

Сравнение эффективности и переносимости 12 антидепрессантов нового поколения: результаты метаанализа (расширенный реферат)

A.Cipriani, Toshiaki A.Furukawa, G.Salanti, J.Geddes, J.Higgins, R.Churchill, N.Watanabe, A.Nakagawa, Ichiro M.Omori, H.McGuire, M.Tansella, C.Barbui

Резюме

Проведенные предыдущие традиционные метаанализы эффективности антидепрессантов II поколения показали противоречивые результаты. В данной работе авторы использовали метаанализ множественных препаратов, благодаря этому появилась возможность анализировать как результаты прямых сравнительных исследований, так и косвенные данные. Это позволило оценить эффективность и переносимость 12 антидепрессантов последнего поколения при терапии большой депрессии.

В анализ были включены 127 рандомизированных контролируемых исследований (25 928 пациентов), проведенных за период с 1991 по 2007 г. Сравнивались результаты терапии пациентов (возраст 18 лет и старше) в остром периоде униполярной большой депрессии. Анализировали результаты терапии ряда антидепрессантов в терапевтических дозах, таких как бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, мirtазапин, пароксетин, ребоксетин, сертралин и венлафаксин. При анализе использовался ITT-подход.

Mirtазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были значительно более эффективными, чем дулоксетин (1,39; 1,33; 1,30 и 1,27 соответственно), а также чем флувоксамин (1,41; 1,35; 1,30 и 1,27 соответственно), пароксетин (1,35; 1,30; 1,27 и 1,22 соответственно) и ребоксетин (2,03; 1,95; 1,89 и 1,85 соответственно). Ребоксетин оказался значительно менее эффективным, чем все остальные исследованные антидепрессанты. Эсциталопрам и сертралин показали наилучший профиль переносимости, т.е. пациентам, получавшим эти препараты, реже отменяли терапию, чем больным получавшим дулоксетин, флувоксамин, пароксетин, ребоксетин и венлафаксин.

Выявлены важные клинические различия по параметрам эффективности и переносимости ряда антидепрессантов, говорящие в пользу большей эффективности и лучшей переносимости сертралина и эсциталопрама. В то же время сертралин имеет наиболее благоприятный баланс между клиническим эффектом, переносимостью и расходами на лечение и поэтому может быть рекомендован как препарат выбора для терапии умеренной или тяжелой большой депрессии у взрослых больных.

Введение

Прогресс в последние 20 лет привел к тому, что на фармацевтический рынок был внедрен ряд новых препаратов для

лечения депрессии. Многие из этих лекарственных средств имеют сходную химическую структуру и обладают одинаковыми механизмами действия на предполагаемые мишени. Чем эти препараты отличаются один от другого в плане эффективности и безопасности не всегда ясно. Аналогичная ситуация сложилась в кардиологии со статинами, не всегда очевидны преимущества того или иного препарата из этой подгруппы, используемой для профилактики заболеваний сосудов. Кроме того, некоторые из так называемых новых препаратов химически идентичны существующим с истекающими патентами и не являются новинками в плане своих терапевтических возможностей. Некоторые различия в эффективности антидепрессантов II поколения были подчеркнуты в проведенных систематических обзорах.

В данной публикации представлен обзор всех рандомизированных контролируемых исследований эффективности и переносимости 12 антидепрессантов нового поколения в терапии большого депрессивного расстройства. В работе использовался метод метаанализа множественных препаратов, также известный как метод метаанализа смешанных схем лечения, или сетевой метаанализ. Метод позволяет интегрировать данные прямых сравнительных исследований (при сравнении препаратов в одном рандомизированном исследовании), а также проводить не прямые сравнения (если объединяются данные эффективности препаратов, полученные в разных исследованиях, и сопоставляются с эффективностью общепринятого препарата сравнения). Целью данного метаанализа столь большой группы препаратов являлось получение данных, которые служили бы подспорьем врачу при выборе конкретной терапевтической стратегии.

Методы

Отбор исследований и сбор данных

На начальном этапе данного проекта был создан рабочий вариант протокола исследования, который был выложен в открытый доступ на публичный веб-сайт. Кроме того, к моменту публикации данной статьи все данные также будут доступны для ознакомления.

При проведении данного анализа учитывались только рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивались любые из 12 антидепрессантов нового поколения (бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, мirtазапин, пароксетин, ребоксетин, сертралин и венлафаксин), использовав-

Таблица 1. Классификация дозировок препаратов на основе диапазонов нижнего и более высоких квартилей

Препарат	Диапазон доз, мг/сут	Низкая	Средняя	Высокая
Бупропион	150–450	<337×5	337×5–412×5	>412×5
Циталопрам	20–60	<30	30–50	>50
Дулоксетин	60–100	<70	70–90	>90
Эсциталопрам	10–30	<15	15–25	>25
Флуоксетин	20–60	<30	30–50	>50
Флувоксамин	50–300	<75	75–125	>125
Милнаципран	50–300	<75	75–125	>125
Мirtазапин	15–45	<22×5	22×5–37×5	>37×5
Пароксетин	20–60	<30	30–50	>50
Ребоксетин	4–12	<5	5–9	>9
Сертралин	50–200	<75	75–125	>125
Венлафаксин	75–250	<156×3	156×25–2187	>218×75

шиеся в виде монотерапии для купирования обострения у взрослых пациентов с униполярной большой депрессией. Из анализа исключались пациенты из плацебо-групп, а также рандомизированные в контролируемые исследования, проведенные у женщин с послеродовой депрессией.

Поиск соответствующих исследований проводился по базе данных общества Cochrane в регистре контролируемых исследований депрессии, тревоги и неврозов (исследования и ссылки CCDANCTR), проведенных до 30 ноября 2007 г.

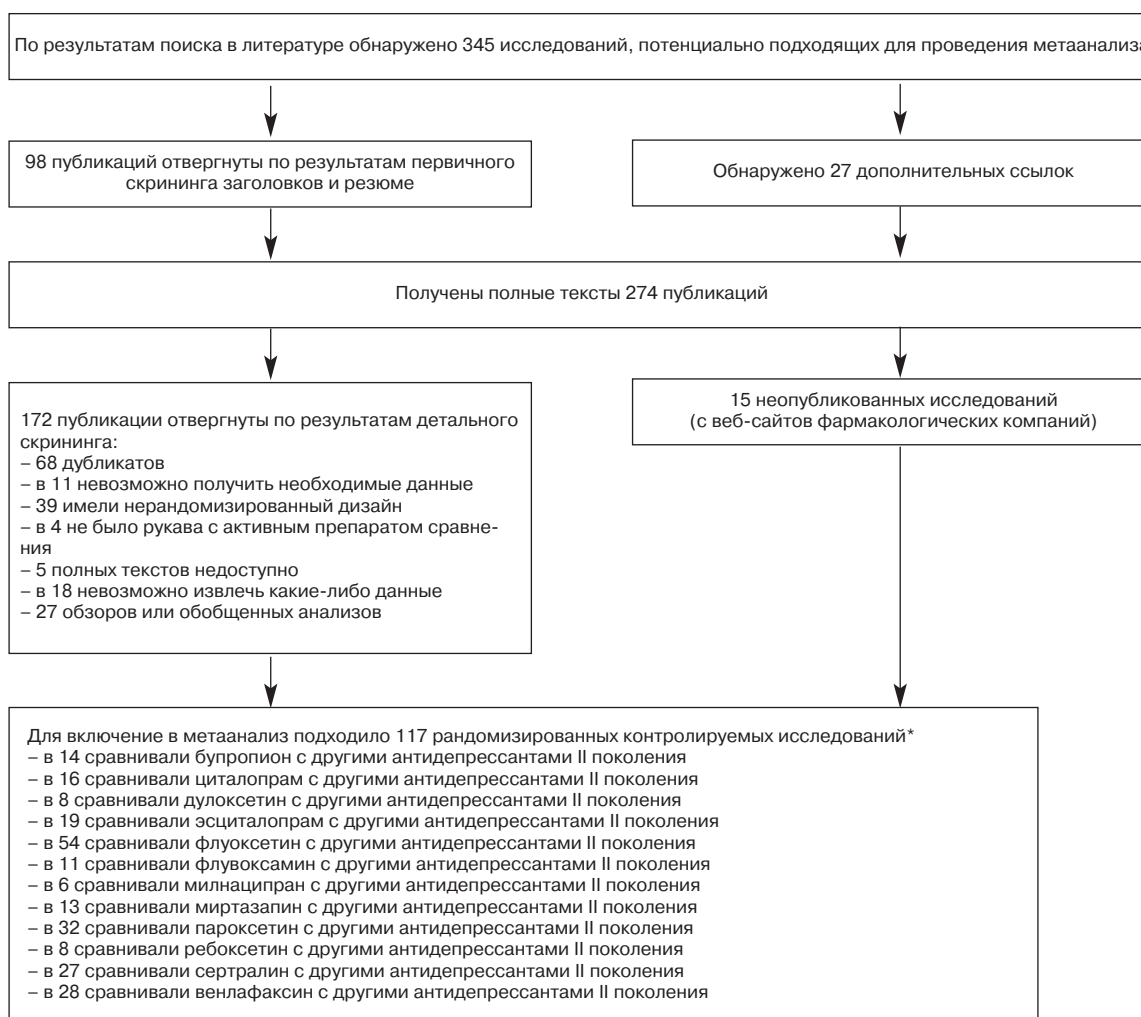
В фармацевтические компании, регуляторные органы и исследовательские центры были разосланы запросы для получения дополнительной информации.

Исследования подвергались оценке на возможность потенциального включения в анализ. Оценку проводила команда из 2 человек, которые независимо друг от друга просматривали найденные ссылки и резюме, изучали полноту данных и качество проведения исследований. Для того чтобы унифицировать эту оценку, использовалась специальная структурированная форма. При необходимости получения дополнительной информации (в случае ее отсутствия в публикациях) осуществлялась связь с непосредственными исследователями. Качество проведенного исследования оценивалось по следующим градациям: адекватное, неясное или неадекватное (в соответствии с адекватностью проведения процедур рандомизации и "ослепления"). В анализ включались только исследования с оценкой "адекватное" и "неясное".

Критерии эффективности

Для оценки эффективности и переносимости препарата считалась длительность терапии обострения, равная 8 нед. В случае, если данные за 8 нед терапии отсутствовали, использовались результаты за период от 6 до 12 нед (предпочтение отдавалось длительности, предусмотренной оригинальным исследованием для оценки эффективности терапии). В качестве основного критерия эффективности использовали процент больных, достигнувших терапевтического ответа и прекративших прием препарата, и пациентов, выбывших из исследования. Оба показателя отражают эффективность и переносимость препарата, наиболее часто использующиеся для оценки результатов терапии острого периода. В данном исследовании терапевтический ответ определялся как доля пациентов, у которых через 8 нед отмечалось по крайней мере 50% снижение баллов по шкале депрессии Гамильтона (HDRS) или по шкале оценки депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS), либо пациент должен был иметь оценку по шкале общего клинического впечатления (CGI): "значительное улучшение" или "очень значительное улучшение". В тех случаях, когда в исследованиях имелись данные по всем трем шкалам, для анализа использовались результаты по шкале HDRS. В качестве показателя, отражающего переносимость терапии, использовалась доля пациентов, преждевременно завершивших исследование, которая в данном анализе определялась как число больных, досрочно вышедших из исследования вне зависимости от причин в течение первых 8 нед лечения.

Рис. 1. Процесс отбора исследований.



*117 рандомизированным контролируемым исследованиям соответствуют 236 рукавов исследований, что связано с тем, что в метаанализ вошли исследования с двумя и тремя рукавами, сравнивающие флуоксетин с пароксетином и сертралином.

Сопоставимость доз

Кроме оценки внутренней и внешней валидности, изучалась сопоставимость использованных в исследованиях дозировок препаратов. В связи с отсутствием опубликованных данных, четко указывающих на эквивалентные дозировки антидепрессантов новых поколений, оценка сопоставимости доз проводилась в соответствии с модифицированной версией ранее опубликованной Gartlehner и соавт. классификации (табл. 1). Данная оценка проводилась с целью обнаружения различий в дозировках, которые могли бы повлиять на сравнение эффективности препаратов.

Статистический анализ

Выбор использованных в данном метаанализе дихотомических параметров эффективности имеет под собой клинические причины. Число пациентов, как ответивших на терапию, так и выбывших из исследования, является четким показателем эффективности и переносимости лечения. Использование частоты терапевтического ответа вместо оценки динамики баллов симптоматики для анализа эффективно-

сти призвано облегчить интерпретацию результатов для клиницистов. В случае, если среди данных исследований отсутствовали необходимые дихотомические показатели эффективности, однако указывались баллы и стандартные отклонения по шкалам оценки депрессии (например, HDRS или MADRS) на момент начала и завершения исследования, число пациентов, ответивших на лечение через 8 нед (в диапазоне от 6 до 12 нед), высчитывалось с помощью валидной методики. Число пациентов, ответивших на терапию, рассчитывалось на основе "пролеченной популяции пациентов" или общем числе рандомизированных пациентов независимо от того, как проводился анализ результатов в оригинальном исследовании. Для того чтобы анализ соответствовал клинической практике, использовался консервативный подход, т.е. в случае, если на каких-либо участниках исследования отсутствовали данные, то они вносились в анализ исходя из предположения, что у них не наступило терапевтического ответа.

Сначала был проведен метаанализ в парах на базе модели со случайными эффектами, в рамках которого производилось совмещение исследований, в которых сравнива-

Таблица 2. Исследования, включенные в метаанализ множества препаратов

Препарат	Число исследований	Год публикации			Страна				
		ранние	середина	последние	Европа	Северная Америка	Африка	Азия	Несколько стран
Бупропион	14	1991	2003	2007	1	10	0	0	2
Циталопрам	16	1993	2002	2007	4	4	0	1	4
Дулоксетин	8	2002	2006	2007	2	5	0	0	1
Эсциталопрам	19	2000	2005	2007	5	11	0	0	2
Флуоксетин	54	1991	2000	2007	15	13	1	3	6
Флувоксамин	11	1993	1998	2006	3	2	0	1	2
Милнаципран	6	1994	2000	2003	2	1	0	2	0
Миртазапин	13	1997	2002	2005	3	3	1	1	5
Пароксетин	32	1993	2001	2007	12	13	1	1	2
Ребоксетин	8	1997	2003	2006	2	2	0	0	1
Сертралин	27	1993	2000	2007	10	9	0	2	1
Венлафаксин	28	1994	2002	2007	7	5	0	1	6

Примечание. Число исследований, проведенных в разных странах, в этой таблице не соответствует числу исследований, включенных в обзор. В систематический обзор были включены 2 исследования флуоксетина в сравнении с пароксетином и сертралином, имеющие 3 рукава исследования (общее число рукавов – 236 – соответствует 115 исследованиям с 2 рукавами и 2 исследованиям с 3 рукавами).

Рис. 2. Сеть допустимых сравнений при проведении метаанализа эффективности (частота терапевтического ответа) множества препаратов.

Толщина линии пропорциональна числу исследований, сравнивающих каждую пару препаратов, а размер каждой точки в узлах пропорционален числу рандомизированных пациентов (размер выборки). Сеть допустимых сравнений при проведении оценки переносимости (процент отсеявшихся) препаратов идентична.

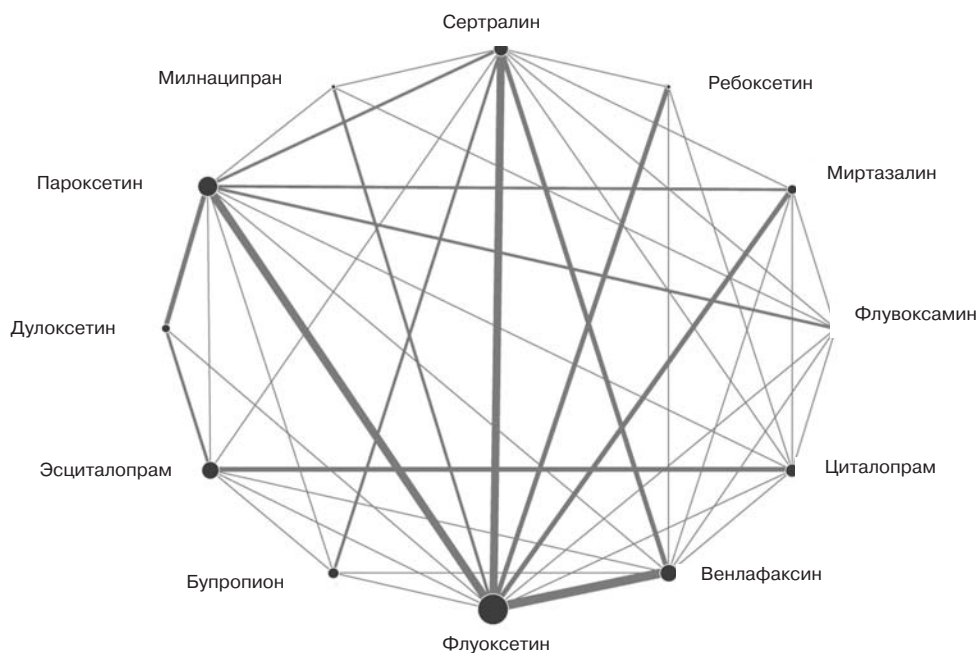


Таблица 3. Доля больных, ответивших на терапию и отсевшихся из исследований эффективности и переносимости, при проведении метаанализа прямых сравнительных исследований между каждой парой антидепрессантов

Препарат	Число исследований	Число пациентов	Эффективность		Приемлемость	
			Частота терапевтического ответа (число респондеров/общее число рандомизированных)	Соотношение шансов (95% ДИ)	Частота случаев исключения из исследования (число исключений/общее число рандомизированных)	Соотношение шансов (95% ДИ)
<i>Бупропион в сравнении с:</i>						
эсциталопрамом	3	842	163/279 и 172/287	0,93 (0,60–1,45)	105/417 и 109/425	0,98 (0,72–1,34)
флуоксетином	3	740	187/369 и 206/371	0,82 (0,62–1,10)	134/369 и 134/371	1,01 (0,75–1,36)
пароксетином	2	240	34/48 и 40/52	0,73 (0,30–1,79)	22/117 и 26/123	0,86 (0,45–1,63)
сертралином	3	727	237/364 и 231/363	1,07 (0,79–1,45)	63/242 и 82/237	0,66 (0,38–1,16)
венлафаксином	3	1127	307/563 и 329/564	0,85 (0,63–1,16)	150/563 и 152/564	0,99 (0,76–1,31)
<i>Циталопрам в сравнении с:</i>						
эсциталопрамом	5	1604	319/622 и 426/725	0,68 (0,53–0,87)	127/750 и 141/854	1,17 (0,83–1,64)
флуоксетином	3	740	216/364 и 219/376	1,05 (0,77–1,43)	75/364 и 68/376	1,17 (0,80–1,70)
флувоксамином	1	217	33/108 и 31/109	1,11 (0,62–1,98)	22/108 и 29/109	0,71 (0,37–1,33)
миртазапином	1	270	117/133 и 116/137	1,32 (0,66–2,66)	8/133 и 18/137	0,42 (0,18–1,01)
пароксетином	1	406	77/199 и 102/207	1,54 (1,04–2,28)	41/199 и 43/207	1,01 (0,62–1,63)
ребоксетином	2	451	145/227 и 110/224	1,72 (1,01–2,93)	51/227 и 73/224	0,86 (0,22–3,46)
сертралином	2	615	139/200 и 136/200	0,93 (0,61–1,42)	60/307 и 82/308	0,67 (0,46–0,98)
венлафаксином	1	151	50/75 и 49/76	1,10 (0,56–2,16)	—	—
<i>Дулоксетин в сравнении с:</i>						
эсциталопрамом	3	1120	260/562 и 286/558	0,77 (0,52–1,13)	131/411 и 87/414	1,93 (0,99–3,77)
флуоксетином	1	103	32/70 и 15/33	1,01 (0,44–2,32)	24/70 и 12/33	0,91 (0,38–2,16)
пароксетином	4	1095	398/736 и 200/359	0,91 (0,61–1,35)	171/736 и 90/359	0,91 (0,67–1,24)
<i>Эсциталопрам в сравнении с:</i>						
бупропионом	3	842	172/287 и 163/279	1,07 (0,69–1,67)	109/425 и 105/417	1,02 (0,75–1,39)
циталопрамом	5	1604	426/725 и 319/622	1,47 (1,15–1,90)	141/854 и 127/750	0,86 (0,61–1,20)
дулоксетином	3	1120	286/558 и 260/562	1,30 (0,88–1,91)	87/414 и 131/411	0,52 (0,26–1,01)
флуоксетином	2	543	143/276 и 126/267	1,23 (0,87–1,74)	66/276 и 68/267	0,98 (0,37–2,56)
пароксетином	2	784	274/398 и 255/386	1,12 (0,76–1,65)	40/398 и 50/386	0,75 (0,48–1,17)
сертралином	2	489	144/243 и 152/246	0,90 (0,62–1,30)	47/243 и 40/246	1,24 (0,77–1,97)
венлафаксином	2	495	172/249 и 160/246	1,21 (0,69–2,11)	52/249 и 56/246	0,90 (0,58–1,39)
<i>Флуоксетин* в сравнении с:</i>						
бупропионом	3	740	206/371 и 187/369	1,21 (0,91–1,62)	134/371 и 134/369	0,99 (0,73–1,34)
циталопрамом	3	740	219/376 и 216/364	0,95 (0,70–1,29)	68/376 и 75/364	0,86 (0,59–1,25)
дулоксетином	1	103	15/33 и 32/70	0,99 (0,43–2,27)	12/33 и 24/70	1,09 (0,46–2,60)
эсциталопрамом	2	543	126/267 и 143/276	0,81 (0,57–1,15)	68/267 и 66/276	1,02 (0,39–2,67)
флувоксамин	2	284	83/143 и 83/141	0,97 (0,60–1,55)	28/143 и 31/141	0,85 (0,48–1,52)
милнаципрамом	3	560	106/224 и 156/336	1,15 (0,72–1,85)	83/224 и 138/336	0,98 (0,68–1,42)
миртазапином	5	622	176/316 и 200/306	0,65 (0,45–0,93)	48/164 и 50/159	0,92 (0,56–1,49)
пароксетином*	13	2806	771/1287 и 740/1277	1,01 (0,82–1,24)	447/1406 и 468/1400	0,93 (0,79–1,09)
ребоксетином	4	764	204/387 и 168/377	1,39 (0,93–2,09)	98/387 и 126/377	0,68 (0,49–0,94)
сертралином*	8	1352	344/666 и 406/686	0,70 (0,56–0,88)	151/546 и 135/568	1,25 (0,88–1,77)
венлафаксином	12	2446	607/1126 и 679/1116	0,74 (0,62–0,88)	290/1226 и 302/1220	0,94 (0,78–1,13)
<i>Флувоксамин в сравнении с:</i>						
циталопрамом	1	217	31/109 и 33/108	0,90 (0,50–1,62)	29/109 и 22/108	1,42 (0,75–2,66)
флуоксетином	2	284	83/141 и 83/143	1,03 (0,64–1,66)	31/141 и 28/143	1,17 (0,66–2,09)
милнаципрамом	1	113	32/56 и 40/57	0,57 (0,26–1,23)	17/56 и 15/57	1,22 (0,54–2,77)
миртазапином	1	412	127/207 и 132/205	0,88 (0,59–1,31)	41/207 и 47/205	0,83 (0,52–1,33)
пароксетином	3	281	72/143 и 77/138	0,83 (0,51–1,34)	42/143 и 38/138	1,08 (0,62–1,85)
сертралином	2	185	48/89 и 49/96	1,21 (0,53–2,75)	22/89 и 12/96	1,47 (0,19–11,11)
венлафаксином	1	111	14/34 и 48/77	0,42 (0,19–0,96)	13/34 и 18/77	2,03 (0,85–4,84)
<i>Милнаципран в сравнении с:</i>						
флуоксетином	3	560	156/336 и 106/224	0,87 (0,54–1,39)	138/336 и 83/224	1,02 (0,71–1,46)
флувоксамином	1	113	40/57 и 32/56	1,76 (0,81–3,83)	15/57 и 17/56	0,82 (0,36–1,86)
пароксетином	1	302	74/149 и 78/153	0,95 (0,60–1,49)	29/149 и 33/153	0,88 (0,50–1,54)
сертралином	1	53	4/27 и 2/26	2,08 (0,35–12,5)	15/27 и 11/26	1,70 (0,57–5,05)
<i>Миртазапин в сравнении с:</i>						
циталопрамом	1	270	116/137 и 117/133	0,76 (0,38–1,52)	18/137 и 8/133	2,36 (0,99–5,65)
флуоксетином	5	622	200/306 и 176/316	1,55 (1,07–2,23)	50/159 и 48/164	1,09 (0,67–1,78)
флувоксамином	1	412	132/205 и 127/207	1,14 (0,76–1,70)	47/205 и 41/207	1,20 (0,75–1,93)
пароксетином	3	726	184/366 и 160/360	1,27 (0,94–1,70)	99/366 и 110/360	0,84 (0,60–1,16)
сертралином	1	346	117/176 и 114/170	0,97 (0,62–1,52)	41/176 и 32/170	1,31 (0,78–2,20)
венлафаксином	2	415	113/208 и 91/207	1,53 (1,03–2,25)	57/208 и 75/207	0,66 (0,44–1,01)
<i>Пароксетин* в сравнении с:</i>						
бупропионом	2	240	40/52 и 34/48	1,37 (0,56–3,36)	26/123 и 22/117	1,16 (0,61–2,20)
циталопрамом	1	406	77/199 и 102/207	0,65 (0,44–0,96)	41/199 и 43/207	0,99 (0,61–1,60)
дулоксетином	4	1095	200/359 и 398/736	1,10 (0,74–1,63)	90/359 и 171/736	1,10 (0,81–1,50)
эсциталопрамом	2	784	255/386 и 274/398	0,89 (0,61–1,32)	50/386 и 40/398	1,33 (0,85–2,07)
флуоксетином*	13	2806	740/1277 и 771/1287	0,99 (0,85–1,22)	468/1400 и 447/1406	1,08 (0,92–1,26)
флувоксамином	3	281	77/138 и 72/143	1,20 (0,74–1,96)	38/138 и 42/143	0,93 (0,54–1,60)
милнаципрамом	1	302	78/153 и 74/149	1,05 (0,67–1,65)	33/153 и 29/149	1,14 (0,65–1,99)
миртазапином	3	726	160/360 и 184/366	0,79 (0,59–1,06)	110/360 и 99/366	1,19 (0,86–1,65)
сертралином*	4	664	204/325 и 241/339	0,57 (0,30–1,07)	75/325 и 69/339	1,47 (0,65–3,33)
венлафаксином	1	361	105/178 и 113/183	0,89 (0,58–1,36)	52/178 и 47/183	1,19 (0,75–1,90)
<i>Ребоксетин в сравнении с:</i>						
циталопрамом	2	451	110/224 и 145/227	0,58 (0,34–0,99)	73/224 и 51/227	1,16 (0,29–4,63)
флуоксетином	4	764	168/377 и 204/387	0,72 (0,48–1,08)	126/377 и 98/387	1,47 (1,07–2,02)
сертралином	1	48	16/25 и 17/24	0,73 (0,22–2,43)	5/25 и 3/24	1,75 (0,37–8,33)
венлафаксином	1	107	32/57 и 37/50	0,45 (0,20–1,02)	7/57 и 7/50	0,86 (0,28–2,65)
<i>Сертралин* в сравнении с:</i>						
бупропионом	3	727	231/363 и 237/364	0,93 (0,69–1,27)	82/237 и 63/242	1,51 (0,86–2,64)
циталопрамом	2	615	139/200 и 136/200	1,07 (0,70–1,64)	82/308 и 60/307	1,49 (1,02–2,18)
эсциталопрамом	2	489	152/246 и 144/243	1,12 (0,77–1,61)	40/246 и 47/243	0,81 (0,51–1,29)

флуоксетином*	8	1352	406/686 и 344/666	1,42 (1,13–1,78)	135/568 и 151/546	0,80 (0,56–1,14)
флувоксамином	2	185	49/96 и 48/89	0,83 (0,36–1,88)	12/96 и 22/89	0,68 (0,09–5,15)
милнаципраном	1	53	2/26 и 4/27	0,48 (0,08–2,87)	11/26 и 15/27	0,59 (0,20–1,74)
миртазапином	1	346	114/170 и 117/176	1,03 (0,66–1,61)	32/170 и 41/176	0,76 (0,45–1,28)
пароксетином*	4	664	241/339 и 204/325	1,76 (0,93–3,32)	69/339 и 75/325	0,68 (0,30–1,54)
ребоксетином	1	48	17/24 и 16/25	1,37 (0,41–4,54)	3/24 и 5/25	0,57 (0,12–2,71)
венлафаксином	5	611	177/303 и 190/308	0,87 (0,59–1,29)	49/303 и 70/308	0,56 (0,24–1,33)
<i>Венлафаксин в сравнении с:</i>						
бупропионом	3	1127	329/564 и 307/563	1,17 (0,86–1,59)	152/564 и 150/563	1,00 (0,76–1,32)
циталопрамом	1	151	49/76 и 50/75	0,91 (0,46–1,78)	—	—
эсциталопрамом	2	495	160/246 и 172/249	0,82 (0,47–1,44)	56/246 и 52/249	1,12 (0,72–1,73)
флуоксетином	12	2446	679/1116 и 607/1126	1,36 (1,14–1,62)	302/1220 и 290/1226	1,07 (0,88–1,29)
флувоксамином	1	111	48/77 и 14/34	2,36 (1,04–5,38)	18/77 и 13/34	0,49 (0,21–1,18)
миртазапином	2	415	91/207 и 113/208	0,65 (0,44–0,97)	75/207 и 75/208	1,50 (0,99–2,29)
пароксетином	1	361	113/183 и 105/178	1,12 (0,74–1,71)	47/183 и 52/178	0,84 (0,53–1,33)
ребоксетином	1	107	37/50 и 32/57	2,22 (0,98–5,05)	7/50 и 7/57	1,16 (0,39–3,58)
сертралином	5	611	190/308 и 177/303	1,15 (0,78–1,69)	70/308 и 49/303	1,78 (0,75–4,18)

Примечание. *В систематический обзор были включены два исследования с тремя руками, сравнивающие флуоксетин с пароксетином и сертралином.

лись одни и те же препараты. Данный вид анализа позволял учесть предположение, согласно которому в разных исследованиях оценивались разные, но связанные друг с другом терапевтические эффекты. Статистическая гетерогенность данных и величина I^2 -статистики оценивались визуально по графикам. Анализ проводился с помощью программы "Stata 9".

Затем с помощью программы "WinBUGS" (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK) в рамках Байесовского анализа проводился анализ на модели случайных эффектов с использованием модели Маркова и методики Монте-Карло. Для каждой терапевтической группы каждого исследования были смоделированы бинарные результаты и вычислены соотношения рисков (OR) для исследований, проводивших разные сравнения. Подобный метод комбинирует как прямые, так и косвенные показатели для каждой изучаемой пары препаратов. Тест на достоверность учитывался при значении $p < 0,05$ и с доверительным интервалом (ДИ) 95% (также оценивалось, включает ли доверительный интервал 0); степень различия популяций оценивалась по доверительному диапазону. Кроме того, проверялись гипотезы, предполагающие, что каждый оцениваемый антидепрессант по эффективности является первым, вторым, третьим и т.д. С этой целью рассчитывались показатели соотношения рисков для каждого из препаратов в сравнении с произвольной общей контрольной выборкой и доли повторных случаев в модели Маркова, когда изучаемый препарат имел первый, второй и т.д. по величине показатель соотношения шансов. Затем с помощью этой же методики препараты ранжировались по переносимости.

Ключевым предположением, лежащим в основе данного метаанализа множества препаратов, является то, что анализируемая сеть когерентна, т.е. прямые и косвенные свидетельства по одним и тем же сравнениям не различаются по шансу. Для того чтобы оценить инкогерентность, производился расчет соотношения шансов для косвенных и прямых свидетельств в ситуации, когда косвенные сравнения могли быть проведены с единым общепризнанным препаратом. Случаи инкогерентности определялись, когда в границы 95% ДИ по показателю разногласия между прямыми и косвенными сравнениями ДИ не входила 1.

В итоге это позволяло оценить сравнительную эффективность 12 антидепрессантов. В качестве "эталонного" препарата был принят флуоксетин, поскольку среди изученных 12 антидепрессантов он был первым выведен на рынок Европы и США. Таким образом, флуоксетин использовался в качестве препарата сравнения во всех парных сравнительных анализах.

Анализ на чувствительность производился по следующим переменным: доза (включались только те исследования, в которых препараты использовались в терапевтических дозах) и значения оценок (включались только исследования, данные которых были полноценными и не требовали назначения расчетных показателей). Для изучения эффекта на результаты исследований спонсирующих организаций проводился регрессионный метаанализ.

Источники финансирования

Фармакологические компании не участвовали ни в разработке дизайна исследования, ни в сборе данных, ни в анализе и интерпретации результатов, ни в написании публикации, ни в процессе утверждения публикации в печать. Все авторы прочитали и одобрили заключительную версию рукописи. Ответственный автор имел полный доступ ко всем данным исследования и несет полную ответственность за опубликованные результаты.

Результаты

В результате электронного поиска обнаружено 345 потенциальных для включения в анализ исследований, 274 из которых были проанализированы. 172 публикации были исключены, поскольку они не отвечали необходимым критериям (рис. 1). Кроме того, на веб-сайтах фармацевтических компаний были обнаружены еще 15 неопубликованных исследований, которые могли войти в анализ. В целом в метаанализ вошли 117 исследований, проведенных с 1991 по 2007 г. Большинство (63%) исследований были проведены в Северной Америке и Европе (табл. 2). В общей сложности метаанализ охватывает данные на 25 928 пациентов, рандомизированных на прием одного из 12 антидепрессантов. Примерно 2/3 (64%) участников были женщинами. В анализ эффективности вошли данные по 24 595 пациентам (111 исследований), а в анализ переносимости – 24 693 пациента (112 исследований). Средняя длительность участия больных в исследовании составила 8,1 нед, средний размер выборки – 109,8 участников в терапевтической группе (диапазон 9–357), в 62 исследованиях было отобрано по крайней мере 100 участников в каждую терапевтическую группу. В 85 исследованиях имелось по 2 группы больных, в 23 – 3 группы, в 2 из которых назначалась активная терапия, а в 1 – плацебо. В 7 исследованиях имелось несколько групп пациентов, получавших 1 из 2 активных препаратов сравнения в разных фиксированных дозировках и плацебо. Наконец, в 2 исследованиях имелись 3 группы, в которых сопоставлялись 3 разных активных препарата. Наблюдение более 12 нед проводилось в 14 исследованиях (в этих исследованиях сравнивались все рассматриваемые антидепрессанты, кроме флувоксамины и милнаципрана). Получение дополнительной информации о результатах потребовалось для 42 исследований. В плане клинических особенностей популяции в 53 исследования (9321 участник) включались лица в возрасте не старше 65 лет (только участники старше 65 лет включались в 8 исследований, $n=1583$), 87 исследований были выполнены в амбулаторных клиниках (7 – в условиях первичного звена медицинской помощи). В среднем общий балл по шкалам HDRS-17, HDRS-21 и MADRS при вступлении в исследование составил 23,47 (стандартное отклонение 4,27), 25,72 (4,62) и 30,09 (4,64) соответственно. Большинство исследований при изучении качества проведения получили оценку "неясное", только 12 были оценены как "адекватные". На рис. 2 представлена сеть допустимых сравнений между препаратами, которые можно провести в рамках данного метаанализа. Из 66 возможных попарных сравнений между 12 препаратами 42 срав-

нения были проведены прямо в одном или более исследованиях эффективности и 41 сравнение было проведено при прямом сравнении препаратов на переносимость.

По результатам прямых сравнений (табл. 3) было показано превосходство по эффективности эсциталопрама над циталопрамом; циталопрама над ребоксетином и пароксетином; миртазапина над флуоксетином и венлафаксином; сертралина над флуоксетином; венлафаксина над флуоксетином и флувоксамин. Данные результаты получены по итогам 42 независимых исследований без поправки на множественные сравнения (т.е. ожидается, что приблизительно 2 ДИ не равны 1). В плане исключений из исследования флуоксетин переносился лучше, чем ребоксетин, а циталопрам, – чем сертралин.

В целом разнородность исследуемых групп была умеренной, несмотря на то что для большинства сравнений 95% ДИ показал либо большую разнородность, либо ее отсутствие. Это свидетельствует о небольшом числе исследований, проведенных для каждого парного сравнения. При проведении метаанализа прямых сравнений оказалось, что I² выше 75% в случае сравнений циталопрама с ребоксетином (I²=85,0%) и эсциталопрама с флуоксетином (I²=82,7%). В обоих случаях только два прямых сравнительных исследования были включены в метаанализ.

На рис. 3 представлены итоговые результаты проведенного метаанализа. Эсциталопрам, миртазапин, сертралин и венлафаксин оказались достоверно более эффективными по сравнению с дулоксетином, флуоксетином, флувоксамин, пароксетином и ребоксетином (даже при условии того, что при сравнении с дулоксетином и флувоксамин польза от применения сертралина была менее очевидна, чем при применении эсциталопрама, венлафаксина и миртазапина: вероятностный интервал для соотношения шансов немного превышает 1). Ребоксетин оказался достоверно менее эффективным, чем другие 11 антидепрессантов. Эти результаты получены по итогам 66 одновременных сравнений, из которых статистически достоверные результаты могли быть обнаружены в 3 случаях. Дулоксетин и пароксетин переносились хуже, чем эсциталопрам и сертралин; флувоксамин, – чем циталопрам, эсциталопрам и сертралин; венлафаксин переносился хуже, чем эсциталопрам; ребоксетин, – чем многие другие антидепрессанты, такие как бупропион, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин и сертралин; эсциталопрам и сертралин переносились лучше, чем дулоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин (см. рис. 3).

Миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин оказались более эффективными, чем флуоксетин, а флуоксетин

Таблица 4. Эффективность и переносимость препаратов в сравнении с флуоксетином

Препарат	Отношение шансов (95% ДИ) для эффективности (частоты терапевтического ответа)	Отношение шансов (95% ДИ) для переносимости (доли отсеявшихся пациентов)
Бупропион	0,93 (0,77–1,11)	1,12 (0,92–1,36)
Циталопрам	0,91 (0,76–1,08)	1,11 (0,91–1,37)
Дулоксетин	1,01 (0,81–1,27)	0,84 (0,64–1,10)
Эсциталопрам	0,76 (0,65–0,89)*	1,19 (0,99–1,44)
Флувоксамин	1,02 (0,81–1,30)	0,82 (0,62–1,07)
Милнаципран	0,99 (0,74–1,31)	0,97 (0,69–1,32)
Миртазапин	0,73 (0,60–0,88)*	0,97 (0,77–1,21)
Пароксетин	0,98 (0,86–1,12)	0,91 (0,79–1,05)
Ребоксетин	1,48 (1,16–1,90)*	0,70 (0,53–0,92)*
Сертралин	0,80 (0,69–0,93)*	1,14 (0,96–1,36)
Венлафаксин	0,78 (0,68–0,90)*	0,94 (0,81–1,09)

Примечание. *p<0,05. В отношении эффективности, показатель отношения шансов выше 1 свидетельствует в пользу флуоксетина. В отношении переносимости показатель отношения шансов ниже 1 свидетельствует в пользу флуоксетина.

Рис. 3. Эффективность и переносимость 12 антидепрессантов.

ВУР	СИТ	ДУЛ	ЕСС	ФЛУ	ФВХ	МИЛ	МИР	ПАР	РЕБ	СЕР	ВЕН
1,00 (0,78–1,28)	0,75 (0,55–1,01)	1,06 (0,86–1,37)	0,89 (0,74–1,08)	0,73 (0,53–1,00)	0,87 (0,58–1,24)	0,87 (0,66–1,14)	0,81 (0,65–1,00)	0,62 (0,45–0,86)	1,01 (0,82–1,27)	0,84 (0,68–1,02)	
0,98 (0,78–1,23)	0,75 (0,55–1,02)	1,07 (0,86–1,31)	0,90 (0,73–1,31)	0,73 (0,54–0,99)	0,87 (0,60–1,24)	0,87 (0,66–1,15)	0,81 (0,65–1,01)	0,62 (0,45–0,84)	1,02 (0,81–1,28)	0,84 (0,67–1,06)	
1,09 (0,83–1,43)	1,12 (0,87–1,44)	1,43 (1,09–1,85)	1,19 (0,91–1,67)	0,98 (0,67–1,41)	1,16 (0,77–1,73)	1,16 (0,83–1,61)	1,08 (0,84–1,40)	0,83 (0,57–1,22)	1,36 (1,01–1,83)	1,12 (0,84–1,50)	
0,82 (0,67–1,01)	0,84 (0,70–1,01)	0,75 (0,60–0,93)	0,84 (0,70–1,01)	0,69 (0,50–0,94)	0,81 (0,55–1,15)	0,81 (0,62–1,07)	0,76 (0,62–0,93)	0,58 (0,43–0,81)	0,95 (0,77–1,19)	0,78 (0,64–0,97)	
1,08 (0,90–1,29)	1,10 (0,93–1,31)	0,99 (0,79–1,24)	1,32 (1,12–1,55)	0,82 (0,62–1,071)	0,97 (0,69–1,32)	0,97 (0,77–1,21)	0,91 (0,79–1,05)	0,70 (0,53–0,92)	1,14 (0,96–1,36)	0,94 (0,81–1,09)	
1,10 (0,83–1,47)	1,13 (0,86–1,47)	1,01 (0,74–1,38)	1,35 (1,02–1,76)	1,02 (0,81–1,30)	1,18 (0,76–1,75)	1,18 (0,87–1,61)	1,10 (0,84–1,47)	0,85 (0,57–1,26)	1,38 (1,03–1,89)	1,14 (0,86–1,54)	
1,07 (0,77–1,48)	1,09 (0,78–1,50)	0,97 (0,69–1,38)	1,30 (0,95–1,78)	0,99 (0,74–1,31)	0,97 (0,68–1,37)	0,99 (0,69–1,53)	0,94 (0,68–1,31)	0,72 (0,48–1,10)	1,17 (0,84–1,72)	0,97 (0,69–1,40)	
0,79 (0,72–1,00)	0,80 (0,63–1,01)	0,72 (0,54–0,94)	0,96 (0,76–1,19)	0,73 (0,60–0,88)	0,71 (0,55–0,92)	0,74 (0,53–1,01)	0,93 (0,75–1,17)	0,72 (0,51–1,03)	1,17 (0,91–1,51)	0,97 (0,76–1,23)	
1,06 (0,87–1,30)	1,08 (0,90–1,39)	0,97 (0,78–1,20)	1,30 (1,10–1,53)	0,98 (0,86–1,12)	0,96 (0,76–1,23)	1,00 (0,74–1,33)	1,35 (1,11–1,64)	0,77 (0,56–1,05)	1,25 (1,04–1,52)	1,03 (0,86–1,24)	
1,60 (1,20–2,16)	1,63 (1,25–2,14)	1,46 (1,05–2,02)	1,95 (1,47–2,59)	1,48 (1,16–1,90)	1,45 (1,03–2,02)	1,50 (1,03–2,18)	2,03 (1,52–2,78)	1,50 (1,16–1,98)	1,63 (1,19–2,24)	1,34 (0,99–1,83)	
0,87 (0,72–1,05)	0,88 (0,72–1,07)	0,79 (0,62–1,01)	1,06 (0,88–1,27)	0,8 (0,69–0,93)	0,79 (0,61–1,01)	0,81 (0,60–1,11)	1,10 (0,90–1,36)	0,82 (0,69–0,96)	0,54 (0,41–0,71)	0,82 (0,67–1,00)	
0,85 (0,70–1,01)	0,86 (0,71–1,05)	0,77 (0,60–0,99)	1,03 (0,86–1,24)	0,78 (0,68–0,90)	0,77 (0,59–0,99)	0,79 (0,58–1,08)	1,08 (0,87–1,33)	0,79 (0,67–0,94)	0,53 (0,40–0,69)	0,98 (0,82–1,16)	

Препараты представлены в алфавитном порядке, результаты – в виде сравнения показателей отношения шансов препаратов, расположенных в колонке и в строке. В отношении эффективности соотношения шансов, превышающие 1, свидетельствуют в пользу препарата, расположенного в колонке (т.е. расположенного первым в алфавитном порядке). В плане переносимости показатели отношения шансов меньше 1 свидетельствуют в пользу препарата, расположенного раньше в алфавитном порядке. Для того чтобы получить показатели отношения шансов для сравнений в противоположном направлении, необходимо взять обратное значение (например, отношение шансов для флуоксетина и циталопрама 1/1,10=0,91). Достоверные результаты выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. ВУР – бупропион, СИТ – циталопрам, ДУЛ – дулоксетин, ЕСС – эсциталопрам, ФЛУ – флуоксетин, ФВХ – флувоксамин, МИЛ – милнаципран, МИР – миртазапин, ПАР – пароксетин, РЕБ – ребоксетин, СЕР – сертралин, ВЕН – венлафаксин, МТМ – метаанализ множества препаратов, CI – вероятностный интервал.

■ – эффективность ■ – сравнение ■ – приемлемость

превосходил по эффективности ребоксетин, также флуоксетин переносился лучше, чем ребоксетин (табл. 4).

Статистическая разнородность результатов по частоте терапевтического ответа между прямыми и косвенными сравнениями была выявлена в 3 случаях среди 70 сравнений (эсциталопрам–циталопрам–пароксетин, мirtазапин–венлафаксин–флувоксамин, сертралин–бупропион–флуоксетин); по проценту выбывших из исследования больных подобная разнородность была обнаружена в 3 случаях среди 63 сравнений (эсциталопрам–циталопрам–сертралин, мirtазапин–венлафаксин–флувоксамин, сертралин–флуоксетин–циталопрам). Эти данные соответствуют вероятности, поскольку ожидалось, что среди 133 статистических тестов будет обнаружено приблизительно 6 достоверных результатов. Процесс извлечения и внесения данных проводился безошибочно, а обнаружить переменную, которая бы различалась при проведении указанных выше сравнений, не удалось; тем не менее, число проанализированных исследований было небольшим.

Исключение исследований, в которых дозировки препаратов находились за пределами терапевтического диапазона, а также имели неполноценные данные и данные, требовавшие дополнительных расчетов, привело к тому, что в анализ могло быть включено 109 и 90 исследований соответственно. После внесения этих исследований в модель метаанализа результаты не различались по полученным наборам показателей отношения шансов.

На рис. 4 для каждого препарата представлены распределения вероятностей того, что препарат окажется на 12 возможных позициях. Миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин находились в числе наиболее эффективных, а эсциталопрам, сертралин, бупропион и циталопрам – в числе наиболее хорошо переносимых антидепрессантов. Суммарные вероятности того, что препараты окажутся в четверке лучших, были следующими: мirtазапин (24,4%), эсциталопрам (23,7%), венлафаксин (22,3%), сертралин (20,3%), циталопрам (3,4%), милнаципран (2,7%), бупропион (2,0%), дулоксетин (0,9%), флувоксамин (0,7%), пароксетин (0,1%), флуоксетин (0,0%) и ребоксетин (0,0%). Суммарные вероятности

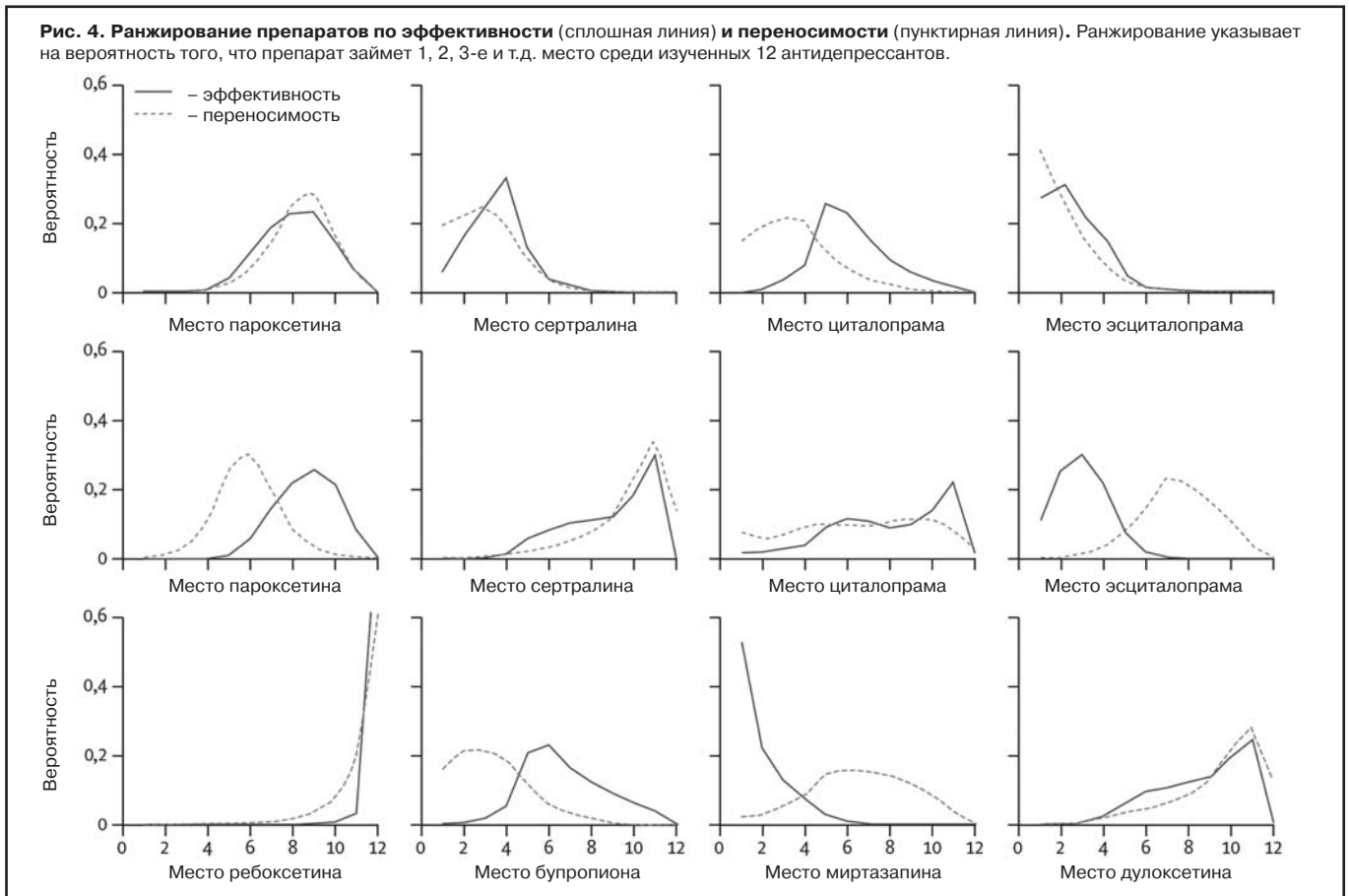
того, что препараты окажутся в четверке лучших по переносимости, были следующими: эсциталопрам (27,6%), сертралин (21,3%), бупропион (19,3%), циталопрам (18,7%), милнаципран (7,1%), мirtазапин (4,4%), флуоксетин (3,4%), венлафаксин (0,9%), дулоксетин (0,7%), флувоксамин (0,4%), пароксетин (0,2%) и ребоксетин (0,1%).

После проведения регрессионного метаанализа для оценки потенциального влияния на результаты, связанного с финансированием исследований фармацевтическими компаниями, показатели отношения шансов существенно не изменились, как и итоговое распределение препаратов по эффективности и переносимости. Совокупная вероятность того, что препарат окажется в четверке лучших стала немного меньше для тех препаратов, исследования которых проводились фармацевтическими компаниями, и, соответственно, для остальных препаратов эта вероятность немного выросла.

Обсуждение

В проведенный анализ вошли 117 исследований, включавших 25 928 пациентов, рандомизированных на прием одного из 12 антидепрессантов нового поколения. Полученные результаты могут помочь в осуществлении подбора антидепрессанта нового поколения для купирующей терапии большой депрессии. Некоторые антидепрессанты достоверно различались как статистически, так и клинически. При оценке частоты терапевтического ответа мirtазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин оказались более эффективными по сравнению с дулоксетином, флуоксетином, флувоксамином, пароксетином и ребоксетином. В плане переносимости переносимость эсциталопрама, сертралина, циталопрама и бупропиона была выше, чем у других антидепрессантов нового поколения. Эти результаты свидетельствуют о том, что два препарата из списка наиболее эффективных (мirtазапин и венлафаксин) могут не входить в число препаратов с наилучшей переносимостью.

В данном исследовании не изучались такие важные стороны действия препаратов, как побочные и токсические эффекты, симптомы, возникающие при отмене терапии, а также



их влияние на социальное функционирование. Однако наиболее важными с клинической точки зрения результатами является то, что эсциталопрам и сертралин, вероятнее всего, представляются препаратами первого выбора, с которых следует начинать лечение умеренной или тяжелой большой депрессии, поскольку их применение ассоциируется с максимально благоприятным соотношением между эффективностью и переносимостью.

Целью данного анализа не являлось проведение формального изучения соотношения цены и эффективности, ассоциированного с применением исследованных препаратов. Однако поскольку в настоящее время на многие новые антидепрессанты истек срок действия патента и появились их дженерики, их себестоимость снизилась. Так, в США и в Европе только у 2 из 12 антидепрессантов (эсциталопрам и дулоксетин) не истек срок действия патента. В этом отношении сертралин представляется несколько более выгодным по сравнению с эсциталопрамом, поскольку его цена в большинстве стран ниже. Однако при отсутствии полной экономической модели данная рекомендация не может быть однозначной, поскольку с антидепрессивной терапией связаны и другие виды затрат.

Ребоксетин, флувоксамин, пароксетин и дулоксетин, по результатам анализа, оказались наименее эффективными и приемлемыми препаратами, что делает их применение при проведении купирующей терапии большой депрессии менее желательным. Среди изученных 12 антидепрессантов ребоксетин переносился хуже остальных и был достоверно менее эффективным. Таким образом, ребоксетин не следует использовать для рутинного проведения купирующей терапии в качестве препарата первой линии при лечении большой депрессии.

Следует учесть, что результаты проведенного анализа применимы только к терапии острой стадии (8 нед) депрессии. Таким образом, полученные данные предоставляют практическим врачам информацию о том, какие антидепрессанты эффективны (и в какой степени) в пределах адекватного с клинических позиций периода. Более того, при проведении оценки эффективности по результатам 6- или 16–24-недельного (или более длительного) курса терапии результаты могут значительно различаться. Проблемой многих систематических обзоров является ограниченная возможность предоставить реальную оценку эффективности лечения, поскольку при их проведении производится объединение данных исследований с разной продолжительностью периода лечения. С этих позиций в систематических обзорах клинических исследований, оценивающих ранний ответ на антидепрессивную терапию, используются более распространенные определения терапевтического ответа. Однако, за исключением данного исследования, ранее не проводилось систематических обзоров, изучающих сравнительную эффективность антидепрессантов у пациентов с большой депрессией и использующих общее определение терапевтического ответа на терапию острого состояния в рамках предопределенного по длительности периода наблюдения.

В большей части исследований, включенных в данный анализ, не приводилось адекватной информации относительно проведения рандомизации и методики распределения препарата, что может ставить под сомнение валидность полученных общих результатов. Тем не менее все включенные в данный анализ исследования антидепрессанты имели сходный дизайн и условия проведения, и недостаток информации о качестве проведения исследований может составлять большую проблему по сравнению с реальными дефектами в дизайне исследований, поскольку именно этот недостаток является распространенным при проведении других систематических обзоров.

Существуют данные, что при проведении исследований, субсидирующихся со стороны коммерчески заинтересованных компаний-производителей препаратов, возникают отклонения данных. В этой связи представляется значимой проблема потенциального влияния финансовых интересов на медицинские публикации. Поскольку большинство исследований, сравнивающих новейшие антидепрессанты (миртаза-

пин, эсциталопрам, бупропион и дулоксетин), проводилось фармакологическими компаниями, продающими эти препараты, то это может являться источником подобного влияния. Кроме того, были выявлены некоторые несоответствия результатов метаанализа при сопоставлении данных прямых и косвенных сравнений (например, эсциталопрам в сравнении с циталопрамом и миртазапин в сравнении с венлафаксином). Это подчеркивает потенциальное преимущество проведенного анализа, объединяющего как косвенные, так и прямые сравнения, что снижает вероятность искажения информации, связанного с финансированием исследовательских программ. Однако ограничения первичных исследований и другие факторы (например, проблема дозировок) могут влиять на валидность полученных результатов. Невозможно полностью оценить значение исследования, не учитывая особенности дизайна и интерпретаций результатов, связанные с тем, что публикуются выгодные для спонсора статьи.

Плацебо-контролируемые исследования призваны адекватно оценивать эффективность новых антидепрессивных препаратов. Как в США, так и в Европе регулирующие органы для одобрения использования препарата требуют проведения плацебо-контролируемых исследований. Однако в настоящее время ведутся дискуссии и признаются проблемы, связанные с оценкой реальной эффективности препаратов при отборе плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов. Плацебо-контролируемые исследования, главным образом, разрабатываются для одобрения препарата в регулирующих органах; чтобы соответствовать требованиям этики и безопасности, в них традиционно включаются пациенты с легкими формами заболевания. Несмотря на то что плацебо-контролируемые исследования могут быть эффективными, благодаря меньшему числу пациентов (в сравнении с не плацебо-контролируемыми), трудности, связанные с проведением этих исследований, в условиях, когда исследователям известно, что ожидать от активного вещества, могут вносить артефакты в клинические исследования.

Показано, что частота плацебо-реакций в исследованиях антидепрессантов изменчива и за последние 20 лет отчетливо увеличилась, однако такое же увеличение терапевтического ответа выявляется и среди пациентов, получающих активный препарат. Проблема изменчивости результатов исследований в течение длительного периода в настоящее время является предметом дискуссий; однако изменчивость уровня плацебо-ответа, по всей видимости, нельзя напрямую объяснить изменениями особенностей проведения исследований. Уменьшение изначальной тяжести состояния пациентов, например, вероятнее всего будет ассоциироваться с временным увеличением частоты терапевтического ответа на плацебо, что увеличивает долю неудачных исследований. В последнее время проведение плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов становится все более затруднительным, и, возможно, настало время для пересмотра стандартных требований к таким исследованиям. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что сертралин характеризуется лучшей эффективностью и переносимостью, чем другие препараты нового поколения, а также может использоваться в качестве стандартного препарата сравнения при проведении исследований как III фазы, так и практических, т.е. оценивающих эффективность. Это позволило бы приблизить результаты клинических исследований к условиям реальной клинической практики. Несмотря на то что по сравнению с идеальным плацебо-контролируемым исследованием необходимым размер выборки в этих условиях возрастает, итоговая большая применимость полученных результатов к реальным условиям, по мнению авторов, должна возместить данное неудобство. Более того, предъявляемые к новым препаратам требования показать более высокую эффективность или переносимость по сравнению со стандартной терапией в этом случае служили бы препятствием для разработки аналогов давно применяющихся препаратов, которые, кроме повышения стоимости, не дают пациентам ничего нового.