
Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği

İ.Tayfun Uzbay¹

¹Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakóltesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Ankara

GİRİŐ

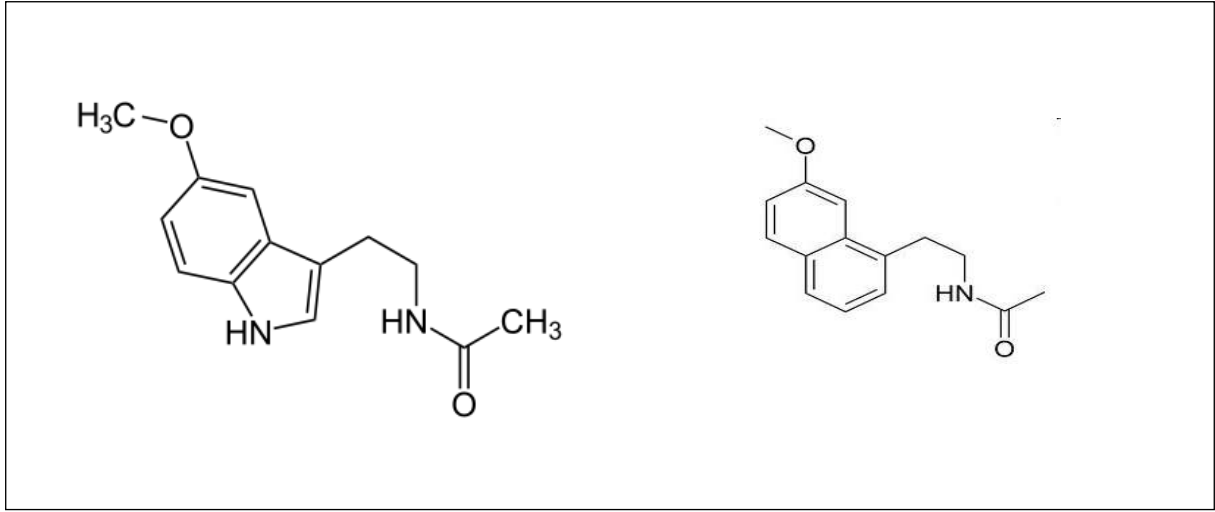
Depresyon yaşam kalitesini ve iÇ gücünü olumsuz yönde etkileyen önemli bir mental hastalıktır. Genel popölasyonda yaşam boyu görölme sıklığı %21'dir ve buna göre her yaklaşık 5 kiŐiden biri depresyon riski taşımaktadır (Kessler ve ark. 2005). Son yıllarda depresyon farmakoterapisinde önemli bazı geliŐmeler olmuş, literatüre yeni yaklaŐımlar ve ilaçlar sunulmuŐtur.

Harvard Üniversitesi'nden Dr. Jozeph Schildkraut'un 1965 yılında "depresyona beynin bazı böl-gelerinde noradrenalin aktivitesinde azalma, maniye ise aynı bölgelerde noradrenalin aktivitesinde aşırı artmanın neden olduğu" şeklinde ifade ettiği "monoamin hipotezi" (Schildkraut 1965) depresyon farmakoterapisinde bir dönüm noktası olmuştur. Diğer monoaminler olan serotonin ve dopaminin de katılımı ile monoamin hipotezinin kapsamı genişleyerek önemi giderek artmış ve bu hipotez depresyon tedavisi için pek çok ilacın keŐfedilmesinin ve tedaviye sunulmasının bilimsel temelini oluŐturmuŐtur. Farmakolojik etkileri monoamin hipotezine dayandırılan antidepresan ilaçlarla geçtiğimiz 25 yılda depresyon tedavisinde önemli bir başarı sağlandığı göz ardı edilemez. Bununla beraber mevcut farmakoterapinin bazı dirençli olgularda yetersiz kalması, ilaçların çoğunda antidepresan etki için birkaç haftalık süreye ihtiyaç olması, bazı antidepresanlarla tedavinin başlangıcında belirtilerin daha da kötüleŐebilmesi, antidepresanların büyük bir

çoğunluğunda azımsanamayacak oranda gözlenen cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkiler, yaŐlılarda ve kardiyovasküler sorunu olanlarda bazı antidepresanların kullanım güçlüğü gibi nedenler her zaman yeni ve daha etkili antidepresan ilaçların geliŐtirilmesi konusunu gündemde tutmuş ve son zamanlarda depresyon farmakoterapisine yönelik ilaç geliştirme çalıŐmalarında melatonin sistemi gibi monoaminlerin dıŐındaki başka hedeflere yönelim cazip bir yaklaşım olmuştur (Catena-Dell'Osso ve ark. 2012).

Melatonin amino asit triptofandan beyindeki pineal bezde sentezlenip saliverilen ve organizmanın sirkadiyen ritmini düzenleyen önemli bir hormondur. İlk kez 1917 yılında sığır pineal bez ekstratlarında Carey Pratt McCord ve Floyd Pierpont Allen tarafından farkedilmiştir. Kimyasal olarak tanımı ve izolasyonu ise 1958 yılında dermatoloji profesörü Aaron B. Lerner tarafından gerçekleştirilmiştir (de Bodinat ve ark. 2010). Pineal bezin bilimsel önemi 14. yüzyıla kadar uzanır. Ünlü Fransız filozofu Rene Descartes pineal bezi vücut ile çevre arasındaki iletiŐimi kontrol eden "ruhun sandalyesi" olarak tanımlamıŐtır. Yirminci yüzyılın ortalarında pineal bezden saliverilen melatoninin keŐfi ve uyku-uyanıklık gibi önemi bir işlev ile iliŐkisinin ortaya konması Descartes'ı dođrulamıŐtır (Lopez-Munoz ve ark. 2011).

Melatonin, MSS'de etkilerini G proteinlerine bağlı membran reseptörleri olan MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerinden oluŐturur (Maldonado ve ark. 2009).



Şekil 1. Melatonin (sol) ve agomelatinin (sağ) kimyasal yapısı.

Melatonin üretimi ve salıverilme ritmi birçok psikiyatrik hastalıkta bozulmaktadır (Fanget ve ark. 1989, Macci ve Bruce 2004, Srinivasan ve ark. 2006, Hickie ve Rogers 2011, Lopez-Munoz ve ark. 2011). Öte yandan, sirkadiyen ritmin bozulması ile uyku başlangıcının gecikmesi, kalitesiz uyku, erken ve zamansız uyanma, gün boyu yorgunluk hissi, enerji düşüklüğü ve dikkati toplayamama gibi depresyonun bazı klinik belirtileri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Germain ve Kupfer 2008, Hickie ve Rogers 2011). Bu nedenle beyin melatonin sistemi depresyon için önemli ve güncel bir hedef olmuştur.

Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda eksojen olarak verilen melatoninin antidepresan benzeri etkiler oluşturduğu (Raghavendra ve ark. 2000) ve kronik stresin neden olduğu olumsuz etkileri tersine çevirdiği (Kopp ve ark. 1999) gösterilmiştir. Bununla beraber, klinik kullanımda elde edilen veriler bu gözlemleri çok fazla desteklememiştir. Klinik çalışmaların sonuçları melatoninin depresyon hastalarında uyku-uyanıklık düzenini yeniden oluşturma ve uyku süresini artırma dışında önemli bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir (Carman ve ark. 1976, Dalton ve ark. 2000, Hickie ve Rogers 2011). Bu nedenle, yeni antidepresan geliştirme çalışmaları melatoninin kendisinden çok depresyonun tüm klinik semptomlarına etkili olması beklenen analoglarını geliştirmeye yönelmiştir. Bu çalışmalar sırasında sirkadin,

ramelton, tasimelton, PD-6735 ve agomelatin (S20098) gibi birçok melatonin analogu geliştirilmiş ve depresyon tedavisindeki yeri araştırılmıştır (Hickie ve Rogers 2011, Ettaoussi ve ark. 2012).

Sunulan derleme makalede, bu analoglardan biri olan ve tedaviye girme şansını elde eden agomelatinin genel özellikleri, farmakolojisi, farmakokinetik özellikleri ve klinikte kullanım güvenliğinin güncel literatür ışığında değerlendirilmesi ve okuyucunun bilgilendirilmesi amaçlanmıştır.

AGOMELATİNİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ BİLGİLERİ

Agomelatin (N-[2-(7-metoksinaftalen-1-yl)etil]acetamid) molekülü 2000'li yılların ortalarında, Fransa'da Servier araştırma enstitüsünde daha etkili ve daha güvenli yeni antidepresan ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar sırasında sentezlenmiştir. Moleküler formülü $C_{15}H_{17}NO_2$ şeklindedir (Şekil 1). Pineal bezde sentezlenip salıverilen melatonin hormonununun sentetik analogudur. Melatondan kimyasal yapısında indol grubu yerine bir naftalen bioestere grubu ve NH grubu olan yerde $HC=CH$ grubu içermesi ile ayrılır (Tinant ve ark., 1994).

Agomelatin higroskopik olmayan beyaz veya beyaza yakın toz şeklindedir. Suda çözünmez. Etanol, DMSO ve dimetil formamid gibi organik çözücülerde çözünür. Bu çözücülerdeki çözünür-

lümü 30 mg/ml şeklindedir. Etanolün 1:1 solüsyonunda 0.5 mg/ml'de pH 7.2'de çözülerek deneysel çalışmalar için enjeksiyonluk solüsyonu hazırlanabilir. Toz şeklindeki etken madde içeren formu oda sıcaklığında saklanabilir (Rao ve ark. 2010). Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda genellikle %1'lik hidroksietilselülozda çözülerek kullanılır (Dagyt ve ark. 2011, Morley-Fletcher ve ark. 2011, Norman ve ark. 2012, Ladurelle ve ark. 2012).

Avrupa Birliği 2009 yılında agomelatin 25 mg'lık film kaplı tablet formunda depresyon tedavisinde kullanımına izin vermiştir (Sansone ve Sansone 2011). 2011 yılında Sağlık Bakanlığı onayını alarak ülkemizde de depresyon tedavisi için reçetelenmeye başlanmıştır. Tablet dışında başka bir farmasötik formu yoktur. Optimal antidepresan etkinlik için 25 mg'lık tabletlerin günde bir kez akşam yatmadan önce alınması tavsiye edilmektedir. Gerek duyulduğunda dozu günde 50 mg'a kadar artırılabilir (Eser ve ark. 2009, Sansone ve Sansone 2011).

AGOMELATİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

MSS'de nörotransmitter-reseptör sistemleri ve nöroplastisite üzerine etkileri

Etki düzeneğini anlamaya yönelik deneysel çalışmalar diğer antidepresanlardan farklı olarak agomelatinin beyin melatonin sistemini modüle ettiğini ve özellikle MT₁ ve MT₂ melatonin reseptörleri ile etkileştiğini göstermektedir. Agomelatin melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerine güçlü bir agonist aktiviteye sahip olmakla beraber, antidepresan etkinliği tek başına bu özelliği ile açıklanamaz (Millan ve ark. 2003, Norman 2012). İlacın MSS'deki antidepresan ve diğer psikotrop etkilerini melatonin kaynaklı MT₁ ve MT₂ reseptör aktive edici, monoamin kaynaklı serotonin 5-HT_{2C} reseptör antagonize edici ve beyin nöroplastisitesini düzenleyici etkilerinin sinerjik birlikteliği ile oluşturduğu düşünülmektedir (Paizanis ve ark. 2010, Hickie ve Roberts 2011, Norman 2012). Agomelatinin adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörleri ile herhangi bir etkileşimi söz konusu değildir (Manikandan 2010). Bununla beraber, serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerini seçici olarak bloke etmesi sekonder olarak frontokortikal yollarda noradrenalin ve dopamin

aktivitesinde artışlara neden olur. İlacın bu özelliği de antidepresan etkililiğine katkıda bulunmaktadır (Millan ve ark. 2003, Stahl 2007).

Melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörleri hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda (SCN), hipokampus, nükleus akumbens ve frontal kortekte bulunmaktadır. 5-HT_{2C} reseptörleri de SCN'nin yanı sıra ventral tegmental alanda (VTA), frontal korteks, lokus seruleus, amigdala ve hipokampus gibi depresyon ve anksiyete ile ilişkili limbik yapılarda yaygın olarak bulunur (Jockers ve ark. 2008, de Bodinat ve ark. 2010). SCN'den mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolların çıkış noktası olan ventrotegmental nükleusa ulaşan bir yolak söz konusudur. Bu nöronal bağlantı SCN'de lokalize olan 5-HT_{2C} reseptörlerin inisiyasyonu dopaminerjik ileti üzerine dolaylı etkilerine aracılık eder (Luo ve Aston-Jones 2009, de Bodinat ve ark. 2010). Önbeyin adrenerjik yollarının çıkış noktaları olan VTA ve lokus seruleusta da yeterince 5-HT_{2C} reseptörleri vardır ve bunlar noradrenerjik iletim ile ilişkilidir. Frontal kortekte yer alan eksitator 5-HT_{2C} reseptörleri GABAerjik ara nöronlar üzerinde bulunurlar ve bunların blokajı frontokortikal dopaminerjik ve adrenerjik iletimin disinhibisyonuna yol açar (Milan 2006, Aloyo ve ark. 2009).

Günümüzde antidepresan ilaçların etkilerini yapısal nöroplastisiteyi etkileyerek oluşturduğu düşüncesi giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Kısaca MSS'nin iç ve dış uyarılara adapte olması ve yeniden modellenmesi olarak tanımlayabileceğimiz nöroplastisite ile özgül beyin bölgelerinde nörojenesis, apoptozis, nöronların akson ve dendritlerindeki değişiklikler (kırımlar veya bozulmuş yapının tamiri) ve bunlara bağlı olarak sinaptik etkinlikte değişiklikler söz konusudur. Nöroplastisite hipotezine göre depresyon, akut veya kronik strese bağlı olarak amigdala, hipokampus ve subgenual prefrontal korteks gibi yapılarda ve bunların bağlantılarında olumsuz yönde gerçekleşen bir yeniden modellenmedir. Antidepresan ilaçlarla tedavi bu yeniden modellenmeyi tersine çevirerek eski durumuna getirmektedir (Uzbay 2008, Uzbay 2011). Bu görüşü destekleyen ve antidepresanların MSS'nin sinyal iletim sistemleri üzerinde hücresel düzeydeki etkilerine işaret eden birçok çalışma yayımlanmıştır (bu çalışmalar için bakınız, Uzbay 2011). Yeni bir anti-

depresan olan agomelatinin strese bağı nöroplastisite üzerine etkileri de araştırılmıştır.

Sekiz hafta süre ile içme suyuna günlük 35 µg/ml kortikosteron konularak stres modeli oluşturulan sıçanlarda, uygulamanın son 4 haftasında intraperitoneal olarak verilen 10 veya 40 mg/kg agomelatinin hem strese bağı davranışsal etkileri düzelttiği, hem de hipokampusta kortikosteron etkisine bağı olarak gelişen nöron üretimindeki azalmayı tersine çevirerek yeni nöronların üretilmesini arttırdığı gözlenmiştir (Rainer ve ark. 2011).

Prenatal dönemde anneleri kronik strese maruz bırakılan sıçanlarda erişkin dönemde depresyon ve anksiyete belirtileri görülür. Kronik orta dereceli strese maruz bırakılan sıçanlarda da benzer etkiler ortaya çıkar. Bu belirtiler ventral hipokampusta nörojenin azalması, fosforillenmiş cAMP yanıt verici eleman bağılayıcı proteinin (p-CREB) hipokampal düzeylerinin azalması, hipokampal beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) ve hipokampal mGlu2/3 ile mGlu5 metabotropik glutamat reseptörlerinin ifadesindeki azalmalara bağı negatif yönde gelişen nöroplastisite ile ilişkilidir. Tüm bu olumsuz etkiler 3-6 haftalık 40-50 mg/kg intraperitoneal kronik agomelatin tedavisi ile tersine çevrilebilmektedir (Maccari ve ark. 2009, Maccari ve Nicoletti 2011, Dayte ve ark. 2011, Morley-Fletcher 2011).

Agomelatin ayrıca sıçan frontal ve prefrontal korteksinde akut stresle indüklenen glutamat salıverilmesini inhibe edici (Musazzi ve ark. 2010) ve yine sıçanlarda kronik stres etkisi altında oluşan Fos protein ifadesindeki azalmaya bağı nöronal inhibisyonunu tersine çevirici (Dayte ve ark. 2010) etkilere de sahiptir.

Ladurelle ve ark. (2012) sıçanlarda 22 gün süre ile 40 mg/kg dozunda verilen agomelatinin 21. ve 22. günlerde zorunlu yüzme testi ile oluşturulan sıçan depresyon modelindeki antidepresan etkileri ile prokognitif etkilerinin yanı sıra, sitoskeletal mikrotübül proteinler olan mikrotübül ile ilişkilili protein tip 2 (MAP-2) ve fosforillenmiş MAP-2, sinaptik işaretleyiciler olan sinaptofizin, postsinaptik yoğunluk-95 (PSD-95), spinofilin ve BDNF ekspresyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, kronik agomelatin uygulanması ile mikrotübül dinamiklerin hipokampus ve

amigdalada artarken prefrontal kortekste azaldığı, hipokampusta dendritik bir işaretleyici olan spinofilinin azalmasına karşın BDNF'nin arttığı ve presinaptik bir işaretleyici olan sinaptofizinin amigdala ve prefrontal kortekste artmasına karşın, postsinaptik bir işaretleyici olan PSD-95'in sadece amigdalada arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları agomelatinin yapısal nöroplastisiteyi etkileyerek antidepresan ve prokognitif etkilerini oluşturduğuna işaret eden önemli bir kanıt niteliğindedir.

Agomelatinin yapısal nöroplastisite üzerine hücresel düzeydeki tüm bu olumlu etkilerinin ilacın melatonerjik MT₁/MT₂ reseptörleri uyarıcı ve serotonerjik 5-HT_{2C} reseptörleri bloke edici etkilerinin aynı anda ve birlikte çalışması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Racagni ve ark. 2011, Ladurelle ve ark. 2012). Literatürde bu görüşü destekleyen bazı bilgiler mevcuttur. Yukarıda da belirtildiği gibi, agomelatin 5-HT_{2C} antagonizması ile dolaylı olarak noradrenalin ve dopamin salıverilmesini de artırmaktadır (Millan ve ark. 2003, Stahl 2007, de Bodinat ve ark. 2010). Bu durum daha önce mikrotübül dinamiklerini (Perez ve ark. 1989, Miyamoto ve ark. 1997, Bianchi ve ark. 2005) ve sinaptik plastisiteyi (Tardito ve ark. 2006, Warner-Schmidt ve Duman 2006) modüle ettiği gösterilmiş olan adrenerjik β1 ve dopaminerjik D₁ ve D₂ reseptörlerin işlevsel çıktıları ve bunu izleyen ikincil ulak cAMP-PKA (protein kinaz A) sinyal transdüksiyon kademesinin aktivasyonu veya inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Yani, agomelatin serotonerjik 5-HT_{2C} reseptör antagonizması üzerinden adrenerjik ve/veya dopaminerjik sinyal transdüksiyon aşamalarını etkileyerek mikrotübül dinamiklerini ve yapısal nöroplastisiteyi değiştirebilir. Öte yandan, ilave olarak, agomelatinin MT₁/MT₂ agonistik etkisi de her iki reseptörün mikrotübül aktivite ve nöroplastisite ile ilişkili protein kinaz A (PKA), protein kinaz C (PKC), CREB ve cJun-N-terminal kinaz (JNK) gibi sinyal transdüksiyon kademelerini modüle etmesi üzerinden (Ladurelle ve ark. 2012) bu etkilere katkı sağlayabilir. Mikrotübül dinamiklerindeki değişiklikler, melatonin ile melatonin reseptörleri üzerinden indüklenen PKA aktivitesi ve buna bağı sirkadiyen ritim değişiklikleri (Jarzynka ve ark. 2009) de bu savı desteklemektedir.

Bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek üzerine etkileri

Klasik antidepresanlar, bilişsel işlevler üzerine az ya da çok belirgin bir etkiye sahiptirler. Bazı antidepresanlar dikkat, lokomotor aktivite ve bellek performanslarında azalmaya neden olabilen sedatif etkilere sahiptir. Bu durum, imipramin benzeri bileşiklerin yanısıra maprotilin, mianserin ve trazodon ile de görülmektedir (Thompson ve Trimble 1982, Linnoila ve ark. 1983).

Literatürde agomelatinin bilişsel işlevler, öğrenme ve bellek üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bununla beraber, yakın tarihlerde gerçekleştirilen biri klinik üç çalışmanın sonuçları agomelatinin özellikle bellek işlevleri üzerine bazı olumlu etkilerine işaret etmektedir. Conboy ve ark. (2009) 22 gün süre ile 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilen agomelatinin sıçan hipokampusunda nöronal hücre adezyon molekülünün (NCAM) ekspresyonunu artırdığını ve stresle indüklenen uzaysal bellek bozulmalarını düzelttiğini göstermişlerdir. Yakın tarihlerde gerçekleştirilen ve 2.5-40 mg/kg'lık doz aralığında verilen agomelatinin sıçanlarda "yeni obje tanıma testi" ile değerlendirilen bellek parametrelerinde olumlu değişiklikler yaptığı rapor edilmiştir (Bertina-Anglade ve ark. 2011, Ladurelle ve ark. 2012). Yapılan tek plasebo-kontrollü klinik çalışmanın sonuçları da 25 veya 50 mg dozunda 7 gün süre ile verilen agomelatinin sağlıklı gönüllülerde pozitif afektif belleği geliştirdiğine işaret etmektedir (Harmer ve ark. 2011).

Mikrotübüler işlevlerle ilişkili bir parametre olan tirozinlenmiş/tirozinlenmemiş alfa-tubulin oranı (Tyr/Glu-Tub) ve MAP-2 ekspresyonunun hipokampal bölgede azalması yeni obje tanıma testi ile saptanan bellek bozukluklarında belirleyici bir bulgudur (Bianchi ve ark. 2006). Agomelatinin hipokampal yapıda Tyr/Glu-Tub ve MAP-2 gibi mikrotübüler dinamiklerle ilişkili elemanları artırıcı etkilerinin antidepresan etkilerinin yanı sıra bellek üzerine olumlu etkileri ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Ladurelle ve ark. 2012).

Tüm bu veriler agomelatinin öğrenme ve bellek işlevleri üzerine olumlu etkileri bulunabileceği izlenimini vermekle beraber, kesin kanı için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Antidepresan ve anksiyolitik etkileri

Agomelatinin antidepresan etkinliği gerek deney hayvanlarındaki çeşitli depresyon modellerinde (Papp ve ark. 2003, Bourin ve ark. 2004, Norman ve ark. 2012, Ladurelle ve ark. 2012) gerekse insanlarda, plasebo-kontrollü ve başka antidepresanlarla (venlafaksin, fluoksetin, paroksetin ve sertraline) karşılaştırmalı olarak (Singh ve ark. 2011, Howland 2011, Hickie ve Roberts 2011) net bir şekilde gösterilmiştir.

Agomelatin sadece depresyonda değil çeşitli tip anksiyete bozukluklarının tedavisinde de etkili bir ilaçtır (Milan ve ark. 2005, Stein ve ark. 2008, Qevedo ve Nardi 2010, Demyttenaere 2011). Agomelatinin depresyon ve anksiyete üzerine etkileri ile ilişkili klinik çalışmaların ayrıntıları ve klinikte depresyon tedavisinde kullanılışı ile ilişkili detaylı bilgi bu ek sayının diğer makalelerinde verilmiştir.

Diğer klinik etkileri

Agomelatinin antidepresan ve anksiyolitik etkilerinden başka sınırlı sayıda olgu bildirimleri veya deneysel çalışmalara dayanan ve klinikte önemli olabilecek başka etkileri de rapor edilmiştir.

Prenatal stres uygulanan sıçanlarda agomelatinin motor aktivite ve uyku-uyanıklık siklusundaki bozulmaları düzelttiği gözlenmiş ve ilacın sadece antidepresan özelliği olmadığı, patolojik koşullarla bağlı olarak gelişen sirkadiyen ritim ve uyku bozukluklarını da düzelterebileceği ileri sürülmüştür (Mairesse ve ark. 2012, Srinivasan ve ark. 2012). Agomelatin 25 mg'lık dozunda fatal ailesel insomniası olan genç bir erkek hastada etkili olduğuna işaret eden bir olgu bildirimi (Froböse ve ark. 2012) de bu iddiayı desteklemektedir. Agomelatin vasıtasıyla hipotalamusun SCN nükleusunda yer alan MT₁ ve MT₂ reseptörlerin uyarılması bozulmuş sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesini sağlar ve bu nedenle agomelatin "ritim düzenleyici antidepresan" da denmektedir (Fountoulakis 2010).

Yaşları 23 ile 45 arasında değişen 20 migren hastası üzerinde Rusya'da gerçekleştirilen bir çalışmada da 3 ay süre ile günde 25 mg'lık agomelatin tedavisinin migren ataklarının sıklığı ve şiddetini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Tabeeva ve ark.

2011). Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) hastalarında sirkadiyen ritim ve uyku süresi ile ilişkili problemler gözlenmesinden hareketle, agomelatinin DEHB üzerine etkileri yaşları 17 ile 19 arasında değişen, 8'i erkek 2'si kadın 10 hastada plasebo-kontrollü olarak araştırılmış ve DEHB'de kullanılan diğer ilaçlara terapötik bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (Niederhofer 2012). Bu iddia şimdilik oldukça spekülasyon görünmektedir ve kesin kaniye varabilmek için daha fazla denek içeren kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Bununla beraber, agomelatinin sirkadiyen ritmi ve uykuyu düzenleyici etkilerinin DEHB'de bazı semptomatik yararlar sağlayabileceği akla yakın bir öngördür.

Parkinson hastalarının substantia nigralarında melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörlerinin ifadesinde azalma gözlenmesi ve melatoninin Parkinson hastalarındaki uyku bozukluklarını düzeltici etkisi agomelatin gibi melatoninin analoglarının Parkinson tedavisindeki yerinin tartışılmasına yol açmıştır (Srinivasan ve ark. 2011). Bununla beraber, henüz agomelatinin Parkinson tedavisindeki etkilerini inceleyen herhangi bir deneysel veya klinik veri yayınlanmamıştır.

Bipolar bozuklukta mevcut tedaviye agomelatinin yardımcı olarak eklenmesi konusu üzerinde yoğun olarak tartışan, fakat henüz klinik pratiğe girme olanağı bulunamamış bir başka konudur (de Bodinat ve ark. 2010).

AGOMELATİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral yoldan alınan agomelatin, gastrointestinal kanaldan hızlı emilir. İlacın oral yoldan alınan 25 veya 50 mg'lık tek dozu 45-90 dakika arasında plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde oral biyoyararlanımını etkileyen ilk geçiş biyotransformasyonuna uğrar. Bu nedenle ilacın oral biyoyararlanımı düşüktür. Bununla beraber, oral biyoyararlanımı kadınlarda erkeklere göre 2 misli daha yüksektir. İlaç %90 oranında CYP1A2 ve %10 oranında CYP2C9 enzim sistemi tarafından 3-hidroksilasyon, 7-desmetilasyon ve naftil kısmının

oksidasyonu ile 3-hidroksi agomelatin, 3-hidroksi-7-desmetil agomelatin (3H7DP) ve dihidrodio-lagomelatin (DHDP) gibi metabolitlerine dönüşür. 3H7DP insandaki major metabolitidir. Serotonin ve melatonin reseptörlerine çok düşük bir afinite gösterir. Diğer metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. Agomelatinin metabolitleri glukuronidasyon ile suda çözünür bileşiklere dönerek %80'i idrarla vücuttan atılır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizması bireysel değişkenlik gösterir; cinsiyet, oral kontraseptif kullanma ve sigara içmeden etkilenir. Sigara içenlerde agomelatinin etkisi CYP1A2 enzim sistemi ile etkileşme nedeni ile azalır. Dolaşıma geçen agomelatinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dan fazladır. En çok albumin ve α 1-asid glikoproteine bağlanır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü (t_{1/2}) 2 saat civarındadır (European Medicines Agency Report 2006, Rao ve ark. 2010, Manikandan 2010, Hickie ve Rogers 2011, Sansone ve Sansone 2011).

Agomelatinin eliminasyon yarı ömrü 2 saat olmasına karşın günlük tek dozda kullanımın nasıl etki sağladığı halen bilim çevrelerinde tartışılan bir konudur. Agomelatinin kısa yarı ömrü şöyle bir avantaj sağlayabilir: Agomelatin gece verildiğinde reseptörleri gece etkili olan melatonin sekresyonuna benzer şekilde etkiler ve reseptörlerin down regüle olmaması sağlanır. Böylece ilacın sadece tek dozda ve gece verilmesi SCN'da en azından MT₁ reseptörler üzerinden olan etkilerinin gün boyu sürdürülmesine yardımcı olabilir (de Bodinat ve ark. 2010). 5-HT_{2C} reseptörlerde yaptığı blokaj da gerek bu reseptörler üzerinde düzenleyici rolü, gerekse bu reseptörler üzerinden dolaylı yoldan dopamin ve noradrenalin salıverilmesini artırması ile uzun süren etkilere neden olabilir. Konunun daha net kanıtlarla açıklanması gereklidir.

Stahl ve ark. (2010) agomelatinin depresyonun önemli semptomları üzerine belirgin antidepresan etkilerinin kullanımın ilk haftasında başladığını ve giderek arttığını göstermişlerdir. Etkinin erken başlaması melatonerjik agonistik ve 5-HT_{2C} antagonistik etkilerinin akut sinerjizması ile ilişkili olabilir. Etkinin zaman içinde daha da artması, zaman içinde 5-HT_{2C} antagonizmasının dolaylı olarak noradrenerjik ve dopaminerjik aktiviteyi artırması ve yapısal nöroplastisite üzerine etkileri ile açıklanabilir.

AGOMELATININ KLİNİKTE KULLANIM GÜVENLİĞİ

Yan etkileri

Agomelatin serotonin düzeylerini artırmadığından cinsel işlev bozukluğu, psikomotor ajitasyon, vücut ağırlığında artış ve serotonin sendromu gibi serotonin temelli etki düzeneğine sahip diğer antidepresanlarla gözlenen birçok yan etkiler açısından avantajlı bir konumdadır (Hickie ve Rogers 2011). Öte yandan kolinerjik ve histaminerjik reseptörlerle etkileşimi olmaması kolinerjik yan etkileri olan ve özellikle başlangıç dozlarında aşırı sedasyon yapan trisiklikler gibi başka antidepresanlara karşı avantaj teşkil etmektedir. Agomelatin ile kronik tedavinin ani kesilmesi sonrası kesilme semptomları görülmez ve ilacın bağımlılık yapma potansiyeli yoktur (Manikandan 2010, Sansone ve Sansone 2011). Monoamin gerilimini inhibe ederek etkili olan antidepresanların aksine agomelatin REM uykusunu ne depresyonlu hastalarda ne de sağlıklı kişilerde değiştirmez (de Bodinat ve ark. 2010).

Klinikte agomelatin ile en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, diare ve kabızlık gibi gastrointestinal belirtiler, sırt ağrısı, somnolans ve halsizliktir. Bu yan etkilerin genellikle bir iki haftalık bir süreçte giderek hafifleyerek kaybolduğu belirtilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselmelere neden olabildiğinden karaciğer hastalığı olan veya karaciğer işlevlerinde sorun olanlarda kullanımı kontrendikedir. Karaciğer sorunu olmayan olgularda rutin kan karaciğer fonksiyon testleri ile belirli aralıklarla karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (Manikandan 2010, Howland 2011, Sansone ve Sansone 2011). İlacın karaciğer enzimleri üzerine etkileri geri dönüşümlüdür ve ilacın kesilmesini izleyerek herhangi bir karaciğer hasarına neden olmaksızın zamanla normale döndüğü bildirilmiştir (Kennedy ve Rizvi 2010, Demyttenaere 2011). Karaciğer üzerine etkileri göz önüne alındığında agomelatin tedavisi altındaki hastaların alkol kullanması uygun değildir. Literatürde ilacın karaciğer enzimlerini artırıcı etkisinin doza bağımlı olabileceğini düşündüren bazı veriler de vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın tarihlerde yayınlanan iki ayrı çalışmanın sonuçları agomelatinin 50 mg dozunda kullanan hastaların %2.4 ve 4.5'inde serum aminotransferaz düzeylerinde

anlamli artışlar gözlenirken, 25 mg dozda agomelatin kullanalarda herhangi bir artış gözlenmediğine işaret etmektedir (Stahl ve ark. 2010, Zajecka ve ark. 2010).

Agomelatin tedavisi altındaki 58 yaşındaki bir kadın hastada EKG'de QTc intervalinde uzama rapor edilmiştir (Kozian ve Syrbe 2010). Bu bağlamda ilacın kardiyovasküler sorunları olan hastalarda dikkatli ve EKG izlemleri yapılarak kullanılması uygun bir yaklaşım olur.

Agomelatinin cinsel işlevler üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları genellikle olumludur. İlaç cinsel işlevler üzerine etkileri bakımından bupropion, nefazadon, trazodon, mirtazapin ve tianeptin gibi zararsız antidepresanlar arasında değerlendirilmektedir (Galecki ve ark. 2011, Montejo ve ark. 2011). Yapılan iki ayrı klinik çalışmada da agomelatinin cinsel işlevler üzerine etkileri bakımından paroksetin (Montejo ve ark. 2010) ve venlafaksine (Kennedy ve ark. 2008) göre anlamlı ölçüde daha düşük cinsel işlev bozucu yan etkilere sahip olduğu ve daha tercih edilebilir bir ilaç olduğu ileri sürülmüştür. Yakın tarihli bir başka klinik çalışmada da, yaşları 25 ila 73 arasında değişen 15'i erkek, 13'ü kadın 28 depresyon hastasında, 25 veya 50 mg agomelatinin cinsel işlevler üzerine etkileri değerlendirilmiş ve herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (Sapetti, 2012).

Agomelatinin cinsel işlevler üzerine olumsuz etkilerinin olmaması melatonin reseptör agonistik ve 5-HT_{2C} antagonistik özellikleri ile açıklanabilir. Deneysel hayvanlarında melatoninin cinsel aktiviteyi artırıcı etkileri (Drago ve Busa, 2000), 5-HT_{2C} antagonistik özelliği olan başka antidepresanlarda daha düşük cinsel işlev bozucu yan etkilerin görülmesi (Montejo ve ark. 2001, Uzbay ve Yüksel 2004, Taylor ve ark. 2005) ve ayrıca 5-HT₂ antagonisti siproheptadinin SSRI'lar ile ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde adjuvan olarak kullanılması (Keller ve ark. 1997) bu savı desteklemektedir.

Doz aşımı

Yeni bir ilaç olması nedeni ile agomelatinin insanlardaki aşırı dozu ve aşırı doz etkileri ile ilişkili bilgilerimiz yetersizdir. Erken Faz I denemelerinde 5-1200 mg'lık doz aralığında iyi tolere edildiği

bildirilmiştir. Bu çalışmalar sırasında 1200 mg agomelatin verilen bir denekte şiddetli baş dönmesi gözlenmiş ve 800 mg'lık doz maksimal tolere edilebilir doz sınırı olarak tanımlanmıştır (de Bodinat ve ark. 2010). Doz aşımında somnolans, baş dönmesi, halsizlik, ajitasyon, anksiyete, gerginlik ve yorgunluk gibi belirtilerin ortaya çıkması beklenir. Literatürde 2.450 mg agomelatinin tek seferde alınması ile yukarıdaki belirtilerin ortaya çıktığı ve herhangi bir medikal müdahaleye gerek duyulmaksızın etkilerin zamanla ortadan kalktığı şeklinde bir bilgi vardır (Sansone ve Sansone 2011).

Agomelatin ile ilaç etkileşmeleri

Agomelatin büyük ölçüde karaciğer sitokrom P450 enziminin CYP1A2 alt tipi ve az miktarda da CYP2C9 alt tipi üzerinden metabolize edildiğinden özellikle CYP1A2 enzim sisteminden metabolize edilen ilaçlarla etkileşir ve birlikte kullanılmaları önerilmez (Howland 2011). CYP1A2 enzimini inhibe eden fluvoksamin, moklobemid, estrogenler, propranolol, simetidin, siprofloksasin ve eritromisin gibi ilaçlar agomelatinin metabolizmasını yavaşlatarak kan düzeylerini artırabilirken, omeprazol ve rifampisin gibi ilaçlarla sigara ve kahve bu enzimi aktive ederek kan düzeylerini düşürmek suretiyle etkinliğini azaltabilir (Uzbyay 2004, Sansone ve Sansone 2011). Sigara bağımlılarında ve aşırı kahve tüketenlerde antidepresan etkinlik için ilacın daha yüksek dozlarına gereksinim duyulabilir.

Literatürde duloksetin ile agomelatinini kombine kullanırken akatizi gelişmesi nedeni ile tedavisi kesilmek zorunda kalan 29 yaşında bir kadın hasta rapor edilmiştir (Imboden ve Hatzinger 2012). Duloksetin CYP2D6 enzim sistemi üzerinden metabolize edilir ve agomelatinin ilişkili olduğu CYP1A2 ve CYP2C9 enzim sistemi ile etkileşmez (Knadler ve ark., 2011). Yazarlar bunun iki ilacın bir arada verilmesine bağlı aşırı noradrenalin stimülasyonuna bağlı farmakodinamik bir etkileşme olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu bilgi agomelatinin duloksetin ile kombinasyonundan çok gerekmedikçe kaçınılması, kombinasyonun gerekli olduğu durumlarda ise dozun iyi ayarlanması ve hastanın izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Gebelik ve emzirmedeki güvenilirliği

Literatürde agomelatinin gebelikte ve emzirmedeki güvenilirliği hakkında fikir verebilecek yeterli bilgi bulunmamaktadır. İlacın henüz gebelik risk kodu da belirlenmemiştir. Literatürde yeterli bir bilgi birikimi oluşana kadar gebelik ve emzirme esnasında agomelatin kullanımından kaçınmak doğru bir yaklaşım olur.

Yazışma adresi: Dr. İ.Tayfun Uzbyay, GATA, Tıbbi Farmakoloji AD Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, Etlik, Ankara, tuzbay@gata.edu.tr

KAYNAKLAR

- Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U ve ark. (2009) Current status of inverse agonism at serotonin2A (5-HT2A) and 5-HT2C receptors. *Pharmacol Ther*, 121:160-173.
- Bertaina-Anglade V, Drieu-La-Rochelle C, Mocaer E ve ark. (2011) Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 98:511-517.
- Bianchi M, Hagan JJ, Heidbreder CA (2005) Neuronal plasticity, stress and depression: involvement of the cytoskeletal microtubular system? *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 4:597-611.
- Bianchi M, Fone KFC, Azmi N ve ark. (2006) Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 24:2894-2902.
- Bourin M, Mocaer E, Porsolt R (2004) Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement and melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci*, 29:126-133.
- Carman JS, Vogel E, Rettori MC ve ark. (1976) Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry*, 133:1181-1186.
- Catena-Dell'Oso M, Marazziti D, Rotella F ve ark. (2012) Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system. *Curr Med Chem*, 19:428-437.
- Conboy L, Tanrikut C, Zoladz PR ve ark. (2009) The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neuronal cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12: 329-341.
- Dagyte G, Tremani A, Postema F ve ark. (2010) The novel antidepressant agomelatine normalizes hippocampal neuronal activity and promotes neurogenesis in chronically stressed rats. *CNS Neurosci Ther*, 16:195-207.

- Dagyte G, Crescente I, Postema F ve ark. (2011) Agomelatine reverses the decrease in hippocampal cell survival induced by chronic mild stres. *Behav Brain Res*, 218:121-128.
- Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD ve ark. (2000) Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci*, 25:48-52.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E ve ark. (2010) Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Rev Drug Discov*, 9:628-642.
- Demyttenaere K (2011) Agomelatine: A narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21:703-709.
- Drago F, Busa L (2000) Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. *Brain Res*, 878:98-104.
- Eser D, Bahai TC, Möller H-J (2009) Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evidence*, 3:171-179.
- Ettaoussi M, Sabaoui A, Rami M ve ark. (2012) Design, synthesis and pharmacological evaluation of new series of naphthalenic analogues as melatonergic (MT1/MT2) and serotonergic 5-HT_{2C} dual ligands (I). *Eur J Med Chem*, 49:310-323.
- European Medicines Agency - EMA Reports, London, 2006. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/87018/2006 (www.psychoreanimatology.org/modules/newbb/dl_attachment.php?attachid=123149-3671&post_id=17851).
- Fanget F, Claustrat B, Dalery J ve ark. (1989) Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 25:499-501.
- Fountoulakis KN (2010) Disruption of biological rhythms as a core problem and therapeutic target in mood disorders: the emerging concept of 'rhythm regulators'. *Arch Gen Psychiatry*, 9:3.
- Froböse T, Slawik H, Schreiner R ve ark. (2012) Agomelatine improves sleep in a patient with fatal familial insomnia. *Pharmacopsychiatry*, 45:34-36.
- Galecki P, Depko A, Wozniak A ve ark. (2011) Depressive disorder, treatment and sexual dysfunction - part II. *Pol Merkur Lekarski*, 31:256-259.
- Germain A, Kupfer DJ (2008) Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*, 23:571-585.
- Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR ve ark. (2011) Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol*, 25:1159-1167.
- Hickie IB, Rogers NL (2011) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378:621-631.
- Howlan RH (2011) A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf*, 34:709-31.
- Imboden C, Hatzinger M (2012) Agomelatine-induced akathisia with concomitant duloxetine medication: A case report. *Pharmacopsychiatry*, (baskıda).
- Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA ve ark. (2009) Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *J Pineal Res*, 46:161-171.
- Jockers R, Maurice P, Boutin JA ve ark. (2008) Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol*, 154:1182-1995.
- Keller Ashton A, Hamer R, Rosen RC (1997) Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther*, 23:165-175.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K ve ark. (2008) A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *Psychopharmacology*, 28:329-333.
- Kennedy SH, Rizvi SJ (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*, 24:479-499.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O ve ark. (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62:593-602.
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J ve ark. (2011) Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 50:281-294.
- Kopp C, Vogel E, Rettori MC ve ark. (1999) The effects of melatonin on the behavioral disturbances induced by chronic mild stres in C3H/He mice. *Behav Pharmacol*, 10:73-83.
- Kozian R, Syrbe G (2010) QTc prolongation during treatment with agomelatine. *Psychiatr Prax*, 37:405-407.
- Ladurelle N, Gabriel C, Viggiano A ve ark. (2012) Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC. *Psychopharmacology*, 221:493-509.
- Linnoila M, Johnson J, Dubyoski T ve ark. (1983) Effects of amitriptyline, desipramine and zimeldine alone and in combination with ethanol, in information processing and memory in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*, 308(Suppl):175-181.
- Lopez-Munoz F, Molina JD, Rubio G ve ark. (2011) An historical view of the pineal gland and mental disorders. *J Clin Neurosci*, 18:1028-1037.
- Lou H, Hale A, D'haenen H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: A placebo-controlled dose range study. *Int J Clin Psychopharmacol*, 17:239-247.
- Luo AH, Aston-Jones G (2009) Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci*, 29:748-760.
- Maccari S, Nicoletti F (2011) Agomelatine: Protecting the CNS from the effects of stres. *CNS Neurosci Ther*, 17:269-270.
- Maccari S, Zuena AR, Mairesse J ve ark. (2007) Chronic treatment with agomelatine antagonizes BDNF and glutamate metabotropic receptor changes induced by prenatal stres in the rat: New pharmacological effects related toneurogenesis regulation. *Am Soc Neurosci*, 908:6.

- Macci MM, Bruce JN (2004) Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*, 25:177-195.
- Mairesse J, Silletti V, Laloux C ve ark. (2012) Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm on motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6:1-16.
- Maldonado MD, Reiter RJ, Perez-San-Gregorio MA (2009) Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum Psychopharmacol*, 24:391-400.
- Manikandan S (2010) Agomelatine: a novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother*, 1:122-123.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F ve ark. (2003) The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, 306:954-964.
- Millan MJ, Brocco M, Gobert A ve ark. (2005) Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacol*, 177:1-12.
- Millan MJ (2006) Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, 110:135-370.
- Miyamoto S, Asakura M, Sasuga Y ve ark. (1997) Effects of long-term treatment with desipramine on microtubule proteins in rat cerebral cortex. *Eur J Pharmacol*, 333:279-287.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA ve ark. (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 3):10-21.
- Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ ve ark. (2011) The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 26:537-542.
- Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A ve ark. (2011) Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats. *Psychopharmacology*, 217:301-313.
- Musazzi L, Milanese M, Farisello P ve ark. (2010) Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release and presynaptic SNARE complex accumulation in prefrontal/frontal cortex. The dampening action of antidepressants. *Plos One*, 5:e8566.
- Niederhofer H (2012) Treating ADHD with agomelatine. *J Atten Disord*, 16:346-348.
- Norman TR (2012) The effect of agomelatine on 5-HT_{2C} receptors in humans: a clinically relevant mechanism? *Psychopharmacology*, 221:177-178.
- Norman TR, Cranston I, Irons JA ve ark. (2012) Agomelatine suppresses locomotor hyperactivity in olfactory bulbectomized rats: A comparison to melatonin and to the 5-HT_{2C} antagonist, S32006. *Eur J Pharmacol*, 674:27-32.
- Paizanis E, Renoir T, Lelievre T ve ark. (2010) Behavioral and neuroplastic effects of the new -generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13:759-774.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA ve ark. (2003) Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28:694-703.
- Perez J, Timelli D, Brunello N ve ark. (1989) cAMP-dependent phosphorylation of soluble and crude microtubule fractions of rat cerebral cortex after prolonged desmethylimipramine treatment. *Eur J Pharmacol*, 172:305-316.
- Qevedo J, Nardi AE (2010) Agomelatine in the treatment of social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:1357-1358.
- Racagni G, Riva MA, Molteni R ve ark. (2011) Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry*, 12:574-587.
- Raghavendra R, Kaur G, Kulkarni SK (2000) Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:473-481.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP ve ark. (2011) Beneficial behavioral and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8:1-15.
- Rao VP, Prabhakar T, Naveen ChR ve ark. (2010) Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: Agomelatine. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 1:446-450.
- Sansone RA, Sansone LA (2011) Agomelatine: A novel antidepressant. *Innov Clin Neurosci*, 8:10-14.
- Sapetti A (2012) Agomelatine: An antidepressant without deterioration of sexual response. *J Sex Marital Ther*, 38:190-197.
- Schildkraut JS (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-522.
- Singh SP, Singh V, Kar N (2011) Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*, 23:1-12.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W ve ark. (2006) Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, 7:138-151.
- Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US ve ark. (2011) Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther Adv Neurol Disord*, 4:297-317.
- Srinivasan V, Zakaria R, Othaman Z ve ark. (2012) Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11: 180-189.
- Stahl SM (2007) Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol*, 10:575-578.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi MH ve ark. (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multi-center, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 71:616-26.

Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C (2008) Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 28:561-566.

Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA (2011) Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c receptor antagonist agomelatine (valdoxan). *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*, 111:32-36.

Tardito D, Perez J, Tiraboschi E ve ark. (2006) Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev*, 58:115-134.

Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K (2005) Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord*, 88:241-254.

Thompson PJ, Trimble MR (1982) Non MAOI antidepressant drugs and cognitive functions- a review. *Psychol Med*, 12:539-548.

Tinant B, Declercq J-P, Pupaert J-H ve ark. (1994) N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin analog. *Acta Cryst*, C50:907-910.

Uzday İT, Yüksel N (2004) Antidepresanlar ve cinsel işlev bozuklukları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Ek 3:14-24.

Uzday, İT (2004) Psikotrop İlaç Etkileşmeleri Gebelik ve Emzirmede Psikotrop İlaç Kullanımı. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.

Uzday İT (2008) Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:915-924.

Uzday İT (2011) A New Approach to Etiopathogenesis of Depression - Neuroplasticity. New York, Nova Science Publishers, Inc.

Warner-Schmidt JL, Duman RS (2006) Hippocampal neurogenesis opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16:239-249.

Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S ve ark. (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 30:135-144.