УДК 616.89-085.214.32:615.036.8
DOI 10.11603/1681-2786.2021.4.12862

О. П. ВЕНГЕР, І. Г. ГЕРАСИМ'ЮК

ОСОБЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА ОСНОВІ МЕТА-АНАЛІЗІВ

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Мета: дослідити особливості наявних досліджень щодо ефективності антидепресантів за останнє десятиліття, можливості рандомізованих контрольованих досліджень, обмеженості шкал для оцінки депресії та факторів з клінічної практики.

Матеріали і методи. Були використані бази даних PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO пошук включав публікації до 2020 р. Дослідження були включені за умови, що вони задовольняли всі наступні критерії: дослідження за останні десять років, були включені в аналіз тільки актуальні, паралельні, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження антидепресантів, метою яких стало виявлення терапевтичного ефекту різних груп антидепресантів.

Результати. Мережевий мета-аналіз даних порівняльної ефективності антидепресантів дає можливість підсумувати та інтерпретувати доказову базу, а також зрозуміти відносні переваги того чи іншого препарату. З точки зору ефективності всі антидепресанти були більш ефективні, ніж плацебо. Деякі антидепресанти, такі, як есциталопрам, міртазапін, пароксетин, агомелатин, демонструють більш значущу відповідь на терапію і більш низький рівень дострокового припинення участі в дослідженні, ніж інші антидепресанти. І, навпаки, ребоксетин, тразодон і флувоксамін показали меншу ефективність і гіршу переносимість порівняно з іншими антидепресантами, що робить їх менш бажаними препаратами. Оцінки ефекту терапії в дослідженні A. Cipriani та співавт. узгоджуються з попередніми оглядами на цю ж тему, але вони значно точніші, оскільки великий обсяг даних забезпечує статистичну значущість.

Висновки. Очевидно, що в проаналізованих роботах отримані подібні результати високого ступеня доказовості. Водночас слід звернути увагу на деякі обмеження робіт, що обумовлюють подальші дослідження. Таким чином, незважаючи на обмеження, дані наведених мережевих мета-аналізів становлять найбільш повну доказову базу для вибору першого препарату для лікування депресивного епізоду в дорослих. Такі дані узгоджуються з численними результатами застосування препарату в реальній клінічній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **ефективність антидепресантів; депресія; мета-аналізи; депресивний епізод.**

Дотепер багато клініко-психологічних, нейробіологічних і терапевтичних аспектів депресивних станів потребують подальшого вивчення. Особливо це стосується вибору оптимальної стратегії їх лікування з урахуванням різноманіття використовуваних у цих випадках методів – від лікування антидепресантами до ЕСТ.

У даний час психофармакотерапія є найбільш поширеним методом лікування депресій (порівняно з іншими біологічними методами – ЕСТ та ін.), а антидепресанти заслужено є препаратами першого вибору, які успішно впливають на депресивну симптоматику.

Протягом останнього десятиліття автори багатьох мета-аналізів ставили під сумнів клінічну користь антидепресантів. Як основні аргументи наводили систематичну помилку, пов'язану з публікацією результатів, а також незначний розмір ефекту в плацебо-контрольованих дослідженнях. Найбільш важливим припущенням було те, що антидепресанти можуть бути взагалі неефективні у пацієнтів з неглибокою депресією. Деякі автори й установи, наприклад Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення Великобританії (NICE), пропонували використовувати антидепресанти лише у важких випадках, а при легкій депресії обмежуватися немедикаментозними методами [7, 10].

Мета роботи: дослідити особливості наявних досліджень щодо ефективності антидепресантів за останнє десятиліття, можливості рандомізованих контрольованих досліджень, обмеженості шкал для оцінки депресії та факторів з клінічної практики.

Матеріали і методи. Були використані бази даних PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO пошук включав публікації до 2020 р. Дослідження були включені за умови, що вони задовольняли всі наступні критерії: дослідження за останні десять років, були включені в аналіз тільки актуальні, паралельні, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження антидепресантів, метою яких стало виявлення терапевтичного ефекту різних груп антидепресантів.

Результати дослідження та їх обговорення. Мережевий мета-аналіз даних порівняльної ефективності антидепресантів дає можливість підсумувати та інтерпретувати доказову базу, а також зрозуміти відносні переваги того чи іншого препарату. Актуальність цього визначається тим, що ідентифікація нових молекулярних мішеней утруднена в основному через недостатність знань про механізми розвитку депресії і дії анти-

© О. П. Венгер, І. Г. Герасим'юк, 2021

депресантів. У рутинній практиці лікарям потрібна доказовість для того, щоб зробити найкращий вибір для кожного пацієнта.

Один з останніх і найбільших мета-аналізів A. Cipriani та співавт. опублікований у 2018 р. та присвячений оцінці ефективності терапії 21 антидепресанта, що використовується для купірування великого депресивного епізоду. Були проаналізовані тільки подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження, оскільки такий дизайн дослідження підвищує методологічну точність шляхом мінімізації систематичних помилок, пов'язаних із ходом дослідження і якістю обстеження пацієнтів. Виключалися квазірандомізовані, незакінчені дослідження, а також ті, в яких брали участь більше 20 % пацієнтів з біполярним афективним розладом, психотичною депресією, резистентною депресією, хворі з супутніми захворюваннями.

Таким чином, A. Cipriani та співавт. виявили, що деякі антидепресанти, такі, як есциталопрам, міртазапін, пароксетин, агомелатин, демонструють більш значущу відповідь на терапію і більш низький рівень дострокового припинення участі в дослідженні, ніж інші антидепресанти. І, навпаки, ребоксетин, тразодон і флувоксамін показали меншу ефективність і гіршу переносимість порівняно з іншими антидепресантами, що робить їх менш бажаними препаратами [5].

Оцінювалися роботи, які порівнюють антидепресанти між собою або з плацебо в якості пероральної монотерапії для лікування дорослих обох статей, старших 18 років, з первинним діагнозом «великий депресивний епізод» (major depressive disorder) згідно зі стандартними діагностичними критеріями (дослідні діагностичні критерії Research Diagnostic Criteria, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-V, Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду).

Вивчалися всі антидепресанти II покоління, схвалені регуляторними органами в США, Європі і Японії: агомелатин, бупропіон, циталопрам, дезвенлафаксин, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, левомілнаципран, мілнаципран, міртазапін, пароксетин, ребоксетин, сертралін, венлафаксин, вілазодон і вортіоксетин, а також тразодон, нефазодон і два трициклічних антидепресанти, включені у лист необхідних препаратів Всесвітньої організації охорони здоров'я, – амітриптилін і кломіпрамін. Всі препарати використовувалися в діапазоні рекомендованих терапевтичних дозувань.

Основною кінцевою точкою вважалися ефективність (частка тих, хто відповідав на терапію, що визначається загальним числом пацієнтів, у яких було виявлено більш ніж 50 % зниження бала за стандартизованими шкалами для оцінки депресії) і переносимість (припинення лікування, що вимірювався кількістю пацієнтів, які достроково припинили участь у дослідженні з різних причин) [3, 5, 9, 10, 12].

Вторинними кінцевими точками вважалися загальний бал за шкалами в кінці дослідження і пропорція пацієнтів, які передчасно вибули з дослідження через побічні ефекти. Коли депресивні симптоми вимірювалися більш ніж за однією стандартизованою шкалою, використовувалася попередньо визначена ієрархія, заснована на психометричних властивостях шкали і частоті її застосування у включених дослідженнях. При відсутності інформації частка пацієнтів, які відповіли на лікування, вираховувалася валідизованим умовним методом. Результати реєструвалися, наскільки це було можливо, до 8 тижнів. Якщо інформація про результати до 8-го тижня терапії була недоступна, використовувалися дані ранжування від 4 до 12 тижнів.

Середній вік пацієнтів становив 44 роки і для чоловіків, і для жінок. Середня тривалість лікування – 8 тижнів. У 47 % робіт хворі були випадковим чином розділені на 3 або більше груп, 58 % досліджень були плацебо-контрольованими, 83 % – мультицентровими, 77 % включали тільки амбулаторних хворих; 48 % – пацієнтів з Північної Америки, 7 % – з Азії і 27 % – з Європи [2, 5, 11].

Більшість учасників відповідала критеріям середнього і важкого депресивного епізоду: середній бал за шкалою Гамільтона становив 25,7 в 89 % досліджень. Частка відповіді на терапію була оцінена в 17,7 % досліджень. Засоби екстреної терапії (бензодіазепіни або інші седативні гіпнотики) дозволені в 36 % досліджень.

З точки зору ефективності всі антидепресанти були більш ефективні, ніж плацебо. Що стосується переносимості, тільки пацієнти, які приймали агомелатин і флуоксетин, рідше, ніж в групі плацебо, достроково припиняли участь у дослідженні [5, 10, 11].

Автори окремо проводили порівняння між препаратами, щоб визначити різницю між ними. Агомелатин, амітриптилін, есциталопрам, міртазапін, пароксетин, венлафаксин і вортіоксетин виявилися більш ефективні, ніж інші препарати, в той час як флуоксетин, флувоксамін, ребоксетин і тразодон – найменш ефективними. Що стосується переносимості, агомелатин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін і вортіоксетин переносилися краще, ніж інші препарати, в той час як амітриптилін, кломіпрамін, дулоксетин, флувоксамін, ребоксетин, тразодон і венлафаксин виявилися асоційованими з найвищим ризиком дострокового переривання участі в дослідженні [4, 5, 8].

Цікаво, що в порівняльних дослідженнях, в яких брав участь новий або експериментальний препарат, він, як виявилось, був більш ефективний, ніж у випадках, коли цей же препарат вже використовувався деякий час або був контрольним. При обліку такого «ефекту новизни» зменшувалася різниця між антидепресантами.

Що стосується дострокового припинення участі в дослідженні через небажані явища, у всіх активних препаратів частка вибулих виявилася більшою, ніж у плацебо.

В останні роки проводяться мережеві мета-аналізи, що включають дані про значну кількість сучасних антидепресантів.

Більш ніж двадцять років тому було зауважено високу частоту невдалих результатів клінічних досліджень антидепресантів. При цьому такі негативні результати були пов'язані зі зростанням відповіді на плацебо. Цей феномен та його вплив на результати досліджень понині залишаються предметом суперечок у наукових колах [4].

Встановлена різниця між препаратами була меншою в плацебо-контрольованих дослідженнях, ніж у прямих порівняннях. Цьому є кілька пояснень, оскільки багато факторів пов'язані з більш високою відповіддю на плацебо, наприклад рандомізовані співвідношення, очікування отримання активного препарату, частота візитів у дослідженні. Згідно з отриманими даними, відповідь на терапію одним і тим же антидепресантом у середньому менша, а рівень дострокового припинення відносно більший у плацебо-контрольованих дослідженнях, ніж у прямих порівняннях [4, 8, 9, 12, 14].

Ба більше, для одного і того ж препарату й однієї і тієї ж можливості отримання плацебо більш висока частина тих, хто достроково припинив участь у дослідженні з різних причин, пов'язана з можливою більш низькою відповіддю на терапію. Крім цього, пацієнти, випадковим чином розподілені в групу активного препарату в подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, здатні закінчувати участь у дослідженні раніше, ніж у прямих порівняльних аналізах, тому що вони можуть очікувати, що потрапили в групу плацебо. Іншим можливим поясненням можуть бути помилки в проведенні, аналізі та репортуванні результатів прямих порівняльних досліджень у комерційних цілях. В результаті справжня ефективність активного препарату може бути недооцінена [4].

Оцінки ефекту терапії в дослідженні A. Cipriani та співавт. узгоджуються з попередніми оглядами на цю ж тему, але вони значно точніші, оскільки великий обсяг даних забезпечує статистичну значущість.

Наприклад, A. Khoo та співавт. провели мережевий мета-аналіз ефективності монотерапії 10 широко використовуваних для купірування великого депресивного розладу антидепресантів, таких, як: агомелатин, дулоксетин, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, міртазапін, пароксетин, сертралін, тразодон, венлафаксин. Здійснювався систематичний пошук в PubMed, Embase, the Cocrane Library прямих порівняльних РКД тривалістю як мінімум 6 тижнів. У дослідженнях брали участь пацієнти від 18 років з ВДР помірного або тяжкого ступеня тяжкості за критеріями DSM (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR). В якості критеріїв ефективності серед інших оцінювалася частка хворих, які відповіли на терапію і досягли ремісії (за шкалами HDRS або MADRS). Відповідь на терапію визначалася як зниження загального бала за шкалою HDRS або MADRS на 50 % і більше від вихідного [5, 11].

У 63 дослідженнях були представлені дані про частину тих, хто відповів на терапію. Агомелатин, есциталопрам, міртазапін і венлафаксин виявилися значно ефективнішими, ніж флуоксетин, в досягненні 50 % редукції загального бала за шкалами HDRS і MADRS в порівнянні з вихідним. У порівнянні з флуоксетином у міртазапіну і агомелатину був найбільший ефект лікування серед частини тих, хто відповів на терапію (відношення шансів – ВШ 1,56; 95 % довірчий інтервал – ДІ 1,24–1,97 і ВШ 1,46; 95 % ДІ 1,18–1,81); далі в порядку спадання ефекту виявилися венлафаксин, есциталопрам, пароксетин, сертралін.

На тлі терапії есциталопрамом і сертраліном ризик дострокового припинення участі в дослідженні був значно нижче, ніж у пароксетину і венлафаксину. Незважаючи на те, що терапія есциталопрамом і сертраліном також переносилися краще, ніж флуоксетином, різниця не досягала статистично значущих величин [4, 10, 13].

З метою оцінки впливу характеристик хворих на результати терапії окремо були проаналізовані літні пацієнти, а також з важким ВДР (який визначається як 25 і більше балів за шкалою HDRS або 30 і більше балів за шкалою MADRS на вихідному візиті). Не було виявлено значущої різниці в передбачуваній ефективності терапії в порівнянні з основним аналізом. Схожим чином аналіз чутливості характеристик дослідження (наприклад, ризик систематичної помилки) також не привів до значних змін результату.

Висновки

Очевидно, що в проаналізованих роботах отримані подібні результати високого ступеня доказовості. У той же час слід звернути увагу на деякі обмеження робіт, що обумовлюють подальші дослідження. Наприклад, A. Cipriani та співавт. не оцінювали потенційно важливі клінічні і демографічні показники, які можуть вплинути на відповідь на терапію з урахуванням індивідуального рівня кожного пацієнта (вік, стать, тяжкість симптомів, тривалість хвороби); не включали хворих з психозом і резистентними депресіями, що може обмежувати застосування препаратів у даних категорій осіб; не вивчали комбінації з нефармакологічними методами лікування.

Також необхідно відзначити деякі небажані ефекти антидепресантів, які виникають через тривалий період лікування, а це означає, що позитивні результати необхідно враховувати з великою обережністю, а дослідження, включені в проаналізовані мета-аналізи та дослідження, були короткостроковими.

Крім того, опрацьовані дослідження включали дані про відмінності антидепресантів, які призначалися вперше, і не містили вказівки про препарати другого вибору в разі неефективності попередньої терапії. Для цього необхідне проведення добре спланованих додаткових досліджень.

Таким чином, незважаючи на перераховані обмеження, дані наведених мережевих мета-аналізів становлять найбільш повну доказову базу для вибору першого препарату для лікування депресивного епізоду в дорослих. Такі дані узго-

джуються з численними результатами застосування препарату в реальній клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку найбільш чутливіших методів дослідження ефективності антидепресантів з урахуванням клінічних, особистісних, демографічних показників та оптимізації їх ефективності шляхом поліфармакотерапії.

Список літератури

1. Andrade C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis / C. Andrade // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2018. – Vol. 79 (2). – P. 18–22. DOI https://doi.org/10.4088/jcp.18f12254.

2. A Systematic Review of Comparative Efficacy of Treatments and Controls for Depression / A. Khan, J. Faucett, P. Lichtenberg [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, No. 7. – P. e41778. DOI https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041778.

3. Boesen Kim. Network meta-analysis of antidepressants / Kim Boesen, Asger Sand Paludan-Müller, Klaus Munkholm // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10152. – P. 1011. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31783-5.

4. Budenholzer B. Review: In major depressive disorder, antidepressant drugs improve short-term response compared with placebo / B. Budenholzer // Annals of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 168, No. 12. – P. JC67. DOI https://doi.org/10.7326/acpjc-2018-168-12-067.

5. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani, T. A. Furukawa, G. Salanti [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 391, No. 10128. – P. 1357–1366. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7.

6. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and networkmeta-analysis / Kiyomi Shinohara, O. Efthimiou, E. G. Ostinelli [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, No. 5. – P. e027574. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574.

7. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis / Toshi A. Furukawa, G. Salanti, L. Z. Atkinson [et al.] // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, No. 7. – P. e010919. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010919.

8. Evidence synthesis, practice guidelines and real-world prescriptions of new generation antidepressants in the treatment of depression: a protocol for cumulative network meta-analyses and meta-epidemiological study / Yan Luo, A. Chaimani, Y. Kataoka [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, No. 12. – P. e023222. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023222.

9. Kirsch I. Network meta-analysis of antidepressants / Irving Kirsch, Janus Christian Jakobsen // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10152. – P. 1010. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31799-9.

10. McCormack J. Effectiveness of antidepressants / James McCormack, Christina Korownyk // BMJ. – 2018. – P. k1073. DOI https://doi.org/10.1136/bmj.k1073.

11. *Network* Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants / Ai Leng Khoo, H. Zhou, J. Teng [et al.] // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29, No. 8. – P. 695–712. DOI https://doi.org/10.1007/s40263-015-0267-6.

12. *Network* meta-analysis of antidepressants / Sami Timimi, J. Moncrieff, P. Gøtzche [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10152. – P. 1011–1012. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31784-7.

13. No role for initial severity on the efficacy of antidepressants: results of a multi-meta-analysis / Konstantinos N. Fountoulakis, A. Veroniki, M. Siamouli, H. J. Möller // Annals of General Psychiatry. – 2013. – Vol. 12, No. 1. – P. 26. DOI https://doi.org/10.1186/1744-859x-12-26.

14. *Warren* J. Network meta-analysis of antidepressants [Electronic resource] / John Warren // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10152. – P. 1010–1011. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31797-5.

References

1. Andrade, C. (2018). Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(2), 18f12254. DOI https://doi.org/10.4088/jcp.18f12254.

2. Khan, A., Faucett, J., Lichtenberg, P., Kirsch, I., & Brown, W.A. (2012). A Systematic Review of Comparative Efficacy of Treatments and Controls for Depression. *PLoS ONE*, *7*(7), e41778. DOI https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041778.

3. Boesen, K., Paludan-Müller, A.S., & Munkholm, K. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, *392*(10152), 1011. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31783-5.

4. Budenholzer, B. (2018). Review: In major depressive disorder, antidepressant drugs improve short-term response compared with placebo. *Annals of Internal Medicine*, *168*(12), JC67. DOI https://doi.org/10.7326/acpjc-2018-168-12-067.

5. Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y.,… Geddes, J.R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357-1366. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7.

6. Shinohara, K., Efthimiou, O., Ostinelli, E.G., Tomlinson, A., Geddes, J.R., Nierenberg, A.A.,… Cipriani, A. (2019). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and networkmeta-analysis. *BMJ Open*, *9*(5), e027574. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574.

7. Furukawa, T.A., Salanti, G., Atkinson, L.Z., Leucht, S., Ruhe, H.G., Turner, E.H., … Cipriani, A. (2016). Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open*, *6*(7), e010919. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010919.

8. Luo, Y., Chaimani, A., Kataoka, Y., Ostinelli, E. G., Ogawa, Y., Cipriani, A., ... Furukawa, T.A. (2018). Evidence synthesis, practice guidelines and real-world prescriptions of new generation antidepressants in the treatment of depression: a protocol for cumulative network meta-analyses and meta-epidemiological study. *BMJ Open*, *8*(12), e023222. DOI https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023222.
9. Kirsch, I., & Jakobsen, J.C. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, *392*(10152), 1010. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31799-9.
10. McCormack, J., & Korownyk, C. (2018). Effectiveness of antidepressants. *BMJ*, k1073. DOI https://doi.org/10.1136/bmj.k1073.
11. Khoo, A.L., Zhou, H.J., Teng, M., Lin, L., Zhao, Y.J., Soh, L.B.,… Gwee, K.P. (2015). Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*, *29*(8), 695-712. DOI https://doi.org/10.1007/s40263-015-0267-6.
12. Timimi, S., Moncrieff, J., Gøtzche, P., Davies, J., Kinderman, P., Byng, R., ... Read, J. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, *392*(10152), 1011-1012. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31784-7.
13. Fountoulakis, K N., Veroniki, A., Siamouli, M., & Möller, H.J. (2013). No role for initial severity on the efficacy of antidepressants: results of a multi-meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, *12*(1), 26. DOI https://doi.org/10.1186/1744-859x-12-26.
14. Warren, J. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, *392*(10152), 1010-1011. DOI https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31797-5.

PECULIARITIES OF STUDYING THE EFFICACY OF ANTIDEPRESSANTS BASED ON META-ANALYZES

O. P. Venger, I. H. Herasymiuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Purpose: to explore the features of existing research on the efficacy of antidepressants over the past decade, the possibility of randomized controlled trials, the limitations of scales for assessing depression and factors in clinical practice.

Materials and Methods. Databases PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO were used. The search included publications up to 2020. The studies were included provided that they met all of the following criteria: studies over the past ten years which are only relevant, parallel, double-blind, placebo-controlled studies of antidepressants aimed at identifying the therapeutic effect of different groups of antidepressants.

Results. Network meta-analysis of data on the comparative efficacy of antidepressants provides an opportunity to summarize and interpret the evidence base, as well as to understand the relative benefits of a drug. In terms of efficacy, all antidepressants were more effective than placebo. Some antidepressants, such as escitalopram, mirtazapine, paroxetine, and agomelatine, show a more significant response to therapy and a lower rate of early discontinuation than other antidepressants. Conversely, reboxetine, trazodone, and fluvoxamine were less effective and less tolerated than other antidepressants, making them less desirable drugs. Evaluations of the effect of therapy in the study of A. Cipriani et al. are consistent with previous reviews on the same topic, but it is much more accurate, as a large amount of data provides statistical significance.

Conclusions. It is obvious that in the analyzed works similar results of a high degree of provability are received. At the same time, attention should be paid to some of the limitations of the work that lead to further research. Thus, despite the limitations, the data of the above network meta-analyzes are the most complete evidence base for the selection of the first drug for the treatment of depressive episode in adults. Such data are consistent with the numerous results of the drug in real clinical practice.

KEY WORDS: **efficacy of antidepressants; depression; meta-analyzes; depressive episode.**

Рукопис надійшов до редакції 22.11.2021 р.

Відомості про авторів:
Венгер Олена Петрівна – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел. : +38(0352) 43-57-71.
Герасим'юк Ірина Григорівна – аспірант кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 43-57-71.