**Введение.** Тианептин - антидепрессант с оригинальными нейрохимическими свойствами, усиливающимиобратный захват серотонина у людей и животных после однократного и многократного приема.

Целью проведенного двойного слепого исследования было сравнение эффективности тианептина и плацебо при терапиибольших депрессий и депрессий при биполярном расстройстве с признаками меланхолии или без них и без психотических симптомов.

**Методы.** Проводилось мультицентровое двойное слепое исследование с двумя параллельными группамитианептина и плацебо. Тианептин и плацебо назначались двойным слепым способом на 42 дня после однонедельного периода приема плацебо. Соблюдались все правила,предусмотренные Good Clinical Practice.

В ***исследование включались*** амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте 18 - 60 лет, состояние которыхсоответствовало критериям DSM-III-R большой депрессии или депрессии при биполярном расстройстве умеренной или тяжелой степени без психотическихсимптомов с признаками меланхолии или без них при значении суммарного балла MADRS не менее 25.

***Исключались больные,*** резистентные к терапии антидепрессантами (отсутствие эффекта от приема 2 разныхантидепрессантов в терапевтических дозировках в течение минимум 4 недель), с тяжелым или некорректируемым состоянием с признаками злоупотребления илизависимости от психоактивных средств в анамнезе или со склонностью к злоупотреблению алкоголем; женщины детородного возраста, не пользующиесяэффективными средствами контрацепции, беременные или кормящие грудью.

В выборку исследования включались больные с минимум 25 баллами по Шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS)на момент окончания предварительного плацебо-периода, учитывая, что общее снижение исходного балла не превышало 30%.

После плацебо-периода методом случайного распределения назначался тианептин или плацебо, которые выглядели идентично.Через 3 недели постепенного повышения дозы назначалась фиксированная суточная доза: 37,5 мг тианептина в сутки, или по 1 капсуле плацебо 3 раза в сутки.Через 14 дней допускалось варьирование суточной дозы в зависимости от состояния пациента: 25 - 50 мг тианептина в сутки, 2 - 4 капсулы плацебо в сутки до 42дня терапии.

Главным критерием эффективности служила динамика исходного балла MADRS. Дополнительные критерии эффективности -динамика показателей Шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS), Шкалы общего клинического впечатления (CGI), Визуальной аналоговой шкалы (VAS) и Шкалы Цунгадля самооценки депрессии оценивались в течение 6 визитов от Д1 до Д42.

Переносимость оценивалась по данным клинического обследования, показателям ЭКГ и лабораторных исследований.Побочные эффекты регистрировались по жалобам пациентов.

Соматические жалобы больных и побочные эффекты регистрировались во время каждого визита с помощью соматической шкалыAMDP5. Допускалось назначение бензодиазепинов в качестве анксиолитиков или гипнотических средств.

**Методы измерения и статистической обработки данных.** Различия между группами определялись наличием различийкак минимум на 4 балла MADRS на момент окончания исследования.

Основной анализ проводился по данным, полученным от всех пациентов, включенных в исследование. В дополнительныйанализ включались показатели больных, которые завершили 14-дневный период терапии, и пациентов, полностью завершивших 42-дневный курс терапии.

Анализ главного критерия эффективности (суммарного балла MADRS) выполнялся для оценки антидепрессивной эффективности:1) сравнение групп тианептина и плацебо по окончательному баллу MADRS проводилось с помощью t-теста для идентичных показателей; 2) сравнение групп подинамике суммарного балла MADRS проводилось с помощью двухмерного дисперсионного анализа; 3) анализ проводился с учетом исходного суммарного балла MADRS(ковариационный анализ).

**Результаты**

***Характеристика выборки.*** Из 126 пациентов, прошедших стадию рандомизации, 3 не были включены вокончательный анализ, так как выбыли из исследования до Д7 и не участвовали в оценке результатов терапии. 123 пациента (61 - в группе плацебо и 62 - в группетианептина) составили материал для окончательного анализа; 121 больной (60 - в группе плацебо и 61 - в группе тианептина) получал лечение как минимум 14 дней;105 больных (53 - в группе плацебо и 52 - в группе тианептина) завершили исследование.

Диагнозы в группах распределялись одинаково (p=0,810). 48 из 126 больных страдали единичным эпизодом большойдепрессии, 76 из 126 - рекуррентной большой депрессией, 2 из 126 - депрессией в рамках биполярного расстройства. У 39 (10,94%) больных в группе тианептина и 36(58,06%) в группе плацебо выявлены признаки меланхолии про критериям DSM-III-R.

**Эффективность.** В изученной выборке (n=123) окончательный средний балл MADRS был достоверно ниже в группетианептина (16,3+11,5), чем в группе плацебо (22,0+13,8; *p*=0,007). Эти различия сохранялись при анализе больных, завершивших 14-дневный (*p*=0,008)и 42-дневный (*p*=0,027) курс терапии.

Различия минимум на 4 единицы между окончательными баллами MADRS в изученных группах считались клиническизначимыми.

При оценке всех больных, получавших терапию, различия между группами тианептина и плацебо составили 5,7 балла.

**Анализ.** Результаты ковариационного анализа свидетельствуют о связи эффекта терапии с исходным суммарным балломMADRS во всех 3 анализируемых выборках. Обнаружены статистически достоверныеразличия между терапевтическим эффектом тианептина и плацебо по адаптированнымокончательным средним баллам MADRS в общей выборке (*p*=0,014) и выборке больных, получавших терапию не менее 14 дней (*p*=0,015).

Снижение балла MADRS составило 53,8% в группе тианептина и 38,3% - в группе плацебо в общей выборке.

По показателям тяжести заболевания (CGI пункт 1) и общего улучшения (CGI пункт 2) тианептин оказался значительноэффективнее плацебо, как в общей выборке (*p*=0,015 и *p*=0,042 соответственно), так и среди больных, получавших терапию не менее 14 дней (*p*=0,012и *p*=0,042 соответственно).

Группы тианептина и плацебо не различались и по суммарной частоте побочных эффектов. Параклиническиеисследования не обнаружили различий между тианептином и плацебо по показателям безопасности (витальные функции, АД, ЧСС и масса тела), ЭКГ и биологическимпараметрам.

**Обсуждение.** В соответствии с результатами всех использованных в исследовании статистических методов обработкиокончательных значений MADRS тианептин оказался значительно эффективнее плацебо. Валидность результатов статистической оценки подтверждается различиямимежду окончательными значениями MADRS в группе тианептина и плацебо: независимо от анализируемой выборки, эти различия превышают 4 балла. Ряд исследователейсчитают такие различия клиническим подтверждением результатов статистического анализа. По данным статистического анализа, обнаружена лишь тенденция кпреобладанию респондеров в группе тианептина, что, возможно, связано с неточностью статистических методов (непараметрического теста). В связи с этимнередко возникает необходимость валидизации статистической обработки показателей рейтинговых шкал. В нашем исследовании в группе пациентов, принимавшихтианептин, зарегистрировано значительно более выраженное улучшение, чем в группе плацебо по 1-му (тяжесть заболевания) и 2-му (общая оценка) пунктамшкалы CGI.

Антидепрессант должен обладать благоприятным профилем переносимости, чтобы можно было обеспечить максимальноесоблюдение пациентом режима терапии. Считается, что около трети больных самостоятельно прекращают прием антидепрессантов из-за побочных эффектовпрепаратов. В нашем исследовании отмена терапии тианептином из-за побочных эффектов требовалась намного реже, что подтверждает безопасность препарата.

Полученные результаты подтверждают эффективность тианептина (37,5 мг в сутки) при терапии большой депрессии идепрессии в рамках биполярного расстройства с признаками меланхолии или без них. По всем показателям оценки безопасности тианептин переносится больными также хорошо, как и плацебо. Тианептин - трициклический антидепрессант без побочных эффектов, характерных для классических трициклических производных. Врезультате плацебо-контролируемого исследования доказано, что антидепрессант, повышающий пресинаптический захват серотонина, эффективен при терапии больныхбольшим депрессивным эпизодом.