

МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТИАНЕПТИНА В СРАВНЕНИИ С СИОЗС ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ*

С. Каспер¹, Дж. П. Оли²

¹Австрия, ²Франция

Введение

В течение последних 10 лет компания Сервье проводит большую программу клинических исследований в более чем 10 странах, преимущественно в Европе. Цель программы – сравнение тianeптина с различными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) при терапии депрессии (12, 20, 22, 28, 29).

На современном этапе, учитывая непрерывный рост числа сравнительных исследований тianeптина и СИОЗС, представляется важным обобщить результаты уже завершившихся клинических испытаний.

Задачи предусматривали проведение более надежной сравнительной оценки эффективности кратковременной терапии депрессии тianeптином и СИОЗС с помощью мета-анализа большой базы данных.

Материалы и методы

Отбор и критерии включения исследований

На первом этапе были разработаны критерии отбора исследований для мета-анализа из числа публикаций в библиотеке Medline и базы данных клинических испытаний:

- исследования, соответствующие задачам мета-анализа, в первую очередь – сопоставление тianeптина и СИОЗС при кратковременной терапии депрессии;
- рандомизированные, сравнительные, двойные-слепые исследования продолжительностью не меньше 6 недель;
- доступность индивидуальных данных;
- идентичные или полностью сопоставимые диагностические критерии включения пациентов: большая депрессия по Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 3-й (DSM-III-R) (2) или 4-й (DSM-IV) (3) редакции, либо по МКБ-10 (31).

На основании представленных критериев было отобрано 7 исследований тianeптина: 4 – в сравнении с флуоксетином (1, 12, 14, 22), 2 – в сравнении с пароксетином (20, 29) и 1 – в сравнении с сертралином (28). Однако 2 из этих исследований были исключены из мета-анализа по следующим причинам. Первое из них, исследование Alby и соавт. (1), не использовалось в данной работе из-за чрезмерной гетерогенности выборки, включавшей пациентов не только с большой депрессией, но и с дистимией (DSM-III-R). Второе из них, исследование Guelfi и соавт. (14), было исключено в связи с тем, что проводилось на пациентах пожилого возраста. Учитывая значительные особенности депрессии в пожилом возрасте, данные этого исследования могли неблагоприятно повлиять на валидность и надежность результатов мета-анализа. Таким образом, исключение представленных 2-х исследований обеспечило возможность мета-анализа на материале пациентов с относительно однородными демографическими и клиническими показателями.

Итак, в мета-анализе использовались данные 5 исследований тianeптина: 2 – в сравнении с флуоксетином, 2 – в сравнении с пароксетином и 1 – в сравнении с сертралином. Далее в тексте эти исследования будут обозначаться как исследования А (12) и В (22) (тianeптин в сравнении с флуоксетином), исследования С (29) и D (20) (тianeптин в сравнении с пароксетином), исследование Е (28) (тianeптин в сравнении с сертралином).

Выборка пациентов

В мета-анализе использовались данные амбулаторных и госпитальных пациентов мужского и женского пола с диагнозом большой депрессии по критериям DSM-III-R (2), DSM-IV (3) или МКБ-10 (31).

Исходные баллы 10-пунктовой Шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) (26) в исследовании С превышали 20, в исследованиях А, В, D и Е были выше 25.

Как обычно бывает в таких исследованиях, включенные пациенты не страдали серьезными обще-

* Расширенный реферат статьи предоставлен компанией Сервье. Статья была опубликована в Eur. Psychiatry. – 2002. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 331–340.

дицинскими заболеваниями и имели нормальные исходные лабораторные показатели. Во всех 5 исследованиях из выборок исключались беременные, а также пациенты, участвовавшие в других исследованиях в течение 3-х месяцев до начала интересующего нас исследования.

В критериях исключения также указывались психотические расстройства, любые нейродегенеративные заболевания, сопутствующая терапия психотропными средствами, необходимость электросудорожной терапии (ECT) и риск самоубийства по оценке исследователя 10-го пункта шкалы MADRS (суицидальные мысли).

Схема исследования

Источником данных служили пациенты 5-ти исследований с умеренным или тяжелым депрессивным расстройством. Во всех исследованиях суточная доза тиапетина составляла 37,5 мг/сут (по 12,5 мг 3 раза в сутки). Флуоксетин и пароксетин назначались в дозе 20 мг/сут, сертралин – 50 мг/сут.

Четыре исследования тиапетина, включая оба исследования в сравнении с флуоксетином (А и В), одно – с пароксетином (D) и одно – с сертралином (Е), продолжались 6 недель. Одно из сравнительных исследований с пароксетином (С) продолжалось 3 месяца, но предусматривало оценку через 6 недель после начала лечения. Для обеспечения однородности анализируемого материала использовались только те данные, которые были получены в первые 6 недель указанного исследования.

В 4-х исследованиях перед началом рандомизации исключались пациенты с редукцией исходного балла MADRS на $> 30\%$ в течение 1-недельного вводного периода с простым-слепым назначением плацебо. В исследовании С вводного плацебо-периода не предусматривалось.

Оценки

Целью мета-анализа была сравнительная оценка клинической эффективности тиапетина и СИОЗС. В каждом из отобранных исследований использовались различные методы оценки эффективности, однако представленный мета-анализ был основан на суммарных баллах шкалы MADRS и показателях Шкалы общего клинического впечатления (CGI; пункты 1, 2 и 3) (15). Дополнительно оценивались процентные доли респондеров; респондерами считали пациентов с редукцией исходного суммарного балла MADRS на $\geq 50\%$ на момент окончательной оценки. Все анализы проводились по методу анализа исходной выборки.

Наконец, в MADRS-ориентированном анализе использовались 2 выборки пациентов: суммарная выборка всех 5 исследований и подгруппа пациентов с исходным баллом MADRS > 28 . Проведение такого анализа объясняется намерением «исключить» наиболее легкие депрессии для выделения группы пациентов с однородными показателями тяжести депрессии по MADRS.

Статистические методы

Достоверный мета-анализ требует оценки «среднего» эффекта на основании отдельных (специфичных для каждого из исследований) эффектов терапии, установленных в разных исследованиях. Подобная стратегия предполагает три последовательных этапа анализа, описанных A.J.Whitehead (30).

Независимая оценка эффектов терапии, специфичных для каждого исследования. Локальный эффект терапии в каждом исследовании определяется на основании анализа окончательных измерений. Для суммарных баллов MADRS и баллов CGI используется модель ковариационного анализа, учитывающая фактор исходной ковариации, терапии и клинического центра. Также предусматривается двухсторонний 95% доверительный интервал терапевтического эффекта. Для бинарных переменных (доли респондеров по критериям MADRS) подобный подход не учитывает фактора клинического центра вследствие малого числа данных в некоторых клиниках. Во всех случаях эффект терапии выражается по шкале различий (то есть, различия между двумя терапевтическими группами). В отношении анализа пункта 3 шкалы CGI (терапевтический индекс) необходимо отметить следующее. Пункт 3 шкалы CGI представляет собой пропорцию терапевтического эффекта (оцениваемого по 4-балльной шкале) и побочных эффектов (также оцениваемых по 4-балльной шкале). Для учета асимметричности исходного распределения анализ проводился с применением логарифмической шкалы (то есть с помощью Наперианского логарифма терапевтического индекса). После инверсионной экспоненциальной трансформации результаты суммируются по логарифмической и оригинальной шкале. Таким образом, терапевтический эффект можно рассматривать как отношение двух геометрических средних между двумя терапевтическими группами; это значит, что пропорция 1:1 свидетельствует об отсутствии различий между группами.

Оценка гомогенности измерений эффекта терапии в разных исследованиях. Анализ гомогенности терапевтического эффекта включает дескриптивную оценку клинического аспекта взаимодействия между исследованием и терапией. Дополнительно предусматривается тестирование взаимодействия между исследованием и терапией (6, 10, 30).

Измерение суммарного терапевтического эффекта. Для определения суммарного эффекта терапии используются два метода. Первый из них (обозначенный ниже как метод 1) основан на предположении о гомогенности терапевтического эффекта во всех исследованиях. Следовательно, вклад исследования пропорционален точности измерения терапевтического исследования.

Второй метод (обозначенный ниже как метод 2) предполагает гетерогенность терапевтического эффекта при сопоставлении разных исследований (иными словами, существует клинически значимое

взаимодействие между исследованием и терапией). Однако, если подобное взаимодействие может рассматриваться как приемлемое колебание терапевтического эффекта, то можно использовать показатель суммарного «среднего» терапевтического эффекта, основанный на модели случайных эффектов (10, 27).

Следовательно, метод 2 уступает по точности измерений методу 1, предусматривающему гомогенность эффекта во всех исследованиях.

Во всех случаях для определения истинного суммарного терапевтического эффекта также используется двусторонний доверительный интервал. Наконец, считается правомерным квалифицировать распределение суммарной оценки как нормальное с учетом размеров объединяемых выборок.

В соответствии с принятыми условиями позитивный эффект отражает превосходство тиаганептина над СИОЗС, отрицательный – наоборот. Следовательно позитивный эффект терапии в пользу тиаганептина по средним баллам шкалы MADRS означает, что в группе тиаганептина скорректированный средний суммарный балл MADRS ниже, чем в группе СИОЗС.

Результаты

Демографические и исходные показатели. Выборку для мета-анализа составили 1348 рандомизированных пациентов. Исходные характеристики пациентов в обеих группах представлены в табл. 1. Статистически достоверных различий между группами не обнаружено.

Результаты мета-анализа: MADRS – анализ суммарного балла – общая выборка. Локальные терапевтические эффекты для каждого исследования приведены на рис. 1. С позиций дескриптивной статистики терапевтический эффект имеет одинаковую величину во всех исследованиях. Гомогенность эффекта терапии в исследованиях подтверждается результатами стандартного тестирования взаимодействия между исследованием и терапией ($p=0,52$). Следовательно, объединение отобранных пяти исследований можно считать правомерным. Обобщение результатов применения методов 1 и 2 представлено на рис. 1.

В обоих мета-анализах (по методу 1 и 2) установлено одинаково малое преимущество тиаганептина: эффект $0,1 \pm 0,5$. Такой эффект не является статистически достоверным ($p=0,76$); 95% доверительный интервал составляет от -0,8 до 1,1. Нижняя грани-

ца доверительного интервала не достигает уровня -1,5, поэтому может клинически игнорироваться в аспекте суммарного балла MADRS. Следовательно, со статистической точки зрения, тиаганептин не уступает СИОЗС на уровне 2,5% односторонней ошибки I типа.

Результаты мета-анализа: MADRS – анализ суммарных баллов – выборка пациентов с исходным баллом MADRS > 28. Данные анализа гомогенности терапевтического эффекта представлены на рис. 2. С позиций дескриптивной статистики величина терапевтического эффекта одинакова не во всех пяти исследованиях. Действительно, в исследовании А терапевтический эффект равен $2,9 \pm 1,5$ и отличается от терапевтического эффекта в других исследованиях. Однако в результате стандартного тестирования взаимодействия между исследованиями и терапией гетерогенность терапевтического эффекта не подтвердилась ($p=0,31$). Следовательно, объединение отобранных исследований по-прежнему можно считать правомерным.

Применение мета-анализа 1 и 2 реализовалось одинаково малыми суммарными позитивными эффектами. Учитывая гетерогенность терапевтическо-

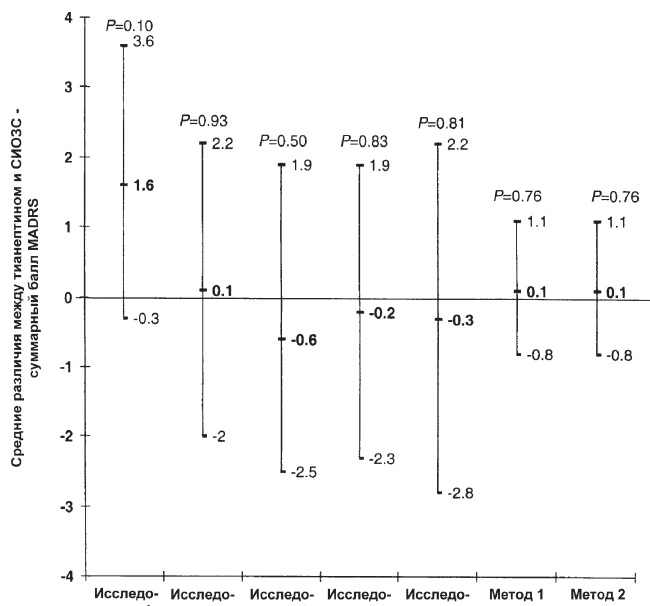


Рис. 1. Средние различия между тиаганептином и СИОЗС – мета-анализ всех исследований: изменения суммарного балла MADRS – общая выборка

Таблица 1

Демографические характеристики и исходные баллы

	СИОЗС				Тиаганептин			
	Возраст (лет) (среднее±ОС)	Мужчины / женщины	ITT N	ITT MADRS>28	Возраст (лет) (среднее±ОС)	Мужчины / женщины	ITT N	ITT MADRS>28
Исследование А	40.9±11.2	31/69%	91	55	42.7±11.7	33/67%	87	51
Исследование В	41.0±11.4	24/76%	194	158	41.8±11.0	27/73%	186	159
Исследование С	42.1±10.6	34/66%	132	90	39.8±11.2	36/64%	134	79
Исследование D	41.9±11.6	23/77%	160	118	41.5±12.3	27/73%	157	125
Исследование E	42.1±11.0	18/82%	104	98	42.9±10.7	26/74%	103	92

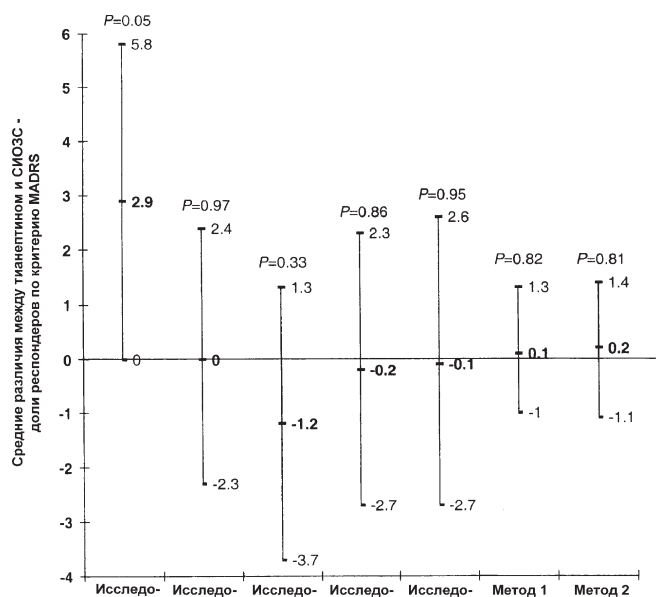


Рис. 2. Средние различия между тиагептином и СИОЗС – мета-анализ всех исследований: изменения суммарного балла MADRS – выборка пациентов с исходным баллом MADRS > 28

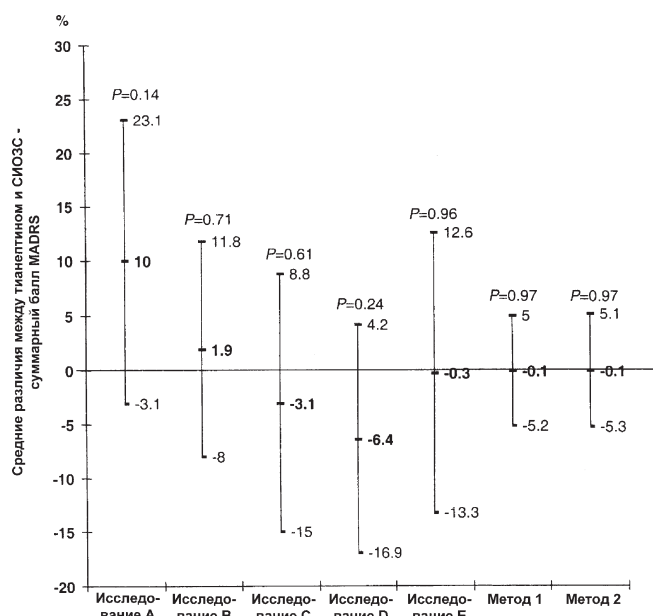


Рис. 3. Средние различия между тиагептином и СИОЗС – мета-анализ всех исследований: доли респондеров – общая выборка

го эффекта, результаты применения метода 2 требуют отдельного комментария. По данным, полученным методом 2, эффект терапии равен $0,2 \pm 0,6$ и не является статистически достоверным ($p=0,81$). 95% доверительный интервал принимает значения от -1,1 до 1,4, которые остаются выше -1,5, соответствующего нижней границе эквивалентности тиагептина и СИОЗС. Следовательно, в выборке пациентов с исходным баллом MADRS > 28 тиагептин также не уступает СИОЗС на уровне 2,5% односторонней ошибки I типа.

Результаты мета-анализа: MADRS – доли респондеров – общая выборка. Эффекты терапии для каждого из пяти исследований представлены на рис. 3. С позиций дескриптивной статистики терапевтический эффект имеет одинаковую величину во всех пяти исследованиях и гомогенность эффекта подтверждается результатами стандартного тестирования взаимодействия между исследованием и терапией ($p=0,40$). Мета-анализ можно считать правомерным.

В мета-анализе по методу 1 и 2 (рис. 3) установлен одинаково малый негативный эффект $0,1\% \pm 2,6\%$ в пользу СИОЗС. Различия не достигают уровня статистически достоверных ($p=0,97$); 95% доверительный интервал варьирует от -5,3% до 5,0%; минимальная нижняя граница -5,3% может рассматриваться как клинически не значимая.

Результаты мета-анализа: MADRS – доли респондеров – выборка пациентов с исходным баллом MADRS > 28. Данные анализа гомогенности терапевтического эффекта представлены на рис. 4. С позиций дескриптивной статистики величина терапевтического эффекта примерно одинакова во всех исследованиях, кроме исследования A, в котором терапевтический эффект составил $22,4 \pm 8,5\%$ в

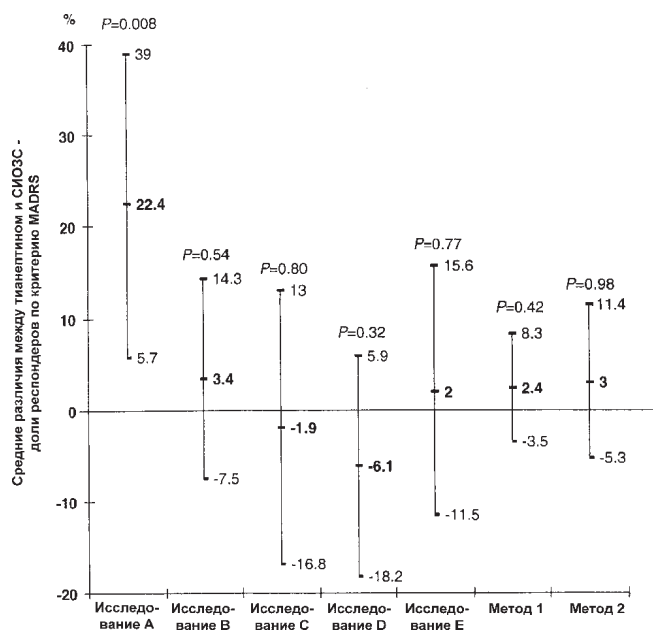


Рис. 4. Средние различия между тиагептином и СИОЗС – мета-анализ всех исследований: доли респондеров – выборка пациентов с исходным баллом MADRS > 28

пользу тиагептина. Однако в результате стандартного тестирования взаимодействия между исследованиями и терапией гетерогенность терапевтического эффекта не подтвердилась ($p=0,10$). Следовательно, объединение отобранных исследований остается правомерным.

Применение обоих методов мета-анализа 1 и 2 привело к установлению одинаково малых суммарных позитивных эффектов, однако вновь, учитывая относительную гетерогенность эффекта, результаты применения метода 2 требуют отдельного ком-

ментария. Метод 2 выявил статистически недостоверный ($p=0,48$) позитивный эффект терапии $3,0\pm 4,3\%$ в пользу тианептина; 95% доверительный интервал принимает значения от 5,3 до 11,4%. Нижняя граница доверительного интервала ($-5,3\%$) может рассматриваться как клинически не значимая.

Результаты мета-анализа: CGI, пункт 1, тяжесть заболевания – общая выборка. Данные анализа терапевтического эффекта представлены на рис. 5 (в исследовании А пункт 1 шкалы CGI не оценивался). С позиций дескриптивной статистики в четырех исследованиях величина терапевтического эффекта примерно одинакова. Гомогенность терапевтического эффекта подтверждается стандартным тестированием взаимодействия между исследованием и терапией ($p=0,99$). Результаты применения обоих методов (метод 1 и 2) мета-анализа одинаковы: установлен статистически недостоверный ($p=0,62$), нейтральный эффект $0,0\pm 0,1$, то есть тианептин не отличается от СИОЗС (рис. 5).

Результаты мета-анализа: CGI, пункт 2, общее улучшение – общая выборка. Данные анализа терапевтического эффекта (за исключением исследования А, в котором пункт 2 шкалы CGI не оценивался) представлены на рисунке 6. С позиций дескриптивной статистики исследования не имеют достоверных различий по величине терапевтического эффекта, что подтверждается стандартным тестированием взаимодействия между исследованием и терапией ($p=0,90$). Следовательно, мета-анализ правомерен; результаты применения обоих методов (метод 1 и 2) указаны на рис. 6 и свидетельствуют о статистически недостоверном ($p=1,00$), нейтральном эффекте $0,0\pm 0,1$ при сравнении тианептина и СИОЗС.

Результаты мета-анализа: CGI, пункт 3, терапевтический индекс – общая выборка. Результаты анализа терапевтического эффекта в пяти исследованиях представлены в табл. 2. С позиций дескриптивной статистики значения терапевтического эффекта гомогенны во всех исследованиях, кроме исследования С, в котором терапевтический эффект равен 1,16 и указывает на статистически достоверное преимущество тианептина ($p=0,05$). Однако в результате стандартного тестирования взаимодействия между исследованиями и терапией гетерогенность терапевтического эффекта не подтвердилась ($p=0,38$), поэтому объединение исследований остается правомерным.

Результаты мета-анализа методами 1 и 2 приведены в табл. 3. И вновь, учитывая относительную гетерогенность терапевтического эффекта, результаты метода 2 требуют дополнительного комментария. Установлен общий позитивный эффект в пользу тианептина, равный $0,06\pm 0,03$ (преобразование последних измерений по логарифмической шкале), соответствующее терапевтическому индексу 1,06. Данный позитивный эффект приближается к статистически достоверному ($p=0,07$) при 95% доверительном интервале от 1,00 до 1,13. Интерпре-

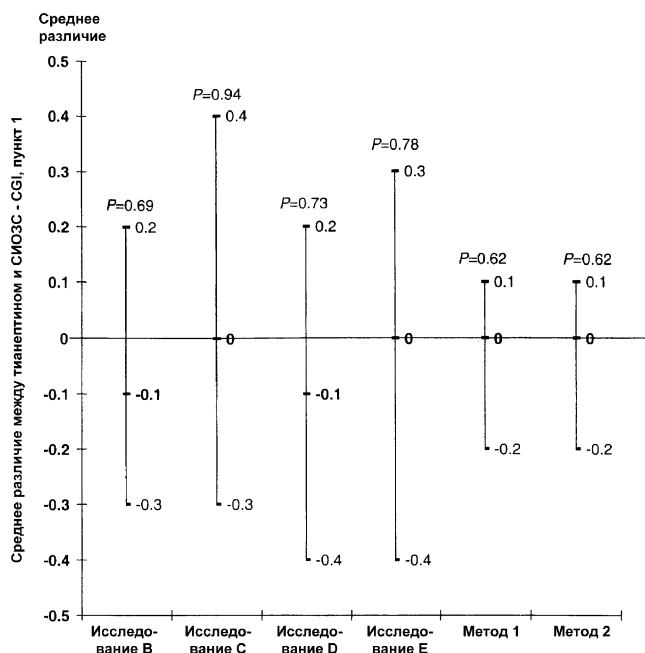


Рис. 5. Средние различия между тианептином и СИОЗС – мета-анализ 4-х исследований: CGI, пункт 1 – тяжесть заболевания – общая выборка

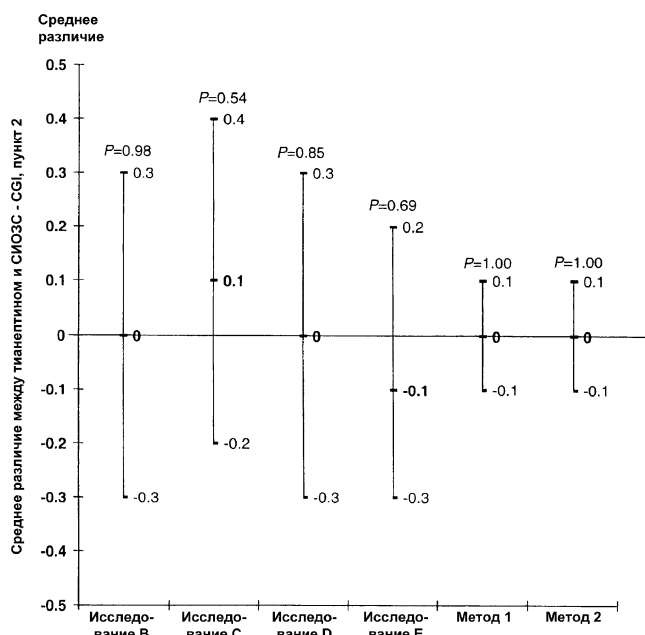


Рис. 6. Средние различия между тианептином и СИОЗС – мета-анализ 4-х исследований: CGI, пункт 2 – общее улучшение – общая выборка

тация представленных результатов остается затруднительной. Тем не менее, эти данные могут отражать преимущество тианептина перед СИОЗС по профилю переносимости в показателях шкалы CGI при одинаковой эффективности сравниваемых препаратов по всем показателям, предусмотренным исследованием.

Средние различия (окончательные измерения, логарифмическая и оригинальная шкала) между тианептином и СИОЗС – CGI, пункт 3 – терапевтический индекс – все исследования

Исследование	Скорректированное среднее±COC				Терапевтический эффект		
	СИОЗС		Тианептин		Оценка±COC	95% ДИ	Значение Р
	N	Окончательные измерения, логарифмическая и оригинальная шкала	N	Окончательные измерения, логарифмическая и оригинальная шкала			
A	91	1.10±0.06 2.99	87	1.18±0.06 3.27	0.09±0.05 1.09	(-0.02;0.20) (0.98; 1.22)	P=0.11
B	194	0.74±0.08 2.10	184	0.76±0.08 2.15	0.021±0.07 1.02	(-0.02;0.20) (0.98; 1.22)	P=0.77
C	127	0.85±0.06 2.34	130	1.00±0.06 2.71	0.151±0.08 1.16	(-0.02;0.20) (0.98;1.22)	P=0.05
D	160	0.88±0.07 2.41	157	0.95±0.07 2.58	0.061±0.07 1.07	(-0.02;0.20) (0.98;1.22)	P=0.36
E	96	1.03±0.07 2.81	96	0.97±0.07 2.63	-0.061±0.08 0.94	(-0.02;0.20) (0.98;1.22)	P=0.43

Таблица 3

Мета-анализ всех исследований – CGI, пункт 3 – терапевтический индекс

	Взвешенное среднее±COC (1)				Мета-анализ, основанный на терапевтическом эффекте		
	СИОЗС		Тианептин 37.5 мг		Оценка (2)±COC	95% ДИ	Значение Р
	N	Оценка (1)±COC	N	Оценка (1)±COC			
Метод № 1	668	0.94±0.03 2.55	654	0.99±0.03 2.70	0.06±0.03 1.06	(0.00;0.12) (1.00;1.13)	P=0.06
Метод № 2	668	0.93±0.03 2.55	654	0.99±0.03 2.70	0.06±0.03 1.06	(0.00;0.12) (1.00;1.13)	P=0.07

Обсуждение

Результаты мета-анализа окончательных измерений и долей респондеров в отобранных исследованиях свидетельствуют о равной эффективности тианептина и СИОЗС при кратковременной терапии депрессии.

Главный результат выполненного мета-анализа – подтверждение данных предыдущих исследований о сопоставимости тианептина и СИОЗС по эффективности в случаях умеренной и тяжелой большой депрессии. Действительно, в результате анализа как всей выборки, так и выборки пациентов с исходным баллом MADRS > 28, не выявили никаких достоверных различий между терапевтическими группами.

Надежность полученных данных определяется строгой методологией настоящего исследования как в отношении отбора материала, так и статистических методов.

Процедуры отбора и включения исследований в мета-анализ

Как уже отмечалось в разделе «Отбор исследований и включение», критерии отбора были сформулированы до начала каких-либо процедур настоящего исследования. В соответствии с принятыми критериями было отобрано 7 исследований тианептина в сравнении с СИОЗС (1, 12, 14, 20, 22, 28, 29). Все эти исследования предусматривали изучение главного вопроса настоящего исследования (то есть, оценку антидепрессивной эффективности),

рандомизацию и двойной-слепой метод, продолжались не менее 6 недель и обеспечивали индивидуальные данные. Два из указанных 7 исследований были исключены из мета-анализа для гарантии определенного уровня гомогенности материала по исходным и демографическим показателям. В одном из исключенных исследований J.M.Alby и соавт. (1) участвовали пациенты не только с большой депрессией, но и с дистимическим расстройством, во втором – J.D.Guelfi и соавт. (14) – только пациенты пожилого возраста.

Оставшиеся 5 исследований тианептина – 2 в сравнении с флуоксетином (12, 22), 2 с пароксетином (20, 29) и 1 с сертралином (28) – содержали данные о 1348 больных депрессией и были гомогенными, как по демографическим характеристикам, так и исходным показателям (табл. 1). Все исследования предусматривали одинаковый главный показатель эффективности – изменение исходного суммарного балла шкалы MADRS.

Статистические методы

Главный недостаток мета-анализов – то, что процесс объединения данных разного происхождения остается неопределенным и позволяет адекватно интерпретировать результаты только после подтверждения гомогенности терапевтического эффекта (17, 18). Поэтому мы решили следовать поэтапной методике мета-анализа, описанной в работе A.J.Whitehead (30), которая считается классической в этой области.

Такая методология предусматривает следующие последовательные этапы: оценка эффектов терапии, специфичных для разных исследований; оценка гомогенности терапевтического эффекта в разных исследованиях; оценка (если правомерно) суммарного терапевтического эффекта.

Во всех мета-анализах, отдельно от суммарного балла MADRS, долей респондеров среди пациентов с исходным баллом MADRS >28 и пункта 3 шкалы CGI, была установлена одинаковая величина терапевтического эффекта в разных исследованиях. Такой результат соответствует гомогенности терапевтического эффекта, что подтверждено различными тестами взаимодействия между исследованием и терапией.

Следовательно, во всех случаях метод 1 был правомерным и достаточным для сравнения двух терапевтических групп.

В остальных трех случаях разного по величине терапевтического эффекта проводились дополнительные тесты взаимодействия между исследованием и терапией, подтвердившие приемлемость выявленных различий и правомерность проведения мета-анализа. Однако для того, чтобы учесть подобные различия, для окончательной интерпретации использовались результаты применения метода 2, основанного на модели случайных эффектов (10, 27).

В целом использованная строгая методология обеспечила, во-первых, правомерность мета-анализа, во-вторых – возможность интерпретации его результатов.

Результаты мета-анализа

Как уже упоминалось выше, ни в одном из проведенных анализов не было обнаружено статистически достоверных различий между тианептином и СИОЗС.

При анализе суммарных баллов MADRS в общей выборке установлен статистически недостоверный ($p=0,76$) позитивный эффект ($0,1\pm 0,5$) в пользу тианептина, подтвержденный статистически недостоверным ($p=0,97$) негативным ($-0,1\pm 2,6\%$) эффектом в пользу СИОЗС при анализе долей респондеров по критериям MADRS.

В выборке пациентов с исходным баллом MADRS > 28 анализ суммарных баллов MADRS выявил статистически недостоверный ($p=0,81$) позитивный ($0,2\pm 0,6$) эффект в пользу тианептина, подтвержденный анализом долей респондеров по критериям MADRS: статистически недостоверный

($p=0,48$) позитивный ($3,0\%\pm 4,3\%$) эффект в пользу тианептина.

В представленных четырех анализах нижние значения 95% доверительного интервала не выходили за рамки эквивалентности эффектов в сравниваемых терапевтических группах, что является обоснованием для заключительного вывода: тианептин не уступает СИОЗС по эффективности, а, следовательно, эквивалентен СИОЗС по эффективности при терапии депрессии.

Показатели пункта 1 (тяжесть заболевания) и пункта 2 (общее улучшение) шкалы CGI оказались менее ценными, так как просто подтверждали предшествующие результаты независимого измерения эффекта.

Более интересными представляются результаты анализа пункта 3 шкалы CGI (терапевтический индекс), так как этот показатель включает оценку не только эффективности, но и переносимости терапии. Действительно, неожиданной находкой оказался тот факт, что при строгом равенстве результатов всех других анализов эффективности, при анализе терапевтического индекса обнаружено преимущество тианептина на уровне статистической тенденции ($p=0,07$, метод 2). Как показано в таблице 2, в исследовании С (29) выявлен достоверный терапевтический эффект ($p=0,05$) в пользу тианептина по пункту 3 шкалы CGI. Дополнительно в исследовании D (тианептин в сравнении с пароксетином) (20) в группе тианептина регистрировалось достоверно меньше побочных эффектов, как указывают авторы публикации. Представленные различия между тианептином и СИОЗС, по-видимому, наиболее адекватно объясняют тенденцию к превосходству тианептина, обнаруженную в ходе мета-анализа.

Таким образом, хотя и несколько преждевременно, мы можем заключить, что в целом тианептин превосходит СИОЗС по переносимости. Этот аспект требует особенно тщательной оценки в каждом из последующих исследований тианептина в сравнении с СИОЗС. Более того, сохраняется вероятность того, что тианептин может систематически превосходить СИОЗС по переносимости в отношении ряда определенных побочных эффектов. В качестве примера таких побочных эффектов можно привести данные предыдущих исследований (4, 11, 24, 25) о расстройствах половой функции, которые реже встречаются при терапии тианептином, чем при лечении СИОЗС. Это предположение требует дополнительного подтверждения в дальнейших исследованиях (19).

ЛИТЕРАТУРА

1. Alby J.M., Ferreri M., Cabane J. et al. Efficacite de la tianeptine (Stablon) dans le traitement des depressions majeures et des dysthymies avec plaintes somatiques. Etude comparee versus fluoxetine (Prozac) // Ann. Psychiatr. – 1993. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 136–144.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition (DSM-III R). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

4. Ashton A.K., Hamer R., Rosen R.C. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients // J. Sex. Marital Ther. – 1997. – Vol. 23, N 3. – P. 165–175.
5. Cassano G.B., Heinze G., Loo H. et al. A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes // Eur. Psychiatry. – 1996. – Vol. 11. – P. 254–259.
6. Cochran W.G. The combination of estimates from different trials // Biometrics. – 1954. – Vol. 10. – P. 101–129.
7. Costa e Silva J.A., Ruschel S. Placebo-controlled study of

tianeptine in major depressive episodes // *Neuropsychobiology*. – 1997. – Vol. 35. – P. 24–29.

8. Dalery J., Dagens-Lafont V., de Bodinat C. Interet de la tianeptine dans le traitement des depressions majeures unipolaires recurrentes. Etude versus placebo sur 16 mois et demie de traitement // *Encephale*. – 1997. – Vol. 23, N 1. – P. 56–64.

9. Delbende C., Tranchand Bunel D., Tarozzo G. et al. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 251. – P. 245–251.

10. Dersimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // *Controlled Clin. Trials*. – 1986. – Vol. 7. – P. 177–188.

11. Ducrocq F. Depression et troubles de la fonction sexuelle // *Encephale*. – 1999. – Vol. 25. – P. 515–516.

12. Faltus F., Novotny V., Raboch J., Zucha I. Tianeptine for the treatment of major depressive episode: a double-blind study versus fluoxetine // *Eur. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 419S.

13. Guelfi J.D., Pichot P., Dreyfus J.F. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients. Results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline // *Neuropsychobiology*. – 1989. – Vol. 22. – P. 41–48.

14. Guelfi J.D., Bouhassira M., Bonett-Perrin E. et al. Study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice (in French) // *Encephale*. – 1999. – Vol. 25. – P. 265–270.

15. Guy W. ECDEU. Assessment manual for psychopharmacology, revised edition. – Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, 1976.

16. Holsboer F., Harden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation // *Endocr. Rev.* – 1996. – Vol. 17. – P. 187–205.

17. Kasper S., Fuger J., Möller H.J. Comparative efficacy of antidepressants // *Drugs*. – 1992. – Vol. 43, Suppl. 2. – P. 11–23.

18. Kasper S., Möller H.J., Montgomery S., Zondag E. Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. 3–12.

19. Kasper S., Schatzberg A. Future directions in antidepressants and mood stabilizing agents // *Schizophrenia and mood disorders. The new drug therapies in clinical practice* / P.Buckley, J.Waddington (Eds.). – Oxford: Butterworth & Heinemann, 2000. – P. 212–219.

20. Lepine J.P., Altamura C., Ansseau M. et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study // *Human Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 219–227.

21. Loo H., Malka R., DeFrance R. et al. Tianeptine and amitriptyline controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients // *Neuropsychobiology*. – 1988. – Vol. 19. – P. 79–85.

22. Loo H., Saiz-Ruiz J., Costa e Silva J.A. et al. Double-blind study comparing tianeptine and fluoxetine in patients with depressive disorders (ICD-I 0) with or without somatic syndrome // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 56. – P. 109–118.

23. Magarinos A.M., Deslandes A., McEwen B. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 371. – P. 112–122.

24. Montejo A.L., Llorca G., Izquierdo J.A. et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients // *J. Sex. Marital Ther.* – 1997. – Vol. 23, N 3. – P. 176–194.

25. Montejo A.L., Llorca G., Izquierdo J.A. et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 3. – P. 10–21.

26. Montgomery S.A., Asberg A. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.

27. Searle S.R., Cassella G., McCulloch C.E. Variance components. – New York: John Wiley and Sons, 1992.

28. Szadoczky E., Füredi J. Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in acute treatment phase of depression // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2000. – Vol. 2, N 4. – P. 171–177.

29. Waintraub L., Septien L., Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S51.

30. Whitehead A.J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials // *Stat. Med.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1665–1677.

31. World Health Organization. International classification of disease. 10th edition. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.

A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF TIANEPTINE VERSUS SSRI IN THE SHORT-TERM TREATMENT OF DEPRESSION

S. Kasper, J. P. Olie

A meta-analysis was performed to compare the efficacy of tianeptine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the short-term treatment of depression. Consecutive selection and inclusion processes allowed five studies to be selected: two studies on tianeptine versus fluoxetine, two studies on tianeptine versus paroxetine, and one study on tianeptine versus sertraline. A total of 1348 patients were included in the five studies; 681 subjects received an SSRI and 667 tianeptine.

A strict step-by-step methodology was applied in order to legitimize this meta-analysis and to interpret the results. Considering all the patients

or those with a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) inclusion score greater than 28, none of the assessed parameters (MADRS total score and responder rate) revealed any significant difference between the two treatment groups. Further analysis based on clinical global impression (CGI) items found no significant difference, except for CGI item 3 (therapeutic index), where a tendency ($p=0.06$ or 0.07 depending on the methodology) was found in favor of tianeptine. All in all, this study confirmed that tianeptine is at least as effective as SSRI, with a trend for a better acceptability profile in the treatment of depressed patients.