

Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 119435, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований)¹

Селективные серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия — новая группа антидепрессантов, к которой относятся тразодон и вортиоксетин. Данные об их эффективности при лечении эндогенной депрессии (большого депрессивного расстройства) в настоящее время представляются довольно неопределенными. Прямые сравнительные исследования эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином не проводились.

Цель настоящего метаанализа — сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином при лечении больных эндогенной депрессией на основании статистического обобщения результатов исследований эффективности применения каждого антидепрессанта в отдельности.

Материал и методы. На основании критериев отбора из базы данных PubMed было выбрано 7 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности терапии тразодоном или вортиоксетином у больных эндогенной депрессией. Исследования были разделены на две группы в зависимости от сопоставимости исходных выборок больных, методов оценки их состояния и длительности наблюдения. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином проводилось на основании определения статистической значимости различий соотношения числа респондеров/нореспондеров или ремиттеров/норемиттеров в 1-й и 2-й группах отдельно.

Результаты. 1) Сравнение показателей эффективности 8-недельной терапии в 1-й группе исследований: а) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут значимо чаще, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, приводит к ослаблению депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию респондеров; б) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут значимо чаще, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, вызывает ослабление депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию ремиттеров; в) терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут и терапия вортиоксетином в средней дозе около 18,5 мг/сут приводит к сопоставимому ослаблению депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категории респондеров или ремиттеров. 2) Сравнение показателей эффективности 6-недельной терапии во 2-й группе исследований: терапия тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо реже, чем терапия вортиоксетином в средней дозе около 7,5 мг/сут, сопровождается ослаблением депрессивной симптоматики до уровня отнесения больных в категорию респондеров. Валидность результатов сравнения эффективности терапии во 2-й группе исследований ограничена неполной сопоставимостью клинических и демографических характеристик исходных выборок больных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности тразодона (в дозе 300 мг/сут) по сравнению с вортиоксетином (в диапазоне доз от 5 до 10 мг/сут) и сопоставимой эффективности тразодона (в дозе 300 мг/сут) и вортиоксетина (в дозе от 15 до 20 мг/сут) при лечении больных эндогенной депрессией.

Ключевые слова: серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия; тразодон; вортиоксетин; эндогенная депрессия; большое депрессивное расстройство.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС. Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (метаанализ двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):11–19.

¹Впервые положения статьи были представлены автором в докладе «Серотонинергические антидепрессанты: история в современности» на III Ежегодной научно-практической конференции «Дроздовские чтения» (15 ноября 2016 г., Москва).

Comparison of the efficacy of the multimodal serotonergic antidepressants trazodone and vortioxetine in the treatment of patients with endogenous depression: A meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials**Danilov D.S.**

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119435

Selective serotonergic antidepressants with a multimodal mechanism of action are a new group of antidepressants, which includes trazodone and vortioxetine. Data on the efficacy of trazodone and vortioxetine in treating endogenous depression (major depressive disorder) appear to be rather uncertain now. There have been no direct comparative trials of the efficiency of therapy with trazodone and vortioxetine.

Objective: to compare the efficiency of therapy with trazodone and vortioxetine in treating patients with endogenous depression on the basis of statistical generalization of the results of studies of the efficacy of each antidepressant alone.

Material and methods. On the basis of the selection criteria, 7 double-blind, randomized, placebo-controlled trials of the efficiency of therapy with trazodone or vortioxetine in patients with endogenous depression were chosen from the PubMed database. The trials were divided into 2 groups according to the comparability of original samples of patients, methods for evaluating their state, and duration of follow-up. The efficiency of therapy with trazodone and that of vortioxetine were compared by determining the statistical significance of differences in the ratio of responders/nonresponders or remitters/nonremitters in Groups 1 and 2 separately.

Results. 1) Comparison of the values of 8-week therapy efficiency in Group 1: a) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day significantly more frequently results in the alleviation of depressive symptoms to the level of classifying patients into the category of responders than that with vortioxetine at an average dose of about 9 mg/day; b) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day significantly more often relieves depressive symptoms to the level of classifying patients into a category of remitters than that with vortioxetine at average dose of about 9 mg/day; c) therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day and that with vortioxetine at an average dose of about 18.5 mg/day lead to the comparable reduction of depressive symptoms to the level of referring patients to a category of responders or remitters. 2) Comparison of the values of 6-week treatment efficacy in Group 2: therapy with trazodone at an average dose of about 300 mg/day is statistically significantly less frequently accompanied by the attenuation of depressive symptoms to the level of assigning patients to a category of responders than that with vortioxetine at average dose of about 7.5 mg/day. The validity of the results of comparing the efficiency of therapy in Group 2 is constrained by incomplete comparability of the clinical and demographic characteristics of initial patient samples.

Conclusion. The findings suggest the higher efficacy of trazodone 300 mg/day versus vortioxetine 5–10 mg/day and the comparable efficacy of trazodone 300 mg/day and vortioxetine 15–20 mg/day in treating patients with endogenous depression.

Key words: multimodal serotonergic antidepressants; trazodone; vortioxetine; endogenous depression; major depressive disorder.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov: clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov D.S. Comparison of the efficacy of the multimodal serotonergic antidepressants trazodone and vortioxetine in the treatment of patients with endogenous depression: A meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *Nevrologiya, neiropsikhia-triya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):11–19.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-11-19>

Понятие «селективные серотонинергические антидепрессанты мультимодального рецепторного действия» стало использоваться недавно и пока мало знакомо широкой аудитории психиатров. Своим появлением этот термин обязан развитию нового, как считается, перспективного, направления психофармакологии, связанного с созданием антидепрессантов, клинические эффекты которых реализуются благодаря сочетанию прямого влияния на различные подтипы серотониновых рецепторов и блокады обратного нейронального захвата серотонина.

В России доступны два представителя серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия — вортиоксетин и тразодон. Вортиоксетин был введен в клиническую практику за рубежом в 2013 г. Его эффекты связывают с прямым влиянием на 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-серотониновые рецепторы и ингибированием обратного захвата серотонина [1, 2]. Активно популяризируется представление об исключительной нейрохимической и клинической активности вортиоксетина по сравнению с другими серотонинергическими антидепрессантами [1, 3]. Однако результаты современных нейрохимических исследований доказывают, что не

менее ярким представителем серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия является тразодон, введенный в клиническую практику в 1970 г. Долгое время считалось, что его эффекты реализуется только благодаря ингибированию обратного захвата серотонина и блокаде 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов [4, 5], но сегодня получены многочисленные данные о способности тразодона и его активных метаболитов воздействовать на 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1C}-, 5-HT_{1D}- и 5-HT_{2A}-серотониновые рецепторы [6–8]. Учитывая схожесть нейрохимической активности тразодона и вортиоксетина, следует предполагать, что в ближайшем будущем в фундаментальных изданиях по психофармакологии и психофармакотерапии эти антидепрессанты будут выделены в отдельную группу средств селективного серотонинергического мультимодального рецепторного действия.

Хотя с момента создания тразодона прошло полвека, до сих пор существует два противоположных мнения: тразодон — высокоактивный антидепрессант (особенно при условии его адекватного дозирования), терапия которым эффективна при депрессиях различной тяжести, и тразодон — антидепрессант с умеренной активностью, монотерапия ко-

торым эффективна лишь при лечении нетяжелых депрессий. Первой точки зрения обычно придерживаются психиатры-исследователи, обосновывая ее результатами двойных слепых рандомизированных сравнительных исследований, свидетельствующих о сопоставимой эффективности тразодона и трициклических антидепрессантов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [9, 10]. Вторая точка зрения широко распространена среди специалистов-практиков, которые обычно используют тразодон в невысоких дозах в комбинации с терапевтическими дозами других антидепрессантов при лечении депрессий, сопровождающихся нарушением сна [11, 12].

Данные об эффективности вортиоксетина довольно скудны. Кроме испытаний, посвященных сравнению эффективности терапии вортиоксетином и плацебо, было проведено лишь несколько сравнительных исследований эффективности вортиоксетина и дулоксетина, венлафаксина и агомелатина при лечении больных депрессией [1, 2, 13–15]. Их результаты свидетельствуют о том, что вортиоксетин не менее, а в некоторых случаях более эффективен, чем дулоксетин, венлафаксин и агомелатин. Сравнения эффективности вортиоксетина и трициклических антидепрессантов (эталонные средства сравнения при изучении эффектов любого нового антидепрессанта), по-видимому, не проводилось. У специалистов-практиков (особенно в нашей стране) опыт терапии вортиоксетином отсутствует. При назначении лечения психиатры вынуждены руководствоваться популяризируемыми сведениями о «высокой эффективности» и «особом широком спектре клинической активности» вортиоксетина, которые в большей степени основаны на теоретических данных о профиле его нейрохимической активности, а не на результатах клинических исследований.

Таким образом, данные о силе антидепрессивной активности тразодона и вортиоксетина в настоящее время выглядят довольно неопределенно. Вместе с тем, в связи с возможным изменением в классификации серотонинергических антидепрессантов (см. выше) и необходимостью ее обоснования с позиции особенностей не только нейрохимической активности, но и клинического действия, важным представляется сравнение профиля и силы клинических эффектов тразодона и вортиоксетина. При этом первоочередной задачей является сопоставление эффективности терапии обоими антидепрессантами в отношении депрессивной симптоматики. Однако сравнительные исследования эффективности тразодона и вортиоксетина при лечении больных депрессией не проводились.

Цель настоящего метаанализа — сравнение эффективности терапии тразодона и вортиоксетином при лечении больных эндогенной депрессией на основании статистического обобщения результатов исследований эффективности применения каждого антидепрессанта в отдельности.

Материал и методы. Для выявления исследований, позволяющих провести сравнение эффективности терапии тразодона и вортиоксетином у больных эндогенной депрессией, были изучены: база данных Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), база данных медицинских и биологических публикаций Национального центра био-

технологической информации США (National Center for Biotechnology Information — NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и база данных Научной электронной библиотеки России (НЭБ: <http://elibrary.ru/>). Изучение баз данных проводилось по ключевым словам «trazodone», «vortioxetine», «depression», «тразодон», «вортиоксетин», «депрессия» (по состоянию на 15.12.2016 г.).

В результате первоначального поиска не обнаружено исследований, в которых бы одновременно сравнивалась эффективность терапии тразодона и вортиоксетином. Поэтому дальнейший поиск был направлен на отбор исследований, в которых оценивалась эффективность либо тразодона, либо вортиоксетина, результаты которых могли бы быть сопоставлены с помощью метаанализа. В качестве критериев отбора таких исследований были выбраны: 1) соответствие методики проведения исследований принципам доказательной медицины (двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые)²; 2) схожесть методики проведения исследований (одинаковая длительность наблюдения, стандартизированные шкалы для оценки состояния больных, одни и те же критерии оценки эффективности терапии); 3) сопоставимость исходных выборок больных в различных исследованиях по основным клиническим и демографическим характеристикам (тяжесть психического состояния, возраст, пол); 4) «положительный результат» исследования (ослабление депрессивной симптоматики при использовании тразодона или вортиоксетина статистически значимо более выраженное, чем при применении плацебо); 5) доступность опубликованной полнотекстовой версии исследования.

В результате анализа базы NCBI (PubMed) было обнаружено 7 исследований, удовлетворяющих критериям отбора (табл. 1). В базах Cochrane Library и НЭБ таких исследований найдено не было. Во всех исследованиях изучалась эффективность терапии вортиоксетином или тразодона у больных с «рекуррентной формой большого депрессивного расстройства» (диагноз устанавливался на основании критериев Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR [17–20, 22], DSM-IV [16] или DSM-III-R [21]). Все исследования были мультицентровыми: 2 исследования были посвящены оценке эффективности терапии тразодона и 5 — вортиоксетином. Цель 6 исследований заключалась в оценке влияния терапии на депрессивную симптоматику, 1 исследования [19] — на «когнитивные нарушения» у больных депрессией (однако в его отдельной части изучалась эффективность влияния на депрессивную симптоматику). Во всех исследованиях различия в эффективности терапии определялись при помощи оценки числа респондеров (больные, у которых на момент окончания наблюдения тяжесть депрессии составляла не более 50% от исходного уровня при оценке по стандартизированной шкале депрессии) и ремиттеров (в зависимости от методики исследования: больные, у которых на момент окончания наблюдения тяжесть депрессии составляла не более 10 баллов по шкале Монтгомери–Асберг — MADRS, не более 7 баллов по шкале Гамильтона — HAMD/HDRS или не более 2 баллов по шкале общего клинического впечатления — CGI-S)³.

²Использование этого критерия, однако, не означало, что для анализа должны были отбираться только исследования, проведенные начиная с 1990 г., т. е. с момента формулирования принципов доказательной медицины, поскольку двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования проводились и до этого времени.

³Эффективность терапии во всех исследованиях также оценивалась на основании различия среднего суммарного балла в процессе наблюдения относительно исходного уровня по стандартизированным шкалам. В настоящем метаанализе этот показатель не анализировался.

Таблица 1. *Исследования, отобранные для метаанализа*

Активный препарат	Средство сравнения эффективности	Место проведения исследования	Год публикации	Источник
T OAD	Плацебо	США, Канада	2009	[16]
B	Плацебо	Европа, Австралия, Северная Африка, Азия	2012	[17]
B	Плацебо, дулоксетин	Европа, Северная Африка	2014	[18]
B	Плацебо	Европа, США, Канада, Австралия, Северная Африка, Мексика	2014	[19]
B	Плацебо	США	2015	[20]
T	Плацебо, венлафаксин	США	1994	[21]
B	Плацебо, венлафаксин XR	Европа, Канада, Австралия, Азия	2012	[22]

Примечание. T — тразодон (здесь и в табл. 2–7). OAD — пролонгированная форма тразодона (однократно в сутки — «Once A Day»), зарегистрированная за рубежом в 2010 г. B — вортиоксетин (здесь и в табл. 2–7). XR — пролонгированная форма венлафаксина (однократно в сутки).

Таблица 2. *Исследования, отобранные для 1-й группы сравнения (характеристика выборок больных, методики наблюдения и лечения; длительность наблюдения — 8 нед)*

Параметр	Исследование								
	[16]	[17]	[18]			[19]		[20]	
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)	B (10)	B (20)	B (10)	B (20)
Число больных, n ^a	202	140	140	151	151	195	207	155	150
Возраст, годы ($\pm$ CO) ^b	43,8 $\pm$ 12,8	47,3 $\pm$ 12,0	46,4 $\pm$ 12,3	47,0 $\pm$ 14,6	46,2 $\pm$ 13,4	45,4 $\pm$ 12,2	46,1 $\pm$ 11,8	43,1 $\pm$ 12,0	43,1 $\pm$ 13,1
Мужчины/женщины, n (%)	73/129 (36/64) ^c	53/87 (38/62)	55/85 (39/61)	54/97 (36/64)	60/91 (40/60)	61/134 (31/69)	74/133 (36/64)	37/118 ^d (24/76)	43/107 (29/71)
Тяжесть состояния по MADRS, баллы ($\pm$ CO)	32,6 $\pm$ 4,1	30,6 $\pm$ 2,8	31,6 $\pm$ 3,8	31,8 $\pm$ 3,4 ^e	31,2 $\pm$ 3,4 ^e	31,6 $\pm$ 3,8	31,7 $\pm$ 3,5	32,3 $\pm$ 4,5	32,4 $\pm$ 4,3

Примечание. ^aЧисло больных, включенных в некоторые исследования, отличается от числа больных, у которых эффективность терапии оценивалась на момент окончания этих исследований, представленных в табл. 4. ^bCO — стандартное отклонение (здесь и в табл. 3).

^cПроцентная доля больных округлена до целого (здесь и в табл. 3–7). ^dЕдинственное статистически значимое различие ($p=0,01$) между подгруппой больных, принимавших вортиоксетин, и подгруппой больных, леченных тразодоном. ^eСредний балл представлен авторами оригинального исследования для подгрупп больных, вошедших в окончательный анализ, а не для подгрупп больных, первоначально включенных в исследование.

Отобранные исследования были разделены на две группы на основании сопоставимости исходных выборок больных по основным показателям (клиническим и демографическим) и сопоставимости методики проведения (критерии включения, длительность наблюдения, использованные стандартизированные шкалы, критерии оценки эффективности лечения). Обобщение данных и их статистический анализ для каждой из двух групп исследований в рамках настоящего метаанализа проводился отдельно.

В 1-ю группу были отобраны 5 исследований (табл. 2) длительностью 8 нед. Во все исследования включали больных с индивидуальной тяжестью депрессивной симптоматики не менее 26 баллов по MADRS и индивидуальной длительностью текущего депрессивного эпизода не менее 3 мес (за исключением единственного исследования [16], в котором индивидуальная длительность текущего депрессивного эпизода составляла не менее 1 мес). Исходные выборки больных были сопоставимы по тяжести депрессивной симптоматики, возрасту и соотношению полов. Оценка изменения тяжести состояния больных (респондеры, ремитте-

ры) в 3 исследованиях проводилась при помощи MADRS [18–20], в 1 исследовании — одновременно при помощи MADRS, HDRS-24 и HDRS-17 [17], еще в 1 — при помощи HAMD-17⁴ [16]. Во всех исследованиях эффективность терапии антидепрессантом (тразодоном или вортиоксетином) сравнивалась с эффективностью плацебо.

Во 2-ю группу вошли 2 исследования (табл. 3) длительностью 6 нед. Исходные выборки больных были близки по среднему возрасту и соотношению полов. Однако сопоставимость по этим характеристикам не была очевидной, поскольку авторы одного из исследований [21] не привели точные численные данные. По-видимому, в обоих исследованиях выборки различались по исходной тяжести состояния (различия средних баллов MADRS и HAMD, небольшая величина стандартного отклонения в одном из исследований [22]). На различие ис-

⁴Аббревиатуры HAMD и HDRS равноценны для сокращенного обозначения шкалы оценки тяжести депрессии Гамильтона. В тексте приведены аббревиатуры, используемые авторами оригинальных исследований.

Таблица 3. *Исследования, отобранные для 2-й группы сравнения (характеристика выборок больных, методики наблюдения и лечения; длительность наблюдения — 6 нед)*

Параметр	Исследование			
	[21]	[22]		
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (294–300) ^a	B (5)	B (10)	
Число больных, n	77 ^b	108	100	
Возраст, годы (±CO)	? ^c 40,7±? ^d	43,8±11,6	43,3±11,5 ^d	42,3±13,1
Мужчины/женщины, n (%)	Примерно 1/2 ^a	38/70 (35/65)	34/66 (34/66)	
Тяжесть состояния баллы (±CO):				
	по MADRS	28,0±? 27,8±? ^d	34,1±2,6	34,0±2,8
	по HAMD	24,41±? 24,7±? ^d	29,9±5,4	29,3±5,6
			? ^d	

Примечание. ^aТакое значение приводится авторами исследования. ^bЧисло больных в этой подгруппе отличается от числа больных, у которых эффективность терапии оценивалась на момент окончания наблюдения, представленных в табл. 7. (?) — данные авторами не представлены. ^cЗначение для общей выборки больных (включая больных, принимавших венлафаксин и плацебо; см. табл. 1).

Таблица 4. *Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на первом этапе метаанализа*

Параметр	Исследование							
	[16]	[17]	[18]		[19]		[20]	
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)	B (10)	B (20)	B (10)
Число больных, n	202	139	139	149	151	193	204	154
Респондеры/нореспондеры, n ^a (%)	109/93 ^b (54/46)	63/76 ^c (45/55) 61/78 ^d (44/56)	69/70 ^c (50/50) 68/71 ^d (49/51)	85/64 ^d (57/43)	93/58 ^d (62/38)	92/101 ^d (48/52)	120/84 ^d (59/41)	52/102 ^d (34/66%)
p	—	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B<T 0,0001
Ремиттеры/норемиттеры, n ^a (%)	72/130 ^b (36/64)	34/105 ^b (25/76) 40/99 ^d (29/71)	33/106 ^b (24/76) 37/102 ^d (27/73)	52/97 ^d (35/65)	58/93 ^d (38/62)	57/136 ^d (30/71)	78/126 ^d (38/62)	33/121 ^d (21/79)
p	—	B<T ^c 0,03 B=T ^c >0,05	B<T ^c 0,02 B=T ^c >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B=T >0,05	B<T 0,004

Примечание. ^aДля некоторых групп больных, принимавших вортиоксетин, абсолютное число респондеров/нореспондеров и ремиттеров/норемиттеров было рассчитано нами, поскольку авторы исследований привели только относительные показатели. ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по HDRS-24. ^dЭффективность терапии оценивалась по MADRS. ^eСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по HAMD-17 (HDRS-17). ^fСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по MADRS.

ходной тяжести состояния больных также указывает различие критериев их включения в исследования: индивидуальная тяжесть состояния — не менее 30 баллов по MADRS [22] и не менее 20 баллов по HAMD-21 [21]. Несмотря на представленные данные, оба исследования были включены в метаанализ в связи со схожестью методики проведения: изменение тяжести состояния больных (респондеры) оценивалось при помощи CGI-S. Поскольку авторы одного из исследований [21] не привели данные о числе ремиттеров, этот показатель эффективности в дальнейшем анализе не учитывался. В обоих исследованиях эффективность терапии антидепрессантом (тразодоном или вортиоксетином) сравнивалась с эффективностью плацебо и венлафаксина.

Статистическая обработка данных, полученных при обобщении результатов отобранных исследований, проводилась при помощи методов непараметрической статистики. Статистическая значимость различий между частотой качественных признаков (абсолютное число респондеров или ремиттеров) определялась при помощи расчета величины χ^2 .

Результаты. На первом этапе метаанализа было проведено сопоставление числа респондеров и ремиттеров на момент окончания 8 нед терапии тразодоном и вортиоксетином.

На первом этапе метаанализа было проведено сопоставление числа респондеров и ремиттеров на момент окончания 8 нед терапии тразодоном и вортиоксетином.

Таблица 5. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на втором этапе метаанализа

Параметр	[16]	[17]	Исследование [17, 19, 20]	[18]	[18–20]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (5)	B (10)	B (15)	B (20)
Число больных, n	202	139	486	149	503
Респондеры/нореспондеры, (%) n ^a	109/93 ^b (54/46)	63/76 ^c (45/55) 61/78 ^d (44/56)	212/274 ^d (44/ 56)	85/64 ^d (57/43)	271/232 ^d (54/46)
p	—	B=T >0,05	B<T 0,01	B=T >0,05	B=T >0,05
Ремиттеры/норемиттеры, n ^a (%)	72/130 ^b (36/64)	34/105 ^b (25/76) 40/99 ^d (29/71)	127/359 ^d (26/74)	52/97 ^d (35/65)	169/334 ^d (34/66)
p	—	B<T^c 0,03 B=T ^d >0,05	B<T 0,01	B=T >0,05	B=T >0,05

Примечание. ^aАбсолютное и относительное число респондеров/нореспондеров и ремиттеров/норемиттеров рассчитано нами (здесь и в табл. 6, 7). ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по HDRS-24. ^dЭффективность терапии оценивалась по MADRS. ^eСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по HAMD-17 (HDRS-17). ^fСтатистическая значимость различий при оценке эффективности терапии по MADRS.

ном в 1-й группе исследований. Сопоставление проводилось поочередно между подгруппой больных, принимавших тразодон (средняя доза — 310 мг/сут) [16], и 8 подгруппами больных, получавших вортиоксетин (разные фиксированные дозы; табл. 4).

Проведенное сравнение не выявило статистически значимых различий соотношения респондеры/нореспондеры между подгруппой больных, принимавших тразодон, и 6 подгруппами больных, леченных вортиоксетином (5, 10, 15 и 20 мг/сут) [17–19]. Сопоставление подгруппы больных, получавших тразодон, и еще 2 подгрупп больных, принимавших вортиоксетин (10 и 20 мг/сут) [20], показало, что при лечении тразодоном число респондеров статистически значимо выше, чем при применении вортиоксетина (примерно в 1,5 раза). Статистически значимые различия отсутствовали при сопоставлении соотношения ремиттеры/норемиттеры между подгруппой больных, получавших тразодон, и 4 под-

группами больных, леченных вортиоксетином (10, 15 и 20 мг/сут) [18, 19]. Сопоставление числа ремиттеров между больными, принимавшими тразодон и вортиоксетин в 2 других подгруппах (10 и 20 мг/сут) [20], показало более высокую (почти в 2 раза) эффективность терапии тразодоном. Результаты сравнения числа ремиттеров между подгруппой больных, принимавших тразодон, и еще 2 подгруппами больных, леченных вортиоксетином (5 и 10 мг/сут) [17], выглядели неоднозначно. Статистически значимые различия отсутствовали в случае, если число ремиттеров, принимавших вортиоксетин, определялось по MADRS. Однако, если этот показатель оценивался по HDRS-17, различия достигали статистической значимости (превосходство примерно в 1,5 раза числа ремиттеров при терапии тразодоном над таковым при лечении вортиоксетином).

Поскольку на первом этапе метаанализа результаты сопоставления показателей эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином оказались неоднозначными, было принято решение о проведении *второго этапа* (более углубленного) статистического сравнения. Для этого проведено укрупнение подгрупп больных, принимавших вортиоксетин. Новое деление осуществлялось по принципу отнесения к новым подгруппам больных из различных исследований, принимавших одинаковые дозы вортиоксетина. В результате было сформировано 4 подгруппы больных: 1-я — терапия вортиоксетином в фиксированной дозе 5 мг/сут, 2-я — 10 мг/сут, 3-я — 15 мг/сут и 4-я — 20 мг/сут (табл. 5). Учитывая, что дозы вортиоксетина 5 и 15 мг/сут были использованы только в исследованиях [17] и [18] соответ-

Таблица 6. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на третьем этапе метаанализа

Параметр	[16]	Исследование [17, 19, 20]	[18–20]
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (310)	B (8,9) ^a	B (18,6) ^a
Число больных, n	202	625	652
Респондеры/нореспондеры, n (%)	109/93 ^b (54/46)	273/352 ^c (44/56)	356/296 ^c (55/45)
p	—	B<T 0,01	B=T >0,05
Ремиттеры/норемиттеры, n (%)	72/130 ^b (36/64)	167/458 ^c (27/73)	221/431 ^c (34/66)
p	—	B<T 0,02	B=T >0,05

Примечание. ^aСредняя доза рассчитана нами. ^bЭффективность терапии оценивалась по HAMD-17. ^cЭффективность терапии оценивалась по MADRS.

венно, эти подгруппы не отличались по численности и составу от подгрупп больных, изученных на первом этапе метаанализа. Численность и состав подгрупп больных, принимавших вортиоксетин в дозе 10 и 20 мг/сут, были иными, чем подгрупп, изученных в рамках первого этапа метаанализа.

Как показали результаты первого этапа метаанализа, применение тразодона (средняя доза — 310 мг/сут) и вортиоксетина (5 мг/сут) приводило к сопоставимой частоте ослабления депрессивной симптоматики до той степени, при которой больных можно было отнести к респондерам (см. табл. 4, 5). Число ремиттеров при применении вортиоксетина (5 мг/сут) при оценке состояния больных по HDRS-17 было статистически значимо меньшим, чем при лечении тразодоном, хотя при оценке по MADRS это различие не достигало статистической значимости (см. табл. 4, 5). Проведенное в рамках второго этапа метаанализа сравнение подгрупп больных, принимавших тразодон (средняя доза — 310 мг/сут) и вортиоксетин (10 мг/сут), показало, что лечение тразодоном статистически значимо чаще сопровождалось ослаблением депрессивной симптоматики до той степени, при которой больных можно отнести к респондерам или ремиттерам (см. табл. 5). Сравнение в рамках первого этапа метаанализа не выявило статистически значимых различий числа респондеров и ремиттеров в подгруппах больных, леченных тразодоном (средняя доза — 310 мг/сут) и вортиоксетин (15 мг/сут; см. табл. 4, 5). Сравнение в рамках второго этапа метаанализа подгрупп больных, принимавших тразодон (средняя доза — 310 мг/сут) и вортиоксетин (20 мг/сут), показало сопоставимость частоты доли респондеров и доли ремиттеров (см. табл. 5).

Поскольку после проведения первого и второго этапов метаанализа статистически значимые различия числа респондеров и ремиттеров были выявлены между подгруппами больных, принимавших тразодон и вортиоксетин в дозе 5 мг/сут (частичное различие) или 10 мг/сут (различие во всех случаях), и не были обнаружены между подгруппами больных, получавших тразодон и вортиоксетин в дозе 15 или 20 мг/сут, была выдвинута гипотеза о зависимости различий эффективности лечения от использованной дозы вортиоксетина.

Для подтверждения этой гипотезы был проведен *третий этап* метаанализа. Подгруппы больных, принимавших вортиоксетин, были укрупнены в еще большей степени, чем на втором этапе исследования, на основании диапазона используемых доз: 1-я подгруппа — терапия вортиоксетин в дозе от 5 до 10 мг/сут (средняя доза — 8,9 мг/сут⁵), 2-я подгруппа — от 15 до 20 мг/сут (средняя доза — 18,6 мг/сут⁵; табл. 6). Сравнение показало, что число респондеров и ремиттеров при терапии тразодоном в средней дозе 310 мг/сут было статистически значимо выше, чем при терапии вортиоксетин в средней дозе 8,9 мг/сут. Статистически значимых различий между числом респондеров и ремиттеров при лечении тразодоном в средней дозе 310 мг/сут и вортиоксетин в средней дозе 18,6 мг/сут выявлено не было.

На *четвертом этапе* статистического анализа (независимом от его первых трех этапов) было проведено срав-

Таблица 7. Сравнение эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином на четвертом этапе метаанализа

Параметр	Исследование		
	[21]	[22]	
Антидепрессант (средняя доза), мг/сут	T (294–300) ^a	B (5)	B (10)
Число больных, n	73	108	100
Респондеры/нореспондеры ^b , n (%)	44/29 (60/40)	79/29 (73/27)	76/24 (76/24)
p	—	B=T >0,05	B>T 0,03

Примечание. ^aТакая средняя доза приводится авторами исследования. ^bВо всех группах эффективность терапии оценивалась по CGI-S.

нение показателей эффективности 6-недельной терапии тразодоном и вортиоксетином во 2-й группе исследований, отобранных для метаанализа. Сопоставление проводилось поочередно между подгруппой больных, принимавших тразодон (средняя доза — 294–300 мг/сут) [16], и двумя подгруппами больных, получавших вортиоксетин в фиксированных дозах 5 и 10 мг/сут (табл. 7). Проведение статистического сравнения было возможным только в отношении числа респондеров, поскольку в одном из исследований [21] не было данных о частоте сформированных ремиссий (числе ремиттеров). Сравнение показало, что число респондеров при терапии тразодоном было статистически значимо меньшим, чем при лечении вортиоксетином в дозе 10 мг/сут, и сопоставимым с таковым при лечении вортиоксетином в дозе 5 мг/сут.

Поскольку опыт укрупнения подгрупп больных на втором и третьем этапах статистического анализа позволил выявить важные закономерности, на *пятом этапе* также было проведено укрупнение подгрупп больных, принимавших вортиоксетин, из исследований 2-й группы, отобранных для метаанализа [22]. Укрупнение было проведено за счет объединения подгрупп больных, леченных вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут. Средняя доза вортиоксетина во вновь образованной подгруппе составила 7,4 мг/сут⁵. Сравнение между подгруппой больных, принимавших тразодон (n=73, средняя доза — 294–300 мг/сут), и вновь созданной подгруппой больных, леченных вортиоксетином (n=208, средняя доза — 7,4 мг/сут), показало, что число респондеров при терапии вортиоксетином статистически значимо (p=0,02) больше (n=155, или 75%), чем при терапии тразодоном (n=44, или 60%).

Заключение. Статистическое обобщение результатов исследований 1-й группы, включенных в метаанализ (5 исследований, сопоставимых по клинико-демографическим характеристикам исходных выборок больных, методике проведения и длительности наблюдения [16–20]), свидетельствует о том, что: 1) через 8 нед терапии тразодоном OAD⁶ в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо чаще, чем при терапии вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, наблюдается ослабление депрессивной сим-

⁵Значение рассчитано нами.

⁶Максимально допустимая суточная доза тразодона OAD составляет 375 мг [23], а обычной пероральной формы тразодона — 600 мг [5]. Поэтому можно предполагать, что в случае сравнения с обычной пероральной формой тразодона в средней дозе около 300 мг/сут результаты различия эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином были бы другими.

птоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение хорошего терапевтического ответа (респондеры); 2) через 8 нед терапии тразодоном OAD в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо чаще, чем при терапии вортиоксетином в средней дозе около 9 мг/сут, отмечается ослабление депрессивной симптоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение состояния лекарственной ремиссии (реммиттеры); 3) через 8 нед терапии тразодоном OAD в средней дозе около 300 мг/сут и вортиоксетином в средней дозе около 18,5 мг/сут статистически значимых различий между числом респондеров или реммиттеров не выявлено.

Статистическое обобщение результатов исследований 2-й группы, включенных в метаанализ (2 исследования, сопоставимые по методике проведения и длительности наблюдения [21, 22]), свидетельствует о том, что через 6 нед терапии тразодоном в средней дозе около 300 мг/сут статистически значимо реже, чем при терапии вортиоксетином в средней дозе около 7,5 мг/сут, наблюдается ослабление депрессивной симптоматики до уровня, позволяющего констатировать достижение хорошего терапевтического ответа (респондеры).

Валидность результатов статистического сравнения 1-й группы включенных в метаанализ исследований [16–20] представляется более надежной. В эту группу были отобраны исследования, строго сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам исходных выборок больных, методике проведения и длительности наблюдения. Эта группа исследований была более представительна по числу больных (терапия тразодоном OAD — 202 пациента, терапия вортиоксетином в дозе, не превышающей 10 мг/сут, — 625 пациентов, терапия вортиоксетином в дозе, превышающей 10 мг/сут, — 652 пациента).

Репрезентативность результатов статистического сравнения 2-й группы включенных в метаанализ исследова-

ний [21, 22] является более низкой. В эту группу были отобраны исследования, предположительно сопоставимые лишь по демографическим характеристикам и не сопоставимые (хотя и близкие) по клиническим характеристикам исходных выборок больных, но строго сопоставимые по методике проведения и длительности наблюдения. Эта группа исследований была менее представительна по объему изученных выборок больных (терапия тразодоном — 73 пациента, терапия вортиоксетином в дозе, не превышающей 10 мг/сут, — 208 пациентов).

Таким образом, результаты проведенного метаанализа отдельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых мультицентровых исследований свидетельствуют о превосходстве эффективности тразодона (300 мг/сут) над эффективностью вортиоксетина (5–10 мг/сут) и сопоставимой эффективности тразодона (300 мг/сут) и вортиоксетина (15–20 мг/сут) при лечении больных эндогенной депрессией (рекуррентным вариантом большого депрессивного расстройства). Полученные данные свидетельствуют о предположительном различии эффективности двух серотонинергических антидепрессантов (относимых в настоящее время к одной нейрохимической группе [1, 7, 8, 24]) в различном диапазоне доз. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение дальнейших сравнительных исследований эффективности терапии тразодоном и вортиоксетином. Учитывая данные о дозозависимом эффекте терапии тразодоном (возможно, нелинейном) [5] и вортиоксетином [15], рациональным представляется сравнение эффективности их различных доз (тразодона — от 150 до 600 мг/сут и вортиоксетина — от 5 до 20 мг/сут). Важно сопоставление не только силы антидепрессивного действия, но и профиля и силы других клинических эффектов, которые наблюдаются при терапии этими серотонинергическими антидепрессантами мультимодального рецепторного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: a review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015 Jan;145:43–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. Epub 2014 Jul 9.
2. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2014 Sep;28(9):855–74. doi: 10.1007/s40263-014-0195-x.
3. Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Шамакина ИЮ. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016;26(4):84–96. [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Shamakina IYu. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2016;26(4):84–96. (In Russ.)].
4. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: МИА; 1995. 568 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. Saint-Petersburg: MIA; 1995. 568 p.]
5. Шацберг АФ, Коул ДО, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической фармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Shatsberg AF, Koul DO, DeBattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi farmakologii* [Manual of clinical pharmacology]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
6. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [35S]GTPgammaS binding. *J Psychopharmacol.* 2005 May;19(3):235–41.
7. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10):536–46.
8. Frecska E. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacol Hung.* 2010 Dec;12(4):477–82.
9. Patten SB. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ.* 1992 Apr 1;146(7):1177–82.
10. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2007 Oct;22(7):444–7. Epub 2007 Apr 5.
11. Каплан ГИ, Сэдок БД. Клиническая психиатрия. Т.2. Москва: Медицина; 1994. 528 с. [Kaplan GI, Sedok BD. *Klinicheskaya psikhatriya* [Clinical psychiatry]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1994. 528 p.]
12. Арана Дж, Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Москва: Бином; 2004. 416 с. [Arana Dzh, Rozenbaum Dzh. *Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroystv* [Pharmacotherapy of mental disorders]. Moscow: Binom; 2004. 416 p.]
13. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015 May;40(3):174–86.
14. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag.*

- 2015 Aug 12;11:1193-212. doi: 10.2147/TCRM.S55313. eCollection 2015.
15. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;26(6):979-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.007. Epub 2016 Mar 25.
16. Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 May;6(5):20-33.
17. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):953-9. doi: 10.4088/JCP.11m07470.
18. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 May;29(3):138-49. doi: 10.1097/YIC.0000000000000018.
19. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546. Epub 2014 Apr 30.
20. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 May;76(5):575-82. doi: 10.4088/JCP.14m09335.
21. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994 Apr;14(2):99-106.
22. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Jun;15(5):589-600. doi: 10.1017/S1461145711001027. Epub 2011 Jul 18.
23. Oleptro™ (trazodone hydrochloride) extended-release tablets. *P T*. 2011 Feb;36(2):2-18.
24. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015 Apr;20(2):93-7. doi: 10.1017/S1092852915000139.

Поступила 28.12.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.