

ВРЕМЯ МЕТА-АНАЛИЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ДЕПРЕССИЯХ

М.Ю. Дробижев

НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО МГМУ им. И.М.Сеченова

Доказательная медицина представляет новую технологию сбора, анализа и интерпретации научной информации при проведении исследований. В частности, в психиатрии широко обсуждаются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые являются «золотым стандартом» достоверных научных данных о лекарственных средствах. РКИ предусматривают процедуру рандомизации, которая обеспечивает случайный характер процесса распределения испытуемых на группы. Такая рандомизация еще и маскируется. При этом происходит сокрытие порядка отнесения пациентов к той или иной группе как от них самих, так и от врачей, осуществляющих отбор больных в исследование, чтобы никто не мог повлиять на этот процесс. К тому же в РКИ обязательно используют сравнение с контрольным средством, в качестве которого может выступать другой лекарственный препарат или плацебо – вещество, лишенное лечебных свойств.

Результаты нескольких РКИ обычно суммируются в мета-анализах. Их основная цель – еще раз подтвердить возможность широкого использования в клинической практике того или иного препарата. Для этого он должен продемонстрировать свое преимущество над плацебо в эффективности, а над другими препаратами, как в эффективности, так и безопасности. Не вызывает сомнений, что выводы даже одного мета-анализа, свидетельствующие о большей эффективности того или иного лекарственного средства (в сравнении со своими аналогами и плацебо), вполне могут повлиять на выбор врача. Однако насколько убедительны будут выводы сразу нескольких мета-анализов? В частности, представляется актуальным обобщить данные о сравнительной эффективности антидепрессантов (при их сопоставлении, как между собой, так и с плацебо), представленные сразу в нескольких таких исследованиях, опубликованных за последние годы.

Материалы и методы

Проведен поиск мета-анализов, посвященных эффективности антидепрессантов при лечении

депрессий у больных среднего возраста на Web-сайте Pubmed Национальной библиотеки Медицины США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Для отбора этих публикаций использовали сочетание международного непатентованного названия (МНН) препарата со словом «депрессия». Оба этих термина должны были содержаться в названии или резюме статьи. В ходе поиска обязательно уточняли тип статьи – «мета-анализ», а также время её публикации – в течение последних 5 лет. Из отобранных статей исключали те, которые посвящены применению антидепрессантов у больных биполярным аффективным расстройством (при лечении которого эти препараты имеют ограниченное значение), а также у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями (онкологическая, почечная патология и т.д.). Кроме того, в настоящую работу не вошли мета-анализы, в которых препараты не сопоставлялись по эффективности. Не включались также публикации, касающиеся комбинированного применения антидепрессантов (два и более антидепрессанта, их сочетание с нейрорептиками, нормотимиками и т.д.).

В результате отобрано 18 мета-анализов, опубликованных в течение последних 5 лет [7–9, 13–14, 16–18, 19–22, 24–25, 28, 29, 31, 34]. В этих публикациях искали результаты сравнения эффективности препаратов, используемых в настоящее время, как в нашей стране, так и за рубежом (табл. 1).

Регистрировали пять основных вариантов результатов сравнения эффективности антидепрессантов. Три из них характеризуют ситуацию, когда во всех мета-анализах эффективность одного препарата в сравнении с другим была: 1) более высокой; 2) сопоставимой; 3) более низкой. Остальные два результата (четвертый и пятый) связаны с неоднозначным (или «смешанным») итогом сравнения. В частности, антидепрессант мог быть сопоставим по эффективности с другим препаратом в одних мета-анализах, вместе с тем в остальных он уступал ему или превосходил по терапевтической активности. Соответственно четвертый результат сравнения – антидепрессант сопоставим или более эффективен, а пятый – сопо-

Изученные антидепрессанты и их механизм действия [6]

МНН	Название групп	Механизм действия	Влияние на нейроны			
			СЕН↑	НАН↑	ДАН↑	МЕН↑
Амитриптилин	ТцА	ИОЗ				
Имипрамин		ИОЗ				
Кломипрамин		ИОЗ				
Тразодон	СмА	ИОЗ и рецепторный				
Мапротилин	ЧцА	ИОЗ				
Миансерин		рецепторный				
Сертралин	СИОЗС	ИОЗ				
Пароксетин		ИОЗ				
Циталопрам		ИОЗ				
Эсциталопрам		ИОЗ				
Флуоксетин		ИОЗ				
Флувоксамин		ИОЗ				
Венлафаксин		СИОЗСН	ИОЗ			
Венлафаксин*	ИОЗ					
Дулоксетин	ИОЗ					
Милнаципран	ИОЗ и рецепторный					
Миртазапин	НаССА	рецепторный				
Агомелатин	МэА	рецепторный				
Вортиоксетин	МмА	ИОЗ и рецепторный				

Примечания: ТцА – трициклические антидепрессанты, СмА – серотонин-модулирующие антидепрессанты, ЧцА – четырехциклические антидепрессанты, НаССА – норадренэргические и селективные серотониновые антидепрессанты, МэА – мелатонинэргические антидепрессанты, МмА – мультимодальные антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СЕН – серотониновые нейроны, ДАН – дофаминовые нейроны, МЕН – мелатониновые нейроны, ИОЗ – ингибирование обратного захвата. Тон ячеек: белый цвет – не влияет на нейроны, темно-серый – первичное фармакологическое свойство, светло-серый – вторичное фармакологическое свойство; * – в высоких дозах.

ставим или менее эффективен. Аналогичным образом регистрировали два варианта результатов сравнения препаратов с плацебо. В первом случае эффективность антидепрессанта была более высокой, а во втором – сопоставимой.

В ходе исследования суммировали все результаты сравнения отдельных препаратов и определяли их общую частоту во всех мета-анализах (в абсолютных числах и процентах от общего числа сделанных сравнений). Затем оценивали, существуют ли различия в распределении этих результатов у отдельных препаратов. Для этого с помощью двухстороннего точного критерия Фишера сопоставляли долю каждого из пяти результатов сравнения (в абсолютных числах и процентах от общего числа сделанных сравнений) у одного антидепрессанта и у всех препаратов.

Результаты

Установлено, что самый частый итог сравнения у всех антидепрессантов – это сопоставимая эффективность. Такой результат наблюдается в 46,6% всех случаев (табл. 2). Гораздо реже встречаются «смешанные» итоги сравнения. Например, сопоставимая или более высокая эффективность антидепрессантов отмечена в 28,5% случаев, сопоставимая и более низкая – в 20,2%. И очень редко встречается

более высокая или более низкая эффективность антидепрессантов – в 2,1% и 2,6% случаев, соответственно.

Результаты сравнения у отдельных антидепрессантов чаще всего не отличаются от общих показателей на статистически достоверном уровне. Например, сопоставимая эффективность отмечается с одинаковой частотой у всех препаратов, за исключением ЧцА и СмА (тразодон). Впрочем, у них данный результат сравнения встречается не реже, а даже чаще, чем у всех антидепрессантов (100,0% и 85,7%, соответственно, против 46,6%, $p=0,0002$ и $p=0,005$).

Сопоставимая или более высокая эффективность встречается с одинаковой частотой у всех препаратов за исключением дулоксетина (СИОЗСН) и эсциталопрама (СИОЗС). У них этот результат сравнения отмечается достоверно чаще, чем у всех антидепрессантов (63,6% и 56,3%, соответственно, против 28,5%, $p=0,01$ и $p=0,04$). Сопоставимая или более низкая эффективность встречается со сходной частотой у любых препаратов за исключением ТцА. У последних этот результат сравнения отмечается достоверно чаще, чем у всех антидепрессантов (54,5% против 20,2%, $p=0,02$). Наконец, более высокая либо более низкая эффективность встречается со сходной частотой у всех препаратов, за единственным исклю-

Частота различных выводов о сравнительной эффективности антидепрессантов и плацебо при лечении депрессий

Антидепрессанты	Вошли в мета-анализы (ссылки)	Число сравнений с другими препаратами	Эффективность в сравнении с другими препаратами					Мета-анализы «с плацебо» (ссылки)	Их число	Эффективность в сравнении с плацебо	
			выше	выше или сопоставима	сопоставима	сопоставима или ниже	ниже			выше	сопоставима
Тца	9-11	11	0 (0)	0 (0)	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Тразодон	1,10	14	0 (0)	0 (0)	12 (85,7)	2 (14,3)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Цца	10	12	0 (0)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Сертралин	1,2,3,4,6,8, 9,16	16	0 (0)	4 (25,0)	7 (43,8)	5 (31,2)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Пароксетин	1,2,4,6,8,10, 12,13, 15-18	16	0 (0)	3 (18,8)	6 (37,5)	6 (37,5)	1 (6,2)	10,16	2	2 (100)	0 (0)
Циталопрам	8,10-12,18	15	0 (0)	4 (26,7)	8 (53,3)	3 (20,0)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Эсциталопрам	1,8,10-12,18	16	0 (0)	9 (56,3)	4 (25,0)	2 (12,5)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Флувоксамин	1,8,10-12	16	0 (0)	3 (18,8)	8 (50,0)	4 (25,0)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Флуоксетин	1,8-12,17	16	0 (0)	5 (31,3)	5 (31,3)	5 (31,3)	1 (6,2)	10	1	1 (100)	0 (0)
Венлафаксин	1,2,4,6-10, 12	16	0 (0)	6 (37,5)	8 (50,0)	2 (12,5)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Дулоксетин	1,3,7-9,12, 13	11	0 (0)	7 (63,6)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	-	-	-	-
Милнаципран	8,9	6	0 (0)	0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0)	-	-	-	-
Миртазапин	1,9,10,12,15	15	1 (6,7)	7 (46,6)	6 (40,0)	1 (6,7)	0 (0)	10	1	1 (100)	0 (0)
Агомелатин	1-6	10	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	2,5	2	1 (50)	1 (50)
Вортиоксетин	7,14	3	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	7	1	1 (100)	0 (0)
Всего	1-18	193	4 (2,1)	55 (28,5)	90 (46,6)	39 (20,2)	5 (2,6)	2,5,7,10,16	15	14 (93,3)	1 (6,7)

Примечания: в абсолютных числах и в % от общего числа сопоставлений с другими препаратами или плацебо; серым цветом выделены достоверные отличия ($p < 0,05$) распределения результатов сравнения эффективности отдельных антидепрессантов от аналогичных показателей у всех препаратов (жирный шрифт).

чением. Так, более высокая эффективность отмечается у агомелатина (МэА) в 30% случаев, против 2,1% у всех препаратов ($p=0,003$).

В ходе исследования установлено, что доминирующий результат сравнения антидепрессантов и плацебо – более высокая эффективность лекарственных средств. Такой итог сопоставления характерен для всех (без исключения) препаратов и встречается в 93,3% случаев. И лишь у агомелатина (МэА) дополнительно зафиксирована сопоставимая эффективность антидепрессанта и плацебо. Из-за небольшого количества сравнений и однозначности их результатов, пришлось отказаться от статистического анализа итогов сопоставления с плацебо отдельных препаратов.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что представления о сравнительной эффективности антидепрессантов и плацебо никак не изменятся, если рассматривать выводы не одного мета-анализа, а сразу нескольких (табл. 2). Единственное исключение связано с агомелатином (МэА). В этом случае, объективное представление о сравнительной эффективности препарата и плацебо можно составить только с учетом данных разных мета-анализов.

Иная ситуация с итогами сопоставления самих антидепрессантов. Выводы одного мета-анализа вполне могут свидетельствовать о преимуществе того или иного препарата (табл. 2). Однако обобщенные результаты 18 исследований прямо указывают на сопоставимую эффективность подавляющего большинства антидепрессантов (табл. 2). Напомним, что это наиболее частый итог сравнения всех препаратов. А самые редкие результаты – более высокая либо низкая эффективность антидепрессанта. Что же касается «смешанных» итогов сравнения (сопоставим или более эффективен, сопоставим или менее эффективен), то они явно носят промежуточный и неопределенный характер. Во всяком случае, с их помощью нельзя ни опровергнуть, ни подтвердить различий в эффективности препаратов.

Обращает на себя внимание, что с позиций проведенного анализа результаты сравнений сходны у самых разных антидепрессантов (табл. 2), а некоторые из выявленных отличий также свидетельствуют в пользу сопоставимости препаратов по эффективности. Например, этот результат сравнения отмечается у ЧцА и СмА даже с большей частотой, нежели у всех изученных препаратов. Смысл других отличий с трудом поддается интерпретации. В частности, непонятно, о чем свидетельствует большая (в сравнении со всеми антидепрессантами) частота «смешанных» результатов: «сопоставим и более эффективен» у дулоксетина (СИОЗСН) и эсциталопрама (СИОЗС); «сопоставим и менее эффективен» у ТцА.

Полученные в настоящем исследовании данные не являются чем-то новым. Сопоставимая эффективность антидепрессантов при изучении большого числа мета-анализов является скорее правилом. Этот результат учитывается во всех современных рекомендациях по клиническому использованию этих препаратов при депрессиях [1, 10, 33], хотя отражает не столько истинные соотношения терапевтической активности, сколько недостатки РКИ, которые включаются в мета-анализы [8, 9, 13, 21, 24, 26]. В частности, утверждается, что РКИ слишком мало [26], и они отличаются низким методологическим качеством [21, 26]. В результате авторам мета-анализов постоянно приходится решать вопрос о включении в статистическую разработку РКИ с «неясным происхождением» [24]. Свой вклад в общую «сопоставимость» эффективности вносит высокий риск предвзятости. Он связан с финансированием РКИ конкурирующими фирмами [24], что, в свою очередь, ассоциируется с вероятностью завышения (занижения) результатов под влиянием спонсора [8, 24].

Не слишком хорошо обстоит дело и с публикацией данных РКИ. Хорошо известно, что на страницах научных журналов чаще всего оказываются результаты «выигранных» исследований, в которых удалось продемонстрировать преимущество «нужного» антидепрессанта [30]. Напротив, в случае неудачи («проигранное» РКИ) данные не публикуются, и все это превращается в серьезную методологическую проблему. Так, учебные пособия по мета-анализу обязательно обсуждают погрешность, связанную с преимущественным опубликованием «выигранных» РКИ [5]. Для уменьшения этой погрешности советуют включать в разработку «проигранные» РКИ, получив их результаты непосредственно от фармацевтических компаний. Впрочем, оговариваются, что неопубликованные РКИ, «не проходившие рецензирования» в солидном научном журнале, вполне могут иметь даже худшее качество, нежели напечатанные [5].

Общее правило сопоставимой эффективности антидепрессантов по данным большого числа мета-анализов имеет, однако, одно исключение. Так, в настоящем исследовании агомелатин оказался единственным препаратом, который чаще других демонстрирует более высокую эффективность при лечении депрессий. И все это несмотря на то, что РКИ с его участием также (как и любые другие) подвергаются критике за недостаточное количество [13] и спорное качество [17]. Сообщают, например, что в некоторых РКИ с агомелатином отсутствуют необходимые подробности о процедурах рандомизации и их маскировании [17]. Сомневаются в результатах таких исследований из-за их спонсирования фирмой-производителем. Обращают внимание, что РКИ с агомелатином публикуются несвоевременно (в течение 12 месяцев после их завершения, либо через один год после утверждения препарата в стране), а

то и вовсе не появляются в медицинских журналах [32]. Причем неопубликованные РКИ с участием препарата содержат худшие результаты [18, 29] и их включение в новый мета-анализ приводит к утрате превосходства агомелатина над плацебо [18].

На первый взгляд в такой ситуации можно вообще не придавать серьезного значения данным о высокой эффективности препарата и спокойно ждать (как это советуют некоторые исследователи) результатов дополнительных РКИ [12], которые должны быть хорошо спланированы и надлежащим образом проведены [15]. Но существует альтернативная возможность независимой оценки терапевтических свойств агомелатина. Для этого нужно сопоставить особенности его механизма действия с современными представлениями о клинике и патогенезе депрессий, а также фармакологических свойствах антидепрессантов.

В частности, основным (ключевым) нарушением при депрессии в настоящее время считается угнетение настроения [4]. Не случайно как в отечественной практике, так и за рубежом для клинической дифференциации этих расстройств используются особенности измененных эмоций или аффектов (табл. 3).

Патогенез разных нарушений настроения связывают со снижением активности СЕН, НАН и ДАН, а для лечения депрессий используют антидепрессанты, которые стимулируют указанные нейроны (табл. 1). Для этого препараты используют свои первичные (основные, наиболее выраженные) или вторичные (дополнительные, более слабые) фармакологические свойства [6]. Причем сама активизация СЕН, НАН и ДАН происходит за счет универсального (влияющего на любые нервные клетки) механизма ингибирования обратного захвата нейромедиаторов из межсинапти-

ческой щели обратно в нейрон (ИОЗ) [27]. Либо тот же эффект достигается за счет более узконаправленного влияния препарата на определенные нервные клетки, снабженные теми или иными регуляторными рецепторами (рецепторный механизм) [27].

В результате подавляющее большинство антидепрессантов являются ИОЗ и лишь три из них обладают только рецепторным механизмом действия (табл. 1). Наконец, судя по некоторым данным, наибольшую эффективность при депрессиях обнаруживают препараты, первичные фармакологические свойства которых позволяют им активизировать сразу СЕН, НАН и ДАН за счет универсального механизма действия – ИОЗ (отдельные ТцА и венлафаксин в высоких дозах) [1].

Возвращаясь теперь к мелатонинергическому агомелатину (табл. 1) укажем, что если он действительно обладает преимуществом в терапевтической активности (табл. 2), то все представленные выше утверждения являются неверными и их следует пересмотреть (табл. 4).

Так ключевыми симптомами депрессии надо считать не нарушения настроения, а патологию циркадианных ритмов, на которые направлено первичное фармакологическое свойство агомелатина (табл. 1) [6]. Одновременно зарубежные и отечественные классификации депрессий по особенностям измененных эмоций или аффектов лишаются практического смысла [2, 27]. И правильнее всего дифференцировать депрессии по особенностям циркадианных ритмов (сонливость утром, бессонница ночью, сонливость днем, бессонница ночью и утром и т.д.).

Для купирования любых нарушений настроения в структуре депрессии вовсе не требуется влиять сразу на СЕН, НАН и ДАН. Вполне достаточно

Таблица 3

Активность нейронов при разных депрессиях [2, 27]

Активность нейронов	Нарушения	Симптомы	Названия депрессий
ДАН↓ НАН↓	Настроения	Подавленность, безрадостность, утрата интересов и желаний, безнадежность, неуверенность	С ослаблением положительных эмоций, апатические, ангедонические
СЕН↓ НАН↓		Тревога, беспокойство, нервозность, раздражение, недовольство, идеи самообвинения	С усилением отрицательных эмоций, тревожные, дисфорические, самоистязющие
СЕН↓ НАН↓ ДАН↓		Тоска или сочетание подавленности и тревоги, безрадостности и беспокойства и т.д.	С ослаблением положительных и усилением отрицательных эмоций, тоскливые, тревожно-апатические, тревожно-ангедонические
НАН↓	Активности	Трудности в концентрации внимания, замедление информационных процессов, моторная заторможенность, утрата энергии	Астенические, адинамические
СЕН↓ НАН↓ МЕН↓	Циркадианных ритмов	Изменения ритма сна-бодрствования (например, сонливость днем, бессонница ночью), колебания температуры тела и т.д.	Маскированные (агриппнический эквивалент, соматические эквиваленты)

**Различные токи зрения на клинику депрессий, их патогенез
и фармакологические свойства антидепрессантов**

При депрессии	Точка зрения	
	Традиционная	Нетрадиционная
Ключевое нарушение	Расстройство настроения	Патология циркадианных ритмов
Предпочтительны классификации	По характеру эмоций и аффектов (апатические, ангедонические, тревожные, дисфорические, тоскливые, тревожно-апатические и т.д.)	По особенностям циркадианных ритмов (сонливость утром, бессонница ночью, сонливость днем, бессонница ночью и утром и т.д.).
Для эффективного лечения любых нарушений настроения требуется	Активизация СЕН, НАН и ДАН за счет основного (наиболее сильного) фармакологического свойства	Активизация только НАН и ДАН за счет вторичного (более слабого) фармакологического свойства
	Универсальный механизм действия, которым обладает подавляющее большинство антидепрессантов (ИОЗ)	Узконаправленный механизм действия, которым обладает всего несколько антидепрессантов (рецепторный)
Эффективнее всего	ТцА и венлафаксин в высоких дозах	Агомелатин

активизации НАН и ДАН, как это свойственно агомелатину (табл. 1) [3]. Кроме того, для эффективного воздействия на указанные нейроны можно не использовать основное (наиболее сильное) фармакологическое свойство. Вполне достаточно более слабого вторичного. К тому же узконаправленный (рецепторный) механизм действия, свойственный лишь для нескольких препаратов (включая агомелатин), оказывается более результативным, нежели универсальный (ИОЗ), которым обладает подавляющее большинство антидепрессантов.

Таким образом, для уточнения преимуществ агомелатина (да и любого другого антидепрессанта) в эффективности вовсе не требуется ждать улучшения ситуации с количеством и качеством РКИ и их мета-анализов. Можно просто оценить насколько тот или иной препарат вписывается в систему традиционных представлений о клинике и патогенезе депрессии (табл. 3), а также фармакологических свойствах антидепрессантов (табл. 1). В случае выявления серьезных расхождений остается определить насколько новые (нетрадиционные) взгляды на психопатологию или психофармакологию лучше отражают клиническую реальность, нежели старые. Представляется, что ответить на этот вопрос сможет не только ученый, но и врач.

Что же касается исследователей, то продемонстрированный в настоящей работе подход к оценке эффективности антидепрессантов ставит перед ними ряд очень важных вопросов. Например, могут ли результаты мета-анализов противоречить современным представлениям о клинике и патогенезе, а также данным о фармакологических свойствах антидепрессантов? Должны ли авторы мета-анализов,

установив, что какой-то препарат является самым эффективным, обсуждать этот результат с клинических и патогенетических позиций, а также с учетом механизмов действия психотропных средств? Или, напротив, при представлении данных не следует вспоминать о клинике и патогенезе депрессий, а также о фармакологических свойствах антидепрессантов?

Завершая обсуждение результатов исследования, следует подчеркнуть, что эффективность препарата вовсе не должна быть единственным критерием, определяющим его использование в клинической практике. При этом следует учитывать и безопасность антидепрессанта. Например, все тот же агомелатин повышает уровень печеночных ферментов (трансаминаз) в первые месяцы лечения и даже может вызвать лекарственный гепатит [11, 23]. Поэтому при назначении препарата рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с повышенной активностью трансаминаз и риском нарушения функций печени (ожирение, избыточная масса тела, неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, употребление алкоголя в значительных количествах или прием препаратов, способных вызывать нарушение функции печени) [3]. Необходимо также делать больным биохимический анализ крови (в начале терапии и через 3, 6, 12 и 24 недели и далее в соответствии с клинической ситуацией) [3]. Интересно, что представленные рекомендации также обосновываются с помощью результатов мета-анализов. Поэтому, вопрос о том, насколько объективно данные таких работ оценивают безопасность антидепрессантов, заслуживает специального исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 1: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год. Современная терапия психических расстройств 2015;4:33-39
2. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромиалгией: судьба антидепрессанта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(4): 114-120. DOI:10.17116/jnevro201611641114-120.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Регистрационный номер: ЛСР-000540/08 Торговое название препарата: Вальдоксан https://medi.ru/instrukciya/valdoksan_5084/
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://znaniemed.ru/мкб/Е32>
5. Мета-анализ <http://statistica.ru/local-portals/medicine/meta-analiz/>
6. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. В.Н. Краснова. М., 2008.
7. Bradley A.J., Lenox-Smith A.J. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol.* 2013 Aug;27(8):740-58. doi: 10.1177/0269881113494937.
8. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T.A., Nösè M., Purgato M., Omori I.M., Trespìdi C., Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
9. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A., Trespìdi C., Imperadore G., Signoretti A., Churchill R., Watanabe N., Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD006534. doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.
10. Depression. The treatment and Management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guidance-243833293>
11. Freiesleben S.D., Furczyk K.J. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Mol. Psychiatry.* 2015 Apr 21;3(1):4. doi: 10.1186/s40303-015-0011-7. eCollection 2015.
12. Gahr M., Kratzer W., Fuchs M., Connemann B.J. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr. Drug Metab.* 2014;15(7):694-702.
13. Guaiana G., Gupta S., Chiodo D., Davies S.J., Haerderle K., Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 Dec 17;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
14. Huang K.L., Lu W.C., Wang Y.Y., Hu G.C., Lu C.H., Lee W.Y., Hsu C.C. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Aust. N Z J Psychiatry.* 2014 Jul;48(7):663-71. doi: 10.1177/0004867414525837.
15. Kaminski-Hartenthaler A., Nussbaumer B., Forneris C.A., Morgan L.C., Gaynes B.N., Sonis J.H., Greenblatt A., Wipplinger J., Lux L.J., Winkler D., Van Noord M.G., Hofmann J., Gartlehner G. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 Nov 11;(11):CD011271. doi: 10.1002/14651858.CD011271.pub2.
16. Kasper S., Corruble E., Hale A., Lemoine P., Montgomery S.A., Quera-Salva M.A. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013 Jan; 28(1):12-9. doi: 10.1097/YIC.0b013e328359768e.
17. Khoo A.L., Zhou H.J., Teng M., Lin L., Zhao Y.J., Soh L.B., Mok Y.M., Lim B.P., Gwee K.P. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs.* 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
18. Koesters M., Guaiana G., Cipriani A., Becker T., Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br. J. Psychiatry.* 2013 Sep;203(3):179-87. doi: 10.1192/bjp.bp.112.120196.
19. Li G., Wang X., Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Drug Investig.* 2016 Jul;36(7):509-17. doi: 10.1007/s40261-016-0396-9.
20. Linde K., Kriston L., Rucker G., Jamil S., Schumann I., Meissner K., Sigterman K., Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann. Fam. Med.* 2015 Jan-Feb;13(1):69-79. doi: 10.1370/afm.1687.
21. Magni L.R., Purgato M., Gastaldon C., Papola D., Furukawa T.A., Cipriani A., Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 Jul 17;(7):CD004185.
22. Pae C.U., Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Serretti A. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2015 May;40(3):174-86.
23. Perlemuter G., Cacoub P., Valla D., Guyader D., Saba B., Batailler C., Moore K. Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7605 Treated Patients. *CNS Drugs.* 2016 Sep;30(9):877-88. doi: 10.1007/s40263-016-0351-6.
24. Purgato M., Papola D., Gastaldon C., Trespìdi C., Magni L.R., Rizzo C., Furukawa T.A., Watanabe N., Cipriani A., Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Apr 3;(4):CD006531. doi: 10.1002/14651858.CD006531.pub2.
25. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One.* 2012;7(8):e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003.
26. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015 Jul 25;19(2). pii: pyv082. doi: 10.1093/ijnp/pyv082
27. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117P.
28. Sugarman M.A., Loree A.M., Baltes B.B., Grekin E.R., Kirsch I. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales. *PLoS One.* 2014 Aug 27;9(8):e106337. doi: 10.1371/journal.pone.0106337.
29. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
30. Van den Bogert C.A., Souverein P.C., Brekelmans C.T., Janssen S.W., Koeter G.H., Leufkens H.G., Bouter L.M. Non-Publication Is Common among Phase I, Single-Center, Not Prospectively Registered, or Early Terminated Clinical Drug Trials. *PLoS One.* 2016 Dec 14;11(12):e0167709. doi: 10.1371/journal.pone.0167709.
31. Wang Y., Yu L., Xie J., Chen J., Wei Q. Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: a meta-analysis. *Asia Pac. Psychiatry.* 2014 Dec;6(4):353-62. doi: 10.1111/appy.12106.
32. Wise J. Servier found to have breached industry code over disclosure of trial results. *BMJ.* 2014 Sep 5;349:g5534. doi: 10.1136/bmj.g5534.
33. Won E., Park S.C., Han K.M., Sung S.H., Lee H.Y., Paik J.W., Jeon H.J., Lee M.S., Shim S.H., Ko Y.H., Lee K.J., Han C., Ham B.J., Choi J., Hwang T.Y., Oh K.S., Hahn S.W., Park Y.C., Lee M.S. J. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. *Korean Med. Sci.* 2014 Apr;29(4):468-84. doi: 10.3346/jkms.2014.29.4.468.
34. Zhang Y., Becker T., Ma Y., Koesters M. A systematic review of Chinese randomized clinical trials of SSRI treatment of depression. *BMC Psychiatry.* 2014 Aug 27;14:245. doi: 10.1186/s12888-014-0245-4.

ВРЕМЯ МЕТА-АНАЛИЗОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ДЕПРЕССИЯХ

М.Ю. ДРОБИЖЕВ

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и их мета-анализы часто демонстрируют противоречивые результаты. В одних публикациях антидепрессант может быть признан самым эффективным препаратом при лечении депрессий. В других – его эффективность находится на уровне плацебо-эффекта. Эти различия объясняют несовершенством методов исследования, влиянием спонсоров, отказом от публикаций «проигранных» РКИ.

Предложен новый подход к оценке эффективности антидепрессантов. Для этого необходимо сопоставлять данные о терапевтической активности препарата с современными представлениями о клинике и патогенезе депрессий, а также о фармакологических свойствах препаратов.

Ключевые слова: рандомизированное контролируемое исследование, мета-анализ, депрессия, антидепрессанты, эффективность.

TIME FOR META-ANALYSES AND EFFICACY OF ANTIDEPRESSANTS IN DEPRESSION

M.Yu. Drobizhev

Randomized controlled trials (RCT) and their meta-analyses frequently deliver contradicting results. Some publications can recognize a certain antidepressant as the most effective medication for depression. Other publications can evaluate its efficacy at placebo level. Such differences could be explained by imperfection of research methods, influence of sponsors, publication bias that excludes negative results from public attention. The

author proposes a new approach to evaluation of antidepressant efficacy of medication. It is based on relating the data on therapeutic effects of medication to current ideas on clinical picture and pathogenesis of depression and information about pharmacological properties of drugs.

Key words: randomized controlled trial, meta-analysis, depression, antidepressants, efficacy.

Михаил Юрьевич Дробижев – ведущий научный сотрудник НОКЦ «Здоровое сердце» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва; e-mail: dmyu2001@mail.ru