Oltre ai noti ritmi endogeni della temperatura corporea, volume urinario, pressione arteriosa, attività motoria e secrezione ormonale è stato osservato che anche alcuni meccanismi di rigenerazione cellulare, di trascrizione e di traslazione del DNA sono soggetti a cambiamenti regolari nelle ventiquattr'ore; supposto è inoltre il controllo della neurogenesi, ridotta durante le ore di luce e attivata dal buio, soprattutto a livello dell'ippocampo con ripercussioni su memoria e apprendimento (13). Ciò potrebbe quindi spiegare e il ridotto volume di tale struttura e le alterazioni della memoria che si riscontrano di norma in pazienti affetti da depressione (14). Le variazioni circadiane riscontrate in pazienti depressi sono state altresì correlate ad una secrezione di melatonina non sincronizzata da parte della ghiandola pineale (*ipotesi melatoninergica della depressione*) e, sebbene i dati siano limitati, anche a livelli ridotti di melatonina il cui aumento è risultato essere correlato all'efficacia di certi antidepressivi (15).

La **melatonina** (N-acetil-5-metossitriptamina) è prodotta dalla ghiandola pineale, ma in misura ridotta anche dall'apparato digerente, dai linfociti, dalla pelle, dalla retina e dal midollo osseo. La ghiandola pineale secreta la melatonina esclusivamente durante le ore di buio; gli elevati livelli notturni persistono per circa 5-7 ore e presentano un andamento pulsatile caratterizzato da due picchi: uno immediato all'inizio della notte, l'altro 3-4 ore più tardi. La secrezione della melatonina nell'uomo presenta alcuni aspetti particolari: vi è una forte variabilità inter-individuale nell'ampiezza del ritmo, tanto che in alcuni

soggetti, in particolare anziani con disturbi del sonno, la secrezione notturna è scarsa o assente; nello stesso soggetto l'ampiezza e la forma del ritmo di secrezione sono, al contrario, altamente riproducibili giorno per giorno; l'ampiezza del ritmo della secrezione della melatonina inoltre diminuisce con l'età.

Il ritmo circadiano della melatonina è guidato dal nucleo soprachiasmatico, che regola la sintesi di melatonina tramite l'attivazione dell'enzima N-acetiltransferasi (NAT), che converte la serotonina in N-acetilserotonina. La regolazione avviene attraverso una via multisinaptica, che dai nuclei soprachiasmatici, innervati direttamente dalla retina tramite le fibre "non-visive" del tratto retino-ipotalamico, porta all'epifisi attraverso i nuclei paraventricolari dell'ipotalamo. La luce ha la capacità di inibire direttamente, sempre tramite il tratto retino-ipotalamico, l'attivazione del NAT da parte dei nuclei soprachiasmatici e quindi di inibire la sintesi di melatonina. La curva fase-risposta della melatonina è esattamente opposta a quella determinata dalla luce. Studi recente suggeriscono che la melatonina può avere effetti specifici sull'induzione del sonno e sulla temperatura corporea, di cui determina un abbassamento fondamentale per un sonno fisiologico.

Un aspetto particolare della secrezione di melatonina da parte della ghiandola pineale è il ruolo che questa svolge anche nei cicli stagionali, funzionando, in pratica, oltre che da orologio, anche da calendario, dato che la durata della secrezione di melatonina riflette la lunghezza della notte (16).

Alterazioni evidenti del ritmo circadiano della melatonina sono state riscontrate infatti nella forma di depressione che è associata al cambio di stagione (SAD,

Seasonal affective disorder) che sembra rispondere bene al trattamento con la luce.

L'uso terapeutico della melatonina è tuttavia limitato dalla bassa biodisponibilità del composto dato come integratore, motivo per cui negli ultimi anni la ricerca di nuove strategie di trattamento rispetto a quelle attualmente in uso, ha portato alla sperimentazione di molecole con attività agonista della melatonina.

Agomelatina è il primo agente della classe “MASSA” che oltre alle proprietà antidepressive, ha dimostrato di risincronizzare i ritmi circadiani alterati sia in modelli animali che negli esseri umani (17): si comporta come agonista dei recettori MT1 e MT2 ed antagonista 5-HT2C, bloccante inoltre il sottotipo 5-HT2B (18).

Il blocco 5-HT2C induce altresì il rilascio di noradrenalina (NA) e dopamina (DA), per questo agenti 5-HT2C-bloccanti possono esser indicati anche come disinibitori noradrenergici e dopaminergici (NDDIs). L'espressione recettoriale MT1 ha una ritmicità diurna, regolata dal pacemaker crono biologico interno, come pure l'espressione dell' mRNA 5-HT2C, (ma non 5-HT1A o 5-HT2A) avente un pattern circadiano nei mammiferi (19). 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-HT2C, mentre durante il giorno la sua azione antidepressiva (da blocco 5-HT2C) è slegata dalle azioni MT-ergiche notturne. Questo rappresenta un vantaggio di agomelatina rispetto

ad altre molecole antidepressive (20). 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 cavia né a livello della corteccia frontale (FC) (21).

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) (22).

Inoltre l'azione antidepressiva di agomelatina è legata anche alla modulazione indiretta DA-ergica nel sistema nervoso centrale (CNS): sebbene un ipodopaminergismo relativo nel nucleo accumbens 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 nucleo accumbens e del corpo striato; il blocco 5-HT_{2C} da parte di agomelatina aumenta invece 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} (23).

A livello molecolare entrambi i recettori melatoninergici si legano alla proteina G α per inibire l'adenilato ciclasi (AC). Questo comporta una riduzione della formazione di cAMP (AMP ciclico) da ATP e perciò una riduzione della protein

chinase A che fosforila numerosi substrati cellulari. I recettori 5HT_{2c} attivano la fosfolipasi C che genera dal fosfatidilinositolo bifosfato di membrana diaminoglicerolo e inositolo trifosfato (INP3) che stimola il rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico e con il diacilglicerolo attiva la proteinchinasi C con conseguente fosforilazione di diversi substrati cellulari (24).

L'ipotesi sinergica tra l'agonismo sui recettori MT1 e MT2 e l'antagonismo sui recettori 5HT_{2c}, avvallato dalle evidenze che la melatonina di per sé e un antagonista selettivo per i recettori 5HT_{2c} non sono in grado di riprodurre gli effetti molecolari intracellulari indotti da agomelatina, vede, quindi, a cascata accadere alcuni eventi che determinano l'azione antidepressiva del farmaco.

Questi sono:

- la regolazione dei meccanismi molecolari intracellulari che modificano l'espressione dei geni "clock", che regolano i ritmi circadiani, attraverso la fosforilazione dei geni BMAL1 e CLOCK da parte della chinasi GSK2
- la riduzione del rilascio di glutammato indotto dallo stress (foot-shock)
- l'aumento della concentrazione del BDNF nella corteccia prefrontale coinvolta nella patogenesi della depressione
- la stimolazione della neurogenesi come conseguenza dell'aumento di BDNF nell'ippocampo ventrale;
- l'aumento dell'espressione, nella corteccia frontale, del gene ARC che è fattore di trascrizione in grado di controllare cambiamenti dell'attività neuronale e della plasticità sinaptica regolato dal BDNF (25).

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 epatico. 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 litri ed un legame proteico plasmatico dell'85-95%. 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-HT2C. L'eliminazione è rapida con tempo di dimezzamento di circa due ore e avviene principalmente per via renale (61-81%) ed in minor misura fecale (26).

La commercializzazione di tale farmaco è iniziata in Italia a partire da settembre 2010.

Ad oggi l'efficacia di agomelatina nella terapia della Depressione Maggiore (MDD) è stata dimostrata sia con studi clinici controllati in doppio cieco con placebo (27) che di confronto con altri antidepressivi.

In uno studio di Lemoine e coll della durata di 6 settimane, è emerso che agomelatina a (dosaggio di 25-50 mg) mostra un'azione antidepressiva sovrapponibile a venlafaxina (dosaggio 75-150) ma con un'efficacia maggiore e più tempestiva sul miglioramento soggettivo del sonno. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità il trattamento con agomelatina è risultato essere associato con una minor incidenza di nausea, sonnolenza e vomito rispetto a venlafaxina (28).

Rispetto a sertralina (50-100 mg), sempre per un periodo di 6 settimane, è emersa una maggior efficacia sia nel controllo dei sintomi depressivi che ansiosi, con un buon profilo di tollerabilità. Nello stesso studio è stato evidenziato un miglioramento del sonno, sia in termini di efficacia del riposo notturno che di tempo di latenza dell'addormentamento già dopo una settimana di trattamento, con conseguente miglioramento del funzionamento diurno (29).

Anche nel confronto con fluoxetina (20-40mg), dopo otto settimane di trattamento in pazienti affetti da depressione di grado severo (HAM D > 25), agomelatina ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dei punteggi sia alla HAM-D-17, in particolar modo per quanto riguarda il sottopunteggio HAM D relativo al sonno, che alla CGI. Miglioramenti simili sono emersi considerando la scala HAMA di valutazione dell'ansia; entrambi i farmaci sono risultati sicuri e ben tollerati (30).

In tutti gli studi pubblicati il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato essere superiore rispetto a quello di altri antidepressivi, sia SSRI che SNRI: non si sono riscontrate alterazioni dei parametri vitali e cardiovascolari, né del peso; rispetto a placebo non si è osservata alcuna differenza nella comparsa di cefalea, nausea, diarrea, sonnolenza (31). Anche gli effetti sulla funzionalità sessuale, che rappresentano una delle principali cause di scarsa aderenza al trattamento con antidepressivi, sono risultati inferiori rispetto a quelli indotti da venlafaxina (32). Nell'unico studio della durata di 6 mesi, condotto in doppio cieco, nei pazienti che hanno assunto agomelatina si è osservato un rischio di ricaduta inferiore rispetto al placebo, che ne ha pertanto confermato l'efficacia già individuata in acuto, nonché la sicurezza anche nell'uso prolungato.

In uno studio di confronto con paroxetina non sono inoltre emersi sintomi da sospensione in coloro che interrompevano bruscamente il farmaco per continuare con il placebo (33); la somministrazione a lungo termine di agonisti inversi del recettore 5HT_{2c} aumenta la densità e la sensibilità dei siti 5HT_{2c} sulla superficie cellulare mentre l'antagonista neutrale agomelatina non lo fa. Di conseguenza, l'interruzione del trattamento con agomelatina non dovrebbe comportare effetti deleteri dovuti all'attivazione dei recettori 5HT_{2c} riesposti alla serotonina (34).

In uno studio che verrà pubblicato nel gennaio 2013 (35) sono stati analizzati i dati presenti in letteratura al fine di valutare l'efficacia di agomelatina rispetto a quella degli SSRI e degli SNRI. A questo scopo sono stati presi in considerazione sei studi di confronto con venlafaxina, sertralina, fluoxetina, paroxetina ed escitalopram individuati tra studi head to head, in doppio cieco, randomizzati senza il braccio con placebo e nei quali sono stati utilizzati gli antidepressivi nelle dosi consigliate e la scala di Hamilton (HAM-D17) come scala di valutazione primaria. Nel complesso sono stati reclutati 1997 individui (1001 con agomelatina e 996 con SSRI/SNRI) e si è rilevata una significativa differenza tra i valori della HAM-D17 a vantaggio di agomelatina rispetto agli SSRI/SNRI. Inoltre agomelatina è stata valutata più efficace e meglio tollerata tanto da poterla considerare un agente di prima scelta nel trattamento del disturbo depressivo.

La buona tollerabilità del farmaco evidenziata dai diversi studi clinici sopra citati è stata confermata anche dagli studi di confronto con placebo dai quali è emerso come l'unico effetto collaterale statisticamente significativo siano state le

convulsioni (5,9% vs 3,5%) (28); eventi avversi vengono riportati in una percentuale che si aggira intorno al 50% nei diversi studi e le più frequenti reazioni avverse classificate per sistemi ed organi sono state i disturbi gastrointestinali e quelli neurologici, in particolar modo nausea, sonnolenza e cefalea. La percentuale di pazienti che hanno sviluppato eventi avversi classificati come severi è risultata del 4% e la maggior parte ha comunque riferito una risoluzione completa degli stessi nelle otto settimane (30). Questo, negli studi di confronto con altri antidepressivi, si è tradotto in un più basso numero di drop out. Viene comunque riportato un aumento transitorio delle transaminasi soprattutto nei soggetti trattati con 50 mg di agomelatina (36).

Da quanto riportato emerge comunque la necessità di condurre ulteriori studi, soprattutto a lungo termine, che possano fornire indicazioni sull'efficacia del farmaco anche sulla componente ansiosa, spesso presente nei pazienti affetti da disturbo depressivo e sui sintomi residuali, noti essere fattori di rischio di ricaduta depressiva.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio consiste nell'arruolamento di un campione di pazienti selezionato affetti da Depressione Maggiore - episodio singolo e Depressione Maggiore Ricorrente ai quali, in accordo con i principi di buona pratica clinica, è stata somministrata una terapia antidepressiva con agomelatina 25 mg/die al fine di valutarne l'efficacia in termini di risposta e remissione dei sintomi depressivi, miglioramento della componente ansiosa, del riposo notturno e del funzionamento sociale dell'individuo.

Sono stati inoltre valutati il profilo di tollerabilità del farmaco e la conseguente adesione al trattamento, nonché individuati eventuali fattori clinici (diagnosi, gravità della componente ansiosa, gravità del quadro depressivo, insonnia, pregresse terapie farmacologiche) o socio demografici (età, sesso) predittivi di una differente risposta al trattamento.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto c/o l'A.O. San Carlo Borromeo dove da settembre 2009 è stato avviato il Programma Innovativo di Trattamento Integrato della Depressione, cui accedono pazienti inviati dai CPS della UOP affetti da disturbo depressivo, di età compresa tra i 18 e i 65 anni.

In accordo con l'obiettivo primario dello studio di valutare l'efficacia e la tollerabilità di agomelatina in condizioni di uso naturalistico, non è previsto un gruppo di controllo e lo studio è stato condotto in aperto.

L'arruolamento dei pazienti è stato di tipo sequenziale: sono stati inclusi, previo consenso informato scritto, i pazienti ai quali il clinico ha ritenuto opportuno introdurre in terapia agomelatina, per i quali in sede di prima valutazione è stata confermata la diagnosi primaria di disturbo depressivo maggiore singolo o ricorrente, con episodio attuale di gravità da moderato a severo secondo i criteri del DSM IV-TR. Sono stati esclusi pazienti affetti da MDD con sintomi psicotici e/o con alto rischio suicidario e/o abuso di sostanze, pazienti con comorbidità in asse II con disturbi di personalità di cluster A e B, pazienti affetti da disturbi d'ansia (DAP, GAD, DOC, PTSD) e da gravi e invalidanti condizioni mediche generali. A tal fine, oltre alla visita psichiatrica di valutazione diagnostica, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione testistica con la SCID 2 (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) e il MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

Non è stato permesso durante lo studio l'utilizzo di altri farmaci antidepressivi e neurolettici. Poiché molti pazienti in sede di arruolamento assumevano benzodiazepine, ne è stato consentito l'utilizzo al medesimo dosaggio al fine di

evitare possibili effetti da discontinuazione che potessero interferire con la risposta al trattamento.

L'osservazione del paziente è avvenuta in tre periodi differenti: a T0, T1 dopo un mese e T2 dopo 6 mesi.

A T0, prima dell'assunzione di agomelatina, sono stati raccolti i dati identificativi ed anamnestici principali del paziente, segnalate eventuali terapie in atto e pregresse assunzioni di antidepressivi. Sono state somministrate le seguenti scale di valutazione:

- Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) per stimare l'intensità della depressione e per valutare l'evoluzione dei sintomi depressivi,

- Hamilton Anxiety rating Scale (HAM-A) per la valutazione dei sintomi ansiosi;

- Clinical Global Impression (CGI) per valutare la severità del disturbo e il miglioramento globale;

- Disability Scale (DISS) per il decorso clinico;

- Epworth sleepiness scale (EES) per la sonnolenza diurna.

Inizialmente il disegno dello studio prevedeva anche la somministrazione del questionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) di autovalutazione per i disturbi del sonno. Alcuni pazienti hanno omesso di compilarlo motivo per cui è stato sostituito dall'analisi degli item 4,5,6 della HAMD, che indagano l'insonnia al fine di poter comunque valutare l'efficacia di agomelatina su tale sintomo.

Sono stati inoltre monitorati i principali parametri vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) e il peso corporeo.

Le medesime valutazioni sono state effettuate a T1, dopo 1 mese e a T2, dopo 6 mesi.

Dopo due settimane dalla somministrazione del farmaco, mediante una check list consegnata al paziente, sono stati registrati gli effetti collaterali associati all'uso del farmaco. Il monitoraggio degli effetti collaterali è avvenuto quindi anche a T1 e T2.

Sono stati inoltre segnalati eventuali drop-out e le principali motivazioni addotte dai pazienti.

Per l'analisi statistica dei risultati sono stati utilizzati il test t di Student e il test χ^2 . Il livello di significatività per i test statistici è stato fissato a 0,05.

RISULTATI

L'arruolamento dei pazienti ha avuto inizio il 1 dicembre 2010 e si è concluso il 1 dicembre 2011. In tale periodo sono stati inseriti nel Programma Innovativo di Trattamento Integrato della depressione 113 nuovi pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione previsti dallo studio.

Agomelatina è stata somministrata a 40 pazienti.

Le **caratteristiche demografiche** del campione sono risultate le seguenti: sono stati arruolati 15 uomini (37%) e 25 donne (63%), con età media di 47,9 anni. 19 pazienti sono coniugati (48%); 11 single (27%); 6 separati (15%) e 4 vedovi (10%). 16 pazienti hanno la licenza media inferiore (40%); 19 pazienti hanno conseguito un diploma di scuola superiore (47%) e 5 pazienti la laurea (13%).

14 pazienti lavorano come impiegati (35%), 9 come operai (22%), 4 come libero professionisti (10%); 4 pazienti sono casalinghe (10%), 5 sono pensionati (13 %) e 4 sono disoccupati (10 %).

Le due **categorie diagnostiche** previste dallo studio sono rappresentate in modo sostanzialmente sovrapponibile: 19 pazienti presentano una diagnosi di depressione Maggiore - episodio singolo (51,7%); 21 pazienti di Depressione Maggiore Ricorrente (48,3 %).

I **parametri fisiologici** (tabella n.1) registrati sono stati:

- a t0: peso medio di 66,55kg \pm 14,937 SD; frequenza cardiaca 76,10 battiti per minuto \pm 5,41 SD; pressione arteriosa per i valori massimi con media di 115,75 mmHG \pm 13,08 SD e per i valori minimi con media di 75,25 \pm 8,54 SD;

- a t1: peso medio di 67,25 kg \pm 14,9 SD; frequenza cardiaca 75,21 battiti per minuto \pm 4,33 SD; pressione arteriosa per i valori massimi con media di 112,80 mmHG \pm 14,49 SD e per i valori minimi con media di 75,36 \pm 8,26 SD;
- a t2: peso medio di 67 kg \pm 14,3 SD; frequenza cardiaca 74,85 battiti per minuto \pm 4,42 SD; pressione arteriosa per i valori massimi con media di 112,50 mmHG \pm 13,87 SD e per i valori minimi con media di 74,81 \pm 8,42 SD;

A t1 e t2 si è pertanto riscontrato un lieve incremento del peso corporeo rispetto a t0 non risultato significativo (t1 p=0,84 e t2 p=0,9); una leggera riduzione della frequenza cardiaca non significativa (t1 p=0,47 e t2 p=0,32) e dei valori pressori (PA max t1 p=0,39 e t2 p=0,33; PA min t1 p=0,95 e t2 p=0,83).

L'**efficacia** del farmaco è stata valutata mediante confronto tra i valori emersi alle scale HAMD, HAMA, CGI e DISS (tabella 2)

i valori riportati alla **HAMD** sono stati:

- a T0 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMD di 22,93 \pm 3,3 SD; 16 pazienti hanno un valore > 25 (depressione grave) e 24 pazienti hanno un valore compreso tra 18 e 24 (depressione moderata)
- a T1 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMD di 13,43 \pm 4,29 SD; 9 paziente ha un valore compreso tra 18 e 24 (depressione moderata); 19 pazienti hanno un valore compreso tra 8 e 17 (depressione lieve);
- a T2 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMD di 4,24 \pm 2,14 SD; 3 pazienti hanno un valore compreso tra 8 e 17 (depressione lieve) e 22 pazienti hanno un valore \leq 7 (assenza di depressione).

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale alla HAMD (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000).

I valori riportati alla **HAMA** sono stati:

- a T0 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMA di $15,88 \pm 2,96$ SD;
- a T1 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMA di $10,29 \pm 2,85$ SD;
- a T2 i pazienti presentano un punteggio medio alla HAMA di $4,56 \pm 1,95$ SD.

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale alla HAMA (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000).

I valori riportati alla **CGI** sono stati:

- a T0 i pazienti presentano un punteggio medio alla CGI di $4,33 \pm 0,61$ SD (pz da moderatamente a notevolmente malato);
- a T1 i pazienti presentano un punteggio medio alla CGI di $2,18 \pm 0,90$ SD (condizioni da moderatamente a lievemente migliorate);
- a T2 i pazienti presentano un punteggio medio alla CGI di $1,16 \pm 0,37$ SD (condizioni da molto a moderatamente migliorate).

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale alla CGI (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000).

I valori riportati alla **DISS** sono stati:

- a T0 i pazienti presentano un punteggio medio alla DISS di $22,10 \pm 3,38$ SD (grado elevato di compromissione del funzionamento globale);
- a T1 i pazienti presentano un punteggio medio alla DISS di $11,89 \pm 4,74$ SD (grado moderato di compromissione del funzionamento globale);
- a T2 i pazienti presentano un punteggio medio alla DISS di $5,00 \pm 6,26$ SD (grado lieve di compromissione del funzionamento globale).

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale alla DISS (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000).

I valori riportati alla **EES** sono stati:

- a T0 i pazienti presentano un punteggio medio alla EES di $7,15 \pm 1,86$ SD;

- a T1 i pazienti presentano un punteggio medio alla EES di $3,86 \pm 1,45$ SD;

- a T2 i pazienti presentano un punteggio medio alla EES di $2,72 \pm 1,1$ SD.

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale alla EES (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000).

L'efficacia sul sintomo **Insonnia** è stata valutata come somma del valore dei singoli item 4-5-6 (tabella n.3); a T0 si è riscontrato un punteggio medio di $4,60 \pm 1,03$ SD, a t 1 di $2,00 \pm 1,44$ e a T2 $0,60 \pm 0,71$ SD.

Sia a t1 che a t2 si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio sia totale che dei singoli items dell'HAMD (t1 p=0,0000 e t2 p=0,0000 sia vs T0 che di T2 su T1).

Per quanto riguarda la **terapia farmacologica**, dei 40 pazienti arruolati 18 (45 %) non assumevano alcuna terapia antidepressiva al momento dell'arruolamento mentre 22 pazienti (55 %) erano già in terapia antidepressiva da un periodo superiore ai due mesi; lo switch farmacologico si è reso necessario per comparsa di effetti collaterali o per scarsa efficacia della terapia in atto: 11 pazienti (50 %) assumevano SSRI, mentre 11 (50%) assumevano SNRI.

In fase di arruolamento 20 pazienti (50%) assumevano terapia ansiolitica.

Entro due settimane dalla somministrazione, al momento della consegna della check list per gli effetti collaterali 12 pazienti (30 %) hanno sospeso la terapia. Le motivazioni della mancata adesione alla terapia sono state l'incremento dell'agitazione in 7 pazienti (17,5 %) e la mancata rimborsabilità del farmaco da parte del SSN in 5 pazienti (12,5 %). Anche a t1 3 pazienti hanno sospeso la terapia farmacologica per agitazione: l'agitazione è risultata pertanto essere causa di drop out nel 26% dei pazienti.

La comparsa di effetti collaterali si è verificata in 25 pazienti: i più frequenti riscontrati sono stati a T0 agitazione nel 32,5 % dei pazienti, cefalea nel 12,5%, stipsi nel 5 % dei pz, sedazione nel 10 % dei pz e nausea nel 2,5%. A T1 solo 4 pazienti (14,29%) riferivano agitazione, 3 cefalea (10,71%) e 3 stipsi (10,71%). A T2, 1 paziente lamentava agitazione (3,85%), 2 cefalea (7,69%) e 1 stipsi (3,85%). Nessun paziente ha problemi della sfera sessuale.

Dei 40 pazienti arruolati, 12 hanno sospeso la terapia entro un mese e 3 prima della valutazione a sei mesi; sono state quindi confrontate le caratteristiche del gruppo di pazienti che ha assunto continuativamente la terapia con quelle del

gruppo di pazienti che ha sospeso il trattamento nel corso dello studio e sono emersi i seguenti dati :

- il gruppo che ha terminato lo studio era costituito da 13 donne e 12 uomini con un'età media di 47,16 anni ($\pm 10,31$ SD); di questi 7 risultavano single, 11 coniugati, 3 vedovi e 4 separati, mentre il gruppo di pazienti che ha interrotto il trattamento era costituito da 12 donne e 3 uomini con un'età media di 49,20 anni ($\pm 12,15$ SD); di questi 4 risultavano single, 8 coniugati, 1 vedovo e 2 separati;
- nel gruppo che ha terminato lo studio il 48% dei pazienti assumeva benzodiazepine mentre tra quanti hanno sospeso il trattamento le assumeva il 53,3% dei pazienti;

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p= 0,74$)

- Il punteggio medio riportato alla HAMD a T0 è stato di 15,80 con un minimo di 11 e un valore massimo di 19 nel primo gruppo e di 15,27 con valore minimo di 9 e un valore massimo di 18 nel secondo gruppo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0,44$)

- Il punteggio medio riportato alla HAMA a T0 è stato di 15,84 ($\pm 2,69$ SD) con un minimo di 11 e un valore massimo di 21 nel primo gruppo e di 15,93 ($\pm 3,47$ SD) con valore minimo di 11 e un valore massimo di 23 nel secondo gruppo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p= 0,92$)

- Il punteggio medio riportato alla CGI a T0 è stato di 4,40 ($\pm 0,58$ SD) con un minimo di 3 e un valore massimo di 5 nel primo gruppo e di 4,20 ($\pm 0,68$ SD) con valore minimo di 3 e un valore massimo di 5 nel secondo gruppo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0,32$)

- Il punteggio medio riportato alla DISS a T0 è stato di 22,04 ($\pm 2,91$ SD); con un minimo di 16 e un valore massimo di 26 nel primo gruppo e di 22,20 ($\pm 4,16$ SD) con valore minimo di 15 e un valore massimo di 29 nel secondo gruppo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p= 0,0,88$)

- Il punteggio medio degli item della HAMD relativi al sintomo insonnia riportato a T0 è stato di 4,64 ($\pm 1,08$ SD) con un minimo di 3 e un valore massimo di 6 nel primo gruppo e di 4,53($\pm 0,99$ SD) con valore minimo di 3 e un valore massimo di 6 nel secondo gruppo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0, 0,75$)

- Il 52% dei pazienti del primo gruppo non ha riportato effetti collaterali, che invece si sono presentati nel 86.7% del secondo gruppo: tra quanti hanno concluso lo studio si sono manifestati agitazione nel 12%, cefalea nel 16%, stipsi nel 4%, nausea nel 4% e sedazione nel 12 %; nel secondo gruppo invece agitazione nel 66,6 % dei pazienti, cefalea nel 6,6 %, stipsi nel 6,6% e sedazione nel 26,7 %.

La differenza tra quanti hanno riportato effetti collaterali nel secondo gruppo rispetto al primo è risultata statisticamente significativa ($p= 0,014$). Per i singoli effetti non è stata possibile l'applicazione del chi quadrato data l'esiguità del numero del campione (<30).

- Malattie fisiche sono state riferite dal 32 % dei pazienti del primo gruppo e dal 33,3 % del secondo.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p= 0,0,93$)

- Nel primo gruppo il 52% dei pazienti non assumeva altre molecole antidepressive al momento dell'arruolamento mentre 7 pz (28%) assumevano SSRI e 5(20%) SNRI; nel secondo gruppo il 33% dei pazienti non assumeva altre molecole antidepressive al momento dell'arruolamento mentre 4 (26,6%) assumevano SSRI e 6 (40%) SNRI.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0,25$).

DISCUSSIONE

Nel nostro studio sono state valutate l'efficacia e la tollerabilità di agomelatina, un antidepressivo con meccanismo d'azione innovativo (farmaco MASSA - Agonista della Melatonina e Antagonista Selettivo della Serotonina) in condizioni di uso naturalistico, in una popolazione di pazienti affetti da disturbo depressivo, al fine di individuare anche fattori di possibile risposta al trattamento che potrebbero guidare il clinico nella scelta della giusta molecola antidepressiva a fronte delle diverse possibilità terapeutiche disponibili per la cura della depressione (iMAO, triciclici, SSRI,SNRI, SNRI, NDRI, SARI).

L'indagine è avvenuta sia in acuto, che nel lungo periodo (6 mesi). Ad oggi infatti l'efficacia di agomelatina nella terapia della Depressione Maggiore (MDD) è stata dimostrata in diversi studi clinici controllati sia in doppio cieco con placebo (31) che di confronto con altri antidepressivi (venlafaxina, sertralina, fluoxetina), ma tutti di breve durata (6-8 settimane). Nello studio di Goodwin e coll, l'unico della durata di 24settimane, condotto in doppio cieco, nei pazienti che hanno assunto agomelatina si è osservato un rischio di ricaduta inferiore rispetto al placebo, che ne ha pertanto confermato l'efficacia già individuata in acuto, nonché la sicurezza anche nell'uso prolungato (33).

Sono stati arruolati pazienti con depressione da moderata a grave a fronte dell'evidenza di alcuni studi clinici di confronto tra antidepressivi nei quali si riscontrava una risposta clinica del 47-58 % anche in pazienti che assumevano placebo, qualora fossero inclusi nello studio soggetti con un punteggio alla Hamilton indicante un quadro di depressione lieve (37).

I risultati del presente studio costituiscono un'ulteriore conferma dell'efficacia di agomelatina, dimostrando che le proprietà antidepressive del farmaco derivano dal miglioramento dell'intero spettro dei sintomi con cui si manifesta la sindrome depressiva: il miglioramento dell'umore si è accompagnato infatti ad una riduzione dell'ansia e ad una regolazione dei ritmi circadiani, tra cui il ciclo sonno-veglia (riduzione a T1 statisticamente significativa dei punteggi a di HAMD, HAMA CGI e DISS e degli items 4,5,6 della HAMD iutilizzati per la valutazione dell'insonnia); inoltre, diversamente dagli studi riportati in letteratura, nei quali la valutazione veniva effettuata dopo 8 settimane, è emerso che l'effetto terapeutico è già evidente dopo 4 settimane, mostrando per agomelatina un'azione antidepressiva più tempestiva rispetto alle altre classi di molecole che hanno una latenza di azione di almeno 4-8 settimane.

La somministrazione di agomelatina si è mostrata efficace anche nell'uso prolungato con una riduzione dopo sei mesi statisticamente significativa dei punteggi alla HAMD, HAMA sia rispetto a T0 che rispetto al T1, che si è tradotta in un miglioramento del funzionamento globale del paziente (riduzione significativa dei punteggi della DISS e della CGI).

Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, non sono state osservate alterazioni clinicamente rilevanti dei parametri fisiologici considerati a T0, peso, pressione arteriosa e frequenza cardiaca, che non hanno mostrato modificazioni significative né a T1 né a T2.

Il tasso di eventi avversi se nella totalità è risultato del 50% e pertanto in linea con quanto riportato da altri studi (30). Nello studio di Kennedy e coll (38) vengono registrati con una frequenza sovrapponibile al placebo cefalea, nausea,

diarrea, insonnia, sonnolenza, stipsi, affaticamento, dolore lombare e addominale e leggermente superiore di vertigini; singolare è notare come non venga menzionata la componente ansiosa, qui così come in altri studi, risultata invece essere l'effetto collaterale più frequentemente riportato nel nostro campione; contrariamente all'iniziale disegno dello studio che prevedeva la sola somministrazione di agomelatina, è stata mantenuta la medesima terapia ansiolitica presente al momento dell'arruolamento al fine di non confondere eventuali effetti da sospensione con possibili effetti collaterali indotti da agomelatina. La comparsa di agitazione, in taluni con slatentizzazione di crisi paniche, si è tuttavia presentata in una percentuale significativa di pazienti (38%) ed è risultata essere probabilmente il motivo di un elevato numero di drop out. Dal confronto tra quanti hanno portato a termine la terapia e il gruppo di coloro che l'hanno interrotta è infatti emersa una discrepanza nelle percentuali di quanti riportavano l'agitazione come effetto collaterale rispetto agli altri (nausea, sedazione, stipsi) verosimilmente più tollerabili e presenti con frequenza sovrapponibile nei due gruppi. A fronte di questo si potrebbe ipotizzare che laddove l'ansia si manifesta come componente sintomatologica di un disturbo depressivo, agomelatina sembra avere una buona efficacia (riduzione significativa dei valori alla HAMA) ma se presente come tratto personologico, il farmaco ne potrebbe indurre un'iniziale accentuazione con conseguenze negative sull'adesione al trattamento. Ovviamente dato il numero esiguo del campione queste sono da considerarsi ipotesi che sarebbe comunque utile approfondire al fine di guidare il clinico nella scelta più adeguata della terapia da impostare.

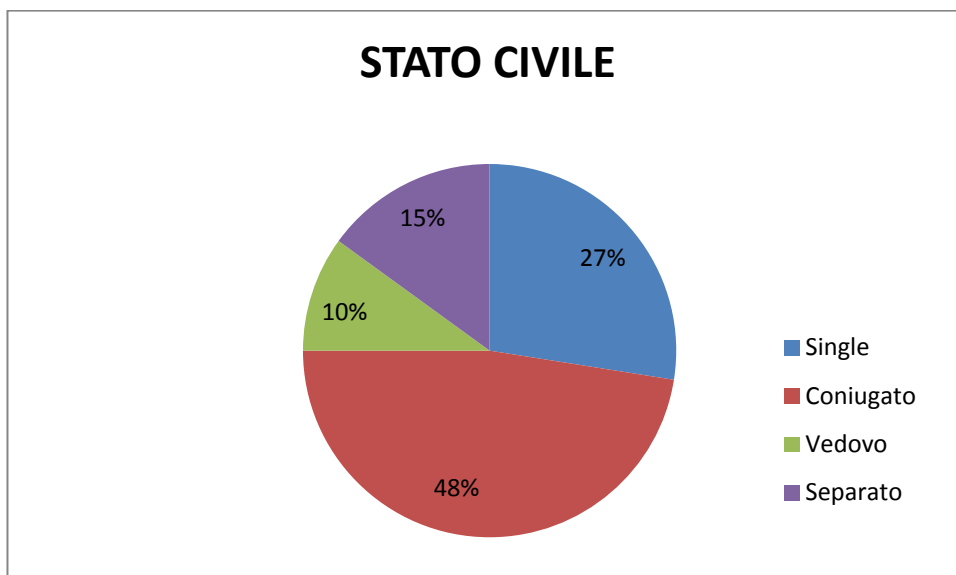
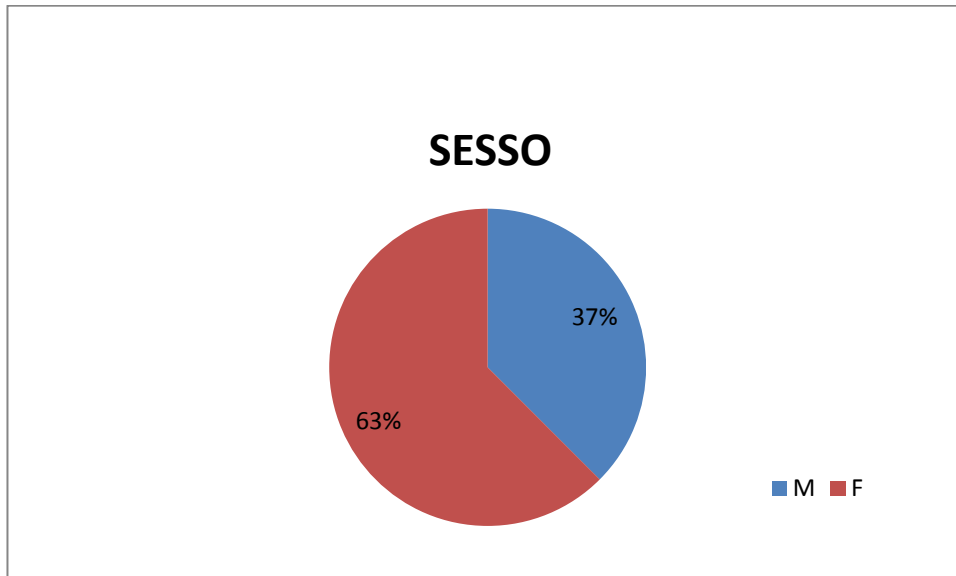
Dallo studio è inoltre emerso una percentuale di dropout del 37,5%, nettamente superiore a quanto riportato in letteratura (12-15%) (30), ma non del tutto attribuibile alle caratteristiche del farmaco; si è osservato infatti che, se nella maggior parte dei casi la sospensione della terapia è stata indotta dalla comparsa di eventi avversi, in particolar modo di agitazione, non trascurabile è stata tuttavia anche la percentuale di quanti hanno interrotto il trattamento per il costo del farmaco (12 % dei pazienti), unico antidepressivo non rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale. A tal proposito occorre sottolineare che tale fattore ha costituito un'elemento critico per l'attuazione dello studio. Diversi pazienti si sono rifiutati infatti fin da principio di assumere il farmaco per l'impossibilità di sostenerne i costi anche laddove il clinico lo riteneva una scelta appropriata, rendendo pertanto difficoltoso l'arruolamento di un numero maggiore di pazienti. Sempre per tale motivo un limite del presente studio è stato il dosaggio del farmaco utilizzato: si è scelto secondo quanto raccomandato in scheda tecnica di utilizzare sempre 25 mg/die, sebbene aumentabile a 50 mg /die, per il rischio che questo potesse comportare un ulteriore aumento del numero di pazienti che avrebbero abbandonato lo studio per l'impossibilità di sostenerne la spesa.

Dal confronto tra i pazienti responder alla terapia e quanti l'hanno sospesa non sono emerse differenze significative rispetto ai vari parametri indagati eccetto per la comparsa di eventi avversi di cui si è già detto, per il genere e per la pregressa terapia farmacologica assunta: le donne hanno mostrato una peggior adesione al trattamento, verosimilmente da ricondursi alla maggior incidenza di ansia di tratto nel sesso femminile; in entrambi i gruppi di pazienti è risultata

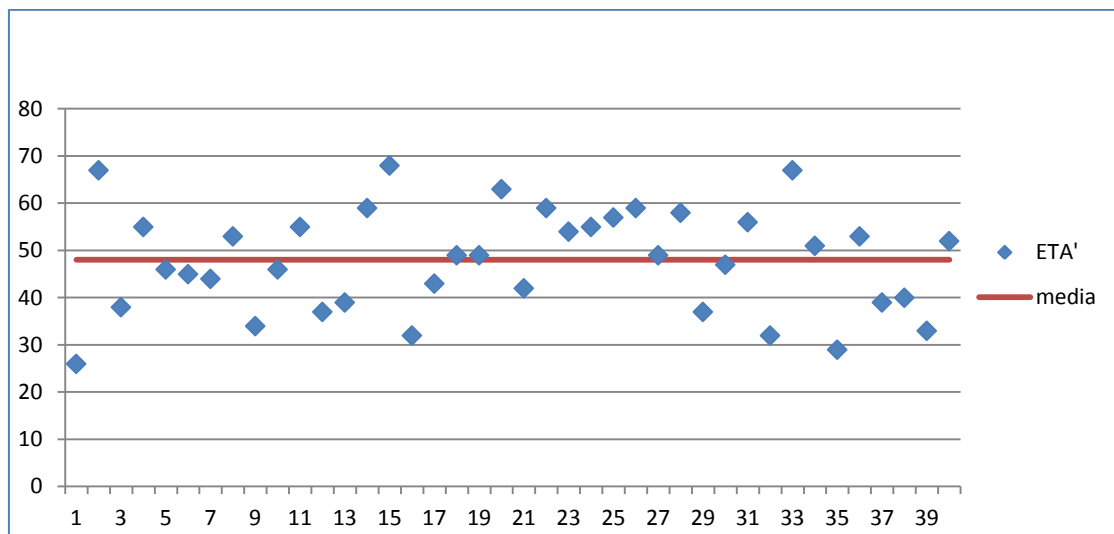
sovrapponibile la percentuale di quanti avevano assunto precedentemente una terapia antidepressiva e per i quali si è reso necessario uno switch farmacologico, ma tra quanti hanno interrotto anticipatamente il trattamento è risultata nettamente superiore (40% vs 20%) la percentuale di quelli avevano assunto SNRI, confermando la superiorità di agomelatina rispetto ai farmaci serotoninergici (30, 33, 35) in virtù del suo doppio meccanismo d'azione; sembra invece rimanere ancora di difficile gestione il trattamento di pazienti che non rispondono neanche ad una terapia con un inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, rispetto ai quali in letteratura è stata dimostrata infatti una pari efficacia (28), a fronte comunque di una maggior tollerabilità di agomelatina (32).

GRAFICI

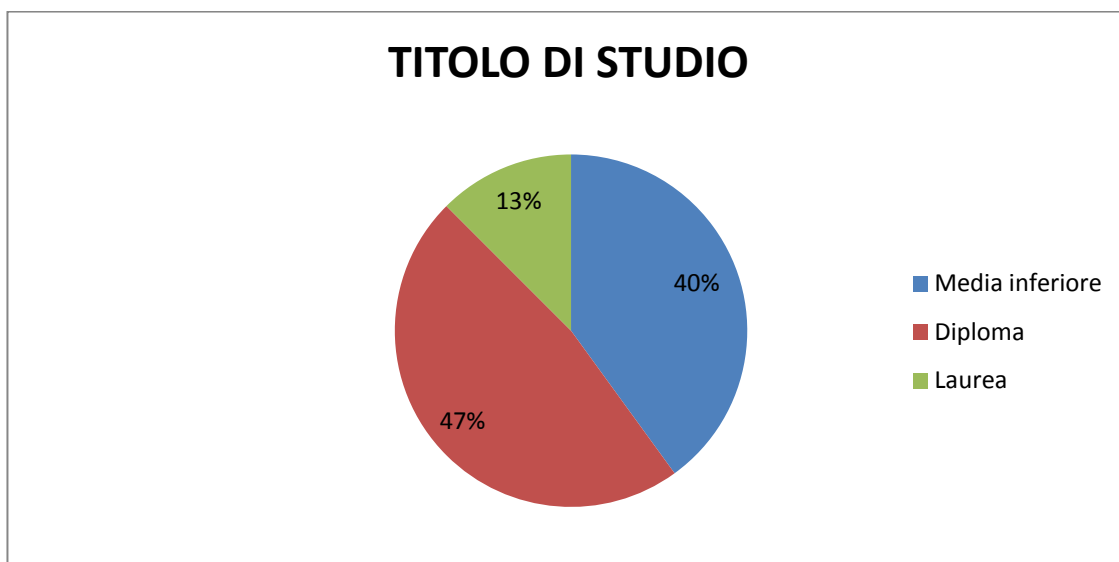
Composizione e caratteristiche del campione



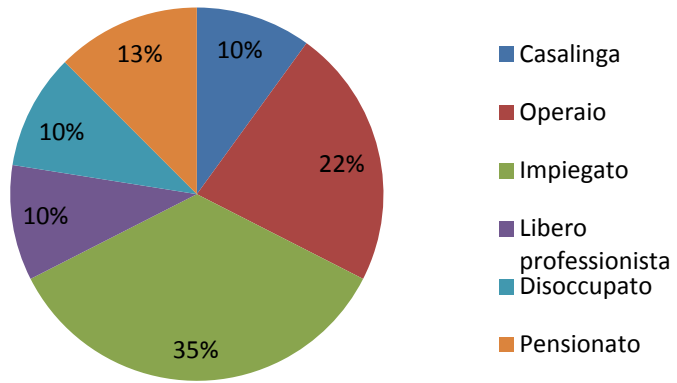
ETA'



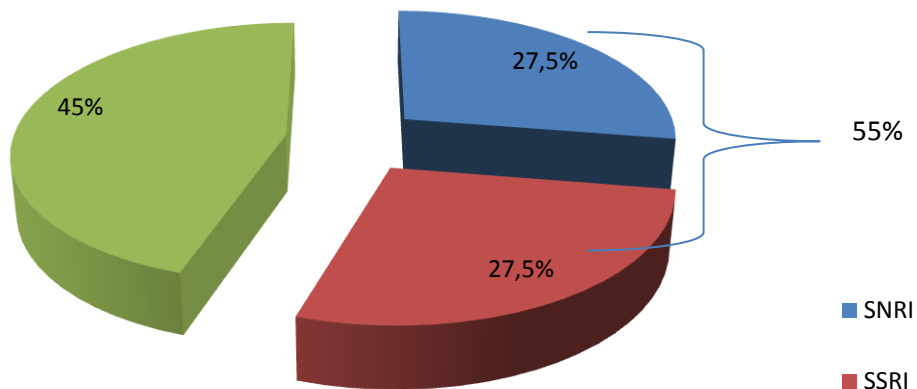
TITOLO DI STUDIO



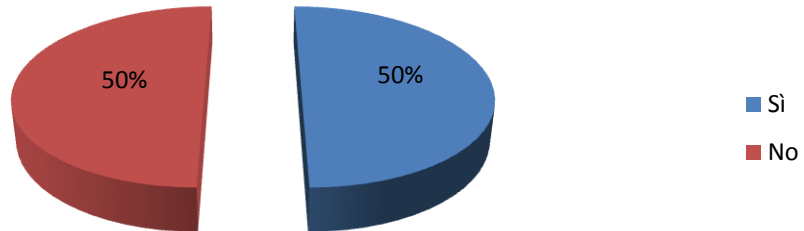
PROFESSIONE



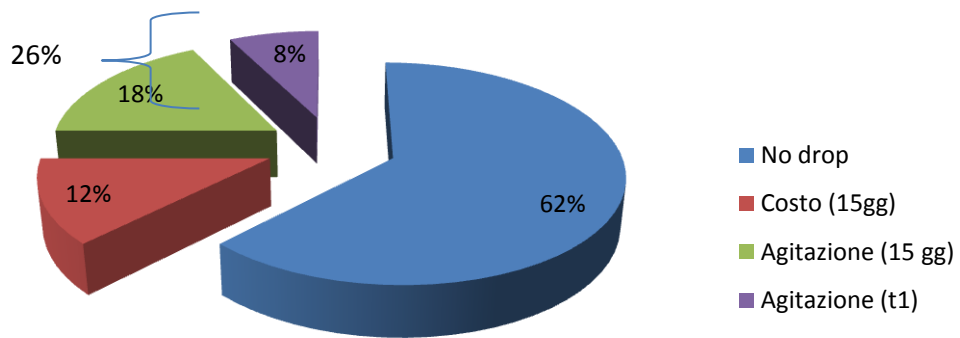
SWITCH FARMACOLOGICO



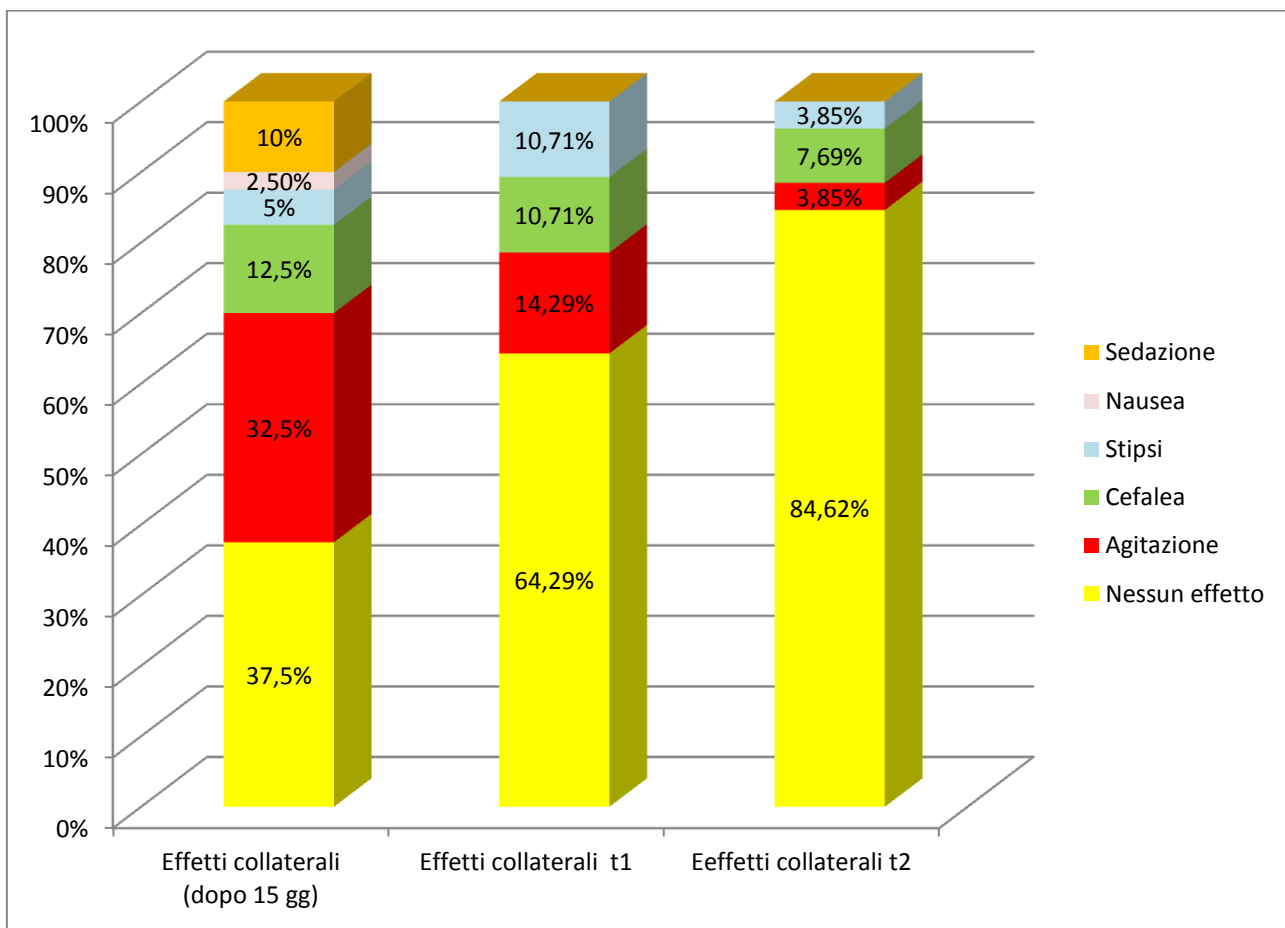
ASSUNZIONE DI BNDZ



CAUSE DROP OUT



EFFETTI COLLATERALI



TABELLE

Confronto parametri di efficacia e tollerabilità tra t0 – t1 – t2

PARAMETRI FISIOLGICI	T0				T1				T2			
	Valore medio	SD	Valore min	Valore max	Valore medio	SD	Valore min	Valore max	Valore medio	SD	Valore min	Valore max
Peso (Kg)	66,55	± 14,37	44	108	67,25	± 14,9	44	106	67,00	± 14,32	44	100
PA max (mmHg)	115,75	± 13,08	90	140	112,86	± 14,49	85	140	112,50	± 13,87	90	140
PA min (mmHg)	75,25	± 8,54	60	90	75,36	± 8,26	60	90	74,81	± 8,42	60	90
FREQUENZA CARDIACA	76,1	± 5,41	68	86	75,21	± 4,33	68	82	74,85	± 4,42	68	84

TABELLA N.1 Parametri fisiologici: confronto valori medi t0-t1-t2

Non emergono variazioni statisticamente significative con l'utilizzo del test t di student

SCALE DI VALUTAZIONE	T0				T1				T2			
	Valore medio	SD	Valore min	Valore max	Valore medio	SD	Valore min	Valore max	Valore medio	SD	Valore min	Valore max
HAMA	15,88	± 2,96	11	23	10,29	± 2,85	4	18	4,56	± 1,95	1	8
HAM D	22,93	± 3,3	18	28	14,43	± 4,29	8	19	4,24	± 2,14	1	9
CGI	4,33	± 0,61	3	5	2,18	± 0,90	1	4	1,16	± 0,37	1	2
DISS	22,10	± 3,38	15	29	11,89	± 4,74	6	28	5,00	± 6,26	0	33
EES	7,15	± 1,86	4	11	3,86	± 1,45	1	6	2,72	± 1,1	1	5

TABELLA N.2 Scale di valutazione efficacia e tollerabilità: confronto valori medi t0-t1-t2

Per tutte le scale somministrate sia a t1 che a t2 si riscontrano variazioni statisticamente significative con l'utilizzo del test t di student ($p < 0,05$)

INSONNIA	T0		T1		T2	
	Valore medio	SD	Valore medio	SD	Valore medio	SD
Totale	4,60	± 1,03	2,00	± 1,44	0,60	± 0,71
Item 4 (insonnia iniziale)	1,60	± 0,55	0,89	± 0,63	0,36	± 0,49
Item 5 (insonnia centrale)	1,48	± 0,51	0,54	± 0,58	0,12	± 0,33
Item 6 (insonnia tardiva)	1,53	± 0,51	0,57	± 0,63	0,12	± 0,33

TABELLA N.3 Valutazione del sintomo insonnia: confronto valori medi dei singoli item e del loro totale a t0-t1-t2

Sia a t1 che a t2 si riscontra un miglioramento del sintomo insonnia rispetto a t0 statisticamente significativo con l'utilizzo del test t di student ($p < 0,05$)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. *Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:78-86.
- 2 Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. *Four-year outcome for behavioral treatment of residual symptoms in major depression*. Am J Psychiatry 1996;153:945-7.
- 3 Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. *The treatment of chronic depression. Part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine*. J Clin Psychiatry 1998;59:608-19.
- 4 Ohayon MM, Roth T. *Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders*. J Psychiatr Res 2003; 37: 9-15.
- 5 Katz Da, McHorney CA. *The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness*. J Fam Pract 2002; 51: 229-235.
- 6 Wilson S, Argyropoulos S. *Antidepressant and sleep: a qualitative review of the literature*. Drugs. 2005; 65(7):927-947.
- 7 Winokur A, Gary KA, Rodner S et al. *Depression, sleep Physiology, and antidepressant drug*. Depress Anxiety 2001; 14:19-28
- 8 Peeters F, Berkhof J et al *Diurnal mood variation in major depressive disorder*. Emotion 2006; 6(3):383-391
- 9 Sthal SM *Sthal essential Psychofarmacology*. 3ed 2008
- 10 Germain A et al. *Circadian rhythm disturbances in depression*. Hum Psychopharmacol 2008; 23, 571-585

- 11 Boivin, D B. *Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbance in psychiatric disorders.* J Psychiatry Neurosci. 2000; 25, 446-458
- 12 Gouin JP et al. *Altered expression of circadian rhythm genes among individuals with a history of depression.* J Affective disorder 2010; 126 (1-2): 161-6
- 13 Aimone JB, Deng W, Gage FH *Adult neurogenesis: integrating theory and separating functions.* Trends Cogn Sci. 2010; 14(7): 325-37
- 14 Zakzanis KK *Neurocognitive deficit in frontotemporal dementia.* Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1998 Jul 11(3): 127-35
- 15 Boivin, D B. *Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbance in psychiatric disorders.* J Psychiatry Neurosci. 2000; 25, 446-458
- 16 Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A, Boga JA, Tan DX, Davis JM, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. *The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin.* J Physiol Pharmacol 2011 Jun 62 (3): 269-74
- 17 Leproult R, Vanonderbergen A. *Phase shifts of 24h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men.* Clin Endocrinol 2005; 63:298-304
- 18 Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pateau 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
- 19 Lam RW. *Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants.* Int Clin Psychopharmacol 2006; 21 (Suppl. 1): S25-9

- 20 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
- 21 Hanoun N, Mocaer E, Boyer PA, Hamon M, Lanfumey L. *Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT1A receptors in the rat brain*. Neuropharmacology 2004;47:515-26
- 22 Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti MJ. *Could agomelatine be the ideal antidepressant?* Expert Rev Neurother 2006;6:1595-608
- 23 Millan MJ, Gobert A 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 sep; 06: (3): 954-64
- 24 De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B et al. *Agomelatine the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development*. Nature reviews aug 2010, vol 9; 8 (628-42)
- 25 Racagni G. *Valdoxan un antidepressivo innovativo. Aspetti biologici e farmacologici*. CIC edizioni internazionali
- 26 M. Fornaro. *Una review sistematica sull'agomelatina*. Giorn Ital Psicopat 2009;15:302-309
- 27 Kennedy SH, Emsley R. *Placebo controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder*. Eur Neuropsychopharmacol. 2006; 16 (2):93-100
- 28 P. Lemoine, Guilleminault C, Biol D, Alvarez E. *Improvement in subjective Sleep in major depressive disorder with novel antidepressant agomelatine: randomized double blind comparison with venlafaxine*. J clin psichiatri 2007; 68: 1723-1732

- 29 Kasper S, Hajak G, Wulff K et al. *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 2010, 71: 109-120
- 30 Hale A., R. corral, C. Mencacci et al. *Superior antidepressant efficacy of agomelatine vs fluoxetine in severe major depressive disorder patients: a randomized, double blind study.* The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2009; 19: s418
- 31 Loo H, D'haenen H. *Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo controlled dose range study.* Int Clin Psychopharmacol. 2002; 17:239-247
- 32 Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. *A double blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR.* J Clin Psychopharmacol 2008; 28:329-333
- 33 Goodwin MG, Emsley R, Rouillon F. *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 Psychiatr, 2009
- 34 Aloyo, V.J. Berg, K.A. et al. *Current status of inverse agonism at serotonin 2a (5HT_{2a}) and 5HT_{2c} receptors.* Pharmacol. Ther. 2009; 121, 160-173
- 35 Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. *Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control.* Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):12-9. doi: 10.1097/YIC.0b013e328359768e

36 Stahl SM, Fava M et al. *Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multi center, randomized, placebo controlled trial.* J Clin Psychiatry. 2010;71(5):616-26

37 Leuchter A et al. *Pretreatment neurophysiological and clinical characteristics of placebo responders in treatment trials for major depression.* Psychopharmacology 2004; 177, 15-22