



ยาแก้ซึมเศร้ารุ่นใหม่ : อะโกเมลาทีน

สรยุทธ วาสิกนันทน์ พบ.*

บทคัดย่อ

การรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาในปัจจุบัน มักเน้นการออกฤทธิ์โดยการปรับระบบสารนำสื่อประสาทชนิด serotonin และ norepinephrine เป็นหลัก ซึ่งในทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามากกว่าร้อยละ 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs และผู้ป่วยโรคซึมเศร้าบางส่วน พบว่ามีความผิดปกติของวงจรรอบวันในช่วงที่มีอาการ ซึ่งการรักษาด้วยแสงจ้า หรือการอดนอน สามารถเลื่อนเวลาวงจรรอบวันและลดอาการซึมเศร้าลงได้ melatonin เป็นสารสำคัญในร่างกายที่เป็นตัวกำหนดวงจรรอบวันของเรา ในขณะที่ agomelatine เป็นยาที่มีโครงสร้างเทียบเคียงกับสาร melatonin ในสมอง ที่ออกฤทธิ์กระตุ้น MT1/MT2 receptors ในสมองและสามารถปรับวงจรรอบวันได้เช่นเดียวกัน อีกทั้งยังออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2c} ซึ่งทำให้เพิ่มการปลดปล่อย norepinephrine และ dopamine ที่ frontal cortex ในสมอง ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์แก้ซึมเศร้า จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ agomelatine ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบว่า agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้าได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะสามารถลดอาการซึมเศร้าลงได้มาก และมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs แต่เกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า เนื่องจาก agomelatine เป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากยาที่เคยมี และมีอัตราการเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่ำ จึงเป็นยาอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

คำสำคัญ: โรคซึมเศร้า ยาแก้ซึมเศร้า อะโกเมลาทีน เมลาโทนิน วงจรรอบวัน

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2554; 56(3): 311-336

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110



A New Generation Antidepressant : Agomelatine

Sorayut Vasiknanonte M.D.*

ABSTRACT

Current antidepressants, such as SSRIs and SNRIs have common mechanism of actions on regulating serotonin and norepinephrine. More than 30% of depressed patients were not response to those medications. At least some depressed patients had found the circadian rhythm disturbance during depressive episode. Bright light therapy and sleep deprivation can relieve depressive symptoms with shifting the circadian rhythm. Melatonin in the brain has a major role as circadian marker. Agomelatine is a synthetic melatonin analog. It is an agonist of MT1/MT2 receptors, which causes phase shifting the circadian rhythm in depressed patients. Another action of agomelatine is 5-HT_{2c} receptor antagonist, which secondarily increases norepinephrine and dopamine in the frontal cortex of the brain. This effect might contribute to its antidepressant activity. Data from randomized controlled trials have shown that agomelatine was effectively reduced depressive symptoms. It had a comparative efficacy with SSRIs and SNRIs but agomelatine caused less adverse events. Since agomelatine has the difference mechanism of action from conventional antidepressants and it has the low rate of adverse events, it should be an other choice for the treatment.

Keywords: major depression, antidepressants, agomelatine, melatonin, circadian rhythm

J Psychiatr Assoc Thailand 2011; 56(3): 311-336

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110

บทนำ

โรคซึมเศร้าชนิด Major depressive disorder เป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยมีอัตราความชุกชั่วชีวิต (lifetime prevalence) รวบรวมร้อยละ 12-16 ในประเทศสหรัฐอเมริกา และในยุโรป^{1,2} ในเอเชียแม้จะพบความชุกโรคซึมเศร้าน้อยกว่า เช่นในประเทศญี่ปุ่น พบความชุกที่ 12 เดือน (12-month prevalence) ร้อยละ 2.9³ และในประเทศจีนก็พบความชุกชั่วชีวิตเพียงร้อยละ 1.96 เท่านั้น⁴ ส่วนประเทศไทยจากการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2546 แม้จะพบความชุกร้อยละ 3.2 ซึ่งประมาณการว่ามีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าถึง 871,744 ราย⁵ ในระดับโลกประมาณว่าในปี ค.ศ. 2020 โรคซึมเศร้าจะทำให้เกิดทุพพลภาพมากเป็นอันดับสองรองจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด⁶

การรักษาโรคซึมเศร้าในปัจจุบันส่วนใหญ่รักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า ซึ่งแม้ยาแก้ซึมเศร้าชนิดสามวง (tricyclic antidepressants, TCAs) และชนิด SSRIs (specific serotonergic reuptake inhibitors) ต่างเป็นที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพในการรักษา แต่ก็อาจต้องใช้เวลานาน 4-6 สัปดาห์จึงจะเห็นผลการรักษา⁷ ยาแก้ซึมเศร้าชนิด TCAs เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อสารนำสื่อประสาท (neurotransmitter) ที่ไม่เฉพาะแต่ระบบ monoamines จึงทำให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ได้มาก⁸ ในขณะที่การรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าชนิด SSRIs จะเกิดผลอันไม่พึงประสงค์น้อยกว่า แต่ยากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) ก็มักเกิดผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศ (sexual functions) ทั้งในด้านการตื่นตัว (arousal) และการถึงจุดสุดยอด (orgasm) ได้ถึงร้อยละ 36 ถึง 43^{9,10} ซึ่งมักจะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือการรักษา (non-compliant)¹¹

จากแนวคิดการรักษาโรคซึมเศร้าโดยการปรับระบบสารสื่อประสาทชนิด serotonin และ norepinephrine ด้วยยาแก้ซึมเศร้าทั้งชนิด TCAs,

MAOIs (monoamine oxidase inhibitors), SSRIs, SNRIs แม้ว่าจะได้ผลดีในทางทฤษฎี แต่ในทางคลินิกกลับพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้านานกว่าร้อยละ 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-response) ด้วยยาเหล่านี้^{12,13} จากการศึกษาหลายศูนย์ (multicenters) ในสหรัฐอเมริกา การรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับ citalopram ในเวลา 14 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 47 (ไม่ตอบสนองร้อยละ 53) และมีอัตราหายจากอาการ (remission) เพียงร้อยละ 33¹⁴ ซึ่งจากการศึกษาในประเทศไทยโดย รณชัย คงสกนธ์¹⁵ ก็พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับการรักษาด้วยยาชนิด TCAs หรือ SSRIs มีอัตราการไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 38.2 (ร้อยละ 27.3 สำหรับ TCAs และร้อยละ 43.8 สำหรับ SSRIs) และมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 ที่หายจากอาการ ที่ 12 สัปดาห์

วงจรรอบวัน (circadian rhythm)

ในรอบ 24 ชั่วโมง คนเราอยู่ภายใต้สภาพแวดล้อมที่กำหนดวงจรรอบวันจากภายนอกอันได้แก่ กลางวัน (สว่าง) และกลางคืน (มืด) ซึ่งจะกำหนดช่วงเวลากิจกรรมชีวิตอย่างการหลับ/การตื่น การทำงาน/การพักผ่อน อีกทั้งการทำงานของระบบสรีรวิทยาหลายอย่างในร่างกายก็มีวงจรรอบวันด้วยเช่นกัน

อาทิเช่น ระดับอุณหภูมิภายในร่างกาย (core body temperature) จังหวะการหลั่งฮอร์โมนอย่าง corticotrophin, cortisol, prolactin, thyroid, melatonin และ growth hormone อัตราการขับปัสสาวะและสารละลายออกทางไต (renal output) อัตราการบีบตัวของตัวของลำไส้ (gut motility)^{16,17} ซึ่งวงจรร่างกายของระบบสรีรวิทยาเหล่านี้ถูกควบคุมโดยตัวกำหนดจังหวะภายใน (internal pace maker) โดยมีศูนย์ควบคุมที่ suprachiasmatic nucleus (SCN) ในส่วน hypothalamus ของสมอง ซึ่งศูนย์นี้จะยังสามารถ

กำหนดจังหวะวงจรภายในได้ แม้จะไม่ได้รับอิทธิพล ความสว่าง/ความมืดจากภายนอก¹⁸ การทำงานของ เซลล์ประสาทใน SCN สามารถถูกปรับได้โดย serotonergic pathway จาก raphy nuclei และจาก melatonin ที่หลั่งจาก pineal gland ซึ่งตามปกติ การหลั่ง melatonin จะหลั่งมากในเวลากลางคืน และจะน้อยลงในช่วงกลางวันเนื่องจากแสงสว่างมีผลต่อการยับยั้งการหลั่งสารนี้¹⁷ วงจรรอบวันของการหลั่ง melatonin ถือว่าเป็นตัวชี้วัด (indicator) ที่ดีที่สุดของ ภาวะวงจรรอบวันของร่างกาย (endogenous circadian body clock)¹⁹

ในคนเราเมื่อไม่มีอิทธิพลวงจรรอบวันจาก ภายนอก การกำหนดจังหวะอิสระภายใน (free-running rhythm) จะมีรอบวงจรที่ 24.5 ถึง 25.25 ชั่วโมง^{20,21} ทำให้วงจรจังหวะภายในแตกต่างจากวงจรเวลารอบวัน ภายนอกเล็กน้อย ซึ่งถ้าไม่มีกระบวนการปรับเวลา ภายในกับภายนอกให้สอดคล้องกันเป็น ระยะๆ ความไม่สอดคล้อง (dyssynchronize) ของวงจรทั้งสอง ก็จะห่างขึ้นเรื่อย ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเช่น ผู้ที่บินข้าม เขตเวลา (time zone) ไปยังจุดหมายปลายทางที่เวลา ภายนอกต่างจากเวลาต้นทางมาก ความไม่สอดคล้อง วงจรเวลาภายในกับวงจรรอบวันภายนอก ทำให้เกิด กลุ่มอาการ jet-lag syndrome ซึ่งประกอบด้วย อาการ อ่อนเพลียในเวลากลางวัน เบื่ออาหาร ความตื่นตัวต่อ ภายนอกลดลง (reduced alertness) ความสามารถในการ ทำงานลดลง เวลาหลับ/ตื่นเปลี่ยนไป (disruption of the sleep/wake cycle) และอาจทำให้โรคความผิดปกติ ทางอารมณ์แย่ลง²²

การปรับวงจรเวลาของร่างกายให้สอดคล้องกับ วงจรรอบวันภายนอก (entrainment) เกิดขึ้นโดยค่อยๆ ปรับตามตัวบอกเวลาภายนอก (zeitgebers) เช่น เวลา เริ่มนอนหลับ เวลาเมื่ออาหาร การมีปฏิสัมพันธ์กับสังคม (social interaction)^{16,23-25} รวมทั้งการได้รับแสงสว่างใน

เวลากลางวัน^{26,27} ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นผ่านทาง retinohypothalamic tract การปรับกระบวนการหลั่ง melatonin จะมีผลต่อวงจรรอบวันโดยรวม เช่น การได้รับ แสงจ้า (bright light) ในช่วงกลางวัน จะยับยั้งการสร้าง melatonin ทำให้ลดอาการง่วงนอน เพิ่มการตื่นตัวในการ ทำงาน (psychomotor vigilance task performance) ในคนปกติ²⁸ อีกทั้งการได้รับแสงจ้าในช่วงเช้า สามารถ ลดอาการในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และทำให้เวลาของ การหลั่ง melatonin ในตอนกลางคืนเกิดเร็วขึ้น (advance phase)^{29,30} ซึ่ง melatonin ที่ร่างกายสร้าง และ/หรือที่ได้รับจากภายนอกจะทำหน้าที่ปรับวงจรรอบ วันและการนอน^{31,32} ดังนั้นในผู้ที่เกิด jet-lag syndrome การให้ melatonin ก่อนนอน จะช่วยเรื่องการนอนและ ช่วยปรับวงจรรอบวันของร่างกายให้สอดคล้องกับเวลา ภายนอก³³

โรคซึมเศร้ากับความผิดปกติของวงจรรอบวัน

อาการและความผิดปกติทางร่างกายหลาย ประการของโรคซึมเศร้าที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์กับ ความผิดปกติของวงจรรอบวัน อาทิเช่น

1. การมีวงจรการหลับ/ตื่นผิดปกติ ผู้ป่วยโรค ซึมเศร่ากว่าร้อยละ 90 ที่มีปัญหาเรื่องการนอนหลับ และอาการง่วง อ่อนเพลีย ในเวลากลางวัน³⁴ และปัญหา การนอนก็มักเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ไปพบแพทย์³⁵ โครงสร้างการนอน (sleep architecture) ที่เปลี่ยนไปมีทั้งนอนหลับยาก หลับไม่ต่อเนื่อง (ตื่นกลางดึก) หรือตื่นเช้าผิดปกติ และเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้านการนอน ก็อาจพบว่ามี REM latency สั้น (ระยะเวลา เริ่มหลับจนถึงเวลาเกิด rapid eye movement sleep ครั้งแรก) ร่วมกับมี slow wave sleep น้อย³⁶ ในขณะที่ ให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร่าอดนอนทั้งคืน (total sleep deprivation) กลับให้ผลระยะสั้นในการลดอาการซึมเศร่า ในผู้ป่วยได้ร้อยละ 40-60^{37,38} ซึ่งอาจเป็นผลจาก

การตั้งค่าใหม่ (resetting) ของวงจรรอบวันในผู้ป่วย³⁹

2. มีการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอารมณ์เศร้าในรอบวัน (diurnal variation) โดยผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิด melancholia จะมีอารมณ์ซึมเศร้ามากกว่าในช่วงเช้าของวัน และดีขึ้นในช่วงเย็น⁴⁰

3. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดเป็นตามฤดูกาล (seasonal affective disorder) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมักมีอาการในช่วงหน้าหนาว⁴¹ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะวงจรรอบวันภายนอกในหน้าหนาวมีช่วงเวลากลางคืนที่ยาวขึ้น และได้รับแสงแดดในช่วงกลางวันน้อยลง จากการศึกษาของ Murray และคณะ⁴² พบว่าการที่เกิดจังหวะวงจรรอบวันเลื่อนออก (phase delay) มีความสัมพันธ์กับอารมณ์เศร้าในหน้าหนาว

4. ความผิดปกติในการทำงานของระบบ hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) ในคนปกติ การหลั่งฮอร์โมน cortisol จะมีการหลั่งในรูปแบบ diurnal variation เป็นวงจรรอบวัน โดยมีการหลั่งสูงสุดในช่วงเช้า ค่อยลดลงในช่วงกลางวัน จนถึงจุดต่ำสุด (nadir) ในช่วงเวลากลางคืนหลังหลับ¹⁷ แต่ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าพบว่ามีความแปรปรวนของ cortisol จะลดลงโดยช่วงที่ควรจะลดการหลั่งในช่วงเวลากลางคืนกลับไม่ลดการหลั่งเท่าที่ควร และทำให้ค่าเฉลี่ยการหลั่ง cortisol ในรอบวันสูงกว่าของคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติของวงจรรอบวันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า⁴³

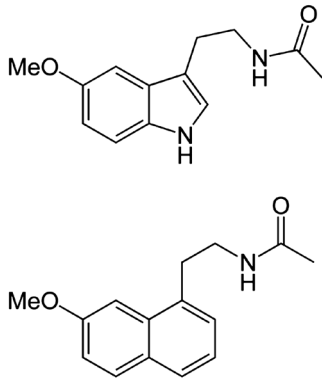
5. ความผิดปกติในการทำงานของระบบ hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) ในคนปกติ การหลั่งฮอร์โมน Thyroid stimulating hormone (TSH) จะมีการหลั่งในรูปแบบ diurnal variation เป็นวงจรรอบวันเช่นกัน โดยในคนปกติจะมีระดับ TSH สูงขึ้นในช่วงกลางวัน แต่ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากลับไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH อย่างชัดเจน ซึ่งเป็นผลให้การหลั่ง thyroid hormone น้อยลงในช่วงนั้น⁴⁴

6. Melatonin ซึ่งสร้างจาก pineal gland เป็นสารที่บ่งบอกเวลาหลัก (phase marker) ของวงจรรอบวันในคนเรา ที่สัมพันธ์กับอุณหภูมิภายในร่างกาย และเวลาเริ่มหลับ^{45,46} ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าพบว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณและระยะเวลาเริ่มหลับ melatonin ในช่วงที่อยู่ในภาวะซึมเศร้า ซึ่งในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดเป็นตามฤดูกาล จะมีจังหวะการหลั่ง melatonin เลื่อนออกไป⁴⁷ ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าโดยให้แสงจ้า (bright light treatment) ในช่วงเช้า แสงจะยับยั้งการหลั่ง melatonin (ในช่วงที่ได้รับแสง) แต่จะมีผลทำให้เวลาเริ่มหลับสารนี้ในช่วงกลางวันเร็วขึ้น และสัมพันธ์กับการลดอาการซึมเศร้า²⁹ เช่นเดียวกับ Avery และคณะ⁴⁸ ที่ศึกษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าชนิดเป็นตามฤดูกาล เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติ พบว่าเวลาอุณหภูมิในร่างกายต่ำสุดของกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีวงจรรอบวันเลื่อนออกไปกว่ากลุ่มควบคุม (ประมาณ 2 ชั่วโมงกว่า) แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยแสงจ้า เวลาอุณหภูมิในร่างกายต่ำสุดของกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเลื่อนเร็วขึ้น (phase advance) อีกทั้งเวลาที่มีการหลั่ง cortisol ต่ำสุดของกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเลื่อนเร็วขึ้นด้วยเช่นกัน ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างน้อยบางกลุ่มย่อย (subtype) มีความผิดปกติของวงจรรอบวัน และการปรับวงจรรอบวัน (resynchronize) มีผลต่อการรักษาโรคซึมเศร้า¹⁷

Lewy ได้ตั้งข้อสมมุติฐานด้านการเคลื่อนเวลา (phase shift hypothesis) โดยเสนอว่า โรคซึมเศร้าเป็นผลจากวงจรรอบวันภายในเลื่อนช้าออกไป เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาภายนอก ทำให้เกิดความไม่สัมพันธ์ (dissynchronize) ของวงจรการหลับ/ตื่น รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงวงจรรอบวันของฮอร์โมนต่างๆ และอุณหภูมิภายในร่างกาย⁴⁹⁻⁵¹

กลไกการออกฤทธิ์

Agomelatine หรือชื่อทางเคมี Beta-methyl-6-chloromelatonin เป็นยาที่มีโครงสร้างที่เทียบเคียง (homologue) สาร melatonin ในสมอง (รูปที่ 1) โดยมีโครงสร้างทางเคมีต่างกันเพียงเปลี่ยน NH group ของ melatonin เป็น HC=CH group⁵²



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ melatonin (บน) agomelatine (ล่าง)⁵²

Agomelatine มีกลไกการออกฤทธิ์ agonist ต่อ melatonin1 (MT1), melatonin2 (MT2) receptors ที่ SCN⁵³ ในสมอง และออกฤทธิ์ antagonist ต่อ serotonin ชนิด 5-HT2c receptor^{54,55} ในสัตว์ทดลอง การกระตุ้น MT1/MT2 receptors ที่ SCN จะทำให้วงจรรอบวันเร็วขึ้น และสัมพันธ์กับการนอนหลับ^{55,56} ในคนเราสาร melatonin ในสมองจะทำหน้าที่ปรับวงจรรอบวันภายในให้สอดคล้องกับเวลาภายนอก ซึ่งถ้าเกิดความไม่สอดคล้องของวงจรเวลาภายใน/ภายนอก จะทำให้เกิดโรคทางอารมณ์รวมทั้งความผิดปกติในรูปแบบการนอนหลับ⁵¹ สาร melatonin เอง จึงมักถูกใช้ช่วยให้การนอนหลับในกรณีที่เกิด jet lag syndrome²² การออกฤทธิ์ช่วยการนอนหลับ ไม่ได้เกิดจากการกดการทำงานของสมองผ่าน benzodiazepine-GABA receptor อย่างยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine แต่การให้

melatonin ในเวลาที่เหมาะสม จะทำให้วงจรรอบวันของ melatonin เปลี่ยนแปลง ซึ่งจะทำให้วงจรรอบวันอื่นๆ รวมทั้งวงจรการหลับ/ตื่น ดีขึ้นด้วย^{32,57} Leproult และคณะ⁵⁸ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองด้าน และสลบการรักษา (double blind, randomized controlled, crossover study) ในผู้สูงอายุปกติ 8 ราย โดยให้ agomelatine 50 มก. เวลา 18.30 น. เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) พบว่า agomelatine สามารถทำให้เกิดการเลื่อนเร็วขึ้นของวงจรรอบวันได้เกือบสองชั่วโมง โดยวัดจากวงจรอุณหภูมิภายในร่างกาย และการหลั่ง cortisol ดังนั้นการที่ agomelatine ออกฤทธิ์ปรับวงจรรอบวันได้นั้น จึงเป็นการตั้งค่าใหม่ (resetting) ของวงจรรอบวันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้ เช่นเดียวกับการรักษาด้วยการให้อดนอน หรือการให้แสงจ้า^{39,45}

ส่วนบทบาทต่อ 5-HT2c receptor นั้น พบว่าสาร m-chlorophenylpiperazine (mCPP) ซึ่งออกฤทธิ์ selective 5-HT2c agonist จะกระตุ้นให้เกิดภาวะวิตกกังวลทั้งในคนและในสัตว์ทดลอง⁵⁹ และการให้สาร/ยาที่ออกฤทธิ์ selective 5-HT2c antagonist พบว่าช่วยลดอาการวิตกกังวลลงได้ในสัตว์ทดลองได้⁶⁰⁻⁶² ซึ่ง Stein และคณะ⁶³ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder) จำนวน 121 ราย พบว่า agomelatine 25-50 มก./วัน สามารถลดอาการวิตกกังวลได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นออกฤทธิ์ 5-HT2c antagonist ของ agomelatine จึงอาจช่วยลดอาการวิตกกังวลที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าด้วย⁶⁴

การยับยั้งที่ 5-HT2c receptor ยังทำให้เกิดการปลดปล่อย (release) ทั้ง norepinephrine และ dopamine ที่ frontocortical dopaminergic and adrenergic pathway^{55, 65} ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์แก้ซึมเศร้า^{51, 65} เช่นเดียวกับยาแก้ซึมเศร้าอย่าง

mirtazapine ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT_{2c} receptor ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน⁶⁶ อีกทั้งในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าอย่าง fluoxetine หรือ roboxetine นาน 3 สัปดาห์ต่างก็เกิด down regulation ของ 5-HT_{2c} receptor ที่ frontal และ prefrontal cortex⁶⁷ ซึ่งอาจนำไปสู่การ disinhibition ของ mesolimbic dopamine system ที่ใช้อธิบายผลการแก้ซึมเศร้าของยา⁶⁸

นอกจากนี้การให้ agomelatine ในสัตว์ทดลองนาน 3 สัปดาห์ยังพบคุณสมบัติ neuroprotective effect โดยเพิ่ม cell proliferation, maturation, survival และ neurogenesis ในสมองส่วน ventral hippocampus ซึ่งเป็นบริเวณสมองที่สำคัญต่อโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ BDNF (brain-derived neurotrophic factor)⁶⁹⁻⁷¹

Harmer และคณะ⁷² ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ถึงการให้ agomelatine 25 มก.วัน ในคนปกติ นาน 7 วันเปรียบเทียบกับยาหลอก เพื่อศึกษาผลของยาต่ออารมณ์ พบว่า

กลุ่มผู้ที่ได้รับยาจะประเมินตนเองว่ามีความเศร้า (sad) ลดลง การแสดงออกทางสีหน้าว่าเศร้าลดลง (sad facial expression) มีความจำที่สัมพันธ์กับอารมณ์เชิงบวก (positive affective memory) ดีขึ้น และลดแนวโน้มการเกิดอารมณ์ขึ้นฉับพลัน (emotion potentiated startle response) ลง ซึ่งบ่งบอกผลของ agomelatine ต่อความเศร้าแม้เกิดในคนปกติ

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic)

เมื่อรับประทาน agomelatine ยาจะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว⁵¹ ยาในกระแสเลือดจะจับกับพลาสมาโปรตีนสูงกว่าร้อยละ 95^{51, 73} ยาเกือบทั้งหมดจะผ่านไปเมแทบอลิซึมที่ตับ (first pass metabolism) ทำให้มีค่า absolute bioavailability เพียงร้อยละ 5 ถึง 10⁵⁵ ค่า absolute bioavailability นี้

จะสูงกว่าบ้างในเพศหญิงเมื่อเปรียบเทียบกับชาย และในผู้สูงอายุเมื่อเปรียบเทียบกับคนอายุน้อย ทั้งนี้ปัจจัยด้านเพศและอายุ จะมีผลต่อระบบไหลเวียนของเลือดผ่านตับ (hepatic blood flow) และความสามารถของเอนไซม์ของตับในการกำจัดยา แต่อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนขนาดยาในการรักษา⁵¹ แต่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องจะทำให้ระดับ agomelatine ในเลือดสูงขึ้นได้ 50 - 100 เท่าของที่พบในคนปกติ อีกทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคตับก็มักพบว่าระดับโปรตีนในเลือดต่ำ ซึ่งจะยิ่งทำให้ระดับยาในส่วนของอิสระ (free form) ยิ่งสูงขึ้นด้วย⁵¹ เมื่อยาผ่านไปที่ตับ agomelatine ร้อยละ 90 จะถูก เมแทบอลิซึมด้วย cytochrome P450 ชนิด CYP1A2 ส่วนที่เหลือจะถูก เมแทบอลิซึมด้วย CYP2C9⁷³ มีเพียงส่วนน้อยที่ถูก เมแทบอลิซึมด้วย CYP1A1 และ CYP2C19^{51, 55} ได้สารหลักคือ 3-hydroxy-7-desmethyl-agomelatine ซึ่งมีค่า affinity ต่อ MT₁, MT₂ และ 5-HT_{2c} receptor ต่ำ^{55, 74} สาร metabolite ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61 ถึง 81) ถูกขับออกทางปัสสาวะที่เหลือถูกขับออกทางอุจจาระ⁵⁵ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้ร้อยละ 25 เมื่อเทียบกับคนปกติ⁵¹ agomelatine มีค่ากึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) เฉลี่ยเพียง 2.3 ชม.^{55, 73}

ปฏิกริยาระหว่างยา

เนื่องจาก agomelatine ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP 1A2, 2C9, 2C19 ดังนั้นจึงอาจเกิดปฏิกริยาระหว่างยากับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือกระตุ้นต่อเอนไซม์เหล่านี้ เช่น fluvoxamine ที่มีคุณสมบัติยับยั้งแรง (strong inhibitor) ต่อเอนไซม์ CYP 1A2 และยับยั้งปานกลาง (moderate inhibitor) ต่อเอนไซม์ CYP 2C9 จึงห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ agomelatine เนื่องจากจะเพิ่มระดับ agomelatine ในเลือดได้มาก^{51, 73, 75} ส่วนยาอื่นที่

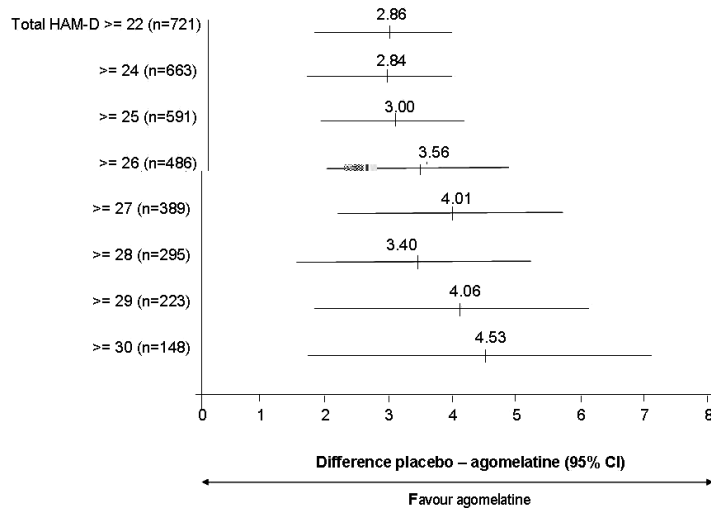
มีศักยภาพออกฤทธิ์ยับยั้งต่อเอนไซม์ CYP 1A2 อย่าง cimetidine, ciprofloxacin, ticlopidine ก็อาจเพิ่มระดับยาในเลือด จึงไม่ควรใช้ร่วมกับ agomelatine⁷⁶ ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งปานกลางต่อเอนไซม์ CYP1A2 เช่น paroxetine ยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน เมื่อให้ร่วมกับ agomelatine ก็อาจเพิ่มระดับยาในเลือดเพียงเล็กน้อย ส่วน lithium, lorazepam, alcohol, และ valproic acid เมื่อใช้ร่วมกับ agomelatine จะไม่พบผลกระทบที่สำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ agomelatine อีกทั้ง agomelatine เองก็ไม่มีคุณสมบัติกระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP-450 ในมนุษย์ ที่จะกระทบกับยาอื่นที่ใช้ร่วม ในทางตรงข้ามผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ หรือได้รับยาที่มีคุณสมบัติกระตุ้นเอนไซม์ CYP1A2 เช่นยาในกลุ่ม proton pump inhibitors อย่าง omeprazole ก็อาจต้องปรับขนาดยาที่กินให้สูงขึ้น⁵¹

ประสิทธิภาพของยา

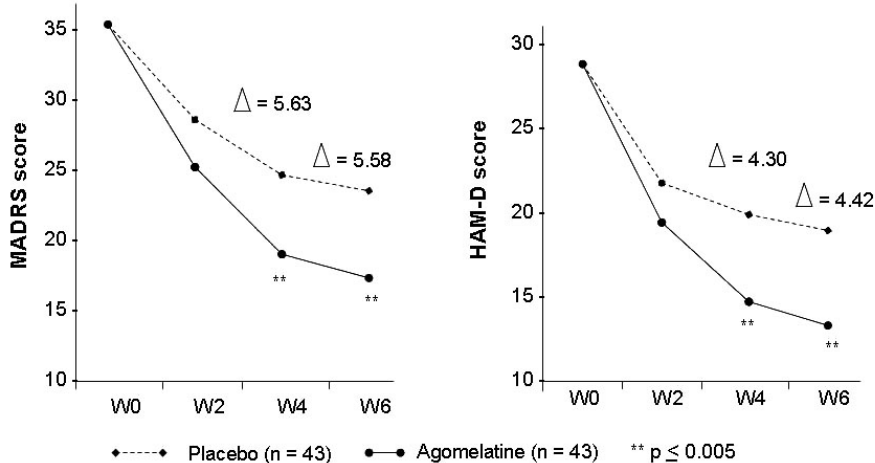
ประสิทธิภาพต่ออาการของโรคซึมเศร้า

ประสิทธิภาพของ agomelatine ต่อการรักษาโรคซึมเศร้านั้นได้มีการศึกษาในระยะสั้น แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน มาเกือบ 10 ปี โดย Löö และคณะ⁷⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 711 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ agomelatine 1,5,25 มก./วัน กับ paroxetine 20 มก./วัน และยาหลอก ในเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า agomelatine ในขนาด 25 มก./วัน และ paroxetine ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ Kennedy และ Emsley⁷⁸ ได้ศึกษา

ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 212 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ agomelatine 25-50 มก./วัน กับยาหลอก ในเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้าที่วัดโดย Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) และ Clinical Global Impression-Severity of Illness score (CGI-S) ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 49.1 เช่นเดียวกับ Olié และ Kasper⁷⁹ ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 238 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ agomelatine 25-50 มก./วัน กับ ยาหลอก ในเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้า ที่วัดโดย HAM-D, CGI และ CGI-S ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 54.3 ซึ่งสูงกว่าที่พบในยาหลอก (ร้อยละ 35.5) อย่างมีนัยสำคัญ ต่อมา Montgomery และ Kasper⁸⁰ ได้ศึกษาแบบวิเคราะห์รวม (pool analysis) จากข้อมูลการศึกษา 3 รายงานข้างต้นโดยแยกวิเคราะห์ผลตอบสนองต่อการรักษาตามค่าคะแนน HAM-D ก่อนรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ก่อนรักษามีอาการรุนแรง (คะแนน HAM-D \geq 25) agomelatine จะสามารถลดค่าคะแนน HAM-D ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญยิ่งขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการวิเคราะห์รวมผู้ป่วยทั้งหมด และเมื่อแยกระดับของความรุนแรงตามค่าคะแนน HAM-D ก่อนรักษา พบว่าผู้ป่วยที่อาการรุนแรงยิ่งมาก จะสามารถลดคะแนน HAM-D ได้ดีกว่ายาหลอก มากขึ้นด้วย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพของ agomelatine เปรียบเทียบยาหลอก โดยแยกตามระดับของความรุนแรงก่อนรักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 80)



รูปที่ 3 กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีค่าคะแนน MADRS >= 30 หรือ CGI-S >= 5 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 80)

อีกทั้งในกลุ่มย่อยผู้ป่วยสูงอายุ (>60 ปี) ที่มีอาการซึมเศร้ารุนแรง (คะแนน MADRS >= 30 หรือค่า CGI-S >= 5) พบว่า agomelatine ก็สามารถลด

อาการซึมเศร้าได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 4 และ 6 เช่นกัน (รูปที่ 3)

ผลของยาต่ออาการนอนหลับ

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าส่วนใหญ่มักมีปัญหาเรื่องการนอนหลับ ความผิดปกติด้านการนอน มีทั้งการนอนหลับยาก (initial insomnia) การตื่นบ่อยระหว่างการหลับ (middle insomnia) การตื่นเช้าเกินไป (terminal insomnia) หรือการนอนหลับมากเกินไป (hypersomnia) มีอาการง่วงอ่อนเพลียในเวลากลางวัน และเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการการนอนด้วยเครื่อง polysomnograph (PSG) ก็พบความผิดปกติของโครงสร้างการนอนหลับ (sleep architecture) หลายประการ⁸¹ (ตารางที่ 1)

Quera Salva และคณะ⁸² ได้ศึกษาผลของ agomelatine ต่อโครงสร้างการนอนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 15 ราย โดยผู้ป่วยทุกราย ได้รับ agomelatine 25 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 20:00 น. ทุกวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ และประเมินค่าคะแนน HAM-D และตรวจด้วยเครื่อง PSG ก่อนรักษา สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 6 พบว่าตลอดช่วงการรักษา ผู้ป่วยมีค่าคะแนน HAM-D ลดลง และ

เริ่มหลับได้เร็วขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญ และที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่ามีประสิทธิภาพการนอน (sleep efficacy; คำนวณจากเวลานอนหลับ/เวลาที่นอน x 100) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ มีช่วงเวลาที่ตื่นในระหว่างที่หลับน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีค่าร้อยละของการนอนหลับขั้น 3-4 (sleep stage 3-4) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน ส่วนการนอนหลับขั้น 1 และ 2 รวมทั้งระยะเวลา REM latency และค่าร้อยละของการนอนหลับชนิด REM ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2)

ด้านผลต่อการนอนในทางคลินิก Quera Salva และคณะ⁸¹ ได้วิเคราะห์ข้อมูลรวม (pool analysis) จาก 4 รายงานการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้ agomelatine 24-50 มก./วัน (258 ราย) กับยาหลอก (363 ราย) ในเวลา 6-8 สัปดาห์ โดยแยกวิเคราะห์ค่าคะแนน HAM-D เฉพาะข้อที่เกี่ยวกับการนอน (ข้อที่ 4-6) พบว่า agomelatine ช่วยลดอาการนอนไม่หลับได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงด้านการนอนที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า⁸¹

Subjective changes

- Insomnia (early, middle, or late)
- Hypersomnia
- Fatigue
- Daytime drowsiness

Objective changes

- Impaired sleep continuity and duration
- Decreased deep sleep (slow wave sleep, or SWS)
 - Reduction in time spent in SWS
 - Decreased delta sleep ratio
- Decreased REM (rapid eye movement sleep) latency
 - Shortening of the time between onset of sleep and the 1st REM period
- Increased in the portion of REM sleep early in the night
 - Increased time spent in REM sleep
 - Prolongation of 1st REM period
 - Increase REM density

ตารางที่ 2 ผลการตรวจโดย polysomnograph [ค่าเฉลี่ย +/- S.D. (median)] ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้ agomelatine 25 มก./วัน⁸²

	Baseline	Week1	Week2	Week6
HAM-D total score	21.8+/-1.5(22)	17.4+/-3.2(18)	13.9+/-3.5(14)	9.2+/-5.5(8)
Total sleep time (min.)	363+/-60(363)	408+/-83(404)	386+/-74(372)	392+/-95(377)
WASO (min.)	48+/-31(42)	40+/-22(39)	39+/-45(28)	29+/-27(19)*
Sleep efficacy (%)	88+/-7(90)	92+/-5(91)	91+/-8(93)	93+/-7(95)*
Stage 1 (%)	5.3+/-2.9(5)	5.3+/-2(5)	4.7+/-2.6(3)	5.2+/-3.2(5)
Stage 2 (%)	45.7+/-8.5(47)	47.2+/-7.1(46)	47.9+/-8.1(49)	47.4+/-6.2(48)
Stages 3-4 (%)	15.9+/-4.2(17)	16.2+/-4.7(16)	17.3+/-4.6(16)	19.4+/-4.7(20)*
Stages 3-4 (min.)	66+/-20(73)	71+/-23(63)	72+/-14(74)	80+/-20(75)*
REM (%)	21.5+/-5.9(22)	22.4+/-4.4(23)	21.2+/-6.6(21)	20.8+/-5.2(20)
REM latency (min.)	61+/-33(55)	49+/-27(44)	64+/-33(57)	63+/-26(54)
Time to sleep onset (hours:min)	23:59+/-0:52 (00:03)	23:26+/-0:54* (23:37)	23:36+/-1:03 (23:27)	00:01+/-1.37 (23:27)

WASO = intra-sleep awakening, * p<0.05

ตารางที่ 3 ค่าคะแนน HAM-D ข้อ 4-6 ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้ agomelatine 25-50 มก./วัน เปรียบเทียบกับ ยาหลอก⁸¹

HAM-D	Placebo		Agomelatine		Difference vs. placebo
	Baseline	End point	Baseline	End point	
Item 4 – early insomnia	1.4+/-0.7	0.7+/-0.8	1.4+/-0.7	0.5+/-0.7	p<0.001
Item 5 – middle insomnia	1.5+/-0.6	0.9+/-0.9	1.6+/-0.6	0.7+/-0.8	p=0.015
Item 6 – late insomnia	1.4+/-0.8	0.8+/-0.8	1.4+/-0.8	0.6+/-0.8	p=0.006

ประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาแก้ซึมเศร้าอื่นๆ

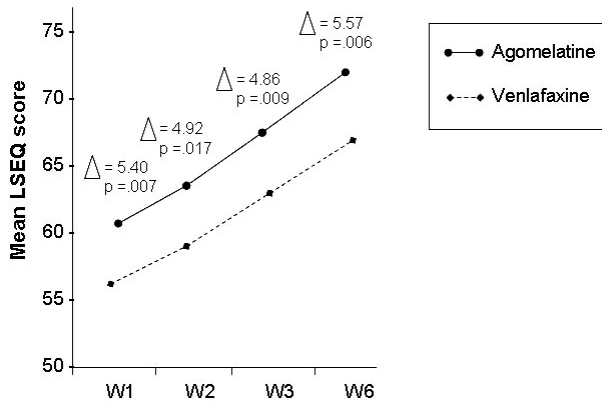
Hale และคณะ⁸³ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 515 ราย โดยให้ agomelatine 25-50 มก./วัน (252 ราย) เปรียบเทียบกับ fluoxetine 20-40 มก./วัน (263 ราย) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ agomelatine สามารถลด

อาการซึมเศร้า โดยมีค่าคะแนน HAM-D ลดลง มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ fluoxetine เล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญ (กลุ่ม agomelatine ลดลง 17.3, กลุ่ม fluoxetine ลดลง 16.0, p=0.024) อัตราตอบสนองต่อการรักษา (ค่าคะแนน HAM-D ลดลง >= ร้อยละ 50) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine พบร้อยละ 71.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ fluoxetine พบร้อยละ 63.8 ซึ่งไม่พบความแตกต่าง

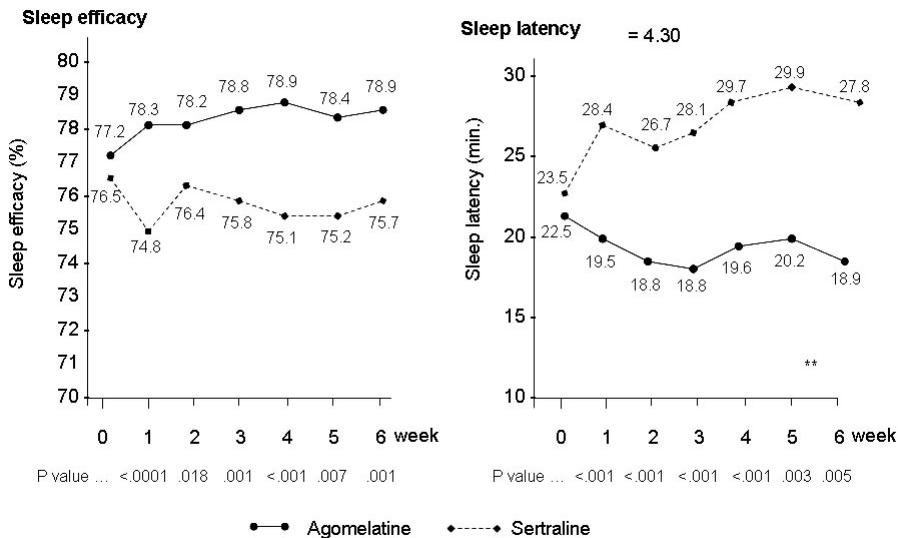
อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.06$) แต่พบอัตราการถอนตัวจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ fluoxetine (ร้อยละ 11.9 และ 18.6 ตามลำดับ)

Kennedy และคณะ⁸⁴ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 276 ราย โดยให้ agomelatine 25-50 มก./วัน เปรียบเทียบกับ venlafaxine XR 75-150 มก./วัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ agomelatine และผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine XR มีการลดลงของอาการซึมเศร้าในแต่ละสัปดาห์ใกล้เคียงกัน และมีอัตราหายจากโรค (remission) ที่ 12 สัปดาห์ใกล้เคียงกัน (agomelatine ร้อยละ 73, venlafaxine XR ร้อยละ 66.9) แต่ผู้ป่วยที่ได้ agomelatine หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ (adverse events) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine XR (agomelatine ร้อยละ 2.2, venlafaxine XR ร้อยละ 8.6) เช่นเดียวกับ Lemoine P และคณะ⁸⁵ ที่ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 332 ราย โดยให้ agomelatine 25-50 มก./วัน เปรียบเทียบกับ venlafaxine 75-150 มก./วัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ agomelatine และผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine มีการลดลงของอาการซึมเศร้าในแต่ละสัปดาห์ใกล้เคียงกัน และผู้ป่วยที่ได้ agomelatine หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine เช่นเดียวกัน (agomelatine ร้อยละ 4.2, venlafaxine ร้อยละ 13.2) แต่ในการศึกษานี้ได้มีการประเมินคุณภาพการนอนของผู้ป่วยด้วย โดยใช้ LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) ด้วย พบว่าผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ได้ประเมินคุณภาพการนอนดีกว่าผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine อย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สัปดาห์แรกจนตลอดการรักษา (รูปที่ 4)

Kasper และคณะ⁸⁶ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในสหศูนย์ (multicenter) (37 แห่ง ใน 6 ประเทศของทวีปยุโรป) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารวม 313 ราย โดยให้ agomelatine 25-50 มก./วัน (154 ราย) เปรียบเทียบกับ sertraline 50-100 มก./วัน (159 ราย) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าที่ 6 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้ agomelatine สามารถลดอาการซึมเศร้า (วัดโดยค่าคะแนน HAM-D) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ sertraline เล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญ (กลุ่ม agomelatine ลดลง 15.8, กลุ่ม sertraline ลดลง 14.4, $p=0.031$) อัตราตอบสนองต่อการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ร้อยละ 70.0 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ sertraline ร้อยละ 61.5 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.119$) อัตราการหายจากโรค ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ร้อยละ 32.7 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ sertraline ร้อยละ 28.8 ซึ่งก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.469$) มีผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ร้อยละ 2.6 และผู้ป่วยที่ได้ sertraline ร้อยละ 11.3 ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ของยา และในการศึกษานี้ยังได้มีการประเมินคุณภาพการนอน (sleep efficacy) และระยะเวลาก่อนหลับ (sleep latency) โดยวิเคราะห์ข้อมูลจากเครื่อง actigraph และคุณภาพการนอนจากแบบประเมิน LSEQ พบว่าเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจาก actigraph กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine มีคุณภาพการนอนสูงกว่า และระยะเวลาก่อนหลับสั้นกว่ากลุ่มที่ได้ sertraline อย่างมีนัยสำคัญทุกสัปดาห์ตลอดการศึกษา (รูปที่ 5) แต่ด้านคุณภาพการนอนจากแบบประเมิน LSEQ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ดีกว่ากลุ่มที่ได้ sertraline อย่างมีนัยสำคัญเฉพาะสัปดาห์ที่ 2 แต่ไม่แตกต่างในสัปดาห์ที่ 4 และ 6



รูปที่ 4 ค่าคะแนน Leeds Sleep Evaluation Questionnaire ในผู้ป่วยที่ได้ agomelatine เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine โดยคะแนนสูงกว่าหมายถึงการนอนที่ดีกว่า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 85)



รูปที่ 5 คุณภาพการนอน และระยะเวลาก่อนหลับวิเคราะห์ข้อมูลจาก actigraph ในผู้ป่วยที่ได้ agomelatine และ sertraline (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 86)

ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบ

Goodwin และคณะ⁸⁷ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน ในสหพันธรัฐ (57 แห่ง ใน 5 ประเทศ) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ารวม 339 ราย ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย agomelatine 8-10 สัปดาห์มาก่อน โดยมี คะแนน HAM-D ≤ 10 และมีค่า CGI-I ≤ 2 แล้วจึงสุ่มให้ agomelatine ในขนาดเดิมที่ได้ตอบสนอง (25-50 มก./วัน, n=165) หรือให้ยาหลอก (n=174) นาน 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine เกิดการกำเริบ (relapse) ร้อยละ 20.6 ซึ่งเป็นอัตราที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 41.4) อย่างมีนัยสำคัญ (p < .0001) (รูปที่ 6) และเมื่อแยกวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เมื่อเริ่มต้นมีอาการรุนแรง (คะแนน HAM-D ≥ 25) ก็พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine เกิดการกำเริบร้อยละ 21.9 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกที่พบร้อยละ 45.1 อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (p < .0001)

ความปลอดภัยและการทนต่อยา (safety and tolerability)

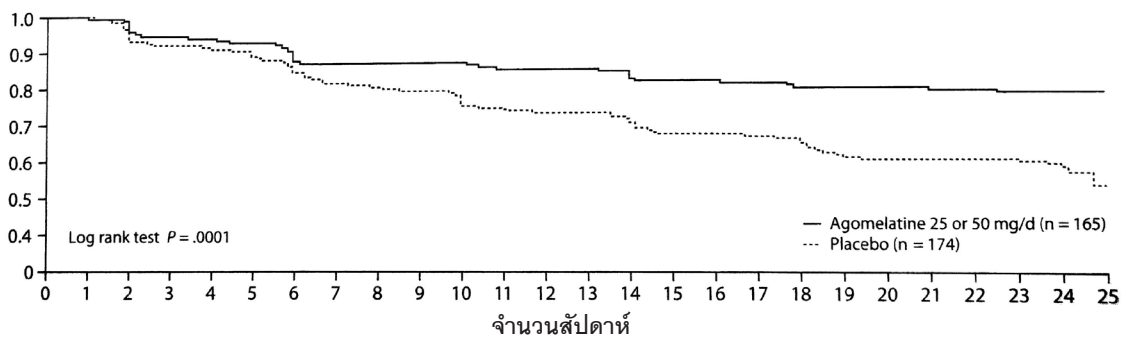
ผลไม่พึงประสงค์ (adverse event)

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย (เรียงจากมากไปน้อย) ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปากแห้ง

ท้องเสีย ง่วง (somnolence) อ่อนเพลีย ปวดท้อง และวิตกกังวล โดยผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง⁵¹ ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ก็สามารถพบผลอันไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้เช่นกัน และอัตราการเกิดผลไม่พึงประสงค์แต่ละชนิดพบไม่แตกต่างจากอัตราที่พบในยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ⁷⁹ (ตารางที่ 4) จากการศึกษแบบสุ่มและปกปิดสองด้าน พบอัตราการที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์จาก agomelatine พบร้อยละ 4.4 ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกกลับพบถึงร้อยละ 6.6⁸⁰

เมื่อเปรียบเทียบผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาระหว่าง agomelatine กับยาแก้ซึมเศร้าอื่นๆ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine จะมีอัตราต่ำกว่ามาก เช่น จากการศึกษเปรียบเทียบ agomelatine กับ fluoxetine พบอัตราการหยุดยาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์ร้อยละ 3.97 และ 6.46 ตามลำดับ⁸³ เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine กับ sertraline พบร้อยละ 3.2 และ 8.8 ตามลำดับ⁸⁶ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ agomelatine กับ venlafaxine พบร้อยละ 4.2 และ 13.2 ตามลำดับ⁸⁵

สัดส่วนที่ไม่เกิดการกำเริบ



รูปที่ 6 ประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบของ agomelatine กับยาหลอกในเวลา 6 เดือน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 87)

ตารางที่ 4 ผลอันไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 79)

Adverse event	Agomelatine (%)	Placebo (%)	p-value for the difference*
Headache	5.1	14.2	0.027
Fatigue	5.1	1.7	0.170
Nausea	4.2	5.0	1.000
Dizziness	4.2	4.2	1.000
Nasopharyngitis	3.4	5.8	0.539
Influenza	2.5	3.3	1.000
Dry mouth	2.5	0.8	0.368
Nightmare	0	3.3	0.122

* Fisher's exact test

ผลต่อน้ำหนักตัว

จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมถึงผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อน้ำหนักตัวในระยะเวลา 6 เดือน โดย Kennedy และ Rizvi⁸⁸ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ agomelatine (1,078 ราย) มีน้ำหนักตัวขึ้นเฉลี่ย 0.23 กก.

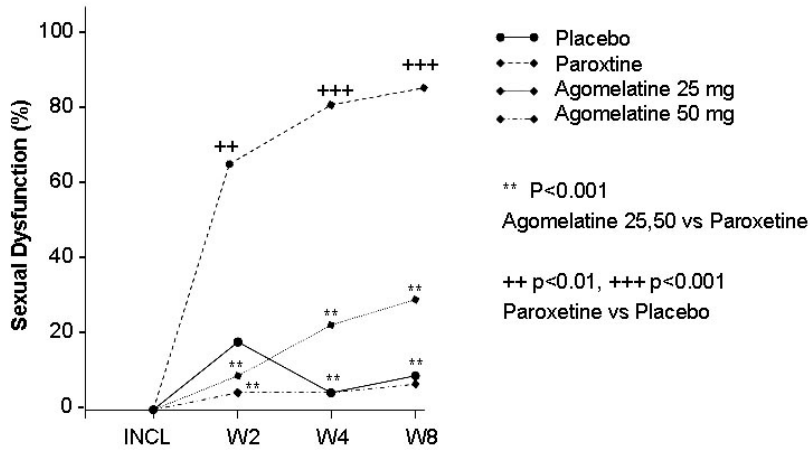
ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (245 ราย) มีน้ำหนักตัวขึ้นเฉลี่ย 0.24 กก. ผู้ป่วยที่ได้รับ sertraline/paroxetine/fluoxetine (331 ราย) มีน้ำหนักตัวขึ้นเฉลี่ย 0.51 กก. และผู้ป่วยที่ได้รับ venlafaxine (185 ราย) มีน้ำหนักตัวขึ้นเฉลี่ย 0.29 กก. อีกทั้งเมื่อแยกผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวสูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่ได้รับ agomelatine พบร้อยละ 5 ในยาหลอกพบร้อยละ 5.7 (p=0.632) ในยากกลุ่ม SSRIs พบร้อยละ 8.8 (p<0.05) และ venlafaxine พบร้อยละ 5.4 (p=0.856) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า agomelatine มีผลต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยไม่ต่างจากยาหลอก

ผลต่อการทำงานด้านเพศ (sexual function)

ผลต่อการทำงานด้านเพศ เป็นผลไม่พึงประสงค์หนึ่งที่มีมักพบร่วมกับการใช้ยาแก้ซึมเศร้า จากการศึกษานี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีความบกพร่องการทำงานด้านเพศ (sexual dysfunction) อยู่ก่อน 1,022 ราย เมื่อได้ยาแก้ซึมเศร้าต่างๆ พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 59.1 เกิดความ

บกพร่องการทำงานด้านเพศ (ผู้ป่วยชายร้อยละ 62.4 และผู้ป่วยหญิงร้อยละ 56.9) และเมื่อแบ่งตามชื่อยาพบว่า citalopram พบร้อยละ 72.7, paroxetine พบร้อยละ 70.7, venlafaxine พบร้อยละ 67.3, sertraline พบร้อยละ 62.9, fluvoxamine พบร้อยละ 62.3, fluoxetine พบร้อยละ 57.7, mirtazapine พบร้อยละ 24.4, nefazodone พบร้อยละ 8, amineptine พบร้อยละ 6.9, และ moclobemide พบร้อยละ 3.9¹¹

Montejo และคณะ⁸⁹ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบถึงผลต่อการทำงานด้านเพศ ของ agomelatine 25 มก./วัน, 50 มก./วัน, paroxetine 20 มก./วัน, กับยาหลอก ในคนปกติ 92 ราย เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ใช้แบบประเมิน PRSEXDQ-SALSEX (Psychotropic-Related Sexual dysfunction Questionnaire) ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, และ 8 พบว่า ผู้ที่ได้ agomelatine ทั้ง 2 ขนาด เกิดความบกพร่องด้านเพศ (sexual dysfunction) น้อยกว่าผู้ที่ได้ paroxetine อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง 8 (รูปที่ 7) และที่ 8 สัปดาห์พบเกิดความบกพร่องด้านเพศ ในผู้ได้รับ agomelatine 25 มก./วัน, 50 มก./วัน ร้อยละ 22.7 และ 4.8 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าอัตราที่พบในผู้ที่ได้ paroxetine (ร้อยละ 85.7) อย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 7 ร้อยละของผู้รับยาที่เกิดความบกพร่องทางเพศ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 89)

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน โดย Kennedy และคณะ⁸⁴ เปรียบเทียบถึงผลต่อการทำงานด้านเพศ ของ agomelatine 50 มก./วัน กับ venlafaxine 150 มก./วัน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 276 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าแม้ประสิทธิภาพการรักษาอาการซึมเศร้าของยาทั้งสอง โดยดูจากอัตราผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (agomelatine ร้อยละ 82.5, venlafaxine ร้อยละ 79.9) และอัตราผู้ป่วยหายจากอาการ (agomelatine ร้อยละ 73.0, venlafaxine ร้อยละ 66.9) จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อประเมินผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศด้วยแบบประเมิน Sex-FX พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานด้านเพศปกติอยู่ก่อนเมื่อเริ่มศึกษา 193 ราย (ได้ agomelatine 103 ราย, venlafaxine 90 ราย) พบการมีความต้องการทางเพศลดลง ในผู้ป่วยที่ได้ agomelatine พบร้อยละ 6 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine ที่พบร้อยละ 16.7 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ส่วนความบกพร่องของการถึง

จุดสุดยอด (orgasm) ในผู้ป่วยที่ได้ agomelatine พบร้อยละ 9.1 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine ที่พบร้อยละ 18.5 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (p=0.001) และเมื่อวิเคราะห์แยกตามเพศในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะพบความแตกต่างที่ชัดเจนขึ้น โดยเพศชายที่ได้ agomelatine ร้อยละ 3.6 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine ร้อยละ 19.4 มีความต้องการทางเพศลดลง (p=0.007) และผู้ป่วยหญิงที่ได้ agomelatine ร้อยละ 4.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine ร้อยละ 21.2 มีความบกพร่องของการถึงจุดสุดยอด (p<0.0001) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้ agomelatine จะเสี่ยงที่จะเกิดความบกพร่องทางเพศ (มีความต้องการทางเพศลดลงในเพศชาย และความบกพร่องของการถึงจุดสุดยอดในเพศหญิง) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ venlafaxine ถึง 5 เท่า Serretti และ Chiesa⁹⁰ ได้ทำการศึกษาระบบ meta-analysis ถึงผลต่อการทำงานด้านเพศของยาแก้ซึมเศร้าต่างๆ พบว่า sertraline, venlafaxine, citalopram, paroxetine, fluoxetine, imipramine,

phenelzine, duloxetine, escitalopram, and fluvoxamine มีผลต่อการทำงานด้านเพศเรียงจากมากไปน้อย โดยมีอัตราการเกิดความบกพร่องการทำงานด้านเพศร้อยละ 25.8-80.3 ของผู้ป่วย ส่วน agomelatine, amineptine, bupropion, moclobemide, mirtazapine, และ nefazodone นั้นมีผลต่อการทำงานด้านเพศไม่แตกต่างจากผู้ที่ได้ยาหลอก

ผลต่อการทำงานของตับ

จากการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้ agomelatine ในขนาด 25 มก./วัน และ 50 มก./วัน จะพบค่าเอนไซม์ของตับ (liver enzymes) สูงขึ้นชัดเจน ร้อยละ 1.04 และ 1.39 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกพบเพียงร้อยละ 0.72⁵¹ ซึ่งความผิดปกติที่พบนี้ เป็นเพียงการตรวจพบทางห้องปฏิบัติการโดยไม่พบอาการทางคลินิก⁸⁸ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับนี้อาจเกิดขึ้นเมื่อไรก็ได้ใน 6 เดือนแรกของการรักษา⁵¹ ดังนั้นจึงควรตรวจวัดการทำงานของตับก่อนการให้ยา และทุก 6 สัปดาห์ในการติดตามการรักษา^{73, 75} แต่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและมีการทำงานของตับบกพร่อง อาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้อย่างมากด้วยเหตุผลทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยเหล่านี้^{51, 73}

Agomelatine กับแนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคซึมเศร้า

Agomelatine ได้รับการยอมรับและขึ้นทะเบียนกับ European Medicines Agency ในยุโรป ในการรักษาโรคซึมเศร้า ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009 และอยู่ระหว่างการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา^{73, 75} ในขณะที่กลุ่มผู้เชี่ยวชาญในประเทศแคนาดา Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) ได้เสนอแนวปฏิบัติ (practice guideline) ในการรักษาโรคซึมเศร้าเมื่อปี ค.ศ. 2009⁷⁶ กำหนดให้ agomelatine, bupropion, mirtazapine, ยากลุ่ม SSRIs, SNRIs และยาอื่นๆ เป็นยาขั้นแรก (1st line recommendation) ของการรักษาโรคซึมเศร้า (ตารางที่ 5) โดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้ให้เหตุผลของการจัดยาขั้นแรกของยาเหล่านี้เนื่องจากมีความปลอดภัยและการทนต่อยา (tolerability) ได้ดีกว่ายารุ่นเก่าอย่าง TCA และ MAOI สำหรับ quetiapine ซึ่งเป็นยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ แม้จะมีข้อมูลประสิทธิภาพในการแก้ซึมเศร้าเพียงพอ แต่เนื่องจากเหตุผลการทนต่อยาและขาดข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยากลุ่ม SSRIs หรือยาที่ใหม่กว่าจึงจัดเป็นยาขั้นสอง (2nd line recommendation) สำหรับ trazodone จัดเป็นยาขั้นสองเนื่องจากมีผลง่วงมากในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา ส่วน selegiline transdermal แม้จะมีข้อมูลการทนต่อยาดีกว่ายากลุ่ม MAOIs เดิม แต่เนื่องจากยังมีข้อจำกัดเรื่องอาหารและการใช้ร่วมกับยาอื่นจึงจัดเป็นยาขั้นสอง

ตารางที่ 5 ยาต้านซึมเศร้าที่กลุ่ม CANMAT แนะนำให้ใช้รักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 76)

Antidepressants	Mechanism	Dose (mg) / day
<i>First-line recommendations</i>		
Agomelatine	MT1,MT2 agonist, 5HT2 antagonist	25-50
Bupropion	NDRI	150-300
Citalopram	SSRI	20-60
Desvenlafaxine	SNRI	50-100
Duloxetine	SNRI	60-120
Escitalopram	ASRI	10-20
Fluoxetine	SSRI	20-80
Fluvoxamine	SSRI	100-300
Mianserin	alpha2 adrenergic agonist, 5HT2 antagonist	60-120
Milnacipran	SNRI	100-200
Mirtazapine	alpha2 adrenergic agonist, 5HT2 antagonist	30-60
Moclobemide	Reversible inhibitor of MAO-A	300-600
Paroxetine	SSRI	20-60, 25-50 for CR version
Roboxetine	Noradrenergic reuptake inhibitor	8-12
Sertraline	SSRI	50-200
Tianeptine	Serotonin reuptake enhancer	25-200
Venlafaxine	SNRI	37-375
<i>Second-line recommendations</i>		
Amitriptyline, Clomipramine & others	TCA	various
Quetiapine		Atypical antipsychotic
	150-300	
Selegiline transdermal	Irreversible MAO-B	6-12
Trazodone	Serotonin reuptake inhibitor, 5HT2 antagonist	150-300
<i>Third-line recommendations</i>		
Phenelzine	Irreversible MAO inhibitor	45-90
Tranylcypromine	Irreversible MAO inhibitor	30-60

5-HT = 5-hydroxytryptamine; ASRI = allosteric serotonin reuptake inhibitor; MAO = Monoamine reuptake inhibitor; MT = melatonin; NDRI = noradrenergic and dopamine reuptake inhibitor; SNRI = serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant

สรุป

Agomelatine เป็นยาแก้ซึมเศร้าตัวแรกที่ออกฤทธิ์ผ่าน melatonin ร่วมกับ 5-HT_{2c} receptor ซึ่งการออกฤทธิ์เป็น M1/M2 agonist มีผลต่อการเกิดการตื่นเร็วขึ้นของวงจรรอบวัน จึงอาจเป็นการตั้งค่าใหม่ของวงจรรอบวันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเช่นเดียวกับการรักษาด้วยการให้แสงจ้า อีกทั้งยังช่วยการนอนหลับโดยไม่เกิดผลตกค้างของยาในวันรุ่งขึ้น ส่วนการออกฤทธิ์เป็น 5-HT_{2c} antagonist มีผลต่อการลดอาการวิตกกังวล อีกทั้งยังทำให้เกิดการปลดปล่อยทั้ง norepinephrine และ dopamine ที่ frontocortical dopaminergic and adrenergic pathway ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์แก้ซึมเศร้าได้เช่นกัน

จากการศึกษาประสิทธิผลของยา พบว่า agomelatine มีประสิทธิภาพทั้งในการรักษาอาการซึมเศร้าและการป้องกันการกำเริบของโรคซึมเศร้าได้ดีกว่ายาหลอก โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรง และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้ากับยาอื่นก็พบว่า agomelatine มีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับยาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม SSRI และ SNRI แต่ผู้ป่วยที่ได้ agomelatine จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนอนหลับได้ดีกว่า อีกทั้งเกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า โดยมีอัตราการหยุดยาอันเนื่องมาจากผลไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า รวมทั้งผลกระทบต่อการทำงานด้านเพศ ซึ่ง agomelatine เป็นยาตัวหนึ่งมีอัตราทำให้เกิดความบกพร่องทางเพศในอัตราไม่ต่างจากยาหลอก

การที่ agomelatine เป็นยาแก้ซึมเศร้าตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากยาแก้ซึมเศร้าอื่นๆ ที่มีมาก่อน และด้วยการที่มีข้อมูลความปลอดภัยและการทนต่อยาที่ดี จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรงหรือที่ดื้อต่อการรักษา

References

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-105.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 420:21-7.
3. Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002–2003. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59:441-52.
4. Lu J, Ruan Y, Huang Y, Yao J, Dang W, Gao C. Major depression in Kunming: prevalence, correlates and co-morbidity in a south-western city of China. *J Affect Disord* 2008; 111:221-6.
5. Pomtep Sirwanarangsun. Prevalence of Mental disorders in Thailand: A national survey 2003. *Journal of Mental Health of Thailand*, 2004; 12:177-88.
6. Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The Australian Burden of Disease Study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. *Med J Aust* 2000; 172:592-6.

7. Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol* 2010; 24(suppl 2): 27-30.
8. Popoli M. Agomelatine: Innovative Pharmacological Approach in Depression. *CNS Drugs* 2009; 23 (suppl 2): 27-34.
9. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Annals Pharmacother* 2002; 36:1577-89.
10. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-66.
11. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 3): 10-21.
12. Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, Bagby RM. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:105-14.
13. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851-5.
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40.
15. Ronnachai Kongsakon, Umaporn Udomsubpayakul, Urai Buranapichet, Rungtip Presertchai. Clinical response of depressive patients in a Thai psychiatric care setting. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1,110-14
16. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 2010; 39(5): 307-10.
17. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18): 701-11.
18. Inouye ST and Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *PNAS* 1979; 76: 5,962-6.
19. Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiology Int* 2008; 25:215-24.
20. Kennaway DJ, Van Dorp CF. Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol* 1991; 260(6 pt.2): R1137-R44 .

21. Orth DN, Besser GM, King PH, Nicholson WE. Free-running circadian plasma cortisol rhythm in blind human subject. *Clin Endocrinol* 1979; 10:603-17.
22. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther* 2010; 27:796-813.
23. Zulley J, Wever R, Aschoff J. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflügers Arch* 1981; 391:314-8.
24. Edmonds SC. Food and light as entrainers of circadian running activity in the rat. *Norman Physiol Behav* 1977; 18:915-9.
25. Stephan FK. The "other" circadian system: Food as a zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002; 17:284-92.
26. Czeisler CA, Richardson GS, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: A reassessment. *Photochem Photobiol* 1981; 34:239-47.
27. Wever RA, Polásek J, CM. Bright light affects human circadian rhythms. *Pflügers Archiv* 1983; 396:85-7.
28. Jo PN, Jennifer RR, Derk-Jan DIJK, Shantha MWR. Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep* 2003; 26:695-700.
29. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987; 235:352-4.
30. Lieveise R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:61-70.
31. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:432-7.
32. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:447-52.
33. Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for Circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin* 2010; 5:701-15.
34. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 17): 28-31.
35. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65:927-47.
36. Giles DE, Kupfer DJ, John Rush JA, Roffwarg HP. Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155:192-9.
37. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 939-44.

38. Giedke H, Schwärzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6:361-77.
39. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114:222-32.
40. David W, Morris DW, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder. *Depression and Anxiety* 2009; 26:851-63.
41. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:176-84.
42. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord*. 2003; 76(1-3): 15-22.
43. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:234-8.
44. Bartalena L, Placidi GF, Martino E, Falcone M, Pellegrini L, Dell'Osso L, et al. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:650-5.
45. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(suppl.1): S11-5.
46. Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, Wolfe LF, L'hermite-Balériaux M, Zee PC. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *J Biol Rhythms*. 2005; 20:178-88.
47. Srinivasan V, Smits M, Warren W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7:138-51.
48. Avery DH, Dahl K, Savage MV, Brengelmann GL, Larsen LH, Kenny MA, et al. Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1109-23.
49. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, Sims N, Laurie AL, Fiala SC, et al. Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Med Clin* 2009; 4:285-99.
50. Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord* 2003; 76:15-22.
51. 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: 563-76.
52. Kennedy SH. Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action. *Future Neurol* 2007; 2: 145-51.

53. Dubocovich M. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007; 8(suppl 3): 34-42.
54. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:1,533-40.
55. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8:287-304.
56. Dubocovich ML, Hudson RL, Sumaya IC, Masana MI, Manna E. Effect of MT1 melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *J Pineal Res* 2005; 39:113-20.
57. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: Therapeutic implications. *CNS. Drugs* 2007; 21:995-1018.
58. Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:298-304.
59. Wood MD. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Antagonists in the Treatment of Anxiety Disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2:383-7.
60. Heisler LK, Zhou L, Bajwa P, Hsu J, Tecott LH. Serotonin 5-HT2C receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes Brain Behav* 2007; 6:491-6.
61. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT2C receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177:448-58.
62. Dekeyne A, Mannoury la Cour C, Gobert A, Brocco M, Lejeune F, Serres F, et al. S32006, a novel 5-HT2C receptor antagonist displaying broad-based antidepressant and anxiolytic properties in rodent models. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199:549-68.
63. 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; 28:561-6.
64. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:117-26.
65. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:954-64.

66. Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, Adhumeau-Auclair A, Cussac D, Newman-Tancredi A, et al. Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha2-adrenergic and serotonin2C receptors: a comparison with citalopram. *Eur J Neurosci* 2000; 12:1079-95.
67. Barbon A, Orlandi C, La Via L, Caracciolo L, Tardito D, Musazzi L, et al. Antidepressant treatments change 5-HT2C receptor mRNA expression in rat prefrontal/frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychobiol* 2011; 63:160-8.
68. Serretti A, Artioli P, De Ronchi D. The 5-HT2C receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8:15-23.
69. Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaër E, Daszuta A. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1087-96.
70. Gressens P, Schwendimann L, Husson I, Sarkozy G, Mocaer E, Vamecq J, et al. Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT(2C) receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2008; 588:58-63.
71. Soumier A, Banasr M, Lortet S, Masméjean F, Bernard N, Kerkerian-Le-Goff L, et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:2390-403.
72. Harmer CJ, de Bodinat C, Dawson GR, Dourish CT, Waldenmaier L, Adams S, et al. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *J Psychopharmacol* 2010 Jul 21. [Epub ahead of print] DOI:10.1177/0269881110376689.
73. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1:122-3.
74. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 2:1822-31.
75. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25:95-102.
76. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117(Suppl 1): S26-43.
77. Lõo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:239-47.
78. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:93-100.

79. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:661-73.
80. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:283-91.
81. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25:222-9.
82. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:691-6.
83. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 305-14.
84. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:329-33.
85. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1723-32.
86. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, 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. Kasper S, *J Clin Psychiatry* 2010; 71:109-20.
87. Emsley R, Rembry S, Rouillon F; Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Goodwin GM. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1128-37.
88. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24:479-99.
89. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale *J Psychopharmacol* 2010; 24:111-20.

-
90. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:259-66.