

Marcin Siwek<sup>1</sup>, Anna Wasik<sup>1</sup>, Anna Krupa<sup>2</sup>

## Agomelatyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w psychiatrii

### Agomelatine – pharmacological properties and use in psychiatric practice

<sup>1</sup> Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Marcin Siwek, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 87 58, e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

**Streszczenie** Pomimo przeprowadzenia wielu badań klinicznych, sformułowania wytycznych dotyczących leczenia i postępowania zgodnie ze wskazaniami terapia depresji nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Po pierwszym kursie terapii z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych odpowiedź terapeutyczną stwierdza się u 60–70% chorych, a remisję – jedynie u około 30%. U pozostałych pacjentów utrzymują się objawy rezydualne, co skutkuje obniżeniem jakości życia, niemożnością powrotu do optymalnego poziomu funkcjonowania w życiu zawodowym, rodzinnym i towarzyskim. Inną trudnością w farmakoterapii depresji jest niska adherencja terapeutyczna, której istotną przyczyną są działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych. Sytuacja ta skłania do poszukiwania kolejnych leków znoszących objawy depresji, a zarazem mających niewielki potencjał wywoływania działań niepożądanych. Ze względu na różny od innych leków przeciwdepresyjnych mechanizm działania (antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>2C</sub>, agonizm względem receptorów melatoninowych MT1 i MT2), ponadprzeciętną tolerancję leczenia i odmienny w porównaniu z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny/inhibitorami wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny profil działań niepożądanych agomelatyna budzi nadzieję na poprawę wyników farmakoterapii zaburzeń nastroju. Liczne badania obserwacyjne i kliniczne, porównujące agomelatynę z placebo lub aktywnymi komparatorami, dowodzą jej skuteczności w redukcji objawów depresji, zwłaszcza anhedonii, oraz towarzyszących zaburzeń snu i lęku. Efektywność leku potwierdzono również u chorych na depresję ze współwystępującymi schorzeniami somatycznymi (cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek, chorobą Parkinsona, chorobami układu krążenia). Ponadto istnieją – na razie nieliczne – dane sugerujące korzyści płynące z zastosowania agomelatyny w terapii epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej bądź sezonowego zaburzenia afektywnego, a także zaburzeń lękowych, fibromialgii czy migreny.

**Słowa kluczowe:** agomelatyna, aktywność przeciwdepresyjna, anhedonia

**Abstract** Although a plethora of studies have been conducted and guidelines for clinical practice have been delineated and are conscientiously implemented, the outcomes of depression treatment still do not meet the expectations. Only 60–70% of patients respond to treatment and 30% achieve remission after the first course of antidepressant pharmacotherapy. Others remain fraught with residual symptoms and, as a result, aren't able to reach their optimal level of occupational, family and social functioning, and the overall quality of life. The adverse effects of antidepressant treatment, which diminish patients' adherence, are another troublesome issue. This leads to a search of new antidepressant drugs, not only efficacious in relieving depression symptoms, but also well tolerated. Agomelatine was first registered as an antidepressant in Europe in 2009. It has a distinct mechanism of action (5-HT<sub>2C</sub> antagonism and MT1, MT2 agonism) and an extraordinary treatment tolerance. Furthermore, the profile of adverse effects differs from selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors. This raises hope that agomelatine will help improve the results of mood disorders treatment. Numerous studies, both observational and clinical, have compared agomelatine to placebo and other antidepressants proving its efficacy in reducing depressive symptoms, especially anhedonia, the co-occurring anxiety and sleep difficulties. Agomelatine is efficient in treatment of depression comorbid with somatic disease (type 2 diabetes, chronic kidney disease, Parkinson's disease and cardiovascular conditions). Although sparse, there is data suggesting that agomelatine is useful in the treatment of depressive episodes in bipolar and seasonal affective disorder, anxiety disorders, fibromyalgia and migraine.

**Keywords:** agomelatine, antidepressant activity, anhedonia

## WSTĘP

Choć znane są wyniki wielu badań klinicznych, przeglądów i metaanaliz oraz wprowadzono liczne leki przeciwdepresyjne (LPD), a wytyczne postępowania są klarowne i regularnie uaktualniane, poziom skuteczności leczenia depresji jest daleki od oczekiwanego. Po pierwszym kursie farmakoterapii depresji, pomimo przyjmowania właściwych dawek leków przez odpowiedni czas, odpowiedź terapeutyczną (redukcja nasilenia objawów  $\geq 50\%$ ) wykazuje tylko 60–70% pacjentów. Odsetek chorych, u których udaje się doprowadzić do remisji, jest jeszcze mniejszy – szacuje się, że wynosi około 30% (Mohamed *et al.*, 2017; Siwek, 2019). U pozostałych pacjentów utrzymują się objawy rezydualne, a prawdopodobieństwo ich eliminacji spada wraz z każdym nieskutecznym kursem prawidłowo prowadzonego leczenia. Obecność objawów depresyjnych wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym, nie pozwala więc pacjentom na powrót do przedchorobowego poziomu wydajności pracy oraz satysfakcji ze związków i życia towarzyskiego (Sheehan *et al.*, 2017). Jednym z wyzwań jest utrzymanie współpracy pacjenta. Szacuje się, że w okresie 1 miesiąca adherencja terapeutyczna cechuje 52–73% (Lee *et al.*, 2010; Sawada *et al.*, 2009), a w okresie 6 miesięcy – 12–50% chorych na depresję (Sheehan *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2012). Działania niepożądane leku są jednym z najczęściej wymienianych źródeł obaw przed przyjmowaniem LPD i braku adherencji (Abdellaoui *et al.*, 2018; TAILOR QI Program), w związku z czym tolerancja leczenia należy do kluczowych elementów warunkujących sukces terapeutyczny. Inną trudnością związaną z psychofarmakoterapią depresji jest heterogenność grup, w których prowadzi się badania kliniczne. Chorzy są włączani do badań na podstawie kryteriów DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego) albo ICD (*International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób), które nie uwzględniają różnorodności podtypów depresji. Utrudnia to ocenę przydatności stosowanych leków wśród pacjentów o specyficznym charakterze objawów, przykładowo melancholicznym, z towarzyszącymi zaburzeniami snu, bólem czy lękiem (Bayes i Parker, 2019). Sytuacja ta skłania do poszukiwania kolejnych LPD, a także do weryfikowania ich skuteczności i tolerancji w grupach pacjentów o wybranym profilu objawów. Jednym z leków o odmiennym od innych LPD mechanizmie działania (antagonizm wobec 5-HT<sub>2C</sub>, agonizm wobec MT1, MT2) jest agomelatyna. Jej skuteczność potwierdzono w badaniach obserwacyjnych, randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (*randomised controlled trial*, RCT) i metaanalizach. We wskazaniu „leczenie epizodów dużej depresji” agomelatyna została zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków w roku 2009. Celem niniejszej pracy jest omówienie profilu farmakologicznego i klinicznego agomelatyny.

## BUDOWA CHEMICZNA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Agomelatyna wykazuje wysokie powinowactwo względem receptorów melatoninowych MT1 i MT2 ( $K_i 10^{-10}$ ) oraz klinicznie istotne względem receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> (Millan *et al.*, 2003). W porównaniu z większością stosowanych LPD nie ma powinowactwa względem receptorów adenylinowych, adrenergicznych, dopaminowych, GABA-ergicznych, muskarynowych, histaminowych, benzodiazepinowych i glutaminergicznych, receptorów sigma, jak również kanałów jonowych (sodowego, potasowego czy wapniowego) ( $K_i > 10 \mu M$ ) (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). Brak działania na receptory M, H,  $\alpha 1$  wiąże się z niskim ryzykiem wielu działań niepożądanych uciążliwych dla pacjentów, takich jak sedacja, senność w ciągu dnia, wzrost wagi i hipotonia ortostatyczna. Tardito i wsp. (2012) wskazują na synergistyczne działanie opisanego wyżej mechanizmu receptorowego, leżącego u podłoża aktywności farmakologicznej (przeciwdepresyjnej) agomelatyny.

Silne stymulowanie receptorów MT1 i MT2 skutkuje normalizacją rytmu okołodobowego oraz rytmu snu i czuwania, zaburzonych u pacjentów z depresją (Rajaratnam *et al.*, 2009). Aktywność wewnętrzna względem receptorów 5-HT<sub>2C</sub> jest złożona: poprzez hamowanie aktywności zarówno agonistów, jak i odwrotnych agonistów agomelatyna nie hamuje, lecz normalizuje przekąźnictwo/aktywność podstawową receptorów 5-HT<sub>2C</sub> (Millan *et al.*, 2011). Zwiększa także stężenie serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) w korze przedczołowej (Millan *et al.*, 2003). Antagonizm względem receptorów 5-HT<sub>2C</sub> wiąże się z aktywnością przeciwdepresyjną i przeciwłękową agomelatyny, na co wskazują wyniki badań na zwierzętach (m.in. testów wymuszonego pływania, zawieszania za ogon, otwartego pola, preferencji sacharyny) (Tchekalarova *et al.*, 2018; Thomas *et al.*, 2016), potwierdzone następnie w wielu badaniach klinicznych i obserwacyjnych.

W licznych zwierzęcych modelach depresji obserwowano zmniejszenie objętości hipokampa, natomiast podawanie zwierzętom laboratoryjnym skutecznych LPD prowadziło do wzrostu objętości hipokampa poprzez wzrost proliferacji neuronów i zahamowanie apoptozy komórek (Bessa *et al.*, 2009). Soumier i wsp. (2009) wykazali, że agomelatyna wpływa na różne etapy neurogenezy w hipokampie: proliferację, dojrzewanie i przeżycie komórek. Stymulowanie proliferacji może wynikać z blokady receptorów 5-HT<sub>2C</sub>, a wpływ na tempo dojrzewania i regulację przeżycia neuronów zależy od aktywności względem zarówno 5-HT<sub>2C</sub>, jak i MT1 oraz MT2 (Soumier *et al.*, 2009). Zbieżne wyniki uzyskali Yucel i wsp. (2016), którzy obserwowali nasilenie neurogenezy i ograniczenie apoptozy u szczurów eksponowanych na umiarkowany stres, które otrzymywały agomelatynę w dawce 10 i 40 mg/dobę przez 15 dni.

## FARMAKOKINETYKA

Agomelatyna jest szybko i dobrze wchłaniana ( $\geq 80\%$ ) po przyjęciu doustnym, stężenie maksymalne osiąga po 1–2 godzinach od podania. Okres półtrwania jest stosunkowo krótki: 2–3 godziny. Niska biodostępność leku w dawce 25 i 50 mg/dobę ( $< 5\%$ ) może rosnać wraz ze wzrostem dawki (do dawek supratherapeutycznych 200–1200 mg), prawdopodobnie w związku z wysyceniem efektu I przejścia lub ze względu na nieliniową farmakokinetykę (Buoli *et al.*, 2014). Biodostępność leku jest wyższa u kobiet, zwłaszcza tych przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne (Rao *et al.*, 2010). Obserwowano tendencję do wydłużania absorpcji agomelatyny podawanej z posiłkiem (ta interakcja nie ma znaczenia klinicznego). Agomelatyna, podobnie jak inne leki psychotropowe, silnie (około 95%) wiąże się z białkami osocza, więc przyjmowanie jej wraz z lekami silnie konkurującymi o wiązanie z transportującymi białkami osocza (klindamycyną, tolbutamidem, indometacyną czy kwasem walproinowym) może skutkować wzrostem stężenia wolnej frakcji leku. Agomelatyna nie powoduje wytrącenia leków z połączenia z białkami osocza (European Medicines Agency, 2012).

## METABOLIZM I MOŻLIWE INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

Metabolizm agomelatyny przebiega głównie przy udziale CYP1A2 (90%), a w niewielkim stopniu – przy udziale CYP2C9 i CYP2C19. Agomelatyna ma cztery główne metabolity, ich aktywność wewnętrzna nie jest w pełni określona. Leki i pokarmy hamujące CYP1A2 przyjmowane wraz z agomelatyną zwiększają jej stężenie we krwi. Natomiast induktory CYP1A2, stymulując metabolizm leku, prowadzą do spadku jego stężenia we krwi, a w konsekwencji do osłabienia efektu terapeutycznego (tab. 1). Równoległe stosowanie agomelatyny z bardzo silnymi inhibitorami CYP1A2 (fluwoksaminą czy ciprofloksacyną) jest przeciwwskazane, ze względu na – wynikające z wielokrotnego wzrostu stężenia agomelatyny we krwi – znaczące ryzyko toksyczności leku i wystąpienia powikłań.

W badaniach klinicznych I fazy nie wykazano istotnych interakcji między agomelatyną a benzodiazepinami, flukonazolem, litem, paroksetyną i teofiliną (Agomelatine. Summary of product characteristics, 2013). Biodostępność leku okazała się znacznie wyższa w grupie osób niepalących w porównaniu z palaczami (tytoniu, marihuany). Nikotyna jest silnym induktorem CYP1A2, przy paleniu  $\geq 15$  papierosów dziennie stężenie agomelatyny zostaje znacznie zredukowane (Agomelatine. Summary of product characteristics, 2013). Agomelatyna ani nie indukuje, ani nie hamuje ludzkich izoenzymów CYP P450 (Howland, 2009), więc ryzyko jej negatywnego wpływu na farmakokinetykę innych stosowanych równocześnie leków jest znikome. Agomelatyna i jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

## WSKAZANIA I DAWKOWANIE

Wskazaniem do stosowania leku są epizody dużej depresji u osób dorosłych. Dawka początkowa agomelatyny wynosi 25 mg/dobę. Lek nie wywołuje sedacji w ciągu dnia. Ze względu na działanie normalizujące rytm snu i czuwania zalecane jest przyjmowanie agomelatyny w porze wieczornej (przed snem). W razie braku optymalnego efektu terapeutycznego po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 50 mg/dobę. Nie ma rekomendacji do stosowania agomelatyny u dzieci i młodzieży  $< 18$ . roku życia (Agomelatine. Summary of product characteristics, 2013). Chociaż w charakterystyce produktu leczniczego zalecana jest ostrożność w stosowaniu leku w subpopulacji pacjentów  $> 66$ . roku życia (Girish *et al.*, 2010), rosnąca ilość danych klinicznych w połączeniu z właściwościami farmakologicznymi agomelatyny pozwalają na uznanie jej za bezpieczną we wskazanym subpopulacji.

## SKUTECZNOŚĆ AGOMELATYNY W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

### Epizody dużej depresji w przebiegu depresji nawracającej

Liczne badania potwierdzają większą skuteczność agomelatyny w leczeniu epizodów depresji nawracającej (*major depressive disorder*, MDD) w porównaniu z placebo (Kennedy *et al.*, 2014, 2018a; Llorca *et al.*, 2014; Taylor *et al.*, 2014), a także z aktywnymi komparatorami (tab. 2). Efektywność terapii agomelatyną mierzono za pomocą narzędzi: HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale – Skala Depresji Hamiltona), MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale – Skala Oceny Depresji Montgomery’ego–Åsberg) lub CGI (Clinical Global Impression Scale – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego). Wykazano, że skuteczność agomelatyny w redukcji punktacji w skalach HAM-D, MADRS, osiągnięciu odpowiedzi na leczenie i remisji była znamienne statystycznie większa niż sertraliny i równoważna do escitalopramu, paroksetyny, wenlafaksyny, fluoksetyny (Taylor *et al.*, 2014) oraz wortioksetyny i leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs) (Pae *et al.*, 2015).

Zgodnie z wynikami metaanalizy Khoo i wsp. (2015) leczenie agomelatyną, escitalopramem, mirtazapiną i wenlafaksyną cechuje się większą skutecznością w osiągnięciu odpowiedzi terapeutycznej i remisji niż leczenie pozostałymi LPD, a samą agomelatynę wyróżnia istotna statystycznie wyższość nad sertralina i fluoksetyną w zakresie uzyskiwania remisji. W opublikowanej w ubiegłym roku metaanalizie Ciprianiego i wsp. (2018) zsumowano dane 116 477 chorych. Wszystkie badane LPD, w tym agomelatyna, przejawiały większą (różnica istotna statystycznie) skuteczność niż placebo w osiągnięciu odpowiedzi terapeutycznej; ponadto agomelatyna, amitryptylina, escitalopram,

Lek/produkt spożywczy łączony z agomelatyną	Potencjalna interakcja i jej skutki
Leki o potencjalnie hepatotoksycznym	↑ ryzyka hepatopatii
Amiodaron	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Ciprofloksacyna	↑↑↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑↑↑ ryzyka działań niepożądanych, w tym hepatotoksyczności – nie łączyć
Disulfiram	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Duloksetyna	↑ ryzyka potliwości, przypadki akatyzji
Enoksacyna	↑ stężenia i ryzyka działań niepożądanych agomelatyny
Erytromycyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Estrogeny	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Fenobarbital	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Fenytoina	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Fluwoksamina	↑↑↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑↑↑ ryzyka działań niepożądanych – nie łączyć
Grejpfrut (soki i inne produkty)	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Indometacyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Karbamazepina	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności, sumowanie potencjalnej hepatotoksyczności
Ketokonazol	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Klarytromycyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Klindamycyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Kwas walproinowy	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Meksyletyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Moklobemid	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Norfloksacyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Ostropest plamisty + sertralina	Przypadek hepatotoksyczności
Palenie marihuany	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Palenie tytoniu	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Resweratrol (zawarty w winogronach i czerwonym winie)	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Rifampicyna	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Ritonawir	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Tiklopidyna	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Tipranawir	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Tolbutamid	↑ stężenia agomelatyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Warzywa kapustne	↓ stężenia agomelatyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności

↓ – spadek; ↑ – wzrost; ↑↑↑ – znaczny wzrost.

Tab. 1. Interakcje agomelatyny z lekami, produktami spożywczymi i używkami

mirtazapina, paroksetyna, wenlafaksyna i wortioksetyna były znamienne statystycznie bardziej efektywne niż pozostałe LPD (Cipriani *et al.*, 2018).

Skuteczność agomelatyny była weryfikowana także w wielu badaniach obserwacyjnych, bez kontroli placebo – poziom efektywności leku nie odbiegał od dowiedzonego w RCT. Laux i wsp. (2017), korzystając z danych pochodzących z czterech nieinterwencyjnych badań prospektywnych, obejmujących łącznie 7805 osób z rozpoznaniem epizodu dużej depresji (badania o akronimach: VIVALDI, VIVALDI Praxis, VIVRE, VITAL), wykazali, iż po 6 tygodniach obserwacji odsetek pacjentów osiągających remisję (ocenianą za pomocą CGI) wyniósł około 67%.

Interesujące są doniesienia z metaanalizy sześciu RCT, której wyniki wskazują, że efekt terapeutyczny agomelatyny w obszarze poprawy nastroju pojawia się wcześniej niż w przypadku leków z grupy inhibitorów wychwytnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*,

SSRIs) czy SNRIs. Chorych leczonych agomelatyną cechowało znamienne statystycznie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi terapeutycznej lub remisji w 6.–12. tygodniu terapii, różnicy tej nie odnotowano w 24. tygodniu obserwacji (Huang *et al.*, 2014).

Dotychczasowe RCT, metaanalizy i analizy zbiorcze dowodzą skuteczności i dobrej tolerancji agomelatyny nie tylko w leczeniu objawów depresji, lecz również towarzyszących zaburzeń snu (badanych Kwestionariuszem Oceny Snu Leeds – Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ) i zaburzeń lękowych (weryfikowanych Szpitalną Skalą Lęku i Depresji – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, skalą Spielbergera–Khanina – Spielberger–Khanin Anxiety Scale lub Skalą Oceny Lęku Hamiltona – Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) oraz w osiąganiu poprawy funkcjonowania zawodowego, rodzinnego, towarzyskiego (ocenianych Skalą Niepełnosprawności Sheehana – Sheehan Disability Scale, SDS bądź Skalą Depresji i Funkcjonowania

Badanie	Charakterystyka	Wynik	Tolerancja i działania niepożądane
Laux <i>et al.</i> , 2017	4 prospektywne, nieinterwencyjne OL, AGO u chorych w epizodzie depresji. <i>N</i> = 9601, 39,8% – pierwszy epizod	Po 12 tygodniach (dawka 25–50 mg): • poprawa (↓ wyniku CGI) – 81% • odpowiedź (CGI-I ≤ 2) – 78,7% • remisja (CGI-S = 1 lub 2) – 34,4%	Po 12 tygodniach 5,32% pacjentów zgłosiło ADR – najczęściej bóle głowy, nudności, zawroty głowy, niepokój
Taylor <i>et al.</i> , 2014	PS i MA, 20 RCT, AGO porównano do innych LPD w okresie 6–12 tygodni leczenia. <i>N</i> = 7460	Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku HAM-D 17 lub MADRS) i remisja (HAM-D 17 ≤ 7, MADRS ≤ 12): • AGO > placebo, SER • AGO = ESC, PAR, VEN, FLU	Przerwanie leczenia z powodu ADR: • AGO = placebo • AGO < inne LPD
Khoo <i>et al.</i> , 2015	MA 76 RCT porównująca leczenie LPD w epizodach MDD. <i>N</i> = 16 389, w tym 8 badań na populacjach w grupie wiekowej >55 lat	Odpowiedź na leczenie (HAM-D 17/MADRS – ↓ wyniku ≥50%): • AGO, ESC, MIR, VEN > FLU • AGO > SER, 4 najsukuczniejsze LPD: AGO, MIR, VEN, ESC • remisja (HAM-D 17 ≤ 7/HAM-D 21 ≤ 8/MADRS ≤ 12): AGO, VEN > SER, FLU, 4 najsukuczniejsze LPD: AGO, MIR, VEN, ESC • ↓ wyniku HAM-D 17, MADRS: MIR > AGO	
Purgato <i>et al.</i> , 2014	PS 94 RCT porównujący PAR z innymi LPD (MAOIs, TLPD, SSRI, SNRI, AGO, BUP)	Okres obserwacji 6–12 tygodni, osiągnięcie odpowiedzi na leczenie i remisji: • AGO = PAR	Tolerancja określana liczbą AE doświadczanych przez pacjentów: • AGO > PAR
Huang <i>et al.</i> , 2014	MA 6 RCT porównujących AGO i SSRI/SNRI. <i>N</i> = 1871	• Odpowiedź na leczenie po 6–12 tygodniach (↓ wyniku CGI-I): AGO > SSRI, SNRI; remisja (HAM-D 17 ≤ 7/MADRS ≤ 12/CGI-I = 1): AGO > SSRI, SNRI; ↓ wyniku HAM-D 17: AGO > SSRI, SNRI • Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku CGI-I) po 24 tygodniach: AGO = SSRI, SNRI • Jakość snu oceniana skalą LSEQ po 6 tygodniach leczenia: AGO > SSRI, SNRI • Przerwanie leczenia: AGO = SSRI, SNRI • Przerwanie leczenia z powodu ADR: AGO < SSRI, SNRI • Liczba pacjentów, którzy doświadczili przynajmniej jednego AE: AGO = SSRI, SNRI • Liczba pacjentów, którzy doświadczili przynajmniej jednego ADR związanego z leczeniem: AGO < SSRI, SNRI	
Llorca <i>et al.</i> , 2014	MA 57 RCT porównująca VOR z innymi LPD. <i>N</i> = 18 326, wiek >18 lat	↓ wyniku HAM-D 17 lub MADRS po 6–12 tygodniach leczenia: • AGO, DUL, DVEN, ESC, SER, VEN, VOR > placebo = VIL	Przerwanie leczenia w okresie 2 miesięcy z powodu AE: • AGO = placebo • AGO < VOR, DVEN, SER, VEN, DUL, ESC, VIL
Guaiana <i>et al.</i> , 2013	PS 13 RCT porównujący AGO z PAR, FLU, SER, ESC, VEN. <i>N</i> = 4495, wiek >18 lat, czas obserwacji 6–12 tygodni	Remisja (HAM-D 17 ≤ 7, MADRS ≤ 12, CGI-S = 1) i odpowiedź na leczenie (↓ wyniku ≥50% w HAM-D/MADRS/CGI-I ≤ 2): • AGO = inne LPD	Przerwanie leczenia z powodu AE: • AGO = SSRI jako grupa • AGO < SER, AGO < VEN Przerwanie leczenia z powodu braku poprawy: • AGO = SSRI Liczba pacjentów doświadczających ADR: • AGO < SSRI jako grupa • AGO < PAR, ESC
Pae <i>et al.</i> , 2015	MA 12 RCT porównująca VOR z innymi LPD. Wiek >18 lat, czas obserwacji 6–12 tygodni	Liczba pacjentów osiągających remisję i odpowiedź terapeutyczną: • AGO = VOR = SNRI	Przerwanie leczenia (bez uwzględniania przyczyny lub z powodu braku skuteczności): • VOR = AGO = SNRI Przerwanie leczenia z powodu AE: • VOR < AGO i SNRI
Papakostas <i>et al.</i> , 2018	Porównanie VOR i AGO u pacjentów z historią braku odpowiedzi/niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej jeden rzut leczenia SSRI/SNRI. <i>N</i> = 493, okres obserwacji 8–12 tygodni	Liczba pacjentów osiągających remisję (MADRS ≤ 10) i odpowiedź terapeutyczną (↓ wyniku ≥50% w MADRS) po 8 i 12 tygodniach w grupie leczonych wcześniej SSRI lub SNRI: • VOR > AGO ↓ wyniku MADRS lub CGI po 8 i 12 tygodniach: • leżeni wcześniej SSRI: VOR > AGO • leżeni wcześniej SNRI: VOR = AGO	Odsetek doświadczających AE wśród wcześniej przyjmujących SSRI: • VOR 55,8%, AGO 53,2% Odsetek doświadczających AE wśród wcześniej przyjmujących SNRI: • VOR 50%, AGO 50,9%
Kasper <i>et al.</i> , 2013	MA 6 RCT porównująca AGO z ESC, FLU, PAR, SER, VEN. <i>N</i> = 2034, czas obserwacji 6–12 tygodni	↓ wyniku HAM-D 17: • wśród wszystkich pacjentów – AGO > ESC, FLU, SER, VEN • wśród pacjentów z ciężką depresją – AGO = ESC, FLU, SER, VEN Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku ≥50% w HAM-D 17/CGI-I ≤ 2): • AGO > FLU, SER, VEN	Liczba występujących AE (różnica nieistotna statystycznie): • AGO ≤ SSRI/SNRI Liczba przerywających leczenie z powodu AE: • AGO < SSRI/SNRI Liczba osób, u których wystąpił istotny wzrost ALT, ASP (≥3-krotność normy): • AGO – 16, SSRI/SNRI – 5
Cipriani <i>et al.</i> , 2018	MA 522 RCT porównująca 21 LPD. <i>N</i> = 116 477. U znaczącej większości pacjentów rozpoznano umiarkowany lub ciężki epizod MDD. Wynik w skali HAM-D 17 25 ± 7. Czas obserwacji 4–12 tygodni	Odpowiedź na leczenie mierzona HAM-D 17 (464 RCT): • AGO, AMI, MIR, DUL, VEN, PAR, MIL, FLU, ESC, NEF, SER, VOR, VIL, LMIL, BUP, FLU, CIT, TRA, DVEN, KLOM, REB > placebo • AGO, AMI, ESC, MIR, PAR, VEN, VOR > inne LPD	Liczba przerywających badanie (bez uwzględniania przyczyny): • AGO < FLU < placebo < inne LPD Liczba przerywających leczenie z powodu AE: • AGO < placebo < inne LPD

Tab. 2. Prace porównujące skuteczność i tolerancję agomelatyny ze skutecznością i tolerancją innych LPD oraz placebo w leczeniu pacjentów z depresją

Badanie	Charakterystyka	Wynik	Tolerancja i działania niepożądane
<b>Badania weryfikujące skuteczność agomelatyny w zakresie uzyskiwania remisji funkcjonalnej</b>			
Montgomery <i>et al.</i> , 2014	RCT porównujące AGO i VOR u pacjentów z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie SSRI/SNRI. <i>N</i> = 493, czas obserwacji 12 tygodni, MADRS $\geq$ 22	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ wyniku po 8 i 12 tygodniach – dla MADRS: AGO &lt; VOR, dla HAM-A: AGO &lt; VOR, dla CGI-S: AGO &lt; VOR, dla CGI-I: AGO &gt; VOR, dla SDS: AGO &lt; VOR, dla DFFS: AGO &lt; VOR</li> <li>Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno AE: AGO 52,5%, VOR 54,2%</li> <li>Częstość występowania AE odpowiednio dla AGO i VOR: nudności – 9,1%, 16,2%, ból głowy – 13,2%, 10,3%, zawroty głowy – 11,6%, 7,1%, senność – 7,9%, 4%, zaburzenia funkcji seksualnych – 0%, 0,4%</li> <li>Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu AE: AGO 8,3%, VOR 5,5%</li> </ul>	
Udristoiu <i>et al.</i> , 2016	RCT porównujące AGO i ESC u pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu epizodu MDD. <i>N</i> = 287, okres obserwacji 12 tygodni, czas trwania epizodu 1–12 miesięcy, QIDS-SR-16-GI $\geq$ 2, HAM-D $\geq$ 22, CGI-S $\geq$ 4, HADS-D $\geq$ 11, SDS $\geq$ 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punktacja w skali QIDS-SR-16-GI po 1 i 12 tygodniach: AGO = ESC</li> <li>• ↓ wyniku przy ostatnim pomiarze – HAM-D 17: AGO <math>\leq</math> ESC, CGI-S: AGO = ESC, CGI-I: AGO <math>\geq</math> ESC</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17): AGO 62,9%, ESC 68,4%</li> <li>• ↓ wyników podskal SDS w ostatnim pomiarze – praca/nauka: AGO <math>\leq</math> ESC, życie towarzyskie: AGO <math>\leq</math> ESC, życie rodzinne: AGO <math>\leq</math> ESC</li> <li>• Odsetek pacjentów zgłaszających przynajmniej jedno AE po 12 tygodniach: AGO 30,6%, ESC 39,0%</li> </ul>	
Kennedy <i>et al.</i> , 2016	RCT porównujące wpływ AGO i placebo na funkcjonowanie chorych z epizodem MDD. <i>N</i> = 411, średni wiek 45 lat, okres obserwacji 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ wyniku po 24 tygodniach AGO/placebo – HAM-D 17: AGO &gt; placebo, CGI-S: AGO &gt; placebo</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17): AGO &gt; placebo</li> <li>• Remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7): AGO &gt; placebo</li> <li>• ↓ wyniku SDS i podskal SDS w ostatnim pomiarze – wynik całkowity: AGO &gt; placebo, praca/nauka: AGO &gt; placebo, życie towarzyskie: AGO &gt; placebo, życie rodzinne: AGO &gt; placebo</li> </ul>	
François <i>et al.</i> , 2017	Analiza <i>post-hoc</i> RCT porównującego AGO i VOR u osób z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na jeden kurs LPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>N</i> = 376, okres obserwacji 12 tygodni, MADRS <math>\geq</math> 22</li> <li>• ↓ wyników DFFS po 8/12 tygodniach: VOR &gt; AGO</li> <li>• ↓ wyniku MADRS, SDS, EQ-5D, WLQ: VOR &gt; AGO</li> </ul>	
Kennedy <i>et al.</i> , 2018b	2 RCT porównujące wpływ AGO i placebo na funkcjonowanie chorych. <i>N</i> = 633, średni wiek 54,2 $\pm$ 16,7 roku, uczestnicy płci żeńskiej ~70%, okres obserwacji 8 tygodni, HAM-D $\geq$ 22, HADS-D $\geq$ 11, CGI-I $\geq$ 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17) oraz redukcja wyniku HAM-D 17: AGO &gt; placebo</li> <li>• ↓ wyniku w skali SDS po 8 tygodniach – wynik całkowity: AGO &gt; placebo, praca/nauka, życie towarzyskie, życie rodzinne: AGO &gt; placebo</li> <li>• Funkcjonalna odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17 i SDS <math>\leq</math> 12): AGO &gt; placebo</li> </ul>	
Yu <i>et al.</i> , 2018	Porównanie AGO i PAR u pacjentów leczonych ambulatoryjnie. <i>N</i> = 264, czas obserwacji 8 tygodni	<p>Po 8 tygodniach (wszystkie poniższe wyniki charakteryzuje brak istotnej statystycznie różnicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ wyniku HAM-D, odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17), remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7), ↓ wyniku podskali snu w HAM-D 17: AGO <math>\geq</math> PAR</li> <li>• ↑ wyniku CGI-I, ↓ wyniku HAM-D 17, ↓ wyniku SDS, ↓ wyniku MADRS: AGO <math>\leq</math> PAR</li> </ul>	
<b>Badania skuteczności i tolerancji agomelatyny w szczególnych grupach pacjentów</b>			
Medvedev, 2017	Badanie obserwacyjne leczenia AGO w depresji o lekkim i umiarkowanym nasileniu u pacjentów z chorobami układu krążenia. <i>N</i> = 896, okres obserwacji 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja (HADS &lt; 7): 84,6%</li> <li>• ↓ pacjentów z nasilonym lękiem (skala Spielberga–Khanina): 80,9%, poprawa jakości życia (SF-36): zdrowia psychicznego – 23,6%, zdrowia fizycznego – 8,8%</li> <li>• Tolerancję leczenia jako znakomitą określili 82% lekarzy i 75% pacjentów. 20 pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu niepokoju, pobudzenia, bezsenności i zawrotów głowy. Podczas kontroli po 6 i 12 tygodniach leczenia żaden parametr funkcji wątroby nie przekroczył normy &gt;3-krotnie</li> </ul>	
Chen i Xie, 2018	RCT porównujące AGO i PAR u pacjentów w leczeniu otwartym. <i>N</i> = 99, okres obserwacji 12 tygodni, włączono osoby z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2.–4.	<p>Po 8/12 tygodniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17): AGO <math>\geq</math> PAR (różnica nieistotna statystycznie)</li> <li>• remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7): AGO &gt; PAR</li> <li>• ↓ wyniku HAM-A: AGO &gt; PAR</li> <li>• ↓ wyniku ADL: AGO &gt; PAR w grupie chorych spełniających kryteria remisji</li> </ul> <p>Tolerancja: nie wystąpiły poważne AE, liczba AE: AGO <math>\leq</math> PAR (różnica nieistotna statystycznie)</p>	
Karaiskos <i>et al.</i> , 2013	OL porównujące wpływ AGO i SER na objawy depresji i lęku oraz kontrolę parametrów metabolicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. <i>N</i> = 40, okres obserwacji 4 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ wyniku po 4 miesiącach – HAM-A, HAM-D 17: AGO &gt; SER</li> <li>• ↑ wyniku po 4 miesiącach – SCI-R: AGO &gt; SER</li> <li>• ↓ stężenia HbA<sub>1c</sub> w surowicy pacjentów: AGO &gt; SER</li> <li>• Poziom glukozy na czczo, wskaźnik masy ciała: brak istotnego statystycznie wpływu</li> </ul>	
Kang <i>et al.</i> , 2015	RCT porównujące wpływ AGO i PAR na objawy depresji i lęku oraz kontrolę parametrów metabolicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. <i>N</i> = 116, okres obserwacji 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D 17): AGO <math>\geq</math> PAR</li> <li>• ↓ wyniku HAM-A: AGO &gt; PAR</li> <li>• Remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7): AGO <math>\geq</math> PAR (różnica nieistotna statystycznie), poziom glukozy na czczo, wskaźnik masy ciała: różnica nieistotna statystycznie</li> <li>• ↓ stężenia HbA<sub>1c</sub> w surowicy pacjentów: AGO &gt; PAR, brak istotnego statystycznie wpływu PAR na HbA<sub>1c</sub></li> </ul>	
Che <i>et al.</i> , 2018	RCT porównujące wpływ AGO i FLU na objawy depresji i lęku oraz kontrolę parametrów metabolicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2. <i>N</i> = 84, okres obserwacji 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D): AGO <math>\geq</math> FLU (różnica nieistotna statystycznie)</li> <li>• ↓ wyniku HAM-A: AGO &gt; FLU</li> <li>• ↓ wyniku HAM-D 17, remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7), poziom glukozy na czczo, wskaźnik masy ciała: brak istotnej statystycznie różnicy, AGO = FLU</li> <li>• Redukcja stężenia HbA<sub>1c</sub> w surowicy pacjentów: AGO &gt; FLU</li> </ul>	
Heun <i>et al.</i> , 2013	RCT porównujące AGO i placebo w grupie osób starszych leczonych z powodu epizodu MDD. <i>N</i> = 222, wiek >65 lat, okres obserwacji 8 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku <math>\geq</math> 50% w HAM-D): AGO &gt; placebo</li> <li>• Remisja (HAM-D 17 <math>\leq</math> 7): AGO <math>\geq</math> placebo (różnica nieistotna statystycznie)</li> <li>• ↓ wyniku CGI-S: AGO 0,48 &gt; placebo</li> </ul>	

Tab. 2. Prace porównujące skuteczność i tolerancję agomelatyny ze skutecznością i tolerancją innych LPD oraz placebo w leczeniu pacjentów z depresją (cd.)

Badanie	Charakterystyka	Wynik	Tolerancja i działania niepożądane
Avila <i>et al.</i> , 2015	Skuteczność AGO w leczeniu objawów depresji u pacjentów z chorobą Parkinsona. <i>N</i> = 24, średni wiek 75,2 ± 8,3 roku, okres obserwacji 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ wyniku HAM-D 17 po 12/24 tygodniach: 8,875, 95% CI 7,42–10,33/9,00, 95% CI 6,79–11,21</li> <li>Odpowiedź na leczenie (↓ wyniku ≥50% w HAM-D 17) po 6/12 tygodniach: 29,7%/25%</li> <li>↓ wyniku ogólnego i wszystkich podskal (sen nocny, sen nocny w ostatnim miesiącu, senność w ciągu dnia) SCOPA-S po 6/12/24 tygodniach</li> <li>↑ wyniku PDSS po 6/12/24 tygodniach</li> <li>↓ wyniku UPDRS i S-E ADL po 12/24 tygodniach</li> </ul>	
<p><b>ADR</b> (<i>adverse drug reaction</i>) – działanie niepożądane związane ze stosowanym lekiem; <b>AE</b> (<i>adverse event</i>) – zdarzenie niepożądane; <b>AGO</b> – agomelatyna; <b>ALT</b> – aminotransferaza alaninowa; <b>AMI</b> – amitryptylina; <b>ASP</b> – aminotransferaza asparaginianowa; <b>BUP</b> – bupropion; <b>CIT</b> – citalopram; <b>DUL</b> – duloksetyna; <b>DVEN</b> – deswenlafaksyna; <b>ESC</b> – escitalopram; <b>FLU</b> – fluoksetyna; <b>FLUV</b> – fluwoksamina; <b>KLOM</b> – klomipramina; <b>LMIL</b> – lewomilnacipran; <b>LPD</b> – leki przeciwdepresyjne; <b>MA</b> – metaanaliza; <b>MAOIs</b> (<i>monoamine oxidase inhibitors</i>) – leki z grupy inhibitorów monoaminoooksydazy; <b>MDD</b> (<i>major depressive disorder</i>) – zaburzenie depresyjne nawracające; <b>MIL</b> – milnacipran; <b>MIR</b> – mirtazapina; <b>NEF</b> – nefazodon; <b>OL</b> (<i>open label</i>) – badanie z niezaslepioną próbą kontrolną; <b>PAR</b> – paroksetyna; <b>PS</b> – przegląd systematyczny; <b>RCT</b> (<i>randomised controlled trial</i>) – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; <b>REB</b> – reboksetyna; <b>SER</b> – sertralina; <b>SNRIs</b> (<i>serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i>) – leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; <b>SSRIs</b> (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>) – leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny; <b>TLPD</b> – trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne; <b>TRA</b> – trazodon; <b>VEN</b> – wenlafaksyna; <b>VIL</b> – wilazodon; <b>VOR</b> – wortioksetyna.</p> <p>Narzędzia:  <b>ADL</b> – Activities of Daily Living (Skala Oceny Podstawowych Czynności Życia Codziennego); <b>CGI</b> – Clinical Global Impression Scale (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego); <b>CGI-I</b> – Clinical Global Impression Scale – Improvement (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Poprawa); <b>CGI-S</b> – Clinical Global Impression Scale – Severity of illness (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Ciężkość obecnych objawów); <b>DFFS</b> – Depression and Family Functioning Scale (Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie); <b>EQ-5D</b> – kwestionariusz generyczny oceny jakości życia; <b>HADS</b> – Hospital Anxiety and Depression Scale (Szpitalna Skala Lęku i Depresji); <b>HADS-D</b> – Hospital Anxiety Depression Scale – depression subscore (Szpitalna Skala Lęku i Depresji – Podskala Depresji); <b>HAM-A</b> – Hamilton Anxiety Scale (Skala Oceny Lęku Hamiltona); <b>HAM-D</b> – Hamilton Depression Rating Scale (Skala Depresji Hamiltona); <b>HAM-D 17</b> – Hamilton Depression Rating Scale (Skala Depresji Hamiltona, krótsza wersja); <b>HAM-D 21</b> – Hamilton Depression Rating Scale (Skala Depresji Hamiltona, dłuższa wersja); <b>LSEQ</b> – Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (Kwestionariusz Oceny Snu Leeds); <b>MADRS</b> – Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (Skala Oceny Depresji Montgomery’ego–Åsberg); <b>PDSS</b> – Parkinson Disease Sleep Scale (skala oceny snu u pacjentów z chorobą Parkinsona); <b>QIDS-SR-16-GI</b> – Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16-item Self-Report – General Interest (inwentarz do pomiaru objawów depresji – ogólne zainteresowanie); <b>SCI-R</b> – Self-Care Inventory (Inwentarz Samoopieki w Cukrzycy); <b>SCOPA-S</b> – Scale for Outcomes in Parkinson’s Disease – Sleep Questionnaire (skala badająca stan kliniczny w chorobie Parkinsona – podskala snu); <b>SDS</b> – Sheehan Disability Scale (Skala Niepełnosprawności Sheehana); <b>S-E ADL</b> – Schwab and England ADL Scale (skala samodzielności Schwaba i Englanda); <b>SF-36</b> – Short Form 36 quality-of-life questionnaire (kwestionariusz SF-36 do oceny jakości życia); <b>UPDRS</b> – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Ujednoliconą Skala Oceny Choroby Parkinsona); <b>WLQ</b> – Work Limitations Questionnaire (kwestionariusz dotyczący ograniczeń w pracy).</p>			
Wszystkie wyniki zamieszczone w tabeli są istotne statystycznie – z wyjątkiem tych, przy których zaznaczono brak istotności statystycznej.			

Tab. 2. Prace porównujące skuteczność i tolerancję agomelatyny ze skutecznością i tolerancją innych LPD oraz placebo w leczeniu pacjentów z depresją (cd.)

w Rodzinie – Depression and Family Functioning Scale, DFFS) i poprawy jakości życia (mierzonej kwestionariuszem SF-36 – Short Form 36 quality-of-life questionnaire albo EQ-5D – kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia). Badania potwierdzają też skuteczność agomelatyny w szczególnych podgrupach chorych na depresję ze współistniejącymi chorobami somatycznymi – z diagnozą cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek, choroby Parkinsona, chorób układu krążenia – oraz u osób starszych.

Przedmiotem badań była również skuteczność przeciwdepresyjna agomelatyny u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszego rzutu w postaci monoterapii z zastosowaniem SSRIs lub SNRIs. Montgomery i wsp. (2014) porównali agomelatynę i wortioksetynę jako terapię drugiego rzutu, analizując wspólnie dane chorych przyjmujących SSRIs bądź SNRIs, natomiast Papakostas i wsp. (2018) włączyli do badania także chorych, którzy otrzymali już więcej niż jeden kurs leczenia, i przedstawili wyniki osobno dla osób wcześniej przyjmujących SSRIs bądź SNRIs. Obydwie prace wykazały istotną statystycznie wyższość wortioksetyny nad agomelatyną w redukcji punktacji w skali MADRS, osiągnięciu odpowiedzi na leczenie i remisji.

### Anhedonia w depresji

Anhedonia, czyli obniżona lub zaburzona zdolność do odczuwania przyjemności, wynikająca prawdopodobnie

z nieprawidłowości (zmniejszonej aktywności) w funkcjonowaniu układu nagrody (kora przedczołowa, pole brzuszne nakrywki), stanowi osiowy objaw epizodu depresyjnego (Siwek, 2017). Wyniki licznych badań wskazują, że obecność objawów anhedonii wiąże się z ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie lub braku remisji oraz jest predyktorem nasilenia objawów depresyjnych. Między innymi Vinckier i wsp. (2017) wykazali, że zmniejszenie objawów anhedonii w grupie pacjentów ambulatoryjnych otrzymujących agomelatynę było predyktorem poprawy w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Z kolei w badaniach Gorwooda i wsp. (2015) poprawa w obszarze odczuwania radości w 2. tygodniu leczenia agomelatyną była silniejszym predyktorem odpowiedzi na leczenie niż redukcja nasilenia smutku. W badaniu przeprowadzonym w ramach projektu Treatment of Resistant Depression in Adolescents 334 nastoletnich pacjentów z rozpoznaniem depresji opornej na leczenie SSRIs przydzielono losowo do zmiany leczenia przeciwdepresyjnego, połączonego lub niepołączonego z terapią poznawczo-behawioralną. Analizy statystyczne wykazały, że anhedonia to jedyny psychopatologiczny wymiar depresji istotnie wpływający na wyniki leczenia (McMakin *et al.*, 2012). Mimo stwierdzonego znaczenia anhedonii dla skutecznego leczenia depresji badań oceniających skuteczność LPD w tym zakresie jest niewiele (Siwek, 2017).

Opisywany w kontekście leczenia agomelatyną wzrost poziomu DA i NA w korze przedczołowej wydaje się prowadzić do

normalizacji aktywności w obrębie układu nagrody i złagodzenia objawów anhedonii. Wyniki zarówno jednego RCT, jak i sześciu badań obserwacyjnych wskazują, że agomelatyna znajduje zastosowanie w zmniejszaniu objawów anhedonii depresyjnej. Gargoloff i wsp. (2016) w dużym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym z udziałem 257 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu epizodu dużej depresji oceniali wpływ agomelatyny podawanej w dawce 25–50 mg/dobę na objawy anhedonii. Do analiz włączono 143 osoby. Po 8 tygodniach obserwowano istotną poprawę w zakresie objawów anhedonii, mierzoną za pomocą skali SHAPS (Snaith–Hamilton Pleasure Scale – Skali Przyjemności Snaitha i Hamiltona) ( $p < 0,05$ ), a u 49,6% pacjentów stwierdzono remisję (Gargoloff *et al.*, 2016).

Di Giannantonio (2017) przedstawił analizę wyników ośmiu wieloośrodkowych badań obserwacyjnych weryfikujących skuteczność agomelatyny w leczeniu 1942 pacjentów z diagnozą epizodu dużej depresji: 6–12-tygodniowe stosowanie leku w dawce 25–50 mg/dobę wiązało się m.in. z istotną redukcją objawów depresji w skali MADRS i anhedonii w skali SHAPS. Cao i wsp. (2019) dokonali przeglądu systematycznego 17 badań oceniających skuteczność LPD (amityfady, agomelatyny, bupropionu, escitalopramu, fluoksetyny, klomipraminy, lewomilnacpranu, moklobemidu, sertraliny, wenlafaksyny), leków o działaniu glutaminergicznym, psychostymulantów i środków psychomimetycznych w leczeniu anhedonii w okresie obserwacji 8–14 tygodni. Agomelatyna w dawce 25–50 mg/dobę wykazywała działanie antyanhedoniczne, statystycznie istotnie obniżając wynik w skali SHAPS (Cao *et al.*, 2019). Wśród prac analizowanych przez Cao i wsp. (2019) znalazło się badanie 60 pacjentów w epizodzie dużej depresji, wykazujące, że agomelatyna skuteczniej niż wenlafaksyna redukowała objawy anhedonii. Obniżenie wyniku w skali SHAPS było istotne statystycznie dla obydwu leków, większe w grupie otrzymującej agomelatynę (Martinotti *et al.*, 2012). Odrębnym zagadnieniem jest anhedonia polekowa, raportowana u około 50% badanych otrzymujących SSRI lub SNRI (33–75%) (Bolling i Kohlenberg, 2004; Goodwin *et al.*, 2017; Read *et al.*, 2014). Prawdopodobnie dużą rolę w jej powstawaniu odgrywa nadmierna stymulacja serotonergiczna (najczęściej w związku z blokadą wychwytu zwrotnego serotoniny), skutkująca silną aktywacją postsynaptycznych receptorów 5-HT<sub>2</sub>. Ich pobudzenie prowadzi pośrednio do osłabienia transmisji dopaminergicznej i noradrenergicznej w korze przedczołowej, dając objawy przypominające anhedonię. Można zatem wnioskować, że leki blokujące receptory 5-HT<sub>2</sub> (agomelatyna, trazodon, kwetiapina) czy bezpośrednio zwiększające poziom DA/NA (bupropion, moklobemid, reboksetyna) mogą odwracać/hamować objawy polekowego stępienia emocjonalnego. Wydaje się, iż agomelatyna ze względu na unikalny mechanizm działania może znaleźć zastosowanie w omawianym tu wskazaniu (Siwek, 2017). Corruble i wsp. (2013) w podwójnie zaślepionym wieloośrodkowym badaniu klinicznym obserwowali przewagę agomelatyny

w dawce 25–50 mg/dobę nad escitalopramem w dawce 10–20 mg/dobę w zakresie emocjonalnej odpowiedzi na leczenie – mierzonej za pomocą Oksfordzkiego Kwestionariusza Emocjonalnych Działań Niepożądanych LPD (Oxford Questionnaire on the Emotional Side-effects of Antidepressants, OQESA). Jedynie 28% pacjentów leczonych agomelatyną, w porównaniu z 60% osób otrzymujących escitalopram, raportowało spływanie afektu (poczucie, że emocje są mniej intensywne). Agomelatyna równie skutecznie jak escitalopram redukowała objawy depresyjne (Corruble *et al.*, 2013).

## Zaburzenia snu w depresji

Badania przeprowadzone wśród pacjentów cierpiących z powodu epizodu MDD dowodzą skuteczności agomelatyny w leczeniu nie tylko depresji, lecz także towarzyszących zaburzeń snu. Lemoine i wsp. (2007) przeprowadzili 6-tygodniowe RCT z udziałem 322 pacjentów w epizodzie MDD w celu porównania skuteczności i tolerancji terapii agomelatyną i wenlafaksyną. Obydwa leki przyniosły istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów depresyjnych, jednak zażywanie agomelatyny powodowało większą poprawę jakości snu, mierzonej za pomocą LSEQ. Efekt był istotny statystycznie i widoczny już w 1. tygodniu terapii (Lemoine *et al.*, 2007). Corruble i wsp. (2013) (badanie opisano powyżej) wykazali istotną statystycznie wyższość agomelatyny nad escitalopramem w osiąganiu poprawy subiektywnie ocenianej jakości snu i samopoczucia po przebudzeniu (mierzonej skalą wizualno-analogową) wśród pacjentów z nasilonymi dolegliwościami w tym obszarze. Także Quera-Salva i wsp. (2011) analizowali wpływ agomelatyny na sen pacjentów w MDD i wykazali przydatność badanego leku w korygowaniu zaburzeń rytmu snu i czuwania. Wśród doniesień naukowych brak na razie prób oceny korzyści z przyjmowania agomelatyny w pierwotnych zaburzeniach snu.

## Epizody depresyjne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

W nielicznych publikacjach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia agomelatyną w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Calabrese i wsp. (2007) przeprowadzili badanie otwarte z udziałem 21 pacjentów z diagnozą ChAD typu I (14 przyjmujących lit i 7 otrzymujących walproinianę), u których w epizodzie depresji włączono leczenie agomelatyną w dawce 25 mg/dobę. Ocena po 6 tygodniach terapii wskazała na redukcję punktacji w skalach HAM-D (średnio z 25,2 do 8,2), MADRS (średnio z 29,7 do 10) i CGI – podskali ciężkości objawów (średnio z 5 do 2,8). Z kolei remisję, zdefiniowaną jako wynik HAM-D ≤6, osiągnęło 40% chorych. Odpowiedź na leczenie (co najmniej 50-procentowe obniżenie wyniku skali HAM-D) wykazało po tygodniu badania 47,6% uczestników, po 2 – 57,1%, po 4 – 75%, a po 8 – 85%. Przynajmniej 50-procentowa



redukcja punktacji w skali MADRS po 6 tygodniach terapii cechowała 74% chorych. Pacjentów obserwowano do 52 tygodni. Odnotowano 3 przypadki hipomanii, wszystkie dotyczyły osób chorujących od przynajmniej 20 lat, które przeżyły już dwa lub więcej epizodów manii (Calabrese *et al.*, 2007). Z krytyką spotkał się sposób przedstawienia wyników badania, uznany za nieprecyzyjny oraz zawyżający skuteczność i potencjalne korzyści z leczenia agomelatyną. Zasugerowano też możliwy błąd niedoszacowania liczby pacjentów doświadczających objawów hipomanii (Eppel, 2008). Do powyższych wyników należy podejść z ostrożnością ze względu na małą grupę badanych.

Kolejne badanie, z niezaślepioną próbą kontrolną, objęło 28 chorych z diagnozą ChAD typu II. Pacjentom z rozpoznaniem epizodu depresyjnego podawano leki normotymiczne (LN) (11 – lit, 17 – kwas walproinowy) oraz agomelatynę. Przeprowadzono analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat analysis*, ITT). Odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako redukcja punktacji w skali HAM-D  $\geq 50\%$ , osiągnęło po 2 tygodniach obserwacji 25% pacjentów, po 6 – 64%, a po 36 – 86%. Ponadto po 6 tygodniach odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości snu (mierzoną Kwestionariuszem Jakości Snu Pittsburgh – Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Hipomanię rozpoznano u 4 osób po 6 tygodniach obserwacji (47. dzień, 33. tydzień i 18 dni po zakończeniu badania) oraz u kolejnych 2 po 36 tygodniach (Fornaro *et al.*, 2013).

Yatham i wsp. (2016) przeprowadzili wieloośrodkowe RCT wśród chorych z ChAD typu I. Porównano skuteczność agomelatyny i placebo jako uzupełnienia terapii LN. Badanie objęło 344 pacjentów przyjmujących lit albo walproinianę, 172 otrzymywało agomelatynę, a 172 – placebo. Nie wykazano różnic między grupami w poziomie redukcji punktacji w skali MADRS, odsetku odpowiedzi na leczenie (określonej jako co najmniej 50-procentowa redukcja punktacji w skali MADRS) czy remisji (jako kryterium przyjęto wynik MADRS  $\leq 12$ ). Ze względu na występowanie w niektórych ośrodkach 100-procentowej odpowiedzi na terapię placebo dokonano analizy *post-hoc*, wyłączając owe placówki z obliczeń. Dane z pozostałych jednostek badawczych wykazały istotną statystycznie przewagę agomelatyny nad placebo w zakresie redukcji punktacji w skali MADRS, osiągania odpowiedzi na leczenie i remisji po 8 tygodniach obserwacji (Yatham *et al.*, 2016). Odsetki pacjentów, u których obserwowano hipomanię, wyniosły 4,1% dla agomelatyny vs 3,5% dla placebo po 8 tygodniach i 7,6% vs 4,1% po 52 tygodniach terapii – różnice te nie były istotne statystycznie.

We wszystkich powyższych badaniach agomelatynę cechowała dobra tolerancja leczenia, nieodbiegająca od placebo. Wyniki przytoczonych prac sugerują, że agomelatyna może być z korzyścią stosowana w leczeniu adiuwantowym epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD (leczonych LN), jednak dane są skąpe, więc skuteczność i bezpieczeństwo leku wymagają weryfikacji w dalszych badaniach.

## Zaburzenia lękowe

Wyniki badań nad możliwością zastosowania agomelatyny w leczeniu zaburzeń lękowych są obiecujące (Buoli *et al.*, 2014). Przesłanki teoretyczne wskazują, że blokada receptorów 5-HT<sub>2</sub> wiąże się z aktywnością przeciwłękową, opisywaną w odniesieniu do trazodonu czy kwetiapiny (Siwek, 2017).

Levitan i wsp. (2015) dokonali przeglądu badań nad zastosowaniem agomelatyny w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego (*generalised anxiety disorder*, GAD). Do analiz włączyli dwa krótkoterminowe RCT porównujące skuteczność agomelatyny z placebo (Stein *et al.*, 2012, 2008) i jedno otwarte RCT, w którym komparatorem był escitalopram (Stein *et al.*, 2014). W pierwszym, 12-tygodniowym badaniu, przeprowadzonym na grupie 121 pacjentów z rozpoznaniem GAD, wykazano, że chorzy otrzymujący agomelatynę w dawce 25 lub 50 mg/dobę osiągnęli istotnie większą redukcję objawów lękowych (mierzonych HAM-A) w porównaniu z grupą placebo. Agomelatyna miała przewagę nad placebo po 6 tygodniach oraz między 2. a 12. tygodniem leczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie międzygrupowej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych (Stein *et al.*, 2008).

W drugim wieloośrodkowym badaniu klinicznym (Stein *et al.*, 2012), podzielonym na trzy fazy, oceniano długoterminową skuteczność i profil bezpieczeństwa agomelatyny w dawce 25–50 mg/dobę w prewencji nawrotu objawów lękowych u pacjentów niedepresyjnych. W I fazie badania chorzy otrzymywali przez 16 tygodni agomelatynę w dawce 25–50 mg/dobę ( $N = 477$ ). Uczestnicy wykazujący odpowiedź na leczenie zostali zakwalifikowani do kolejnego etapu badania – 26-tygodniowego RCT, oceniającego utrzymanie poprawy objawowej. Po 26 tygodniach pacjentów losowo przydzielano do jednej z dwóch grup, otrzymujących agomelatynę lub placebo, w celu oceny potencjalnych objawów odstawiennych. Podczas I fazy badania obserwowano istotną redukcję w zakresie HAM-A w wyniku leczenia agomelatyną. W fazie II u 114 osób otrzymujących agomelatynę stwierdzono niższe ryzyko nawrotu po 6 miesiącach niż w grupie przyjmującej placebo (różnica znamionna statystycznie). Ocena tolerancji leku wykazała, że pacjenci zażywający agomelatynę częściej doświadczali działań niepożądanych niż grupa placebo (40,7% vs 27,2%;  $p < 0,05$ ). Nie obserwowano objawów odstawiennych u chorych, u których agomelatynę zastąpiono placebo w III fazie badań.

W kolejnym otwartym RCT porównywano skuteczność agomelatyny w dawce 25–50 mg/dobę względem placebo lub escitalopramu w dawce 10–20 mg/dobę w okresie 12 tygodni w grupie pacjentów z rozpoznaniem GAD. W 12. tygodniu obserwowano poprawę objawową (redukcję wyniku w skali HAM-A) we wszystkich grupach, przy czym znamienność statystyczną wykazano dla grup przyjmujących agomelatynę oraz escitalopram. W podgrupie osób doświadczających nasilonych objawów lękowych remisję osiągnęło

37,5% pacjentów otrzymujących agomelatynę (istotna statystycznie różnica względem placebo), 18,9% przyjmujących escitalopram i 20,3% z grupy placebo (Stein *et al.*, 2014).

Inne wielośrodkowe (35 centrów badawczych w Finlandii, Rosji, Polsce, Słowacji i na Ukrainie) podwójnie zaślepienie RCT, trwające 12 tygodni, miało na celu określenie optymalnej skutecznej dawki agomelatyny w leczeniu GAD. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z trzech grup: przyjmującej agomelatynę w dawce 10 mg/dobę, 25 mg/dobę albo placebo. Wykazano, że osoby otrzymujące lek, niezależnie od dawki, osiągały istotną poprawę objawową w skali HAM-A (dla dawki 25 mg  $p < 0,0001$ ). Remisję obserwowano u 25,4% chorych leczonych agomelatyną w dawce 10 mg/dobę, 39,9% pacjentów przyjmujących lek w wyższej dawce oraz 12,9% osób z grupy placebo. Różnice między grupami agomelatyny a grupą placebo były znamienne statystycznie. Przynajmniej jednego uciążliwego niepożądanego skutku leczenia doświadczyło 29,8% i 35,4% pacjentów otrzymujących agomelatynę w dawkach odpowiednio 10 i 25 mg/dobę oraz 25,7% uczestników z grupy placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie 12-tygodniowej terapii agomelatyną były bóle głowy, zapalenia nosa i gardła oraz bóle pleców (Stein *et al.*, 2017).

W 6-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z aktywnym komparatorem – sertralina – wykazano przewagę agomelatyny (25–50 mg/dobę) nad sertralina (50–100 mg/dobę) w redukcji objawów lękowych mierzonych za pomocą HAM-A (Kasper *et al.*, 2010).

Opisywany przez Fornara (2011) 24-letni pacjent leczony z niezadowolającym rezultatem z powodu lęku panicznego 2 miesiące po włączeniu agomelatyny w dawce 25 mg/dobę przestał odczuwać lęk antycypacyjny przed kolejnym napadem paniki. W ciągu 5 miesięcy leczenia nie uskarżał się na istotne działania niepożądane.

De Berardis i wsp. (2012) opisali przypadek 22-letniej kobiety z rozpoznaniem zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), leczonej uprzednio ambulatoryjnie przez 10 tygodni fluwoksaminą (300 mg/dobę), następnie przez 8 miesięcy wenlafaksyną (225 mg/dobę) i lorazepamem (2,5 mg/dobę), a ostatecznie – klomipraminą (225 mg/dobę) przez 6 miesięcy. Pacjentka za namową lekarza prowadzącego przerwała leczenie ze względu na trudne do tolerowania działania niepożądane i brak satysfakcjonującego efektu terapeutycznego. Przed włączeniem agomelatyny w dawce 25 mg/dobę pacjentka przez 3 miesiące nie przyjmowała leków psychotropowych. Dwa tygodnie po włączeniu agomelatyny obserwowano niewielką redukcję objawów OCD w Skali Obsesji i Kompulsji Yale–Brown (Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS). W następnych tygodniach chora otrzymywała lek w dawce 50 mg/dobę. Po około 3 miesiącach raportowała brak objawów OCD i nie skarżyła się na działania niepożądane leku (De Berardis *et al.*, 2012).

Podsumowując: wyniki przedstawionych badań i płynące z nich wnioski wskazują, że agomelatyna może znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń lękowych.

## Sezonowe zaburzenie afektywne

Etiologia sezonowego zaburzenia afektywnego (*seasonal affective disorder*, SAD) nie została jeszcze poznana, jednak wskazuje się na rolę melatoniny w zaburzeniach rytmu okołodobowego jako istotną dla jego patomechanizmu (Winkler *et al.*, 2006). Dotychczas powstało tylko jedno doniesienie naukowe weryfikujące skuteczność leczenia agomelatyną wśród pacjentów z SAD. Jest to badanie naturalistyczne, które objęło 37 chorych w epizodzie depresji w przebiegu SAD otrzymujących agomelatynę w dawce 25 mg/dobę. Okres obserwacji trwał 14 tygodni. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 75,7%, a remisji – 70,3%, z kolei redukcja nasilenia depresji w skali HAM-D była widoczna już od 2. tygodnia terapii (Pjrek *et al.*, 2007). Wyniki powyższej pracy są obiecujące, ale ocena przydatności agomelatyny w SAD wymaga dalszych badań, porównujących omawiany lek do placebo i aktywnych komparatorów.

## Fibromialgia

Farmakoterapia fibromialgii nie przynosi satysfakcjonujących rezultatów: większość pacjentów nie uzyskuje poprawy po jednej interwencji, a znane sposoby leczenia prowadzą do złagodzenia objawów bólowych u średnio 10–25% większej części chorych niż placebo. Skłania to do poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych. Dostępne są dane wskazujące na korzystny wpływ pregabaliny i LPD (także w połączeniu z melatoniną) na objawy fibromialgii. Dotyczy to zwłaszcza duloksetyny i milnacipranu, w mniejszym stopniu wenlafaksyny (Siwek, 2019; Thorpe *et al.*, 2018). Calandre i wsp. (2014) przeprowadzili otwarte badanie bez próby kontrolnej na 23 uczestnikach z fibromialgią i depresją, którym przez 12 tygodni podawano agomelatynę (25 lub 50 mg/dobę). Chociaż agomelatyna powodowała statystycznie istotną poprawę w zakresie łagodzenia objawów depresyjnych, fibromialgii i bólu, obserwowane efekty były małe i nie wiązały się z poprawą snu (Calandre *et al.*, 2014). Do innego badania, niezaślepionego, bez próby kontrolnej, włączono 15 pacjentów (12 ukończyło 12-tygodniowy okres obserwacji). Wykazano istotną statystycznie poprawę dolegliwości depresyjnych, lękowych i bólowych, umiarkowaną – bezsenności, niewielką – funkcjonowania i jakości życia, ale nie dowiedziono istotnego statystycznie wpływu na funkcje wykonawcze i językowe (Bruno *et al.*, 2013). By oszacować korzyści z leczenia agomelatyną wśród pacjentów z diagnozą fibromialgii, potrzebne jest poszerzenie wiedzy.

## Migrena

Migrena należy do pierwotnych bólów głowy. Objawy charakteryzują się cyklicznością (bóle poranne, związane z menstruacją), a co więcej, część pacjentów doświadcza ataków tylko o wybranej porze dnia. Niezadowolające efekty farmakoterapii migreny skłaniają do poszukiwania skuteczniejszych strategii leczniczych. Pojawiają się doniesienia

(na razie są to prace kazuistyczne) o potencjalnej efektywności agomelatyny w leczeniu migrenowych bólów głowy. Guglielmo i wsp. (2013) opisali 2 przypadki pacjentek z rozpoznaniem migreny, u jednej z chorych występował też epizod depresji. Inna publikacja (Plasencia-García *et al.*, 2015) informuje o serii 6 przypadków kobiet z epizodem depresji i migreną. Zastosowanie agomelatyny we wszystkich opisywanych przypadkach skutkowało zarówno remisją depresji, jak i zmniejszeniem częstości oraz nasilenia bólów głowy. Powyższe prace wskazują na możliwość udziału melatoniny w patomechanizmie migreny i użyteczność agomelatyny w leczeniu, jednak przypuszczenia te wymagają weryfikacji w badaniach klinicznych.

## TOLERANCJA LECZENIA AGOMELATYNĄ

Stosowanie agomelatyny wiąże się najczęściej z działaniami niepożądanymi (*adverse drug reaction*, ADR) o lekkim i umiarkowanym nasileniu oraz przemijającym charakterze, które rzadko prowadzą do przerwania terapii. Artykuł podsumowujący dane z czterech otwartych, niezaślepionych badań bez próby kontrolnej wskazuje, że agomelatyna po 12, 12–24, 24–52 tygodniach przyjmowania wywoływała ADR u odpowiednio 5,32%, 0,48% i 0,99% pacjentów. Najczęściej były to bóle głowy, nudności, zawroty głowy, niepokój (Laux *et al.*, 2017).

W badaniu na grupie 493 chorych porównano skuteczność i tolerancję agomelatyny i wortioksetyny jako drugiego rzutu leczenia przeciwdepresyjnego po niepowodzeniu terapii SSRI lub SNRI. Stwierdzono częstość występowania przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (*adverse event*, AE) na poziomie odpowiednio 52,5% i 54,2% (brak statystycznie różnicy). Odsetek pacjentów doświadczających nudności wyniósł 9,1% dla agomelatyny vs 16,2% dla wortioksetyny, bólów głowy – 13,2% vs 10,3%, zawrotów głowy – 11,6% vs 7,1%, senności – 7,9% vs 4%, zaburzeń funkcji seksualnych – 0% vs 0,4%; nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między lekami, jeśli chodzi o odsetek osób zgłaszających poszczególne AE (Montgomery *et al.*, 2014).

Dostępne są wyniki licznych badań weryfikujących tolerancję agomelatyny względem placebo i aktywnych komparatorów (tab. 1). W przeglądzie systematycznym (Taylor *et al.*, 2014) i metaanalizie 57 RCT (Llorca *et al.*, 2014) wyselekcjonowano dane pacjentów w okresie 6–12 tygodni i 2 miesięcy leczenia, po czym określono m.in. procent uczestników przerywających terapię z powodu AE bądź ADR. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z uwagi na ADR wśród przyjmujących agomelatynę wyniosło względem placebo 0,92 (95-procentowy przedział ufności, 95% *confidence interval*, 95% CI 0,78–1,08), a względem innych LPD – 0,90 (95% CI 0,76–1,07); żaden z tych wyników nie wykazał statystycznie różnicy między grupami (Taylor *et al.*, 2014). Dodatkowo terapia wortioksetyną wiązała się z wyższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu AE niż terapia agomelatyną – iloraz szans (*odds ratio*, OR) 1,77 ( $p < 0,05$ ).

Praca przeglądowa weryfikująca skuteczność i tolerancję paroksetyny i innych LPD wykazała, iż u pacjentów przyjmujących paroksetynę występowało istotnie statystycznie większe ryzyko AE (OR 1,6, 95% CI 0,99–2,59) niż u leczonych agomelatyną (Purgato *et al.*, 2014). Huang i wsp. (2014) w swojej metaanalizie porównali tolerancję agomelatyny z SSRI i SNRI. Przyjmowanie agomelatyny wiązało się z mniejszą częstością ADR (ryzyko względne – *relative risk*, RR 0,38, 95% CI 0,25–0,57), a ich wystąpienie rzadziej prowadziło do przerwania uczestnictwa w badaniu (Huang *et al.*, 2014). Metaanaliza Cipriani i wsp. (2018), uwzględniająca dane z 522 RCT, wskazała na wyższą tolerancję agomelatyny w porównaniu z placebo. Agomelatynę cechowało niższe ryzyko przerwania terapii: niezależnie od przyczyny (OR 0,84, 95% CI 0,72–0,97) i z powodu AE (OR 1,21, 95% CI 0,94–1,56). Wszystkie inne LPD, z wyjątkiem fluoksetyny, charakteryzowały się statystycznie większym niż placebo ryzykiem przerwania leczenia ze względu na AE (Cipriani *et al.*, 2018). Pae i wsp. (2015) opisali lepszą tolerancję wortioksetyny niż agomelatyny, SSRI i SNRI, mierzoną odsetkiem pacjentów przerywających leczenie z powodu AE w odniesieniu do komparatorów jako grupy (OR 0,728, 95% CI 0,554–0,957). W innym badaniu agomelatynę (25–50 mg/dobę) i wortioksetynę (10–15–20 mg/dobę) porównano pod kątem ryzyka dyskontynuacji leczenia bez określenia przyczyny oraz z powodu AE. Nie znaleziono statystycznie istotnej różnicy tolerancji między dwoma lekami (Kennedy *et al.*, 2018a).

W świetle powyższych danych można stwierdzić, że w zestawieniu z innymi LPD agomelatynę cechuje co najmniej porównywalny, a w wielu przypadkach – wyższy stopień tolerancji. Profil AE agomelatyny odbiega od profili typowych dla pozostałych LPD, w związku z czym omawiany lek może stanowić alternatywę dla chorych, którzy nie tolerują AE związanych z terapią SSRI lub SNRI. Stosowanie agomelatyny wiąże się z bardzo niskim ryzykiem ADR, których najbardziej chcieliby uniknąć pacjenci: wzrostu masy ciała, anhedonii polekowej, zaburzeń snu, nadmiernej sedacji i zaburzeń funkcji seksualnych, co budzi nadzieję na osiągnięcie dobrej adherencji wśród chorych, a w efekcie – na poprawę skuteczności leczenia (TAILOR QI Program).

## AGOMELATYNA A HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Jeszcze przed wprowadzeniem agomelatyny na rynek europejski badania kliniczne we wczesnej fazie wskazywały na częste występowanie zaburzeń funkcji wątroby u osób leczonych. Wobec opisanych przypadków rzadkich, ale ciężkich ADR związanych z uszkodzeniem wątroby wdrożono zasady monitorowania parametrów wątrobowych i ograniczenia użycia leku w wybranych grupach pacjentów (Freiesleben i Furczyk, 2015). Stosowanie agomelatyny jest przeciwwskazane u osób z rozpoznaniem niewydolności wątroby lub aktywnością aminotransferaz co najmniej

trzykrotnie przekraczającą normy stężenia w surowicy krwi. Wskazana jest kontrola czynności wątroby w 3., 6., 12. i 24. tygodniu terapii agomelatyną, ewentualnie także później, w zależności od sytuacji klinicznej. Funkcję wątroby należy monitorować według powyższego schematu również w razie zwiększenia dawki leku. Po odnotowaniu poziomu aminotransferaz co najmniej trzykrotnie przekraczającego normę lub wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby (ciemne zabarwienie moczu, odbarwienie stolca, żółtolenie białek i powłok ciała, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, męczliwość) trzeba przerwać terapię agomelatyną (European Medicines Agency, 2012).

Równoległe z implementacją wskazówek mających na celu zapewnienie bezpieczeństwa leczenia prowadzono dalsze badania, aby zweryfikować ryzyko hepatotoksyczności terapii agomelatyną. W bazie danych pochodzących z systemów informatycznych opieki medycznej w Hiszpanii, Francji, Włoszech i Portugalii Montastruc i wsp. (2014), po odszukaniu 3300 przypadków hepatotoksyczności, oceniali częstość jej występowania wśród pacjentów przyjmujących poszczególne LPD. Terapia agomelatyną lub mianseryną była istotnie statystycznie związana z hepatotoksycznością. Prawdopodobieństwo (*reporting odds ratio*, ROR – miara analogiczna do ilorazu szans stosowana w badaniach, w których analizowana jest baza danych, przykładowo baza zgłaszanych ADR) hepatotoksyczności wyniosło dla agomelatyny: w Hiszpanii – 4,9 (95% CI 2,4–9,7), we Francji – 2,4 (95% CI 1,5–3,7), we Włoszech – 5,1 (95% CI 1,7–14,0), w Portugalii – 0,9 (95% CI 0,1–6,4). Umiarkowane, ale statystycznie istotne ryzyko wykazano dla sertraliny, citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny, wenlafaksyny, duloksetyny i mirtazapiny (Montastruc *et al.*, 2014).

Z kolei Friedrich i wsp. (2016) przeprowadzili analizę 184 234 historii choroby pacjentów leczonych w 80 szpitalach psychiatrycznych w Austrii, Niemczech i Szwajcarii w latach 1993–2011. Odnotowali, że największe ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby było związane ze stosowaniem mianseryny – 0,36%, agomelatyny – 0,33% i klomipraminy – 0,23%. Zaburzenie funkcji wątroby najczęściej wiązało się z nudnościami, męczliwością, utratą apetytu i bólem brzucha (Friedrich *et al.*, 2016).

W przeglądzie systematycznym 23 artykułów i niepublikowanych badań opisano ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby spowodowanego zażywaniem agomelatyny (Freiesleben i Furczyk, 2015). Dane z europejskich badań klinicznych II i III fazy, obejmujących 4068 pacjentów leczonych agomelatyną (brak informacji o liczbie chorych przyjmujących placebo) wskazują, że klinicznie istotny wzrost stężenia transaminaz w surowicy krwi pacjentów (więcej niż trzykrotność normy) dotyczył 1,04% stosujących agomelatynę w dawce 25 mg/dobę, 1,39% – w dawce 50 mg/dobę i 0,72% otrzymujących placebo. Zmiany te wystąpiły w pierwszych 6 miesiącach leczenia, większość ustąpiła po kilku tygodniach, niektóre dopiero po odstawieniu leku. Opisano także

przypadki ciężkich zaburzeń funkcji wątroby (np. cytologiczne zapalenie wątroby), które występowały rzadko (1 na 1000–10 000 leczonych), oraz przypadek chorego, u którego nie doszło do normalizacji funkcji wątroby po przerwaniu leczenia (okres obserwacji 2,5 roku).

Z badań prowadzonych we wczesnym okresie leczenia (8 tygodni) pochodzą informacje o istotnie podniesionych poziomach transaminaz wśród przyjmujących agomelatynę w dawce 50 mg/dobę, 25 mg/dobę i placebo – odpowiednio 4,5%, 0% i 0% (Zajacka *et al.*, 2010), 3,0%, 0,6% i 0,6% (Stahl *et al.*, 2010) (brak danych o istotnej statystycznie różnicy między grupami). Natomiast autorzy badań o dłuższym okresie obserwacji, od 24 do 52 tygodni, wskazują na występowanie istotnych wzrostów stężenia enzymów wątrobowych odpowiednio u 1,25% i 2% leczonych agomelatyną. W literaturze dostępne są też prace (Calabrese *et al.*, 2007; Kasper *et al.*, 2010), które nie wykazały żadnych istotnych zmian parametrów biochemicznych funkcji wątroby u chorych przyjmujących agomelatynę. Demyttenaere i wsp. (2013) w swojej metaanalizie podają częstości istotnego wzrostu poziomu transaminaz u osób leczonych agomelatyną w dawce 25 mg/dobę – 1,75%, w dawce 50 mg/dobę – 2,61% i otrzymujących aktywny komparator – 0,34% (brak danych o istotnej statystycznie różnicy między grupami).

Gahr i wsp. (2016) w celu poznania ryzyka hepatotoksyczności jako następstwa terapii LPD przeprowadzili analizę bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierającej informacje o działaniach niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem. Okazało się, iż z największym ryzykiem dysfunkcji wątroby wiąże się leczenie amineptyną (lek wycofano z powodu wysokiego ryzyka hepatotoksyczności) – ROR 38,4 (95% CI 33,8–43,6), agomelatyną – ROR 6,4 (95% CI 5,7–7,2), tianeptyną – ROR 4,4 (95% CI 3,6–5,3), mianseryną – ROR 3,6 (95% CI 3,3–3,4) i nefazodone – ROR 3,2 (95% CI 3,0–3,5). Dotyczyło to polekowych zaburzeń funkcji wątroby jako grupy oraz węższego zakresu ciężkich uszkodzeń wątroby, nie wyszczególniono jednak konkretnych rozpoznań (Gahr *et al.*, 2016, 2015).

Perlemuter i wsp. (2016) przeanalizowali dane 7605 osób zażywających agomelatynę i 1629 otrzymujących placebo, zsumowane z 49 badań klinicznych II i III fazy. Co najmniej trzykrotnie przekraczające normę wartości transaminaz odnotowano u 1,3% przyjmujących agomelatynę w dawce 25 mg/dobę, 2,5% – 50 mg/dobę i 0,5% – placebo (dla porównań agomelatyna 25 vs 50 mg/dobę i grupa utrzymująca lek vs placebo  $p < 0,001$ ). U 64% tych pacjentów do zaburzenia funkcji wątroby doszło przed 12. tygodniem terapii. U chorych, którzy przegrali leczenie agomelatyną, średni czas do osiągnięcia normalizacji poziomu aminotransferaz wyniósł 14 dni. Z kolei u 36,1% pacjentów nastąpiła normalizacja poziomu enzymów wątrobowych mimo kontynuacji leczenia, co sugeruje istnienie mechanizmu adaptacji. Nie odnotowano przypadków ostrego uszkodzenia wątroby (*acute liver injury*, ALI) ani zgonów. Ponadto chorych z odnotowanym przy włączeniu do badania podwyższonym stężeniem transaminaz, stłuszczeniem wątroby, otyłością cechowało także samo

prawdopodobieństwo dalszego wzrostu poziomu aminotransferaz – niezależnie od przyjmowania agomelatyny lub placebo (Perlemuter *et al.*, 2016). Wyniki prac Demyttenaer'a i wsp. (2013) oraz Perlemutera i wsp. (2016) wskazują na zależność częstości występowania działań niepożądanych związanych z funkcją wątroby od dawki agomelatyny.

Billioti de Gage i wsp. (2018) analizowali dane 4 966 825 pacjentów, pochodzące z francuskiej bazy danych ubezpieczeń zdrowotnych (lata 2010–2015). Celem pracy było porównanie ryzyka hepatotoksyczności związanej z zażywaniem SSRIs i innych LPD. Zarejestrowano 382 poważne uszkodzenia wątroby. Po standaryzacji danych względem wieku i płci ustalono współczynniki częstości wystąpienia ciężkich zaburzeń funkcji wątroby wśród 100 000 osób w ciągu roku, które wyniosły dla poszczególnych leków i ich grup: SSRIs – 19,2, wenlafaksyna – 22,2, duloksetyna – 12,6, mianseryna – 21,5, mirtazapina – 32,8, tianeptyna – 31,6, agomelatyna – 24,6. Ryzyko względne ciężkiego uszkodzenia wątroby w porównaniu z SSRIs nie było istotnie statystycznie wyższe dla żadnego z pozostałych leków. U chorych, którym przepisano agomelatynę, częstość kontroli transaminaz na początku psychofarmakoterapii okazała się wyższa (35%) niż w przypadku innych LPD (20%) (Billioti de Gage *et al.*, 2018).

Pladevall-Vila i wsp. (2019) przeprowadzili zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne, obejmujące bazy danych pacjentów z Danii, Niemiec, Hiszpanii i Szwecji, w celu porównania ryzyka hepatotoksyczności związanej z terapią agomelatyną, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, escitalopramem, mirtazapina, wenlafaksyną, duloksetyną, amitryptylina z terapią citalopramem. Zestawiono dane 74 440 chorych przyjmujących agomelatynę i 3 238 495 – inne LPD. Przyjęto definicję ostrego uszkodzenia wątroby zgodną z ICD-10 ( $\geq$  pięciokrotność normy poziomu aminotransferazy alaninowej lub  $\geq$  dwukrotność normy poziomu aminotransferazy asparaginowej, lub  $\geq$  trzykrotność normy poziomu aminotransferazy alaninowej i  $\geq$  dwukrotność normy poziomu bilirubiny, czas trwania  $<1$  rok). Punktami końcowymi były: 1) wypis pacjenta ze szpitala z rozpoznaniem ALI, 2) rozpoznanie ALI zweryfikowane po wypisie, 3) diagnozy ALI pochodzące z leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego, poparte konkretnymi kodami ICD. Ryzyko wstąpienia ALI u chorych leczonych agomelatyną w porównaniu z citalopramem wyniosło 0,48 (95% CI 0,13–1,71) w populacji ogólnej. W analizie *post-hoc*, w której uwzględniono więcej przypadków, liczba ta spadła do 0,37 (95% CI 0,19–0,74), natomiast po włączeniu do analizowanej grupy pacjentów nadużywających alkoholu lub substancji psychoaktywnych wyniosła 0,47 (95% CI 0,20–1,07). Po uwzględnieniu jedynie przypadków, w których diagnoza ALI została zweryfikowana po wypisie ze szpitala (analiza możliwa tylko w bazie danych z Danii), ryzyko ALI podczas leczenia agomelatyną w zestawieniu z citalopramem wyniosło 0,40 (95% CI 0,05–3,11). Rozpoznanie pochodzące z leczenia szpitalnego i otwartego wskazywały na ryzyko wystąpienia ALI w trakcie kuracji agomelatyną wynoszące 0,79 (95% CI 0,50–1,25) w porównaniu z komparatorem (Pladevall-Vila *et al.*, 2019).

Zebrane wyniki badań dotyczących hepatotoksyczności agomelatyny sugerują, że pomimo prawdopodobnie

większego ryzyka uszkodzenia wątroby związanego z samą substancją aktywną leczenie z zachowaniem ostrożności klinicznej i zaleceń opisanych w charakterystyce produktu leczniczego pozwala zapewnić nie mniejsze bezpieczeństwo terapii niż w przypadku innych LPD.

## AGOMELATYNA U PACJENTÓW ZE WSPÓŁWYSTĘPUJĄCYMI CHOROBYMI SOMATYCZNYMI

Terapia agomelatyną wiąże się z bardzo niskim prawdopodobieństwem wydłużenia odcinka QT i wystąpienia AE ze strony układu krążenia: zmian ciśnienia, tachykardii, bradykardii lub zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym. Stosowaniu leku u pacjentów z cukrzycą typu 2 towarzyszy niewielkie ryzyko, a liczne dane świadczą o korzystniejszym wpływie agomelatyny na zdolność do samoopieki (mierzoną Inwentarzem Samoopieki w Cukrzycy – Self-Care Inventory, SCI-R) w porównaniu z sertralina czy paroksetyną i o bardziej znaczącej redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> u przyjmujących agomelatynę (Kang *et al.*, 2015; Karaikos *et al.*, 2013). Leczenie osób z jaskrą cechuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa, gdyż agomelatyna nie ma działania antycholinergicznego, prowadzącego do wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Terapia chorych z padaczką wiąże się z bardzo niskim ryzykiem – ze względu na stabilizację rytmu okołodobowego, działanie neuroprotektoryjne i obniżanie wyrzutu glutaminianu. Stosowanie agomelatyny jest przeciwwskazane u chorych z niewydolnością wątroby, natomiast wśród pacjentów z niewydolnością nerek wiąże się z niskim ryzykiem i nie wymaga korekty dawki. Duże bezpieczeństwo cechuje terapię agomelatyną wśród osób z chorobą Parkinsona. Agomelatyny należy unikać u kobiet w ciąży, z uwagi na brak badań weryfikujących bezpieczeństwo leku w tej grupie (Bazire, 2018).

## PODSUMOWANIE

Z aktualnych danych naukowych wynika, że agomelatyna to lek skuteczny, bardzo dobrze tolerowany i bezpieczny – pod warunkiem zachowania zalecanych środków ostrożności. Liczne doniesienia potwierdzają jej przydatność w leczeniu depresji, zwłaszcza objawów anhedonii, a także współwystępujących zaburzeń snu oraz lęku. Do interesujących obszarów zastosowania agomelatyny, w których wyniki dotychczasowych badań są obiecujące, jednak wymagają dalszej weryfikacji klinicznej, należą: leczenie epizodów depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej i sezonowego zaburzenia afektywnego oraz terapia zaburzeń lękowych, migreny i fibromialgii. Odmienny od innych LPD profil działań niepożądanych zwiększa szansę na wysoką adherencję terapeutyczną, a w rezultacie osiągnięcie satysfakcjonujących wyników leczenia.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

- Abdellaoui R, Foulquie P, Texier N et al.: Detection of cases of non-compliance to drug treatment in patient forum posts: topic model approach. *J Med Internet Res* 2018; 20: e85.
- Agomelatine. Summary of product characteristics. 2013. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_en.pdf).
- Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M et al.: Agomelatine for depression in Parkinson disease: additional effect on sleep and motor dysfunction. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 719–723.
- Bayes A, Parker G: How to choose an antidepressant medication. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 280–291.
- Bazire S: Psychotropic Drug Directory 2018. The Professionals' Pocket Handbook an Aide Memoire. Lloyd-Reinhold Publications, London 2018.
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I et al.: The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 764–773, 739.
- Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T et al.: Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the French national health insurance database. *CNS Drugs* 2018; 32: 673–684.
- Bolling MY, Kohlenberg RJ: Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 380–385.
- Bruno A, Micò U, Lorusso S et al.: Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 507–511.
- Buoli M, Mauri MC, Altamura AC: Pharmacokinetic evaluation of agomelatine for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 885–892.
- Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C; Agomelatine Bipolar Study Group: Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007; 9: 628–635.
- Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM et al.: Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 67–72.
- Cao B, Zhu J, Zuckerman H et al.: Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 92: 109–117.
- Che T, Teng X, Huang Q et al.: Agomelatine versus fluoxetine in glycemic control and treating depressive and anxiety symptoms in type 2 diabetes mellitus subjects: a single-blind randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1527–1533.
- Chen JW, Xie SQ: Agomelatine versus paroxetine in treating depressive and anxiety symptoms in patients with chronic kidney disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 547–552.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–1366.
- Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C et al.; agomelatine study group: Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 2219–2234.
- De Berardis D, Serroni N, Campanella D et al.: A case of obsessive-compulsive disorder successfully treated with agomelatine monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 289–290.
- Demyttenaere K, Corruble E, Hale A et al.: A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr* 2013; 18: 163–170.
- Di Giannantonio M: Agomelatine in real-life. Efficacy, tolerability and impact on anhedonia: a pooled analysis of 8 non-interventional studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: S859.
- Eppel AB: Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2008; 10: 749–750; author reply 750–751.
- European Medicines Agency: Valdoxan – agomelatine. 2012. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/valdoxan>.
- Fornaro M: Agomelatine in the treatment of panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 286–287.
- Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D et al.: Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 243–251.
- François C, Nielsen R, Danchenko N et al.: The impact of antidepressant treatments on family functioning in adults with major depressive disorder: a post hoc comparison of vortioxetine and agomelatine. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1057–1066.
- Freiesleben SD, Furczyk K: A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015; 3: 4.
- Friedrich ME, Akimova E, Huf W et al.: Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19. DOI: 10.1093/ijnp/pyv126.
- Gahr M, Zeiss R, Lang D et al.: Drug-induced liver injury associated with antidepressive psychopharmacotherapy: an explorative assessment based on quantitative signal detection using different MedDRA terms. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 769–778.
- Gahr M, Zeiss R, Lang D et al.: Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 768–773.
- Gargoloff PD, Corral R, Herbst L et al.: Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31: 412–418.
- Girish MB, Bhuvana K, Nagesh Raju G et al.: A novel atypical antidepressant drug: agomelatine – a review. *Int J Pharm Biomed Res* 2010; 1: 113–116.
- Goodwin GM, Price J, De Bodinat C et al.: Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017; 221: 31–35.
- Gorwood P, Demyttenare K, Vaiva G et al.: An increase in joy after two weeks is more specific of later antidepressant response than a decrease in sadness. *J Affect Disord* 2015; 185: 97–103.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D et al.: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD008851.
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangé P et al.: Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3604–3619.
- Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M et al.: A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 65–67.
- Heun R, Ahokas A, Boyer P et al.; Agomelatine Study Group: The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 587–594.
- Howland RH: Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 563–576.
- Huang KL, Lu WC, Wang YY et al.: Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 663–671.
- Kang R, He Y, Yan Y et al.: Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1307–1311.
- Karaiskos D, Tzavellas E, Ilias I et al.: Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 257–260.
- Kasper S, Corruble E, Hale A et al.: 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: 12–19.

- 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.
- Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C et al.: Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 378–389.
- Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N et al.: Agomelatine Study Group: A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 553–563.
- Kennedy SH, Grouin JM, Cadour S et al.: Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2018a; 33. DOI: 10.1002/hup.2646.
- Kennedy SH, Heun R, Avedisova A et al.: Effect of agomelatine 25–50 mg on functional outcomes in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018b; 238: 122–128.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M et al.: Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695–712.
- Laux G, Barthel B, Hajak G et al.: Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice. *Adv Ther* 2017; 34: 895–914.
- Lee MS, Lee HY, Kang SG et al.: Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *J Affect Disord* 2010; 123: 216–221.
- 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: 1723–1732.
- Leviton MN, Papelbaum M, Nardi AE: Profile of agomelatine and its potential in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1149–1155.
- Llorca PM, Lançon C, Brignone M et al.: Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2589–2606.
- Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al.: Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487–491.
- McMakin DL, Olino TM, Porta G et al.: Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 404–411.
- Medvedev VE: Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1141–1151.
- Millan M, Gobert A, Lejeune F et al.: The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–964.
- Millan MJ, Marin P, Kamal M et al.: The melatonin agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 768–783.
- Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al.: Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 132–145.
- Montastruc F, Scotto S, Vaz IR et al.: Hepatotoxicity related to agomelatine and other new antidepressants: a case/noncase approach with information from the Portuguese, French, Spanish, and Italian pharmacovigilance systems. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 327–330.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH et al.: A randomized, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 470–482.
- Pae CU, Wang SM, Han C et al.: Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40: 174–186.
- Papakostas GI, Nielsen RZ, Dragheim M et al.: Efficacy and tolerability of vortioxetine versus agomelatine, categorized by previous treatment, in patients with major depressive disorder switched after an inadequate response. *J Psychiatr Res* 2018; 101: 72–79.
- Perlemuter G, Cacoub P, Valla D et al.: Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs* 2016; 30: 877–888.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A et al.: Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 575–579.
- Pladevall-Vila M, Pottgård A, Schink T et al.: Risk of acute liver injury in agomelatine and other antidepressant users in four European countries: a cohort and nested case–control study using automated health data sources. *CNS Drugs* 2019; 33: 383–395.
- Plasencia-García BO, Romero-Guillena SL, Quirós-López A et al.: Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 243–245.
- Purgato M, Papola D, Gastaldon C et al.: Paroxetine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD006531.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P et al.: Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 252–262.
- Rajaratnam SMW, Cohen DA, Rogers NL: Melatonin and melatonin analogues. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 179–193.
- Rao VP, Prabhakar T, Naveen CR et al.: Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: agomelatine. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2010; 1: 446–450.
- Read J, Cartwright C, Gibson K: Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res* 2014; 216: 67–73.
- Sawada N, Uchida H, Suzuki T et al.: Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 38.
- Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M et al.: Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22: 963–973.
- Sheehan DV, Nakagome K, Asami Y et al.: Restoring function in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2017; 215: 299–313.
- Siwek M: Anhedonia w zaburzeniach depresyjnych. *Psychiatr Psychol Klin* 2017; 17: 216–224.
- Siwek M: Dekalog leczenia depresji. Poradnik lekarza praktyka. 2<sup>nd</sup> ed., ITEM Publishing, Warszawa 2019.
- Soumier A, Banasr M, Lortet S et al.: Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2390–2403.
- 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: 616–626.
- Stein DJ, Ahokas A, Albarrañ C et al.: Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1002–1008.
- Stein DJ, Ahokas A, Jarema M et al.: Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with gener-

- alized anxiety disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 526–537.
- Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS et al.: Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 362–368.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C: Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 561–566.
- TAILOR QI Program – Target Antidepressant Initiation choice to unlock positive patient Outcomes and Response. Available from: <https://thinkgp.com.au/education/tailor-qi-program-target-antidepressant-initiation-choice-unlock-positive-patient-outcomes> [cited: 23 April 2019].
- Tardito D, Molteni R, Popoli M et al.: Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 Suppl 3: S482–S486.
- Taylor D, Sparshatt A, Varma S et al.: Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888.
- Tchekalarova J, Stoyanova T, Ilieva K et al.: Agomelatine treatment corrects symptoms of depression and anxiety by restoring the disrupted melatonin circadian rhythms of rats exposed to chronic constant light. *Pharmacol Biochem Behav* 2018; 171: 1–9.
- Thomas J, Khanam R, Vohora D: Augmentation of antidepressant effects of venlafaxine by agomelatine in mice are independent of kynurenine pathway. *Neurochem Int* 2016; 99: 103–109.
- Thorpe J, Shum B, Moore RA et al.: Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD010585.
- Udristoiu T, Dehelean P, Nuss P et al.: Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) and escitalopram (10–20 mg/day) in outpatients with Major Depressive Disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study. *J Affect Disord* 2016; 199: 6–12.
- Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S: Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry* 2017; 44: 1–8.
- Winkler D, Pjrek E, Iwaki R et al.: Treatment of seasonal affective disorder. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1039–1048.
- Wu CH, Farley JF, Gaynes BN: The association between antidepressant dosage titration and medication adherence among patients with depression. *Depress Anxiety* 2012; 29: 506–514.
- Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM et al.; Agomelatine Study Group: Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 78–86.
- Yu YM, Gao KR, Yu H et al.: Efficacy and safety of agomelatine vs paroxetine hydrochloride in Chinese Han patients with major depressive disorder: a multicentre, double-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 226–233.
- Yucel A, Yucel N, Ozkanlar S et al.: Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta Histochem* 2016; 118: 299–304.
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S et al.: Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 135–144.