

УДК 616.89-008.454-085.217.34

GILLES AMBRESIN<sup>1,2</sup>, JANE GUNN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Psychiatry and Psychotherapy Consultation Centre, Department of Psychiatry-CHUV,  
 University of Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup> General Practice and Primary Health Care Academic Centre, University of Melbourne, Carlton, Victoria,  
 Australia

## СЛЕДУЕТ ЛИ ПРИМЕНЯТЬ АГОМЕЛАТИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ?

Большинство пациентов с депрессией получают лечение на этапе первичного уровня оказания медицинской помощи [1, 2]. В развитых странах мира препаратами, наиболее часто назначаемыми при данном заболевании, являются антидепрессанты [3]. Согласно действующим руководствам, врачам первичного уровня оказания медико-санитарной помощи рекомендуется рассматривать возможность назначения антидепрессантов взрослым пациентам с большим депрессивным расстройством и дистимией [4, 5]. Недавно проведенные исследования предполагают возможную переоценку эффективности антидепрессантов вследствие систематической ошибки, связанной с публикациями, — положительные результаты исследований имеют более высокую вероятность публикации, чем отрицательные [6, 7]. В то время как аналитические методики, используемые, в частности, Kirsch и соавторами [8], подвергаются некоторой критике, совокупность доказательных данных говорит о переоценке преимущества данных препаратов и в дальнейшем предполагает большую их эффективность у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством в сравнении с пациентами с мягкой и умеренной формой депрессивного расстройства.

Полученные данные важны для врачей первичного уровня оказания медицинской помощи, у которых лечатся большинство пациентов с депрессией; они создают основу для исследования новых, более эффективных препаратов. Агомелатин, действие которого реализуется посредством мелатонинергической системы, позиционировался как альтернатива второму поколению антидепрессантов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина) с другим профилем побочных действий [9]. В сходной по тематике статье Taylor и соавторы (doi: 10.1136/bmj.g1888)

изучали эффективность агомелатина на основании как опубликованных, так и неопубликованных исследований [10]. Агомелатин уже привлек к себе интерес и вызвал множество споров, на данный момент по нему опубликованы три других метаанализа [9, 11, 12]. Предыдущий метаанализ, учитывавший только опубликованные исследования, выявил превосходство агомелатина в сравнении с плацебо (величина эффекта — 0,26, 95% доверительный интервал (ДИ) — от 0,15 до 0,34) и препаратами сравнения (величина эффекта — 0,11, от 0,02 до 0,17) [11]. При прямом сравнении агомелатина с венлафаксином, сертралином, флуоксетином, пароксетином и эсциталопрамом выявлено выраженное снижение балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии (шкала от 0 до 50) при применении агомелатина в сравнении с антидепрессантами второго поколения (различие в снижении балла — 0,86, от 0,18 до 1,53) [9].

В недавно проведенном метаанализе, включавшем неопубликованные исследования, выявлено более значительное уменьшение баллов симптоматики при использовании агомелатина в сравнении с плацебо (различие в снижении балла — 1,51, от 0,73 до 2,29) [12]. Хотя полученные результаты предоставляют статистические данные о большей эффективности агомелатина в сравнении с плацебо и некоторыми другими антидепрессантами, величина преимущества выглядит небольшой и может быть клинически незначимой. Общепринято, что величина эффекта 0,8 считается в клиническом аспекте значимой, 0,5 — средней значимости и 0,2 — малой [13].

С целью выявления всех имеющих отношение к препарату опубликованных и неопубликованных исследований Taylor и соавторы в дополнение к работе с Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств и производителя-

ми агомелатина использовали методику изучения систематических обзоров. Авторы выявили 20 исследований с 8322 соответствующими критериями включения участниками и провели метаанализ с целью определения оценки эффективности лечения. Результаты продемонстрировали большую эффективность агомелатина в сравнении с плацебо (величина эффекта — 0,24, от 0,12 до 0,35) и одинаковую эффективность в сравнении с другими антидепрессантами (величина эффекта — 0,00, от -0,09 до 0,10) при определении различий с использованием шкал для оценки симптомов депрессии.

Агомелатин ассоциировался с более высоким уровнем ответа на лечение в сравнении с плацебо (относительная вероятность ответа — 1,25, от 1,11 до 1,41), но не с более высоким уровнем достижения ремиссии. Агомелатин не улучшал ни один из данных исходов в сравнении с другими антидепрессантами. Данное исследование подчеркивает важность включения в любой метаанализ по оценке антидепрессантов как опубликованных, так и неопубликованных исследований. Изучение только лишь опубликованных исследований приводило к переоценке эффективности агомелатина на 20 %. Данная переоценка аналогична влиянию систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, которая характерна для всех наиболее часто применяемых антидепрессантов [6].

Агомелатин не превосходит по эффективности другие препараты, и, хотя он работает несколько лучше, чем плацебо, величина его эффекта, по данным Taylor и соавторов, значительно ниже порога клинической значимости в 0,50, одобренного Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (England's National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [5]. Пациенты с депрессией переходят данный порог по величине эффекта при достижении показателя в 27 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии [14], что является показателем преимущества антидепрессантов в сравнении с плацебо лишь у пациентов с исходной тяжелой симптоматикой. Преимущественное большинство исследований в новом метаанализе включало пациентов, набравших 22 балла и более (тяжелая симптоматика) [14]. Данные результаты важны для применения антидепрессантов на первичном уровне оказания медицинской помощи, где большинство обращающихся с депрессией пациентов имеют мягкую и умеренно выраженную симптоматику. Пациенты, принимающие агомелатин, нуждаются в повторном контроле печеночных проб, что в дальнейшем ограничивает экономическую эффективность применения препарата в практике. Еще следует поработать над изучением потенциального вреда, связанного с лечением.

Как врачам первичного уровня оказания медико-санитарной помощи следует реагировать на последние данные о меньшей эффективности антидепрессантов у пациентов с мягкой либо умеренной формой большого депрессивного расстройства, а также о переоценке общей эффективности данной группы препаратов? Недавние нидерландские рекомендации советуют врачам обучать пациентов с депрессией психологической самопомощи и, при необходимости, предлагать до начала лечения короткий курс психотерапии [15]. Является ли данная рекомендация доказательно обоснованной? В ходе недавнего метаанализа, включавшего 117 исследований, было проведено сравнение психотерапии с другими средствами контроля заболевания (преимущественно обычное лечение, плацебо либо постановка на очередь для врачебного приема) [16]. Результаты продемонстрировали среднюю величину эффекта 0,67 в пользу психотерапии (95% ДИ — от 0,60 до 0,75), которая была уменьшена до 0,42 (от 0,33 до 0,51) после учета систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, и перестала достигать принятого порогового значения для средней и клинически значимой величины эффекта (0,5). Как и в случае с фармакотерапией, эффективность психотерапии переоценивается при учете лишь опубликованных исследований.

У некоторых врачей первичного уровня оказания медицинской помощи могут возникнуть трудности при сопоставлении данных результатов с личным клиническим опытом ведения пациентов, которые быстро достигали ремиссии при начале приема антидепрессантов. Будущие исследования могли бы оказаться полезными для выявления категории людей, проявляющих большую склонность к ответу на антидепрессанты. Для исследования возможной значимости таких факторов, как пол, наследственность либо биологические маркеры, необходимо использование обширных баз данных.

Таким образом, статистическое превосходство агомелатина над плацебо имеет спорную клиническую значимость, препарат не превосходит по эффективности традиционные и часто применяемые антидепрессанты. Оба вывода указывают на возможность применения агомелатина в роли альтернативного препарата второго ряда при лечении тяжелых случаев большого депрессивного расстройства.

## Список литературы

1. Mojtabai R., Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing // Health Aff. — 2011. — 30. — 1434-42.
2. Australian Bureau of Statistics. National survey of mental health and wellbeing: summary of results, 2007 // ABS, 2007.
3. Marcus S.C., Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007 // Arch. Gen. Psychiatry. — 2010. — 67. — 1265-73.

4. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P.C., Angst J., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2013. — 14. — 334-85.
5. Excellence NIfHaC. Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition). British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists, 2010.
6. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., Tell R.A., Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 252-60.
7. Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B., Scoboria A., Moore T.J., Johnson B.T. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS Med.* — 2008. — 5. — e45.
8. Fountoulakis K.N., Moller H.J. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2011. — 14. — 405-12.
9. 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. — 28. — 12-9.
10. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies // *BMJ.* — 2104. — 348. — g1888.
11. Singh S.P., Singh V., Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2011 Aug. — 23. — 1-12.
12. Koesters M., Guajana 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. — 203. — 179-87.
13. Sedgwick P. Effect sizes // *BMJ.* — 2012. — 345. — e7370.
14. Fournier J.C., DeRubeis R.J., Hollon S.D., Dimidjian S., Amsterdam J.D., Shelton R.C. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis // *JAMA.* — 2010. — 303. — 47-53.
15. Sheldon T. Reserve antidepressants for cases of severe depression, Dutch doctors are told // *BMJ.* — 2012. — 344. — e4211.
16. Cuijpers P., Smit F., Bohlmeijer E., Hollon S.D., Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias // *Br. J. Psychiatry.* — 2010. — 196. — 173-8.

Оригинал статьи опубликован в *BMJ.* — 2014. — 348. — g2157

Получено 01.09.14 ■