

УДК 616.89–008.454 (615.86)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 21 АНТИДЕПРЕССАНТА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ВЗРОСЛЫХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СЕТЕВОЙ МЕТА-АНАЛИЗ*

А. Циприани, Т.А. Фурукама, Дж. Саланти, А. Чаймани, Л.З. Аткинсон,
Ю. Огава, С. Лехт, Х.Г. Рухе, Э.Х. Турнер, Дж.П.Т. Хиггинс, М. Эггер,
Н. Такешима, Ю. Хайасака, Х. Имаи, К. Шинохара, А. Тайика,
Дж.П.А. Иоанидис, Дж.Р. Геддес

Великобритания, Германия, Нидерланды, США, Франция, Швейцария, Япония

Во введении статьи авторы указывают, что психические расстройства вносят до 22,8% в «глобальную тяжесть болезней» (выраженную в «количестве лет жизни с нетрудоспособностью» - disability-adjusted life years, DALY) [5]. Ведущей причиной этой «нагрузки» являются депрессии, число которых в последние десятилетия увеличивается [6]. Так, по данным ВОЗ, этому заболеванию во всем мире подвержено 350 млн чел. Экономическая тяжесть депрессии только в США превышает 210 млрд долларов, из которых 45% – прямые затраты, 5% – потери, связанные с суицидами, и 50% – потери в связи с нетрудоспособностью [13], что указывает на существенный социальный (помимо собственно медицинского) аспект рассматриваемой проблемы.

Хотя в настоящее время существует широкий спектр препаратов для терапии депрессивных расстройств, различающихся в том числе по механизмам действия, их действенность является предметом широких дискуссий. В частности, указывается на их умеренную эффективность и недостаточную изученность соотношения польза / риск развития нежелательных явлений [10]. Существующая потребность разработки новых препаратов в определенной степени нивелируется отсутствием полного понимания того, как антидепрессанты «работают» [7]. В связи со сказанным, очевидна актуальность осуществленной авторами работы, позволяющей на основе сетевого мета-анализа суммировать и интерпретировать имеющуюся доказательную базу [8].

*Расширенный реферат статьи Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Psychiatry. 2018. Vol 391. P. 1357–1366 (с учетом приложения).

Авторы осуществили поиск публикаций в следующих базах данных: the Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, AMED, the UK National Research Register и PSYINDEX по состоянию на 8 января 2016 года (без ограничения языка публикаций). Поиск осуществлялся по следующим словам: “depress*” ИЛИ “dysthymi*” ИЛИ “adjustment disorder*” ИЛИ “mood disorder*” ИЛИ “affective disorder” ИЛИ “affective symptoms” в комбинации с перечнем антидепрессантов. Включались только двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) как имеющие наиболее строгий дизайн [9], в которых антидепрессанты (амитриптилин, агомелатин, бупропион, венлафаксин, вилазодон, вортиоксетин, дезвенлафаксин, дулоксетин, кломипрамин, левомилнаципран, милнаципран, мirtазапин, нефазодон, пароксетин, ребоксетин, сертралин, тразодон, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам) сравнивались с плацебо или другими антидепрессантами, применяемыми на этапе купирующей терапии (лечение осуществлялось в виде монотерапии таблетированными формами препаратов) пациентов старше 18 лет с диагнозом большого депрессивного расстройства (по DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 и МКБ-10). Исключались квази-рандомизированные исследования; исследования, которые не были завершены, или те из них, в которых более 20% участников страдали биполярным расстройством; исследования, включающие в исследуемую выборку случаи психотической депрессии, больных с резистентностью или лиц с тяжелой сопутствующей соматической патологией.

Авторы оценивали терапевтический ответ (определялся как число больных, у которых редукция симпто-

матики была не менее 50% от исходного уровня) и приемлемость лечения (уровень выбывания из исследований, вследствие любых причин) [1, 4]. Кроме того, оценивались тяжесть депрессивных расстройств на момент окончания анализируемых исследований, уровень достижения ремиссии и число пациентов, выбывших из исследований вследствие развития побочных эффектов терапии. Оценка результатов осуществлялась на момент завершения краткосрочной купирующей терапии (в среднем 8 недель).

Всего было обнаружено 28552 ссылки, из которых было отобрано 680 статей, потенциально подходящих для изучения полнотекстовых версий публикаций, включая 421 исследование, выявленное в базах данных, 86 неопубликованных исследований из регистров и сайтов фармацевтических компаний и 15 публикаций, полученных в результате личных сообщений или ручного поиска в других обзорах. Итого 522 двойных слепых РКИ суммировали данные о терапии 116 477 пациентов, осуществлявшейся в период с 1976 по 2016 гг. с использованием 21 антидепрессанта (табл. 1). Средний размер выборки составил 224 участника (стандартное отклонение (СО)=186). После рандомизации 87 052 пациента были распределены в группы активного препарата, а 29 425 чел. получали плацебо. Средний возраст составлял 44 года (СО=9), 62,3% выборки составляли женщины и 37,7% – мужчины. В 243 исследованиях (47%) было 3 и более групп участников; 304 исследования (58%) было плацебо контролируемы; подавляющее большинство (391 или 83%) – мультицентровыми и в 335 (77%) включались только амбулаторные пациенты. В подавляющем большинстве случаев (89% исследований) тяжесть депрессии при начале терапии была умеренной или тяжелой (25,7±3,97 баллов по 17-пунктовой шкале Гамильтона). 78% исследований спонсировались фармацевтическими компаниями. Все препараты кроме левомилнаципрана участвовали в исследованиях с использованием не только плацебо, но и активного контроля (табл. 1).

В целом все изученные препараты были эффективнее плацебо по показателю терапевтического ответа: интервал отношения шансов составлял от 2,13 (95% доверительный интервал (ДИ)=1,16–1,63) для amitriptilina до 1,37 (95% ДИ=1,89–2,41) для ребоксетина (табл. 2). Оценка результатов по выраженности депрессии на момент завершения исследований также продемонстрировала эффективность существующих препаратов по сравнению с плацебо, однако их иерархия была несколько иной: наиболее заметным является перемещение кломипрамина с одного из последних мест по уровню терапевтического ответа на пятое при оценке редукции депрессивной симптоматики (табл. 3). И, наконец, учет уровня достижения ремиссии также внес определенные коррективы в иерархию антидепрессантов, сравниваемых с плацебо, однако изменения не носили принципиального характера (табл. 4).

Группы сопоставления антидепрессантов

Количество исследований	Исследуемый препарат	Препарат сравнения
23	Агомелатин	плацебо или активный контроль
96	Амитриптилин	плацебо или активный контроль
33	Бупропион	плацебо или активный контроль
38	Циталопрам	плацебо или активный контроль
20	Клопипрамин	плацебо или активный контроль
9	Дезвенлафаксин	плацебо или активный контроль
30	Дулоксетин	плацебо или активный контроль
42	Эсциталопрам	плацебо или активный контроль
117	Флуоксетин	плацебо или активный контроль
32	Флувоксамин	плацебо или активный контроль
6	Левомилнаципран	плацебо
10	Милнаципран	плацебо или активный контроль
34	Миртазапин	плацебо или активный контроль
21	Нефазодон	плацебо или активный контроль
114	Пароксетин	плацебо или активный контроль
17	Ребоксетин	плацебо или активный контроль
54	Сертралин	плацебо или активный контроль
26	Тразодон	плацебо или активный контроль
68	Венлафаксин	плацебо или активный контроль
9	Велазодон	плацебо или активный контроль
15	Вортиоксетин	плацебо или активный контроль

Таблица 2

Терапевтический ответ при назначении различных антидепрессантов по сравнению с плацебо

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Амитриптилин	2,13	1,89–2,41
2	Миртазапин	1,89	1,64–2,20
3	Дулоксетин	1,85	1,66–2,07
4	Венлафаксин	1,78	1,61–1,96
5	Пароксетин	1,75	1,61–1,90
6	Милнаципран	1,74	1,37–2,23
7	Флувоксамин	1,69	1,41–2,02
8	Эсциталопрам	1,68	1,50–1,87
9	Нефазодон	1,67	1,32–2,12
10	Сертралин	1,67	1,49–1,87
11	Вортиоксетин	1,66	1,45–1,92
12	Агомелатин	1,65	1,44–1,88
13	Вилазодон	1,60	1,28–2,00
14	Левомилнаципран	1,59	1,24–2,05

Уменьшение тяжести депрессии на момент завершения курса купирующей терапии антидепрессантами по сравнению с плацебо

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Амитриптилин	-0,48	-0,55--0,41
2	Дулоксетин	-0,37	-0,44--0,31
3	Миртазапин	-0,37	-0,45--0,28
4	Венлафаксин	-0,33	-0,39--0,28
5	Кломипрамин	-0,33	-0,45--0,21
6	Пароксетин	-0,32	-0,37--0,28
7	Флувоксамин	-0,32	-0,43--0,22
8	Милнаципран	-0,30	-0,44--0,16
9	Эсциталопрам	-0,29	-0,35--0,24
10	Тразодон	-0,29	-0,40--0,17
11	Вортиоксетин	-0,28	-0,36--0,20
12	Нефазодон	-0,28	-0,40--0,15
13	Сертралин	-0,27	-0,34 - -0,21
14	Вилазодон	-0,27	-0,38--0,15
15	Левомилнаципран	-0,27	-0,40--0,13
16	Агомелатин	-0,26	-0,33--0,19
17	Бупропион	-0,25	-0,33--0,16
18	Дезвенлафаксин	-0,25	-0,35--0,15
19	Циталопрам	-0,24	0,31--0,17
20	Флуоксетин	-0,23	-0,28--0,19
21	Ребоксетин	-0,19	-0,26--0,08

По уровню приемлемости лечения для больных (оценено как частота выбывания из исследований) препараты распределялись от агомелатина (наилучший показатель) до кломипрамина, обнаруживающего в исследуемом отношении наименьшие отличия от плацебо (табл. 5). Однако учет выбывания из исследований только вследствие побочных эффектов терапии внес заметные коррективы в распределение препаратов: в частности, вортиоксетин занял вторую позицию по переносимости лечения, а амитриптилин, наоборот, переместился на предпоследнюю позицию, став наряду с кломипрамином одним из наименее переносимых препаратов (табл. 6).

Дополнительно проведенный авторами статистический анализ позволил определить три наиболее значимых фактора, которые вызывали гетерогенность и непостоянство результатов: из них наиболее выраженное влияние оказывало применение плацебо. Два других фактора, вызывавших неправомерно завышенную оценку эффективности антидепрессантов, были связаны с небольшим числом участников и «далеким прошлым» исследований (особенно для амитриптилина, бупропиона, флуоксетина и ребоксетина). В мультицентровых исследованиях отмечался несколько менее выраженный терапевтический ответ и более высокий уровень выбывания, однако выявленные изменения гетерогенности при учете этого

Уровень достижения ремиссии при купирующей терапии антидепрессантами по сравнению с плацебо

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Амитриптилин	1,98	1,73--2,25
2	Дулоксетин	1,78	1,59--1,99
3	Нефазодон	1,75	1,33--2,31
4	Венлафаксин	1,70	1,54--1,89
5	Кломипрамин	1,68	1,34--2,10
6	Пароксетин	1,67	1,53--1,82
7	Бупропион	1,66	1,40--1,97
8	Миртазапин	1,66	1,41--1,95
9	Флувоксамин	1,66	1,35--2,05
10	Эсциталопрам	1,64	1,47--1,83
11	Милнаципран	1,53	1,14--1,07
12	Сертралин	1,52	1,34--1,72
13	Вортиоксетин	1,49	1,29--1,72
14	Вилазодон	1,47	1,18--1,84
15	Флуоксетин	1,46	1,34--1,60
16	Агомелатин	1,43	1,24--1,65
17	Дезвенлафаксин	1,40	1,16--1,70
18	Циталопрам	1,37	1,20--1,57
19	Тразодон	1,37	1,10--1,70
20	Левомилнаципран	1,33	1,03--1,73
21	Ребоксетин	1,23	1,03--1,46

фактора были незначительными. При более тяжелых депрессиях обнаруживалась большая эффективность и меньшее выбывание из исследований с использованием плацебо по сравнению с умеренными/легкими депрессиями. Влияние исходной тяжести психического состояния оказалось важным при оценке эффективности флувоксамина и уровня выбывания из исследований с использованием дезвенлафаксина, ребоксетина и сертралина, однако гетерогенность оставалась неизменной и данный фактор не был включен авторами в окончательные выводы. При использовании неизменных доз препаратов были выявлены меньший терапевтический ответ и более высокий уровень выбывания из исследований по сравнению с гибким дозированием, однако и в этом случае сколько-нибудь существенного влияния на гетерогенность обнаружено не было. Не отмечалось влияния на гетерогенность и поддержки исследований спонсором.

Для устранения, искажающего результаты влияния плацебо и прочих факторов авторами был проведен анализ результатов только прямых сравнений между антидепрессантами (194 РКИ, 34196 пациентов).

Результаты прямого (head-to-head) сопоставления изученных антидепрессантов с ребоксетином (препаратом, обнаружившим наименьшую эффективность при сравнении с плацебо) представлены

Таблица 5

Уровень выбывания из исследований (по любым причинам) при использовании различных антидепрессантов по сравнению с плацебо

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Агомелатин	0,84	0,72–0,97
2	Флуоксетин	0,88	0,80–0,96
3	Эсциталопрам	0,90	0,80–1,02
4	Нефазодон	0,93	0,72–1,19
5	Циталопрам	0,94	0,80–1,09
6	Амитриптилин	0,95	0,83–1,08
7	Пароксетин	0,95	0,87–1,03
8	Милнаципран	0,95	0,73–1,26
9	Сертралин	0,96	0,85–1,08
10	Бупропион	0,96	0,81–1,14
11	Миртазапин	0,99	0,85–1,15
12	Вортиоксетин	1,01	0,86–1,19
13	Венлафаксин	1,04	0,93–1,15
14	Дезвенлафаксин	1,08	0,88–1,33
15	Дулоксетин	1,09	0,96–1,23
16	Флувоксамин	1,10	0,91–1,33
17	Вилазодон	1,14	0,88–1,47
18	Тразодон	1,15	0,93–1,42
19	Ребоксетин	1,16	0,96–1,40
20	Левомилнаципран	1,19	0,93–1,53
21	Кломипрамин	1,30	1,01–1,68

в таблицах 7–11. Как видно, в целом тенденции по показателям эффективности лечения и переносимости различных антидепрессантов в сравнении с ребоксетином соответствуют полученным при сопоставлении с плацебо, однако отдельные препараты «перемещаются» в выявленной «иерархии». Например, вортиоксетин оказался лидером по показателям терапевтического ответа на лечение, уменьшения тяжести депрессии, минимального выбывания из исследований вследствие любых причин и вторым – по достижению ремиссии и выбыванию из исследований вследствие побочных эффектов терапии.

Результаты прямого сопоставления эффективности и переносимости антидепрессантов между собой представлены в табл. 12.

Согласно полученным данным, агомелатин, амитриптилин, эсциталопрам, миртазапин, пароксетин, венлафаксин и вортиоксетин продемонстрировали более высокую эффективность (отношение шансов от 1,19 до 1,96), чем другие исследованные препараты. При анализе приемлемости лечения выявлены преимущества агомелатина, вортиоксетина, сертралина, флуоксетина, циталопрама и эсциталопрама (отношение шансов от 0,43 до 0,77). Проведенный чувствительный анализ с учетом использованных в исследованиях доз продемонстрировал отсутствие сколько-нибудь существенного изменения полученных результатов.

Таблица 6

Уровень выбывания из исследований вследствие побочных эффектов при использовании различных антидепрессантов по сравнению с плацебо

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Агомелатин	1,21	0,94–1,56
2	Вортиоксетин	1,64	1,25–2,14
3	Милнаципран	1,64	1,06–2,52
4	Дезвенлафаксин	1,66	1,44–2,44
5	Эсциталопрам	1,72	1,38–2,14
6	Флуоксетин	1,82	1,56–2,13
7	Циталопрам	1,87	1,39–2,51
8	Сертралин	2,01	1,61–2,52
9	Нефазодон	2,18	1,49–3,18
10	Пароксетин	2,19	1,90–2,53
11	Миртазапин	2,21	1,74–2,21
12	Вилазодон	2,23	1,90–2,53
13	Бупропион	2,28	1,68–3,10
14	Дулоксетин	2,48	2,02–3,06
15	Левомилнаципран	2,57	1,64–4,13
16	Ребоксетин	2,73	2,02–3,69
17	Флувоксамин	2,83	2,12–3,80
18	Венлафаксин	2,95	2,49–3,51
19	Тразодон	3,07	2,15–4,38
20	Амитриптилин	3,11	2,54–3,82
21	Кломипрамин	4,44	3,07–6,50

Таблица 7

Сопоставление терапевтического ответа изученных антидепрессантов с ребоксетином

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Вортиоксетин	1,98	1,09–3,39
2	Бупропион	1,65	1,05–2,60
3	Эсциталопрам	1,60	1,14–2,23
4	Миртазапин	1,54	1,09–2,17
5	Амитриптилин	1,50	1,07–2,07
6	Агомелатин	1,44	1,02–2,04
7	Пароксетин	1,43	1,05–1,94
8	Венлафаксин	1,42	1,04–1,94
9	Дулоксетин	1,36	0,95–1,95
10	Милнаципран	1,36	0,92–1,95
11	Сертралин	1,34	0,96–1,85
12	Циталопрам	1,27	0,92–1,75
13	Нефазодон	1,25	0,77–2,01
14	Кломипрамин	1,20	0,84–1,70
15	Флуоксетин	1,20	0,88–1,62
16	Флувоксамин	1,20	0,83–1,71
17	Тразодон	1,06	0,72–1,56

Таблица 8

Уменьшение тяжести депрессии на момент завершения курса купирующей терапии антидепрессантами по сравнению с ребоксетинном

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Вортиоксетин	-0,30	-0,60–0,00
2	Амитриптилин	-0,25	-0,42–0,09
3	Эсциталопрам	-0,24	-0,40–0,08
4	Миртазапин	-0,22	-0,39–0,05
5	Бупропион	-0,22	-0,45–0,01
6	Дулоксетин	-0,21	-0,39–0,03
7	Пароксетин	-0,19	-0,34–0,04
8	Кломипрамин	-0,18	-0,36–0,01
9	Венлафаксин	-0,18	-0,34–0,02
10	Агомелатин	-0,15	-0,32–0,02
11	Циталопрам	-0,14	-0,30–0,02
12	Милнаципран	-0,13	-0,32–0,06
13	Флувоксамин	-0,13	-0,31–0,05
14	Сертралин	-0,12	-0,29–0,04
15	Тразодон	-0,10	-0,32–0,12
16	Нефазодон	-0,09	-0,33–0,15
17	Флуоксетин	-0,08	-0,23–0,07

Таблица 9

Уровень достижения ремиссии при купирующей терапии антидепрессантами по сравнению с ребоксетинном

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Бупропион	2,02	1,23–3,29
2	Вортиоксетин	1,67	0,88–3,14
3	Эсциталопрам	1,55	1,09–2,18
4	Дулоксетин	1,48	1,00–2,18
5	Амитриптилин	1,47	1,03–2,10
6	Кломипрамин	1,45	0,99–2,12
7	Венлафаксин	1,45	1,04–2,02
8	Пароксетин	1,43	1,04–1,99
9	Миртазапин	1,41	0,98–2,03
10	Флувоксамин	1,37	0,92–2,03
11	Агомелатин	1,35	0,93–1,96
12	Сертралин	1,33	0,94–1,88
13	Милнаципран	1,30	0,84–2,00
14	Флуоксетин	1,27	0,92–1,76
15	Нефазодон	1,24	0,74–2,09
16	Тразодон	1,23	0,79–1,90
17	Циталопрам	1,20	0,85–1,67

Таблица 10

Уровень выбывания из исследований (по любым причинам) при использовании различных антидепрессантов по сравнению с ребоксетинном

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Вортиоксетин	0,43	0,23–0,81
2	Агомелатин	0,53	0,36–0,80
3	Эсциталопрам	0,55	0,37–0,81
4	Циталопрам	0,60	0,41–0,87
5	Сертралин	0,62	0,43–0,92
6	Флуоксетин	0,63	0,44–0,90
7	Миртазапин	0,66	0,45–0,99
8	Пароксетин	0,66	0,46–0,94
9	Милнаципран	0,67	0,45–1,03
10	Бупропион	0,67	0,42–1,08
11	Венлафаксин	0,73	0,50–1,06
12	Амитриптилин	0,74	0,51–1,10
13	Нефазодон	0,75	0,43–1,32
14	Флувоксамин	0,77	0,51–1,17
15	Тразодон	0,78	0,50–1,23
16	Дулоксетин	0,86	0,57–1,29
17	Кломипрамин	0,94	0,62–1,41

Таблица 11

Уровень выбывания из исследований вследствие побочных эффектов при использовании различных антидепрессантов по сравнению с ребоксетинном

№	Препарат	Отношение шансов	95% ДИ
1	Агомелатин	0,30	0,15–0,61
2	Вортиоксетин	0,32	0,11–1,00
3	Эсциталопрам	0,37	0,19–0,77
4	Сертралин	0,38	0,20–0,76
5	Минаципран	0,40	0,19–0,83
6	Циталопрам	0,41	0,20–0,88
7	Флуоксетин	0,46	0,25–0,85
8	Пароксетин	0,54	0,30–1,02
9	Бупропион	0,55	0,23–1,35
10	Миртазапин	0,56	0,29–1,12
11	Флувоксамин	0,58	0,28–1,20
12	Тразодон	0,64	0,30–1,39
13	Нефазодон	0,69	0,33–1,66
14	Амитриптилин	0,73	0,39–1,42
15	Венлафаксин	0,76	0,41–1,44
16	Дулоксетин	0,94	0,45–1,99
17	Кломипрамин	1,08	0,54–2,24

Прямое сравнение антидепрессантов друг с другом

АГО	0,72* (0,55-0,92)	0,80* (0,54-1,15)	0,89* (0,66-1,19)	0,57* (0,42-0,77)	0,62† (0,47-0,82)	0,97* (0,74-1,27)	0,85† (0,68-1,05)	0,69† (0,51-0,97)	0,79* (0,58-1,09)	0,81* (0,61-1,05)	0,70* (0,44-1,14)	0,81* (0,65-1,00)	0,53* (0,36-0,80)	0,86* (0,66-1,13)	0,69* (0,48-0,98)	0,74† (0,587-0,92)	1,24† (0,71-2,19)
0,96* (0,76-1,24)	АМИ	1,10† (0,78-1,38)	1,23* (0,94-1,64)	0,79† (0,60-1,01)	0,87† (0,66-1,15)	1,35* (1,05-1,74)	1,18† (0,99-1,42)	0,97† (0,74-1,24)	1,10† (0,84-1,45)	1,12* (0,89-1,42)	0,98† (0,62-1,55)	1,12† (0,95-1,34)	0,74† (0,51-1,10)	1,20* (0,97-1,47)	0,96† (0,70-1,31)	1,02† (0,83-1,26)	1,72† (1,00-3,05)
0,87† (0,59-1,30)	Буп	0,91† (0,62-1,31)	1,11† (0,76-1,67)	0,71† (0,49-1,07)	0,78† (0,53-1,18)	1,23* (0,84-1,80)	1,07† (0,76-1,50)	0,87† (0,59-1,30)	1,00† (0,66-1,49)	1,01† (0,70-1,47)	0,89† (0,51-1,54)	1,02† (0,73-1,45)	0,67† (0,42-1,08)	1,08† (0,75-1,56)	0,87† (0,57-1,30)	0,92† (0,66-1,30)	1,55† (0,85-2,94)
1,13* (0,88-1,47)	1,30† (0,88-1,93)	Цит	1,06* (0,82-1,38)	0,64† (0,47-0,87)	0,70* (0,51-0,95)	1,09* (0,85-1,42)	0,96* (0,76-1,21)	0,78* (0,57-1,06)	0,89* (0,64-1,21)	0,91† (0,68-1,21)	0,79† (0,49-1,32)	0,91* (0,71-1,17)	0,60† (0,41-0,87)	0,97† (0,74-1,25)	0,77* (0,53-1,13)	0,83† (0,64-1,07)	1,40† (0,78-2,48)
1,20* (0,91-1,59)	1,24† (0,93-2,04)	1,37† (0,93-2,04)	0,93* (0,71-1,22)	Кло	1,10† (0,80-1,15)	1,71* (1,27-2,29)	1,49† (1,16-1,90)	1,22† (0,88-1,66)	1,40† (1,00-1,92)	1,41* (1,05-1,91)	1,24† (0,76-2,00)	1,42† (1,12-1,79)	0,94† (0,62-1,41)	1,51† (1,15-1,96)	1,21† (0,83-1,73)	1,29† (0,99-1,67)	2,20† (1,22-3,20)
1,06* (0,82-1,37)	1,10† (0,84-1,42)	1,21† (0,81-1,81)	0,79* (0,58-0,97)	Дул	1,37* (1,06-1,73)	1,56* (1,19-2,01)	1,37* (1,06-1,73)	1,12* (0,80-1,53)	1,28† (0,91-1,75)	1,30* (0,96-1,72)	1,13† (0,69-1,83)	1,30* (1,02-1,63)	0,86† (0,57-1,29)	1,38† (1,04-1,80)	1,10† (0,76-1,59)	1,18† (0,92-1,49)	1,99† (1,13-3,52)
0,90* (0,71-1,14)	0,93* (0,74-1,17)	1,03† (0,70-1,51)	0,79* (0,65-0,97)	Эсц	0,85* (0,67-1,08)	Эсц	0,87* (0,70-1,09)	0,71* (0,53-0,96)	0,81* (0,60-1,11)	0,83* (0,63-1,08)	0,72† (0,45-1,18)	0,83* (0,67-1,03)	0,55* (0,37-0,81)	0,88* (0,69-1,12)	0,70* (0,49-1,00)	0,75* (0,60-0,94)	1,27† (0,73-2,25)
1,20* (0,99-1,48)	1,25† (1,06-1,48)	1,38† (0,97-1,97)	1,06* (0,87-1,29)	1,00† (0,81-1,24)	1,14* (0,91-1,44)	1,34* (1,11-1,61)	Флуо	0,82* (0,64-1,04)	0,94* (0,72-1,20)	0,95* (0,77-1,16)	0,83† (0,54-1,30)	0,95* (0,83-1,09)	0,63† (0,44-0,90)	1,01† (0,84-1,21)	0,81* (0,60-1,09)	0,87† (0,74-1,01)	1,46† (0,85-2,53)
1,20* (0,90-1,61)	1,25† (0,99-1,59)	1,38† (0,93-2,07)	1,06* (0,82-1,39)	1,01† (0,76-1,32)	1,14† (0,85-1,54)	1,34* (1,03-1,75)	1,00* (0,80-1,25)	Флув	1,14† (0,84-1,56)	1,16* (0,89-1,52)	1,01† (0,62-1,71)	1,16* (0,90-1,49)	0,77† (0,51-1,17)	1,23* (0,94-1,63)	0,99† (0,69-1,42)	1,06* (0,80-1,38)	1,78† (1,00-3,24)
1,07* (0,80-1,44)	1,11† (0,86-1,43)	1,23† (0,81-1,85)	0,94† (0,71-1,26)	0,89† (0,65-1,19)	1,01† (0,74-1,38)	1,19* (0,90-1,58)	0,89* (0,70-1,13)	0,89† (0,67-1,17)	Мил	1,02† (0,75-1,37)	0,88† (0,54-1,44)	1,02† (0,80-1,31)	0,67† (0,45-1,03)	1,08* (0,82-1,44)	0,86* (0,60-1,25)	0,93* (0,71-1,22)	0,56† (0,89-2,84)
0,93* (0,72-1,21)	0,97* (0,77-1,21)	1,07† (0,73-1,57)	0,82* (0,665-1,05)	0,78* (0,60-1,01)	0,88* (0,67-1,16)	1,04* (0,86-1,22)	0,78* (0,64-0,94)	0,78* (0,60-0,99)	0,87* (0,66-1,15)	1,08* (0,82-1,23)	0,87† (0,55-1,41)	1,00* (0,82-1,23)	0,66† (0,45-0,99)	1,06* (0,84-1,35)	0,85* (0,62-1,18)	0,91* (0,73-1,13)	1,53† (0,89-2,72)
1,15† (0,76-1,76)	1,19† (0,80-1,78)	1,32† (0,80-2,20)	1,01† (0,67-1,54)	0,96† (0,63-1,45)	1,09† (0,71-1,68)	1,28* (0,86-1,94)	0,96† (0,66-1,40)	0,95† (0,63-1,46)	1,07† (0,70-1,67)	1,23* (0,82-1,86)	Неф	1,15† (0,74-1,78)	0,75† (0,43-1,32)	1,23† (0,77-1,90)	0,98† (0,57-1,64)	1,04† (0,66-1,65)	1,76† (0,90-3,56)
1,01* (0,82-1,24)	1,05† (0,89-1,23)	1,16† (0,81-1,64)	0,89* (0,72-1,09)	0,84† (0,68-1,03)	0,95† (0,76-1,19)	1,12* (0,93-1,35)	0,84* (0,73-0,95)	0,84* (0,67-1,04)	0,94† (0,75-1,18)	1,08* (0,89-1,30)	0,88† (0,60-1,27)	Пар	0,66† (0,46-0,94)	1,06* (0,88-1,28)	0,85† (0,63-1,15)	0,91* (0,77-1,07)	1,53† (0,90-2,66)
1,44* (1,02-2,04)	1,50† (1,07-2,07)	1,65† (1,05-2,60)	1,27† (0,92-1,75)	1,20† (0,84-1,70)	1,36† (0,95-1,95)	1,60* (1,14-2,23)	1,20† (0,88-1,62)	1,20† (0,83-1,71)	1,35† (0,92-1,95)	1,54* (1,09-2,17)	1,25† (0,77-2,01)	1,43† (1,05-1,94)	Рев	1,61† (1,09-2,34)	1,29† (0,81-2,01)	1,38† (0,94-1,99)	2,32† (1,24-4,41)
1,07* (0,85-1,37)	1,11* (0,92-1,35)	1,23† (0,85-1,79)	0,95† (0,76-1,18)	0,90† (0,71-1,13)	1,02† (0,79-1,32)	1,20* (0,97-1,48)	0,89† (0,76-1,05)	0,89† (0,70-1,13)	1,00† (0,77-1,30)	1,15* (0,93-1,43)	0,93† (0,63-1,37)	1,07* (0,90-1,26)	0,75† (0,54-1,04)	0,80* (0,58-1,11)	0,86* (0,70-1,05)	1,45† (0,84-2,54)	
1,36* (0,99-1,87)	1,41† (1,06-1,86)	1,56† (1,04-2,31)	1,20* (0,88-1,65)	1,13† (0,83-1,54)	1,28† (0,92-1,79)	1,51* (1,12-2,04)	1,13† (0,87-1,46)	1,13† (0,82-1,55)	1,27* (0,91-1,76)	1,45* (1,09-1,94)	1,18† (0,75-1,84)	1,35* (1,04-1,75)	0,94† (0,64-1,39)	Сер	1,26† (0,65-1,67)	1,07† (0,77-1,47)	1,80† (0,98-3,38)
1,01* (0,82-1,26)	1,05† (0,87-1,27)	1,16† (0,82-1,65)	0,90† (0,72-1,10)	0,85† (0,67-1,06)	0,96† (0,77-1,21)	1,13* (0,93-1,37)	0,84† (0,73-0,97)	0,84* (0,66-1,07)	0,95* (0,73-1,23)	1,09* (0,89-1,33)	0,88† (0,59-1,30)	1,01† (0,86-1,17)	0,70† (0,51-0,97)	Тра	1,26† (0,65-1,67)	1,07† (0,77-1,47)	1,80† (0,98-3,38)
1,73† (0,42-1,26)	0,76† (0,44-1,29)	0,83† (0,45-1,54)	0,64† (0,37-1,11)	0,61† (0,35-1,05)	0,69† (0,40-1,20)	0,81† (0,47-1,39)	0,60† (0,36-1,02)	0,60† (0,34-1,05)	0,68† (0,39-1,20)	0,78† (0,45-1,34)	0,63† (0,33-1,19)	0,72† (0,43-1,22)	0,51† (0,28-0,92)	Вен	0,68† (0,39-1,16)	0,72† (0,43-1,19)	Вор

Примечания: \square – эффективность; \square – переносимость; \square – полужирным выделены статистически значимые величины показателей; для эффективности (отношения шансов при 95% ДИ) значения выше 1 указывают преимущественно препарата, расположенного в таблице выше; для переносимости лечения (отношения шансов при 95% ДИ) значения выше 1 указывают на преимущественно препарата, расположенного в таблице ниже; АГО – атомелатин, Ами – амтриптилин, Бул – бупропион, Цит – циталопрам, Кло – кломипрамин, Дул – дулоксетин, Эсц – эсциталопрам, Флуо – флувоксамин, Мил – милнаипран, Мир – миртазапин, Неф – нефазодон, Пар – пароксетин, Рев – ребоксетин, Рабо – рабозодон, Сер – сертралин, Тра – тразодон, Вен – венлафаксин, Вор – вортиоксетин.

Важным элементом проведенного мета-анализа являлась оценка однородности анализируемых данных. Было показано, что «несогласованность» составляла 8% как для показателей ответа на лечение, так и уровня выбывания из исследований ($p=0,063$ и $p=0,219$ соответственно). Медиана неоднородности (гетерогенности) – 0,044 (95% ДИ=0,028–0,063) для терапевтического ответа и 0,040 (95% ДИ=0,023–0,062) для выбывания из исследований, что соответствует умеренному-низкому уровню показателя. Мета-регрессионный анализ подгрупп выявил, что, как уже отмечалось выше, использование плацебо является наиболее существенным объяснением несогласованности и гетерогенности в этих случаях. Исключение из анализа плацебо-контролируемых исследований способствует уменьшению 24% гетерогенности по эффективности и 45% по выбыванию из исследований. В целом 9% исследований были оценены как имеющие высокий риск ошибок, 73% – умеренный и 18% – низкий. В исследованиях с прямым (head-to-head) сравнением антидепрессантов между собой, при использовании нового (экспериментального) препарата его эффективность была значительно выше, чем в случаях, когда этот же препарат оценивался в более поздние периоды его применения или как препарат сравнения, что требует поправки при оценке его эффективности.

Обсуждая полученные результаты, авторы отмечают, что они в определенной степени отличаются от выводов некоторых других исследований. В частности, проведенный мета-анализ переносимости и эффективности антидепрессивной терапии детей и подростков с большим депрессивным расстройством [2] выявил, что из 14 изученных препаратов (амитриптилин, венлафаксин, дезипрамин, дулоксетин, имипрамин, кломипрамин, мirtазапин, нефазодон, нортриптилин, пароксетин, сертралин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам) только флуоксетин обнаруживал статистически значимые отличия от плацебо при том, что его переносимость была лучше, чем переносимость ряда других препаратов (в том числе дулоксетина и имипрамина); данные результаты были интерпретированы как доказательство очевидных преимуществ флуоксетина в случаях необходимости терапии большого депрессивного расстройства у детей и подростков, однако отмечено, что качество анализируемых исследований в большинстве случаев было низким [2]. Авторы объясняют выявленные расхождения возможностью различия механизмов развития депрессии у пациентов разных возрастных групп [11], небольшим количеством исследований лиц молодого возраста и различными методологическими подходами во взрослой и подростковой психиатрии [12].

В обсуждении обращается внимание на тот факт, что величина эффекта была меньше в недавних и крупных плацебо-контролируемых исследованиях по сравнению со «старыми» и небольшими

плацебо-контролируемыми исследованиями. Выявленные различия между препаратами были меньше в плацебо-контролируемых исследованиях по сравнению с исследованиями, в которых антидепрессанты сравнивались непосредственно друг с другом. Терапевтический ответ при применении одних и тех же антидепрессантов был в среднем меньше, а выбывание более вероятно в случае плацебо-контролируемых исследований по сравнению с исследованиями с активным контролем. При этом авторы указывают, что свойство депрессии к спонтанному разрешению может быть причиной высокого уровня плацебо-эффекта при исследовании антидепрессантов [3]. Кроме того, по мнению авторов, пациенты, получающие активный препарат, могут досрочно выбывать из исследований вследствие опасений, что они принимают плацебо (эти опасения отсутствуют в исследованиях с активным контролем). При досрочном (на ранних этапах) выбывании из исследования, когда собственно антидепрессивный эффект препарата ее не проявился, учет тяжести депрессии выбывших больных в конечных результатах негативно сказывается на оценке реальной эффективности лечения.

В осуществленном мета-анализе не было выявлено влияния фармацевтических компаний на полученные результаты, однако число независимых исследований было невелико, а в ряде исследований не раскрывались источники финансирования.

Качество многих сопоставлений было оценено как низкое или очень низкое – для амитриптилина, бупропиона, венлафаксина и среднее – для агомелатина, эсциталопрама и мirtазапина. Однако в ряде исследований не приводилось адекватной информации (например, о рандомизации), которая позволила бы помочь оценить ограничения полученных результатов.

Авторы подчеркивают, что анализу были повергнуты только средние значения эффективности при отсутствии возможности оценить потенциально важные клинические и демографические характеристики (пол, возраст, тяжесть симптоматики, длительность заболевания), влияние на терапевтический ответ на уровне отдельного пациента.

Авторами также указывается, что пациенты, принимающие участие в клинических исследованиях, тщательно отбираются и из проведенного анализа были исключены больные психотической симптоматикой и резистентной депрессией, что также могло повлиять на результаты. Ряд важных показателей, таких как общее функционирование, не оценивались из-за недостатка исходной информации в публикациях. Кроме того, ряд побочных эффектов терапии развивается в отдаленном периоде лечения, не оцениваемом в данной работе, что требует определенной осторожности при экстраполяции полученных данных на длительную терапию.

И, наконец, полученные результаты распространяются на инициальную терапию и не позволяют

рекомендовать следующий шаг (например, терапевтический выбор при неэффективности первого назначения).

Несмотря на указанные ограничения, авторы подчеркивают, что проведенный сетевой мета-анализ

является наиболее всесторонним основанным на доказательствах руководством по первоначальному выбору купирующей терапии большого депрессивного расстройства у взрослых пациентов, которое окажется полезным пациентам, их близким и врачам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 746–758.
2. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C. et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis // *Lancet* 2016. Vol. 388. P. 881–890.
3. Furukawa T.A., Cipriani A., Atkinson L.Z. et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies // *Lancet Psychiatry*. 2016 Vol. 3. P. 1059–1066.
4. Furukawa T.A., Salanti G., Atkinson L.Z. et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis // *BMJ Open*. 2016. Vol. 6. P. e010919.
5. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 2145–2191.
6. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 1603–1658.
7. Harmer C.J., Duman R.S., Cowen P.J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches // *Lancet Psychiatry*. 2017. Vol. 4. P. 409–418.
8. Higgins J.P., Welton N.J. Network meta-analysis: a norm for comparative effectiveness? // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 628–630.
9. Hróbjartsson A., Thomsen A.S., Emanuelsson F. et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors // *CMAJ*. 2013. Vol. 185. P. 201–211.
10. Ioannidis J.P. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? // *Philos Ethics Humanit. Med*. 2008. Vol. 3. P. 14.
11. Thapar A., Collishaw S., Pine D.S., Thapar A.K. Depression in adolescence // *Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 1056–1067.
12. Walkup J.T. Antidepressant efficacy for depression in children and adolescents: industry- and NIMH-funded studies // *Am. J. Psychiatry*. 2017. Vol. 174. P. 430–37.
13. WHO. Depression: fact sheet. Geneva: World Health Organisation, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ 21 АНТИДЕПРЕССАНТА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ВЗРОСЛЫХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СЕТЕВОЙ МЕТА-АНАЛИЗ

А. Циприани, Т.А. Фурукама, Дж. Саланти, А. Чаймани, Л.З. Аткинсон, Ю. Огава, С. Лехт, Х.Г. Рухе, Э.Х. Турнер, Дж.П.Т. Хиггинс, М. Эггер, Н. Такешима, Ю. Хайасака, Х. Имаи, К. Шиохара, А. Тайика, Дж.П.А. Иоанидис, Дж.Р. Геддес

Цель: сравнить и составить рейтинг антидепрессантов, применяемых для купирующей терапии взрослых с униполярной депрессией. Был осуществлен систематический обзор и мета-анализ в следующих базах данных: Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, вебсайтах регуляторных агентств и международных регистров для опубликованных и неопубликованных двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых исследований до 8 января 2016 года. Включались плацебо контролируемые исследования и исследования с прямым сопоставлением 21 антидепрессанта, используемых для купирующей терапии больных обоего пола с большим депрессивным расстройством в возрасте 18 лет и старше. Исключались квази-рандомизированные исследования, исследования, которые не были завершены или включали 20% и более участников с биполярным расстройством, психотической депрессией, резистентностью и больных с серьезными соматическими заболеваниями. Всего было выявлено 28552 публикации, из которых 522 (116477 участников) были включены в анализ.

Все изученные препараты были эффективнее плацебо с отношением шансов в интервале между 2,13 (95% ДИ=1,89–2,41) для amitriptyline и 1,37 (1,16–1,63) для reboxetine. По переносимости только агонисты (отношение шансов 0,84; 95% ДИ=0,72–0,97) и флуоксетин (0,88;

0,80–0,96) обнаруживали уровень выпадений из исследований меньше, чем плацебо, в то время как показатели для clomipramine были хуже, чем у плацебо (1,30; 1,01–1,68). В исследованиях с прямым сопоставлением препаратов агонисты, amitriptyline, vortioxetine, mirtazapine, paroxetine и escitalopram были более эффективны, чем другие антидепрессанты (интервал отношения шансов 1,19–1,96). Агонисты, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин лучше переносились, чем другие антидепрессанты (интервал отношения шансов 0,43–0,77), в то время как amitriptyline, clomipramine, duloxetine, fluvoxamine, reboxetine, trazodone и venlafaxine обнаруживали наиболее высокий уровень выпадения из исследований (1,30–2,32). 46 (9%) of 522 исследований имели высокий риск ошибок, 380 (73%) – умеренный и 96 (18%) – низкий. Таким образом, все исследованные антидепрессанты были эффективнее, чем плацебо у взрослых больных с большим депрессивным расстройством. Небольшие отличия между препаратами обнаружались, когда в анализе учитывались плацебо-контролируемые исследования, однако при их прямом сопоставлении различия в отношении эффективности и переносимости препаратов были более выражены. Данные результаты могут использоваться в обоснованной клинической практике и для информирования пациентов, врачей, разработчиков клинических рекомендаций и организаторов здравоохранения.

COMPARATIVE EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF 21 ANTIDEPRESSANT DRUGS FOR THE ACUTE TREATMENT OF ADULTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS

A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti, A. Chaimani, L.Z. Atkinson, Y. Ogawa, S. Leucht, H.G. Ruhe, E.H. Turner, J.P.T. Higgins, M. Egger, N. Takeshima, Y. Hayasaka, H. Imai, K. Shinohara, A. Tajika, J.P.A. Ioannidis, J.R. Geddes

Aim: to compare and rank antidepressants for the acute treatment of adults with unipolar major depressive disorder. We did a systematic review and network meta-analysis. We searched Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, the websites of regulatory agencies, and international registers for published and unpublished, double-blind, randomised controlled trials from their inception to Jan 8, 2016. We included placebo-controlled and head-to-head trials of 21 antidepressants used for the acute treatment of adults (≥ 18 years old and of both sexes) with major depressive disorder. We excluded quasi-randomised trials and trials that were incomplete or included 20% or more of participants with bipolar disorder, psychotic depression, or treatment-resistant depression; or patients with a serious concomitant medical illness. We identified 28552 citations and of these included 522 trials comprising 116477 participants. In terms of efficacy, all antidepressants were more effective than placebo, with ORs ranging between 2.13 (95% credible interval [CrI] 1.89–2.41) for amitriptyline and 1.37 (1.16–1.63) for reboxetine. For acceptability, only agomelatine (OR 0.84, 95% CrI 0.72–0.97) and fluoxetine (0.88,

0.80–0.96) were associated with fewer dropouts than placebo, whereas clomipramine was worse than placebo (1.30, 1.01–1.68). In head-to-head studies, agomelatine, amitriptyline, escitalopram, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine, and vortioxetine were more effective than other antidepressants (range of ORs 1.19–1.96). For acceptability, agomelatine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, and vortioxetine were more tolerable than other antidepressants (range of ORs 0.43–0.77), whereas amitriptyline, clomipramine, duloxetine, fluvoxamine, reboxetine, trazodone, and venlafaxine had the highest dropout rates (1.30–2.32). 46 (9%) of 522 trials were rated as high risk of bias, 380 (73%) trials as moderate, and 96 (18%) as low; and the certainty of evidence was moderate to very low.

All antidepressants were more efficacious than placebo in adults with major depressive disorder. Smaller differences between active drugs were found when placebo-controlled trials were included in the analysis, whereas there was more variability in efficacy and acceptability in head-to-head trials. These results should serve evidence-based practice and inform patients, physicians, guideline developers, and policy makers on the relative merits of the different antidepressants.

Cipriani Andrea – Department of Psychiatry, University of Oxford, UK; andrea.cipriani@psych.ox.ac.uk