

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
13 жовтня 2026 року № 1579

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.20:2026

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2026

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Оглобліна**, канд. фарм. наук; **С. Распутняк**, доктор філософії; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **Н. Богатиренко**; **С. Разумна**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 жовтня 2026 року № 1579

- 3 Ця настанова відповідає документу ЕМА/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.]

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2026

© Державний експертний центр МОЗ України, 2026

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	5
Сфера застосування	9
Нормативні посилання	10
Позначки та скорочення	11
Терміни та визначення понять	13
Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії	14
1. Вступ	14
2. Сфера дії	18
3. Особливі аспекти, які стосуються розробки лікарських засобів для лікування депресії	19
3.1. Клінічні фармакологічні дослідження	19
3.1.1. Фармакодинаміка	19
3.1.2. Фармакокінетика	20
3.1.3. Дослідження взаємодії	21
3.2. Оцінка терапевтичної ефективності	21
3.2.1. Ціль оцінки при депресії	23
3.2.2. Ефект плацебо та стратегії щодо зниження високого рівня ефекту плацебо	25
3.2.3. Дослідження рецидивів та повторних епізодів	26
3.2.4. Досліджувана популяція та критерії включення	26
3.2.5. Екстраполяції	27
3.3. Кінцеві точки ефективності та аспекти, що слід враховувати при розробці дизайну досліджень	28
3.3.1. Кінцеві точки ефективності	28
3.3.2. Дизайн дослідження	29
3.3.2.1. Короткострокові дослідження	31
3.3.2.2. Довгострокові дослідження	31
3.3.2.3. Антидепресанти швидкої дії (RAAD)	33
3.3.2.4. Психоделіки	34
3.3.3. Статистичні аспекти	37
3.4. Окремі твердження	39

3.4.1. Резистентність до лікування та часткова відповідь	39
3.4.1.1. Дослідження щодо TRD та часткової відповіді	41
3.4.2. Специфічні симптоми при ВДР	43
3.4.2.1. Покращення когнітивних функцій	43
3.4.3. Депресія зі специфікаторами	45
3.5. Особливі групи населення	46
3.5.1. Пацієнти похилого віку	46
3.5.2. Діти та підлітки	48
3.5.3. Статеві відмінності та особливості, що треба враховувати	50
3.6. Оцінка безпеки	51
3.6.1. Специфічні небажані явища, за якими треба спостерігати	52
3.6.1.1. Психіатричні небажані явища	52
3.6.1.2. Негативний вплив на когнітивні функції	52
3.6.1.3. Передозування	53
3.6.1.4. Суїцид	53
3.6.1.5. Метаболічні фактори ризику	53
3.6.1.6. Гематологічні небажані явища	54
3.6.1.7. Ендокринологічні небажані явища та сексуальна дисфункція	54
3.6.1.8. Серцево-судинні небажані явища	54
3.6.1.9. Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)	54
3.6.1.10. Серотоніновий синдром / Нейролептичний зловживання синдром	55
3.6.1.11. Ефект рикошету / синдром відміни / залежність	55
3.6.1.12. Довгострокова безпека	56
3.6.1.13. Пацієнти похилого віку	56
3.6.1.14. Діти та підлітки	57
Додаток А (довідковий). Бібліографія	58

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Великий депресивний розлад (також відомий як депресія) — поширений психічний розлад, що характеризується стійким пригніченим настроєм та/або втратою інтересу чи задоволення від більшості видів діяльності протягом тривалого періоду. Великий депресивний розлад належить до найпоширеніших психічних захворювань.

Це захворювання, що характеризується повторюваними епізодами, що заважають повсякденному життю та нормальному функціонуванню. Воно впливає на думки, емоції та поведінку людини, часто призводячи до соціальної ізоляції та проблем із повсякденним функціонуванням.

Депресія є наслідком складної взаємодії соціальних, психологічних і біологічних факторів, тісно пов'язана з фізичним здоров'ям і залежить від нього. Відомо, що багато з факторів, що впливають на депресію (таких як недостатня фізична активність або зловживання алкоголем), є також факторами ризику серцево-судинних, онкологічних і респіраторних захворювань та діабету. Труднощі, викликані наявністю таких захворювань, можуть також призводити до депресії у людей, які на них страждають.

Депресія може виникнути у будь-якої людини. До розвитку депресії більшою мірою схильні люди, які пережили насильство, важку втрату або інші події, що викликають стрес. Жінки частіше страждають на депресію, ніж чоловіки.

Великий депресивний розлад можна лікувати за допомогою різних методів лікування, включаючи фармакологічні, психотерапевтичні, інтервенційні методи та модифікацію способу життя. Початкове лікування великого депресивного розладу включає лікарські засоби та/або психотерапію. Рекомендоване лікування буде залежати від типу депресії.

Серед багатьох причин неналежного лікування депресії є той факт, що небажані ефекти (антихолінергічні, антигістамінні тощо) звичайних антидепресантів призводять до того, що багато пацієнтів отримують недостатні

دوزи лікарських засобів або передчасно припиняють лікування.

Депресія виявилася набагато складнішим для лікування станом, ніж вважалося раніше, оскільки переважна більшість пацієнтів страждають на рецидивуючу або хронічну депресію.

На сьогодні значні зусилля зосереджені на розумінні проблем розробки нових антидепресантних методів лікування та розробці інформативних клінічних випробувань, необхідних для перевірки ефективності нових відкриттів.

Настанова розроблена на підставі рекомендацій керівництва для проведення клінічних досліджень: ЕМА/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.] [49].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Положення настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2012 року № 523) [2], а також міжнародним документам: керівництву ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 [50], керівництву ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р. [84], директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною [46].

Під час розроблення настанови до положень документа

EMA/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.] [49] внесено окремі зміни та доповнення, зумовлені чинним законодавством та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

- назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4];

- додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», – які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [5]. Зміст цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві EMA/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.] [49];

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;

- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено у розділі «Позначки та скорочення»;

- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено на «державна реєстрація»;

- додатково до посилань на керівництва ICH (*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних лікарських засобів для застосування людиною) та ЕМА (*англ.* European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для проведення клінічних досліджень лікарських засобів для лікування депресії.

Юридична сила настанови відповідає юридичній силі відповідного документа ЕМА, з яким гармонізовано цю настанову. Її треба розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам і власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Положення цієї настанови відображають гармонізований (на рівні ЄС та ICH) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики і зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [52]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії

MEDICINAL PRODUCTS

Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression

Чинна від 13 жовтня 2026 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У настанові розглядаються питання клінічних досліджень лікарських засобів для лікування депресії.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування та з метою експорту.

Настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

- Закон України «Про лікарські засоби», 1996 р. [1].
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026. [2].
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для застосування людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001)] [46].
- EMA/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.] [49].
- EMA/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 (Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021) [50].
- ICH E6 (R3) GCP: EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.] [84].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

БР	- біполярний розлад
ВДР	- великий депресивний розлад
ГАМК	- гамма-аміномасляна кислота
ГТР	- генералізований тривожний розлад
ЕКГ	- електрокардіограма
ЕКТ	- електроконвульсивна терапія
ЗНС	- злоякісний нейролептичний синдром
МД	- механізм дії
МКХ-10	- Міжнародна класифікація хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-й перегляд (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
НЯ	- небажані явища
СІЗЗС	- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (selective serotonin reuptake inhibitors)
СІЗЗСН	- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)
СНМР	- Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських засобів для людини)
С-SSRS	- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Колумбійська шкала оцінки тяжкості суїциду)
DSM-5	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів)
ЕМА	- European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
EPS	- Extrapyramidal symptoms (екстрапірамідні симптоми)
НАМА	- Hamilton Anxiety Scale (шкала тривоги Гамільтона)
HDRS	- Hamilton Depression Rating Scale (шкала оцінки депресії Гамільтона)
ICH	- International Conference on Harmonisation (Міжнародна конференція з гармонізації)
MADRS	- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберг)
MINI	- Mini-International Neuropsychiatric Interview (міні-міжнародне нейропсихіатричне інтерв'ю)

- SCID - Structured Clinical Interview for DSM Disorders (структуроване клінічне інтерв'ю для розладів за DSM)
- SIBAT - Suicide Ideation and Behaviour Assessment Tool (SIBAT) (інструмент оцінки суїцидальних думок та поведінки)
- SmPC - Summary of Product Characteristics (коротка характеристика лікарського засобу)
- TMC - transcranial magnetic stimulation (транскраніальна магнітна стимуляція)
- TRD - Treatment Resistant Depression (резистентна до лікування депресія)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Рецидив (*Relapse*)

Рецидив визначається як повторна поява ознак та/або симптомів депресії в межах поточного епізоду, незалежно від того, чи приймаються лікарські засоби. Зазвичай це свідчить про те, що тривалість лікування була занадто короткою або дозування лікарських засобів було недостатнім.

Повторне виникнення (*Recurrence*)

Повторне виникнення визначається як повторна поява депресивних симптомів після періоду без симптомів або майже без симптомів (ремісія) та без прийому лікарських засобів. Воно розглядається як початок нового епізоду.

Реакція (*Response*)

Клінічно значуще поліпшення у вигляді зменшення симптомів (визначається до початку дослідження).

Респондент (*Responder*)

Пацієнт із клінічно значущим та заздалегідь визначеним покращенням.

Ремісія (*Remission*)

Ремісія визначається як відсутність або наявність лише кількох ознак певного стану.

Ефект рикошету та синдром відміни (*Rebound and Withdrawal*) — це явища, що зумовлені толерантністю/залежністю від лікарського засобу та/або припиненням його застосування. Ефект рикошету визначається як посилення симптомів одразу після припинення лікування, тоді як синдром відміни — це розвиток симптомів, відмінних від початкових.

Специфікатор (*Specifier*)

Доповнення до діагнозу, яке додатково уточнює перебіг, тяжкість або особливі риси розладу пацієнта. До пацієнта може застосовуватися більше ніж один специфікатор.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

1. ВСТУП

Цю настанову треба розглядати як загальне керівництво щодо розробки лікарських засобів для невідкладного та підтримувального лікування великого депресивного розладу (ВДР). Основна увага приділяється епізодам великої депресії, які виникають в контексті ВДР. Біполярні та пов'язані з ними розлади відокремлені від депресивних розладів у DSM-5, а також розглядаються можливі екстраполяції відповідно до керівного документа щодо біполярних розладів.

Дві третини пацієнтів із ВДР не досягають ремісії після початкового адекватного курсу лікування антидепресантами.

Незважаючи на велику кількість затверджених антидепресантів, існує потреба в нових лікарських засобах з кращою ефективністю (наприклад, більш швидким початком дії, вищими показниками відповіді та ремісії) та поліпшеним профілем безпеки.

Основні вимоги до розробки лікарських засобів для лікування ВДР переглянуті та підтверджені на основі досвіду нещодавніх клінічних досліджень. Типовим дизайном дослідження для підтвердження ефективності та безпеки антидепресантів залишається рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для порівняння змін у первинній кінцевій точці. Результати повинні бути достовірними та клінічно значущими. Це вимагає врахування показників відповіді/ремісії для адекватної оцінки клінічної значущості, на додаток до статистично значущих результатів. Потрібно показати, що первинна реакція на лікування зберігається принаймні в одному дослідженні, проведеному з дотриманням адекватного дизайну. Поява нових антидепресантів зі швидким початком дії та нещодавні клінічні розробки психоделіків вимагають окремих стратегій дизайну. Переглянуто вимоги до клінічних випробувань у пацієнтів з ВДР, які мають часткову відповідь на

лікування або не відповідають на лікування (тобто резистентною до лікування депресією).

Майже 70 % пацієнтів з ВДР відчувають залишкові симптоми при застосуванні стандартного лікування препаратами першої лінії. Характерними є: тривога, порушення когнітивних функцій, в тому та порушення сну. Окреме твердження щодо певних сфер або груп симптомів у межах ВДР (наприклад, когнітивні порушення як окреме твердження або додаткове твердження на додаток до лікування ВДР) потребуватиме обґрунтованого терапевтичного підтвердження. Потрібно провести спеціальні дослідження.

Настанова безпосередньо розглядає:

- деякі аспекти дизайну клінічних випробувань з участю пацієнтів, які важко піддаються лікуванню (частково реагують або не реагують на лікування), включаючи визначення та ідентифікацію цих пацієнтів, роль стратегії посилення та комбінування;
- вимоги до клінічних досліджень нової швидкодіючої терапії;
- питання, які треба враховувати при розробці психоделічних препаратів (психоделіків);
- вимоги до клінічних досліджень, спрямованих на окремі підтипи депресії;
- вимоги до клінічних випробувань з участю дітей та підлітків та можливе екстраполювання даних, отриманих з участю дорослих;
- статеві відмінності та особливості, які треба враховувати при ВДР.

Необхідність моніторингу вираженості суїцидальних намірів та поведінки, а також їх змін (покращення або погіршення) при лікуванні антидепресантами за допомогою валідованих інструментів (див. також розділ 3.6.1.3.).

Великий депресивний розлад

ВДР є одним з найбільш поширених та інвалідизуючих психічних розладів та четвертою за поширеністю причиною глобального тягара хвороб. За оцінками, 3,8 % населення світу страждає на ВДР, у тому числі 5,0 % дорослого населення

(4 % серед чоловіків і 6 % серед жінок) та 5,7 % осіб старше 60 років. Приблизно 280 мільйонів людей у світі страждають на депресію. Депресія приблизно на 50 % частіше зустрічається серед жінок, ніж серед чоловіків. У всьому світі понад 10 % вагітних жінок і жінок, які нещодавно народили дитину, страждають на депресію. ВДР не є безпечним розладом. Щороку понад 700 000 людей помирають від самогубства (веб-сторінки Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2023 р.), а ВДР є одним з основних факторів, що спонукає до здійснення самогубства. Депресія часто супроводжується супутніми психічними розладами. У дітей дошкільного віку ВДР зустрічається дуже рідко (показник поширеності становить 0,5 %), у підлітків поширеність становить приблизно 8 %. Метааналітичні дослідження свідчать, що поширеність ВДР серед підлітків вища, ніж серед загальної кількості населення світу, але недостатність епідеміологічних досліджень ВДР серед молоді в різних регіонах вимагає подальшого вивчення. Ознаки та симптоми ВДР схожі до таких серед дорослого населення, проте диференційна діагностика у цій групі популяції є складною, особливо у випадках дистимічного розладу (дистимії) або біполярного розладу. Необхідні дослідження ефективності та безпеки антидепресантів у дітей та підлітків (розділ 3.5.2).

Депресивні розлади класифікуються за різними системами класифікації, наприклад, на даний час за Керівництвом з діагностики і статистики психічних розладів (DSM-5) та Міжнародною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-тий перегляд (МКХ-10). Обидва класифікатора побудовані головним чином на основі ступеня тяжкості, особливостей поточного епізоду, формах прояву захворювання з часом, а також на тривалості та рецидивах.

Для діагностики ВДР обов'язковою є наявність пригніченого настрою або втрати інтересу і задоволення від діяльності, що супроводжується щонайменше двома (МКБ-10) або п'ятьма (DSM-5) симптомами депресії. Ці основні симптоми можуть відрізнятися у різних пацієнтів, проте зазвичай вони спостерігаються упродовж більшої частини дня, майже щодня протягом принаймні двох тижнів і

супроводжуються відповідним психологічним розладом та значним погіршенням соціальної, професійної або інших важливих сфер життєдіяльності.

У DSM-5 змінилося визначення ВДР, що дозволяє відрізнити його від інших розладів, наприклад, біполярного та тривожного розладу. Незважаючи на загальні риси ВДР (уніполярного) з біполярним розладом (БР), існують відмінності у тривалості, часі виникнення, симптоматиці, сімейному анамнезі та генетиці (розділ 3.2.5.).

Незважаючи на безліч доступних на даний час варіантів лікування ВДР, до 50 % пацієнтів не реагують належним чином на перший призначений антидепресант, а до двох третин пацієнтів не досягають ремісії, навіть при високій прихильності до лікування і достатньому терміні прийому лікарського засобу в належному дозуванні.

У клінічній практиці розроблено алгоритми лікування, що включають повторну оцінку початкового діагнозу, а у разі відсутності можливості виправлення причини, оптимізацію початкової схеми лікування або перехід на інші АД чи застосування стратегії посилення лікування (наприклад, комбінована терапія, літій та інші стабілізатори настрою, атипкові антипсихотики тощо) або монотерапію антипсихотиками другого покоління, що розглядаються як психофармакологічні засоби. Однак підходи до лікування не стандартизовані. Затвердження лікування резистентної до лікування депресії (TRD) у вигляді додаткової терапії до традиційних селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СИЗСН) після щонайменше двох невдалих спроб лікування призвело до того, що ад'ювантна (допоміжна) терапія вважається ефективним підходом до лікування TRD (розділ 3.4.1.).

Незважаючи на наявність численних лікарських засобів з доведеною ефективністю та безпекою, існує значна потреба в нових антидепресантах. Нещодавні дослідження стимулювали нові фундаментальні дослідження в області розвитку антидепресантів та дозволили виявити нові нейронні сигнальні ланцюги, що беруть участь у реакції на антидепресанти, а також нові механізми

їх дії (розділ 3.4.3.). Для досягнення терапевтичного ефекту традиційні антидепресанти зазвичай потребують від 4 до 6 тижнів. Антидепресанти швидкої дії (RAADs) мають різні фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики і можуть потребувати інших досліджень (розділ 3.3.2.3.). Психоделіки наразі визнаються у психіатрії як потенційні засоби лікування різних розладів, включаючи ВДР. Психологічна підтримка/психотерапія у поєднанні з використанням психоделіків стикається з рядом проблем, пов'язаних переважно зі стандартизацією, підготовкою фахівців (навчанням), моніторингом та безпекою, які треба враховувати при розробці конкретних досліджень (розділ 3.3.2.4.).

Доведено, що у багатьох пацієнтів, які не отримують адекватного лікування, спостерігається тенденція до збільшення частоти епізодів ВДР, що супроводжується збільшенням їхньої тяжкості. Тому фармацевтичним компаніям рекомендується сприяти розробці нових антидепресантів і зосереджуватися не лише на лікуванні гострих симптомів та підтримці ефекту під час поточного епізоду, а й на дослідженні потенціалу своїх препаратів у запобіганні нових епізодів, що називається профілактикою рецидивів. Однак запобігання новому епізоду (профілактика рецидивів) не є обов'язковою частиною реєстраційного пакету для лікування епізодів ВДР, а розглядається як додаткова вимога (розділ 3.2.3.).

2. Сфера дії

Ця настанова зосереджена на антидепресантах, розроблених спеціально для лікування ВДР. У настанові враховано нещодавній досвід проведення процедур затвердження, розподілу PRIME (з англ. priority medicines – пріоритетні лікарські засоби) та наукових рекомендацій Комітету з лікарських засобів для людини (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), а також нові результати фундаментальної науки та клінічних рекомендацій, що відображають сучасну медичну практику. Розглядаються

конкретні методологічні питання, а також питання ефективності та безпеки щодо окремих груп населення, зокрема дітей та підлітків, молодих людей та людей похилого віку.

Після публікації DSM-5 врахування багатовимірних аспектів вплинуло на визначення розладів настрою, наведених у цій настанові. З переходом від DSM-IV до DSM-5 біполярні та пов'язані з ними розлади були відокремлені від депресивних розладів, а біполярний розлад II типу (BD II) більше не вважається легшою формою біполярного розладу I типу (BD I). Оскільки існує окреме керівництво з біполярного розладу, біполярна депресія не входить до сфери застосування цієї настанови (розділ 3.2.5).

Симптоми великих депресивних епізодів, що виникають при коморбідності з іншими психічними розладами або соматичними захворюваннями, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, цереброваскулярні розлади, рак і хронічні больові синдроми, не розглядаються в цій настанові.

У багатьох клінічних рекомендаціях (настановах) електроконвульсивна (електросудомна) терапія (ЕКТ) або повторна транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) розглядаються як варіанти лікування для пацієнтів, які страждають на тяжкий TRD. Однак немедикаментозні підходи та нефармакологічні втручання не входять до сфери застосування цієї настанови.

3. Особливі аспекти, які стосуються розробки лікарських засобів для лікування депресії

3.1. Клінічні фармакологічні дослідження

3.1.1. Фармакодинаміка

ВДР – це психічний синдром, який пов'язаний із незначними клітинними та молекулярними змінами у складній нейронній мережі. Тваринні моделі

можуть використовуватися для скринінгу антидепресантів, однак безпосереднє перенесення результатів на організм людини не є можливим.

Також не існує специфічної моделі ВДР у людей, оскільки взаємозв'язок між структурними та функціональними даними, а також геномними, протеомними та метаболомними змінами при ВДР до кінця не з'ясований. Проте дослідження когнітивних функцій, часу реакції та сну можуть бути корисними для визначення профілю безпеки антидепресантів і їх потрібно враховувати з урахуванням фармакологічного профілю/механізму дії та профілю переносимості запропонованого препарату, що постійно уточнюється. Крім того, оцінка профілю безпеки повинна включати дослідження, що надають дані щодо ймовірності виникнення небажаних явищ, які треба контролювати, як описано в розділі 3.6.

Передбачається, що відповідні доклінічні дослідження (наприклад, дослідження *in vitro* та дослідження зв'язування з рецепторами) мають підтвердити механізм дії, потенційну ефективну дозу та, в разі потреби, позитивні ефекти у конкретних сферах, а також прогнозувати ефект у людей на основі загальновизнаних теоретичних підходів.

3.1.2. Фармакокінетика

Потрібно провести дослідження для визначення фармакокінетичних параметрів нового лікарського засобу (див. відповідні керівництва щодо фармакокінетичних досліджень за участю людей, включаючи особливі групи населення, взаємодії лікарських засобів тощо), і, за можливості, цю інформацію треба використовувати для вивчення взаємозв'язку між дозою, експозицією та реакцією (включаючи ефективність та безпеку). Популяційний фармакокінетичний аналіз може використовуватися для вивчення відповідних змінних, наприклад маси тіла, віку, статі, визначеної при народженні, гендерної ідентичності, порівняння здорової та хворої популяції, супутніх лікарських засобів, включаючи ті, що мають відношення до цільових підгруп пацієнтів

тощо, які можуть впливати на фармакокінетику лікарського засобу. Вибір дози для клінічної програми повинен бути належним чином обґрунтований.

3.1.3. Дослідження взаємодії

Загалом, для вивчення можливих фармакокінетичних взаємодій з іншими лікарськими засобами та їжею слід керуватися рекомендаціями щодо взаємодії лікарських засобів. Треба дослідити взаємодію з алкоголем та іншими відповідними речовинами, що впливають на центральну нервову систему, яка може включати як фармакокінетичні, так і фармакодинамічні взаємодії. У разі потреби проводити фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з печінковою та/або нирковою недостатністю.

3.2. Оцінка терапевтичної ефективності

Відомо, що в науковому співтоваристві обговорюються ряд методологічних питань, пов'язаних з проведенням клінічних випробувань при депресії, зокрема можливі причини посиленого ефекту плацебо та пропозиції щодо вирішення цієї проблеми (розділ 3.2.2.).

Клінічні дослідження мають надавати однозначні докази ефективності антидепресантів, а також ефективної дози або діапазону доз. Зазвичай бажано встановлювати залежність «доза-відповідь» у межах багатоцентрового паралельного дослідження фази II з фіксованими дозами, щоб максимально підвищити впевненість у тому, що дози, які досліджуються у фазі III, є оптимальними. За можливості треба визначити мінімальну ефективну дозу та дозу, при якій досягається найбільша ефективність. Антидепресанти швидкої дії, зокрема психоделіки, можуть не відповідати класичній схемі тривалого прийому, тому треба обґрунтувати доцільність застосування курсового лікування або інтермітуючого (переривчастого) прийому разових доз.

З огляду на неоднорідність результатів лікування, що спостерігаються в дослідженнях щодо ВДР, треба провести щонайменше два ключові короткострокові дослідження. Також потрібно провести дослідження щодо запобігання рецидивів (розділ 3.2.3.).

У випадку ВДР порівняння досліджуваного лікарського засобу з референтними препаратами важко інтерпретувати, оскільки при депресії спостерігається висока та мінлива реакція на плацебо. Приблизно від однієї третини до двох третин випробувань, у яких активний контроль використовувався як третя група, ефект активного контролю не можна було відрізнити від ефекту плацебо. Оскільки показник ефекту у конкретному дослідженні є невизначеним, межу не меншої ефективності визначити неможливо, а дослідження не меншої ефективності за участю двох груп не може бути використане як єдина основа для демонстрації ефективності. Отже, рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування є «золотим стандартом», що дозволяють адекватно оцінити короткострокову ефективність. Для оцінки істинної величини ефекту нового антидепресанта потрібна наявність групи плацебо принаймні в одному з досліджень. Крім того, двогрупове дослідження, що підтверджує перевагу досліджуваного лікарського засобу над активним препаратом порівняння (comparator), вважається прийнятним як одне з двох необхідних ключових короткострокових досліджень для підтвердження антидепресивного ефекту нового досліджуваного лікарського засобу. Однак це не обов'язково дає підстави стверджувати про кращу ефективність порівняно з препаратом порівняння, оскільки за відсутності групи плацебо неможливо визначити, чи може реакція на активний контрольний препарат наближатися до реакції на гіпотетичне плацебо.

Результати потрібно обговорювати з погляду клінічної релевантності та статистичної значущості, а також треба продемонструвати, що ефект є стійким і не залежить від використовуваного аналізу. Якщо ефект оцінюється кількісно, як зміна показників від початкового рівня до кінця лікування за допомогою валідованого інструменту вимірювання, треба також надати показники відповіді

та ремісії. Зазвичай для визначення індивідуальної відповіді на лікування використовується показник покращення на 50 % або більше за загальноприйнятою шкалою оцінки депресії (розділ 3.3.2.1.). Адекватно зважений мета-аналіз ефективності за результатами всіх клінічних досліджень може підвищити точність заздалегідь визначених оцінок клінічної ефективності, заснованих на даних про пацієнтів, які досягли відповіді на лікування.

3.2.1. Ціль оцінки при депресії

Треба чітко визначити наукове(і) питання, що становить(лять) інтерес, а саме те, що досліджується у рамках клінічного дослідження, і, відповідно, ціль(і) оцінки (з англ. *estimand* – оцінювана величина). Планування, дизайн, проведення, аналіз та інтерпретація дослідження мають бути узгоджені з оцінкою. Слід керуватися Додатками ICH E9 (R1) щодо оцінюваних величин та аналізу чутливості в клінічних випробуваннях (ЕМА/CHMP/ICH/436221/2017) [51].

Значущість та (очікувана) частота інтеркурентних подій можуть відрізнятися залежно від різних терапевтичних умов і, відповідно, впливати на визначення релевантної (первинної) оцінюваної величини. Залежно від виду лікування, такого як монотерапія, додаткове лікування або застосування антидепресантів швидкої дії, а також залежно від терапевтичної мети: лікування гострих симптомів у поточному (індексному) епізоді, довгострокова ефективність (рецидив / профілактика рецидиву) (див. також розділ 3.2.3.), можуть бути виправдані різні оцінювані величини. Усі оцінювані величини мають бути чітко узгоджені з науковим питанням, що цікавить.

З огляду на значну кількість альтернативних методів лікування, можливих при лікуванні ВДР, до актуальних інтеркурентних подій, які доцільно враховувати, належать, зокрема припинення лікування та зміни у медикаментозній терапії, такі як застосування альтернативних антидепресантів або інших лікарських засобів, а також зміни у базовій терапії (наприклад, психотерапія, прийом анксиолітиків (транквілізаторів), снодійних препаратів)

та/або дозуванні. Крім того, залежно від обраної популяції, смерть внаслідок самогубства може потребувати врахування при визначенні оцінюваної величини.

Незалежно від обставин та за відсутності належним чином обґрунтованої альтернативної стратегії, «припинення лікування» повинно розглядатися у межах стратегії лікувальної політики, спрямованої на збереження ефекту лікування незалежно від припинення лікування. Аналогічно, стратегія лікувальної політики має відношення до змін у базовій терапії, що рівнозначно розгляду їх як частини схеми лікування, що нас цікавить.

Питання щодо врахування застосування альтернативних антидепресантів, які не входять до складу розглянутої схеми лікування (тобто препаратів, які не можна було застосовувати одночасно з досліджуваним лікарським засобом), є складним, і дискусії щодо найбільш доцільної оцінюваної величини тривають. Стратегія лікувальної політики може бути доречною, але гіпотетична стратегія, в якій передбачається, що альтернативні ліки не були варіантом, могла б бути більш релевантною. Проте недоліком цієї гіпотетичної стратегії є те, що оцінюється теоретичний лікувальний ефект, який не існує в реальності, оскільки у реальному житті доступні альтернативні методи лікування. Крім того, застосування альтернативних лікарських засобів зазвичай відбувається після того, як пацієнти припиняють лікування за розглянутою схемою, і для врахування цих інтеркурентних подій треба використовувати відповідні методи із застосуванням різних стратегій. Як інший варіант, розглядаючи застосування альтернативних лікарських засобів як невдачу лікування, можна включити їх в кінцеву точку з використанням комбінованої стратегії (наприклад, у дихотомічне визначення респондентів). Однак, якщо ця стратегія реалізується за допомогою дихотомізації, втрата інформації вказуватиме на те, що дану оцінювану величину треба скоріше розглядати як вторинну оцінювану величину, принаймні для короткострокових випробувань. Крім того, лікувальний ефект, розрахований за умови, що всі пацієнти дотримувалися схеми лікування (тобто гіпотетична стратегія, що враховує обидві інтеркурентних події — «припинення лікування» та «зміни у прийомі лікарських засобів, що не передбачені схемою лікування»),

може становити інтерес лише як вторинна оцінювана величина. Її можна включити лише з метою порівняння оцінюваних величин ефекту з результатами попередніх випробувань.

Для бінарних кінцевих точок або кінцевих точок, що визначаються за часом (time-to-event) до настання події, такої як рецидив, замість або на додаток до стратегій, розглянутих вище, може бути доцільним застосувати комбіновану стратегію для визначення (первинної) оцінюваної величини, наприклад, інтеркурентні випадки, такі як припинення лікування або застосування альтернативних лікарських засобів, можна об'єднати в комбіновану змінну разом із рецидивом. У будь-якому разі інтеркурентні події, що включені до визначення комбінованої кінцевої точки, мають бути клінічно значущими самі по собі.

Загалом, вибір оцінюваної величини та відповідних методів оцінки (розділ 3.3.3) як і раніше залишаються предметом дискусій та досліджень. Заявникам рекомендується обговорювати оцінювальну величину, відповідний дизайн дослідження та метод оцінки (аналітичний підхід) у межах наукових рекомендацій CHMP або під час надання допомоги в розробці протоколу.

3.2.2. Ефект плацебо та стратегії щодо зниження високого рівня ефекту плацебо

У клінічних дослідженнях, поданих на затвердження щодо лікування ВДР, спостерігався високий ефект плацебо. Вважається, що на високий ефект плацебо впливають кілька факторів, і заявники можуть врахувати ці фактори під час процесу скринінгу, відбору популяції та проведення дослідження. Належна підготовка дослідників може допомогти зменшити високий ефект плацебо, спричинений завищеною оцінкою стану пацієнтів на початку дослідження.

Стратегії покращення з «плацебо-run-in» (періоду попереднього введення плацебо) є прийнятними лише у фазі II, але не для досліджень фази III, оскільки це може вплинути на зовнішню валідність досліджень (розділ 3.3.2.).

3.2.3. Дослідження рецидивів та повторних епізодів

Депресивні симптоми спостерігаються у неоднорідній групі пацієнтів, і природний перебіг ВДР характеризується значною варіабельністю. У літературі розрізняють лікування в гострій фазі, фазі продовження та, в разі потреби, фазі підтримувальної терапії. Рецидив, який визначається як повторна поява депресивних ознак та/або симптомів у межах поточного епізоду, треба відрізнити від повторного епізоду після ремісії. Останнє відбувається в контексті нового депресивного епізоду (див. «Познаки та скорочення»).

Для отримання дозволу на державну реєстрацію треба продемонструвати, що короткостроковий ефект може зберігатися протягом поточного (індексного) епізоду в межах так званих досліджень з профілактики рецидивів (розділ 3.3.2.).

Запобігання наступному(им) епізоду(ам), тобто профілактика рецидивів, також є важливою метою лікування. Рекомендується оцінювати це в спеціальних дослідженнях (розділ 1.). Наукові рекомендації СНМР застосовні, якщо є потреба у профілактиці рецидивів.

У повсякденній клінічній практиці тривалість лікування конкретного пацієнта залежить від частоти рецидивів у нього. Пацієнтів, у яких в анамнезі відзначається підвищена частота депресивних епізодів, треба включити в дослідження з профілактики рецидивів, а при плануванні тривалості та статистичної потужності дослідження потрібно враховувати частоту рецидивів за останній час.

3.2.4. Досліджувана популяція та критерії включення

ВДР треба класифікувати відповідно до міжнародно визнаної системи класифікації, бажано DSM-5 або МКХ-10, з використанням діагностичних критеріїв, наведених у цих документах. Протягом усього процесу розробки лікарського засобу потрібно використовувати одну й ту саму систему

класифікації. Використання лише рейтингової шкали є недостатнім і не є еквівалентом діагнозу.

Також треба задокументувати додаткові описові характеристики, такі як тяжкість епізоду, а також детальний анамнез, наприклад тривалість депресії та індексного епізоду, кількість епізодів за певний проміжок часу, результати попереднього лікування.

Епізоди ВДР можна класифікувати як легкі, помірні та тяжкі. До клінічних випробувань зазвичай включають пацієнтів з помірною або тяжкою формою захворювання, оскільки у пацієнтів з легкою формою підтвердити ефект досить складно. Доведення прийняттого співвідношення «користь/ризик» у пацієнтів із помірною формою захворювання вважатиметься достатнім для того, щоб пакет реєстраційних документів отримав загальне показання «Лікування епізодів великого депресивного розладу» у контексті ВДР. Однак до програми клінічних досліджень треба включити достатню кількість пацієнтів із тяжкою депресією, що дозволить оцінити потенційну модифікацію ефекту.

Крім того, як критерії включення можуть використовуватися порогові значення, визначені на основі відповідної шкали. У дослідженнях, основною метою яких є загальне підтвердження ефективності лікарського засобу, тобто у дослідженнях фази II з визначення дози, треба розглянути можливість залучення більш однорідної популяції, більш чутливої до виявлення такого ефекту.

Хоча деякі з попередніх досліджень можуть бути проведені за участю госпіталізованих пацієнтів, більша частина даних повинна складатися з амбулаторних пацієнтів для кращого узагальнення результатів дослідження, за винятком випадків, коли міркування безпеки пацієнтів унеможливають проведення випробувань за участю амбулаторних пацієнтів.

3.2.5. Екстраполяції

Пацієнтам, включеним у клінічні дослідження, буде поставлено діагноз ВДР на основі загальноприйнятих діагностичних критеріїв, DSM-5 або МКХ-10. Однак депресивні симптоми також спостерігаються при інших психічних

розладах або інших типах депресії. Якщо планується зробити такі конкретні твердження, треба провести спеціальні дослідження.

Як уже згадувалося у вступі, епізод великої депресії може також виникати в рамках біполярних та пов'язаних з ними розладів. Екстраполяція короткострокової та підтримувальної ефективності у дорослих з уніполярної депресії на біполярну депресію повинна розглядатися в кожному конкретному випадку. Деякі конкретні питання, такі як тривалість епізодів, частотафазових переходів, вибір популяції та дані щодо безпеки, розглядаються в клінічних настановах щодо біполярного розладу.

Щодо досліджень, необхідних для педіатричних пацієнтів, та можливих екстраполяцій, див. розділ 3.5.2.

3.3. Кінцеві точки ефективності та аспекти, що слід враховувати при розробці дизайну досліджень

3.3.1. Кінцеві точки ефективності

Вибір рейтингових шкал має бути обґрунтований з огляду на критерії якості тестів (надійність, валідність), а чутливість до змін має бути відома.

До прийнятних шкал для визначення поліпшення симптомів належать Шкала оцінки депресії Гамільтона (HDRS), бажано 17-пунктна, та Шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS), однак інші валідовані шкали також можуть бути прийнятними. Очікується, що для швидкодіючих антидепресантів будуть розроблені та валідовані спеціальні шкали, відмінні від найбільш широко використовуваної MADRS, щоб можна було повною мірою відобразити швидке настання ефекту.

У протоколі має бути вказано, яка шкала використовується як основний інструмент оцінки.

Крім того, зміни в інших аспектах розладу, зокрема зміни в загальній оцінці (наприклад, за шкалою клінічної загальної оцінки) або соціальному

функціонуванні, можуть використовуватися як ключова вторинна кінцева точка, якщо інструменти оцінки валідовані для ВДР.

Дослідники та оцінювачі (raters) мають пройти належну підготовку з питань оцінки пацієнтів. Показники узгодженості оцінок (inter-rater reliability) (наприклад, з використанням статистичного коефіцієнта каппа) мають бути задокументовані для групи оцінювачів, чисельність якої є достатньою для проведення таких аналізів. В окремих випадках можна залучати незалежних та засліплених центральних оцінювачів за умови, що результати їх оцінки були валідовані (розділ 3.4.2.4.).

Оскільки думка пацієнтів щодо відносної значущості симптомів їхнього захворювання має важливе значення, можна також використовувати шкали самооцінки симптомів. Розробка та валідація нових показників результатів, що оцінюються пацієнтами (PRO), заохочується. Якщо PRO планується розглядати як первинні або ключові вторинні кінцеві точки Керівництвом рекомендується скористатися науковими консультаціями СНМР.

Незважаючи на нещодавні досягнення у цій сфері, конкретні біомаркери ВДР ще не встановлені. Вважається надзвичайно важливим зібрати достатню кількість даних, перш ніж будь-який біомаркер можна буде використовувати для прогностичних або предиктивних цілей або він стане достатньо чутливим до змін у перебігу стану/розладу.

Заявникам Керівництвом рекомендується звернутися за науковою консультацією/кваліфікаційною процедурою до СНМР для визначення адекватності запропонованого біомаркера.

3.3.2. Дизайн дослідження

Для адекватної оцінки короткострокової ефективності при ВДР потрібно провести два рандомізованих подвійно сліпих контрольованих дослідження. Принаймні одне з цих випробувань має бути плацебо-контрольованим (розділ

3.2.). Порівняння з плацебо також має важливе значення для розрізнення проявів захворювання та небажаних реакцій лікарського засобу.

Треба вжити запобіжних заходів для мінімізації впливу застосування плацебо на можливе погіршення стану пацієнтів, наприклад, шляхом обмеження тривалості дослідження.

Збереження ефекту (профілактика рецидивів) має бути продемонстровано у ході довгострокового дослідження (розділ 3.2.).

При плануванні клінічних досліджень потрібно враховувати наступні загальні аспекти їхнього дизайну:

- Оцінка ефективності «сліпого методу» має проводитися під час останнього візиту в усіх дослідженнях, а методи оцінки впливу функціонального розсліплення мають бути заздалегідь визначені у протоколі дослідження. Результати ефективності «сліпого методу» треба подавати з використанням відповідних статистичних методів, що враховують вірогідність випадкових вгаданих відповідей.

- Використання періоду попереднього введення плацебо (сліпе або подвійно сліпе дослідження) та потенційний подальший відбір пацієнтів у підтверджувальні дослідження фази 3 вважаються проблематичними з погляду можливості узагальнення результатів на популяцію, яка отримує лікування в клінічній практиці, оскільки пацієнти, включені у дослідження, можуть не відповідати цільовій популяції (наприклад, пацієнти, які не реагують на введення плацебо). Щодо реакції на плацебо див. розділ 3.2.2.

Якщо неможливо уникнути постійного прийому анксиолітиків або снодійних препаратів, треба заздалегідь визначити відповідний аналіз підгруп для оцінки стабільності ефекту лікування в кожній відповідній підгрупі. Потрібно розглянути можливість стратифікації за критерієм застосування анксиолітиків або снодійних препаратів у поєднанні з досліджуваним лікуванням, зокрема, якщо ця підгрупа вважається особливо значущою.

У якості допоміжного лікування може застосовуватися стандартизована психотерапія / психологічна підтримка (психоосвіта, мотиваційна підтримка або

консультування), специфічна для даного дослідження; хоча вона може покращити ефективність лікування в обох групах, її застосування має бути заздалегідь визначено в протоколі. Це треба детально задокументувати та проаналізувати з погляду її впливу на ефективність лікування.

У будь-якому дослідженні треба ретельно оцінювати потенційні ефекти пов'язані з місцем проведення дослідження.

3.3.2.1. Короткострокові дослідження

Залежно від механізму дії, основні дослідження мають бути достатньо тривалими, щоб продемонструвати лікувальний ефект.

Тривалість таких випробувань зазвичай становить близько 6 тижнів (для чіткого розмежування ефекту активного лікування та плацебо необхідно щонайменше 4 тижні, а в деяких програмах 8 тижнів дослідження).

Покращення стану слід документувати як різницю між початковою оцінкою (на вихідному рівні) та оцінкою після лікування щодо ознак та/або симптомів, а також виражати у вигляді частки пацієнтів із терапевтичною відповіддю (респондерів) або пацієнтів у стані ремісії (ремітерів). При великому депресивному розладі (ВДР) покращення стану пацієнта на 50% за стандартною шкалою оцінювання визнається клінічно значущою відповіддю на лікування. Можуть використовуватися й інші визначення респондера, наприклад, інші ступені відповіді або частка пацієнтів із повною ремісією. Критерії відповіді на лікування та ремісії мають бути заздалегідь визначені та обґрунтовані в протоколі дослідження.

3.3.2.2. Довгострокові дослідження

З огляду на характер цього розладу необхідні більш триваліші дослідження для підтвердження того, що гострий ефект зберігається впродовж епізоду (профілактика рецидивів). Для цього найкращим варіантом є рандомізоване

дослідження з рандомізованим припиненням терапії (randomised withdrawal study). У межах такого дослідження пацієнти, які стабільно реагують на лікування досліджуваним лікарським засобом, (повторно) рандомізуються для дослідження лікарського засобу або плацебо. У першому періоді досліджуваний лікарський засіб зазвичай призначають у відкритому, безконтрольному режимі. Тривалість кожної фази лікування у публікаціях значно варіюється. Вона залежить, серед іншого, від типу включених пацієнтів та часу включення. Наразі оптимальна тривалість невідома, але тривалість, наприклад, від 6 до 12 тижнів для першого періоду видається прийнятною, тоді як період після (повторної) рандомізації зазвичай триває 6 місяців. Тривалість у 6 місяців не є строго необхідною, якщо обрано підхід, орієнтований на час до настання події. Для такого дослідження протокол має містити конкретні заходи щодо запобігання ускладненням захворювання (особливо ризику самогубства), такі як ретельний моніторинг та можливість застосування лікарських засобів для надання екстренної допомоги або переведення пацієнтів, стан яких погіршується, на відповідне лікування. Особливу увагу треба приділяти розрізненню рецидиву від симптомів відміни, що виникають при припиненні або поступовому зниженні дози лікарського засобу в межах такого дослідження.

Не рекомендується проводити довгострокове плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами (наприклад, як розширення короткострокового дослідження ефективності), оскільки існує ризик, що через високий рівень виключення (dropout) учасників результати не можна буде інтерпретувати з точки зору збереження ефекту. Однак у окремих випадках (наприклад, особливий механізм дії, популяції з дуже низьким рівнем рецидивів тощо) це може бути альтернативним підходом до отримання даних щодо довгострокової ефективності та безпеки, але має бути обґрунтовано заявником.

У рандомізованих дослідженнях припинення терапії (randomised withdrawal trials) ефективність зазвичай виражається як частка пацієнтів, у яких спостерігається погіршення стану (рецидив), та/або час до настання цієї події. Обидва критерії ефективності є важливими і мають бути зазначені. Вибір одного

з них як первинного критерію, а також його клінічна значущість залежатимуть від цільової популяції, яка відбирається на основі заздалегідь визначених критеріїв, і повинні бути обґрунтовані.

У протоколі має бути визначено поняття «погіршення» або «рецидив». Зазвичай для цього використовують клінічно значуще посилення симптомів, оцінене за допомогою валідованої шкали. У довгострокових дослідженнях підтримувальної терапії вплив інтеркурентних подій може бути більшим порівняно з короткостроковими дослідженнями. Крім того, для рандомізованих випробувань припинення терапії необхідні додаткові міркування щодо цільової популяції. Зазвичай до дослідження залучають пацієнтів, які реагують на короткострокове активне лікування (заздалегідь визначені критерії відповіді), і це обмеження популяції має бути відображене у визначенні оцінюваної величини для частини дослідження, присвяченої припиненню терапії.

3.3.2.3. Антидепресанти швидкої дії (RAAD)

Для антидепресантів із швидким початком дії треба оцінити як швидкість досягнення ефекту, так і його стійкість, з урахуванням природного перебігу депресивного епізоду. Принаймні одне з основних клінічних випробувань має бути рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим із паралельними групами, як і у випадку із традиційними антидепресантами. Залежно від механізму дії може бути доцільним використовувати більш ранню кінцеву точку оцінки ефективності, однак треба чітко заздалегідь визначити початок дії лікарського засобу та виміряти його за допомогою валідованої шкали. Рекомендується звернутися за науковою консультацією до СНМР, якщо у показаннях вказується на швидке настання ефекту, з метою досягнення згоди щодо найбільш відповідних часових точок вимірювання та тривалості дослідження для підтвердження ефективності та безпеки. Антидепресанти швидкої дії можуть досліджуватися як монотерапія та/або додаткове лікування.

Передбачаються такі варіанти лікування:

- а) монотерапія, при якій антидепресант швидкої дії призначається окремо пацієнтам, які розпочинають терапію або замінюють традиційний антидепресант;
- б) початок лікування RAAD з подальшим підтримуючим лікуванням традиційним антидепресантом у послідовному режимі;
- в) продовження прийому традиційного антидепресанту та початок лікування RAAD з подальшим прийомом підтримуючої дози RAAD як додаткового лікування.

Кожен варіант вимагає свого дизайну дослідження. У будь-якому випадку потрібно охарактеризувати тривалість ефекту після початкової відповіді на лікування залежно від обраного варіанту лікування, зазначеного вище.

3.3.2.4. Психodelіки

До психodelіків відносяться різноманітні психоактивні сполуки різних хімічних класів, такі як класичні галюциногени, що діють як агоністи 5-HT_{2A} (наприклад, псилоцибін, ЛСД, ДМТ, мескалін), та «атипові» психodelіки, зокрема дисоціативні анестетики (наприклад, кетамін, ескетамін) та ентактогени (наприклад, МДМА). Психodelіки змінюють сприйняття, настроїв та впливають на численні когнітивні процеси через різні механізми дії; ті з них, що мають значення в контексті терапевтичного застосування, ще належить остаточно визначити. Однак вони також можуть загострювати тривогу та інші небажані психічні явища, включаючи суїцидальні думки та поведінку (розділ 3.6.1.). Ці ефекти, а також серцево-судинні ефекти (особливо для МДМА) вимагають ретельного моніторингу та подальших досліджень.

Наразі проводиться низка досліджень із застосуванням психodelіків у лікуванні депресії. Як і у випадку з усіма іншими антидепресантами, для встановлення позитивного співвідношення «користь/ризик» необхідні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані короткострокові дослідження, а також розширені або довгострокові дослідження для визначення

стійкості ефекту, оптимальної психологічної підтримки та впливу цих методів лікування на одужання та функціонування з плином часу. У зв'язку з потенційними значними змінами сприйняття та поведінки рекомендується розпочинати дослідження за участю груп пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, наприклад пацієнтів із резистентною до лікування депресією (розділ 3.4.1.).

Психоактивні ефекти психоделічних речовин, що наразі досліджуються, створюють низку труднощів під час розробки, проведення та інтерпретації даних клінічних випробувань:

- *плацебо та/або препарат порівняння.* Через очевидні та легко виявні суб'єктивні ефекти, спричинені активною дозою психоделічної речовини, вибір відповідного препарату порівняння при збереженні засліплення може виявитися складним. Вважається, що різні стратегії, такі як низькі дози або активне плацебо, тобто альтернативні речовини з чітким механізмом дії, але з подібним психоактивним ефектом, ускладнюють визначення групи лікування.
- *очікування та розкриття інформації.* Позитивне очікування може призвести до упередження переоцінки, тоді як розчарування в лікуванні (негативне очікування) може призвести до погіршення симптомів або проблем з безпекою (ефект ноцебо). Тут особливо важливо оцінити та повідомити про успішність засліплення за допомогою відповідних методів, попередньо визначених у протоколі дослідження (розділ 3.3.2.), а також вжити заходів щодо очікування. Ефективна стратегія може включати систематичну оцінку обізнаності учасників щодо розподілу їх лікування, щоб забезпечити надійність засліплення. Використання незалежних і сліпих зовнішніх оцінювачів може допомогти пом'якшити наслідки розсліплення та очікування. Проведення випробувань з різними дизайнами, наприклад пропозиція відкритого лікування після подвійної сліпої плацебо-контрольованої фази для пацієнтів у контрольній групі або включення різних доз (низьких, середніх і високих) без плацебо може

допомогти вирішити ці завдання та надати додаткову інформацію для оцінки ефекту ноцебо.

- *дозування*. Як і в будь-якій заявці, обґрунтування адекватної терапевтичної дози є важливим аспектом досьє, що подається на державну реєстрацію. Потрібно охарактеризувати взаємозв'язок «доза-ефект». Зокрема, треба дослідити взаємозв'язок між характеристиками гострого психоделічного досвіду та клінічним поліпшенням, а також необхідність коригування дози. Це включає індивідуальний підбір дози з огляду на міжособистісну варіабельність метаболізму лікарських засобів, вік, стать, індивідуальні особливості, а також позафармакологічні чинники (так звані «установка та оточення (set) and (setting)»).
- *збереження ефекту*. Потрібно продемонструвати тривалість дії. Крім того, якщо в схемі дозування передбачено повторне введення лікарського засобу, треба продемонструвати ефективність повторного лікування. Досвід та наявна інформація щодо тривалості дії та довгострокових ефектів — як бажаних, так і небажаних — психоделіків, а також щодо ефективності повторного лікування є дуже обмеженими.
- *безпека*. Здатність змінювати сприйняття реальності може мати невідомі наслідки для пацієнтів із депресією. Тому психоделіки потрібно застосовувати в контрольованих умовах. Хоча класичні серотонінергічні психоделіки, як відомо, не мають властивості викликати залежність, це не можна виключати для всіх лікарських засобів, залежно від механізму дії. Також повідомлялося про випадки головного болю, підвищеного артеріального тиску та тахікардії, пов'язаних із застосуванням психоделіків. Потрібно враховувати профіль безпеки психоделіка, щоб забезпечити вжиття відповідних заходів щодо зниження ризиків. Потрібно охарактеризувати взаємодію з іншими лікарськими засобами у разі регулярного одночасного застосування. Крім того, психоделіки з тривалим періодом напіввиведення можуть вимагати тривалого спостереження, що може бути обтяжливим для пацієнтів, лікарів та систем охорони здоров'я.

Точний час для тривалого спостереження залежить від механізму дії певного психоделіка і може становити до одного року.

- *психологічна підтримка / психотерапія*. Застосування психоделіків у вигляді монотерапії може виявитися недоцільним або нездійсненним. Застосування психоделіків зазвичай відбувається в межах недирижованої психологічної підтримки. У ході випробувань треба продемонструвати, що ефект психоделічної терапії не зумовлений виключно психологічним втручанням. Потрібно чітко визначити схему проведення (протокол), а також підготовчі сесії та сесії інтеграції після прийому дози, а також з'ясувати, чи потребує це адаптації до конкретного виду психоделіка. Тип, тривалість та частота психологічного втручання й підготовки мають бути максимально стандартизовані, незважаючи на етнічні та культурні відмінності. Потрібно розглянути питання екстраполяції результатів клінічних випробувань на клінічну практику або план проведення спеціального навчання для терапевтів.

З огляду на різноманітність сполук та механізмів дії психоделіків, а також можливі проблеми безпеки та необхідність індивідуального підходу до кожного конкретного випадку, заявникам рекомендується звернутися за науковою консультацією до СНМР до початку реалізації програми клінічних досліджень.

3.3.3. Статистичні аспекти

Загалом треба докласти зусиль для збору всіх необхідних даних щодо первинних та інших важливих оцінюваних величин (наприклад, даних про подальше спостереження незалежно від інтеркурентних подій), щоб мінімізувати необхідність покладатися на неперевірені припущення під час аналізу та інтерпретації результатів дослідження.

Попри те, обробка відсутніх даних викликає особливе занепокоєння, оскільки, виходячи з результатів попередніх досліджень, треба очікувати значної кількості пропущених даних (які часто різняться між групами лікування). Крім

того, деякі дані, отримані після виникнення інтеркурентної події, можливо, доведеться вважати «відсутніми» (або принаймні не використовувати у початковому вигляді) для оцінювання конкретної оцінюваної величини, навіть якщо ці дані були зібрані після інтеркурентної події та можуть бути релевантними для інших оцінюваних величин. Наприклад, дані, зібрані після початку прийому альтернативних антидепресантів, треба вважати відсутніми, коли гіпотетична стратегія спрямована саме на цю інтеркурентну подію (розділ 3.2.1.).

Якщо пропущення даних пов'язана з припиненням лікування, під час аналізу не треба робити висновок, що всі переваги лікування зберігаються. Отже, методи, засновані на припущенні про випадковий характер пропущених даних, є неприйнятними, якщо вони (переважно) базуються на даних, зібраних під час лікування, — для оцінки ефекту лікування незалежно від припинення лікування. Це також стосується випадків, коли оцінюється ефект, який би спостерігався, якби пацієнти не застосовували альтернативні антидепресанти (гіпотетична стратегія), оскільки пацієнти, ймовірно, припинили б лікування ще до переходу на альтернативний лікарський засіб. Отже, перебіг захворювання після інтеркурентної події має бути змодельований та/або відтворений (*imputed*) і може, швидше за все, свідчити про неефективність лікування.

Для аналізу можна розглянути підходи, що ґрунтуються на множинній імпутації, оскільки вони забезпечують достатню гнучкість під час оцінювання (наприклад, з відсутніми даними можна по-різному поводитися залежно від різних супутніх подій, включених до цільової оцінюваної величини). Відсутні дані щодо пацієнтів, які достроково припинили лікування, можуть бути імпутовані на основі даних тих пацієнтів, за якими спостерігали і після припинення лікування, із застосуванням підходу «*retrieved-dropout*» (повернення вибулих до спостереження). Як альтернативу можна розглянути імпутації на основі плацебо (з обґрунтованим припущенням щодо збереженої користі, якщо така є). Аналогічні міркування застосовуються до оцінки ефекту незалежно від змін у лікуванні (стратегія політики лікування щодо «зміни

базової терапії»). При оцінці ефекту у випадку, якщо після припинення лікування не було розпочато альтернативного лікування, прийнятним підходом може бути використання даних про пацієнтів, які вибули з дослідження, або імпуція на основі плацебо. Однак може бути доцільним застосовувати інший підхід до обробки пропущених даних, оскільки пацієнти, які розпочинають альтернативне лікування, можуть істотно відрізнятися від пацієнтів, які просто припиняють лікування.

У будь-якому разі припущення, що лежать в основі первинного аналізу, треба перевіряти за допомогою заздалегідь визначеного та обґрунтованого аналізу чутливості (наприклад, аналізу критичних точок моменту), спрямованого на оцінювання тієї самої величини. Аналізи, що оцінюють інші оцінювані величини, також можуть допомогти в інтерпретації даних дослідження та доповнити оцінку співвідношення «користь/ризик».

3.4. Окремі твердження (Specific claims)

3.4.1. Резистентність до лікування та часткова відповідь

Резистентність до лікування депресії розвивається як безперервний процес, причому ступінь резистентності поступово зростає залежно від кількості та характеру невдалих спроб лікування. Проте розмежування між частковою відповіддю на лікування та TRD залишається актуальним для визначення показань та відбору пацієнтів для участі в клінічних дослідженнях. Однак класичне розмежування між дослідженнями з додаванням або посиленням терапії у пацієнтів з частковою відповіддю та дослідженнями монотерапії для пацієнтів, що не відповідають на лікування, більше не є актуальним, оскільки ефективність щодо TRD була продемонстрована в межах додаткової терапії (розділ 1).

Резистентність до лікування

Зазвичай до клінічних випробувань TRD включають пацієнтів, у яких було виявлено неефективність щонайменше двох антидепресантів із групи (або груп) лікарських засобів, що зазвичай застосовуються як лікування першої лінії (одного класу або різних класів), призначених у відповідній дозі протягом достатнього періоду часу, при цьому має бути належним чином підтверджено дотримання режиму лікування. Однак також може розглядатися можливість включення пацієнтів, у яких було зафіксовано неефективність одного курсу лікування, проведеного у максимально переносимій дозі та протягом достатнього періоду часу. Кількість учасників, включена у дослідження, повинна бути заздалегідь визначена та обґрунтована. Для цілей цієї настанови попередні спроби немедикаментозного лікування не входять до визначення TRD.

Обґрунтованим підходом може бути проведення ретроспективної оцінки часткової відповіді або відсутності відповіді. Ретроспективна оцінка неефективності лікування має ґрунтуватися насамперед на медичних записах про попереднє лікування, якщо такі записи доступні, а не на спогадах пацієнта про поліпшення симптомів, які можуть бути упередженими. Відповідні дані, включаючи застосування немедикаментозних втручань та реакцію на них, треба ретельно документувати. Пацієнтів потрібно ретельно обстежити на наявність попередніх епізодів манії, гіпоманії або субклінічних проявів біполярності, що підвищить точність відбору учасників дослідження, оскільки доцільно виключити таку популяцію з дослідження.

Часткова відповідь

Спонсори повинні надати та обґрунтувати чіткі критерії визначення часткової відповіді на лікування антидепресантами (наприклад, покращення симптомів на $\geq 25\%$ і $< 50\%$). Щодо детальних критеріїв, Керівництво рекомендує звертатися за науковою консультацією до СНМР.

3.4.1.1. Дослідження щодо TRD та часткової відповіді

Короткострокові дослідження

Для оцінки резистентності до лікування та часткової відповіді потрібні короткострокові рандомізовані дослідження в паралельних групах, як і у випадку із загальною популяцією пацієнтів із ВДР (розділ 3.3.2.). Залежно від механізму дії тривалість дослідження може значно варіюватися. Зазвичай для підтвердження короткострокової ефективності достатньо 4–6 тижнів, хоча залежно від характеру досліджуваного лікарського засобу та групи пацієнтів може знадобитися значно довший період. У випадку RAAD Керівництво рекомендує отримати наукову консультацію СНМР до затвердження плану дослідження (розділ 3.3.2.3.). Фармакокінетичні або фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів, що мають відношення до специфічних характеристик нової сполуки, треба вивчити до проведення основних досліджень щодо посилення дії.

TRD

При лікуванні TRD прийнятними варіантами випробувань є як монотерапія, так і дослідження з додатковим лікуванням.

✓ *Монотерапія*

Доказ ефективності має бути у перевазі над плацебо або відповідним лікарським засобом порівняння. Можливість реалізації протоколів досліджень, що включають електроконвульсивну терапію (ЕКТ) або повторну транскраніальну магнітну стимуляцію (ТМС) в якості контрольної групи, видається обмеженою і виходить за межі цієї настанови (розділ 2).

✓ *Додаткова терапія*

Додаткова терапія при TRD є прийнятним підходом. Досліджуваний лікарський засіб порівнюють з плацебо на основі стабільної дози антидепресантної терапії. Вибір додаткової терапії замість монотерапії має бути обґрунтованим, оскільки

необхідне обґрунтування механізму дії лікарського засобу порівняно з наявними альтернативами.

Часткова відповідь (Partial response)

Дослідження треба проводити у вигляді додаткового лікування до антидепресанту, щодо якого зафіксовано часткову відповідь, або у вигляді монотерапії, якщо це виправдано. У разі додаткового лікування препаратом порівняння має бути той антидепресант, до якого додається новий лікарський засіб, а також плацебо в межах дослідження щодо переваги.

Підтримка ефекту

Залежно від механізму дії та вже підтвердженої ефективності антидепресантів може виникнути необхідність у проведенні досліджень щодо збереження ефекту (Керівництво рекомендує звернутися за науковою консультацією до СНМР). Рандомізоване дослідження з відміною лікарського засобу є оптимальним методом для оцінки збереження ефекту монотерапії та підсилюючої/додаткової терапії в межах поточного епізоду. У цьому випадку пацієнтів, які продемонстрували позитивну відповідь на комбіноване лікування, що складається з відомого(их) антидепресанту (ів) та нового лікарського засобу, треба розподілити методом рандомізації на одну з двох наступних груп лікування: комбінована терапія досліджуваним лікарським засобом та відомим(ми) антидепресантом(ми) проти відомого(их) антидепресанту(ів) у поєднанні з плацебо. Проведення довготривалого розширеного дослідження з паралельним дизайном не рекомендується, оскільки воно не дасть відповіді на питання, чи дійсно потрібне тривале посилення терапії. Якщо ж вирішено провести таке дослідження, воно має бути обґрунтовано та Керівництво рекомендує узгодити з СНМР до його початку. Оскільки частота рецидивів при застосуванні відомого(их) антидепресанту(ів) у поєднанні з плацебо може

відрізнятися від такої при застосуванні одного лише плацебо, це треба враховувати при визначенні тривалості періоду рандомізованого спостереження (розділ 3.3.2.2.).

3.4.2. Специфічні симптоми при ВДР

Специфічні симптоми та сфери прояву при ВДР, такі як порушення сну, когнітивні порушення та ангедонія, відображені в діагностичних критеріях DSM-5. Порушення функцій певних сфер або груп симптомів при ВДР (наприклад, когнітивні дисфункції) мають велике значення для пацієнтів. Пропонується розробка цільових методів лікування, спрямованих на усунення груп симптомів, які зберігаються попри поточне лікування та опосередковуються відомими нейромережами. Ефективність щодо цільових симптомів (кластерів) має бути специфічною для депресії. Отже, необхідним є патофізіологічне обґрунтування заявлених механізмів дії для лікування конкретних симптомів. У разі застосування такого підходу необхідні дослідження, розроблені для перевірки конкретної гіпотези щодо ефективності у контексті окремого симптому, сфери або виміру, а також відповідні кінцеві точки. Популяція пацієнтів, що досліджується, не повинна бути обмежена навмисно. Якщо метою є як лікування депресії у цілому, так і лікування конкретних симптомів, то на додаток до поліпшення депресивних симптомів та незалежно від нього треба продемонструвати вплив антидепресанту на конкретний симптом або у конкретній сфері за допомогою клінічно значущих кінцевих точок.

3.4.2.1. Покращення когнітивних функцій

Когнітивна дисфункція вважається основною ознакою психопатології ВДР як у гострій фазі, так і в резидуальному періоді, і є одним із симптомів, щодо якого визначено клінічну необхідність. Існує достатньо доказів того, що пацієнти, які страждають на ВДР, проявляють дефіцит у багатьох сферах когнітивних функцій, включаючи навчання та пам'ять (вербальну та

невербальну), увагу, психомоторну швидкість, виконавчі функції, емоційну обробку та соціальне пізнання. Когнітивна дисфункція може зберігатися як залишковий симптом, незважаючи на зникнення депресивних симптомів у гострій фазі. Вплив на когнітивні функції може змінити перебіг депресивного епізоду (зокрема, його тривалість), що матиме позитивний та клінічно значущий ефект для пацієнтів.

Якщо заявляється про вплив на когнітивні функції у пацієнтів з ВДР, треба продемонструвати специфічний вплив на когнітивні функції, який можна чітко відокремити від загальних депресивних симптомів. Від достовірності результатів залежить, чи можна подавати окрему заяву про показання, чи краще вказати ці дані в розділі 5.1. (SmPC). Для обґрунтування окремої заяви про ефективність щодо когнітивних аспектів у пацієнтів з ДР або покращення когнітивних порушень, пов'язаних з БДР, в ідеалі треба провести специфічні та спеціальні дослідження, щоб продемонструвати такий ефект.

Якщо йдеться про вплив на когнітивні функції у пацієнтів з ВДР, треба продемонструвати конкретні ефекти на когнітивні функції, які можна чітко відокремити від загальних депресивних симптомів. Від достовірності результатів залежить, чи можна включити окреме показання до застосування або дані треба зазначити у розділі 5.1. (SmPC). Для обґрунтування окремого твердження щодо ефективності стосовно когнітивних аспектів у пацієнтів з ВДР або поліпшення когнітивних порушень, пов'язаних з ВДР, бажано провести спеціалізовані дослідження для підтвердження такого ефекту.

У клінічній практиці немає єдиної думки щодо оптимальних інструментів для точної та ефективної оцінки когнітивних функцій, хоча показники результативності (performance-based outcomes (PerfO)) можуть забезпечити задовільну об'єктивність вимірювань. Жоден окремий тест або серія тестів не були визначені як «золотий стандарт» для оцінки когнітивної функції при ВДР. Як правило, інструменти для вимірювання/оцінки поліпшення когнітивної дисфункції при ВДР повинні бути валідовані, доречні з точки зору реалістичного відображення тяжкості симптомів, достатньо чутливі для виявлення змін,

пов'язаних з лікуванням, та надійні (міжекспертна надійність; надійність тесту/повторного тесту). Заявникам Керівництво рекомендує звернутися за науковою консультацією до СНМР до початку дослідження показань щодо лікування когнітивних порушень при ВДР.

Демонстрація поліпшення когнітивних порушень та/або когнітивних дефіцитів не буде достатньою для єдиного підтвердження ефективності при лікуванні ВДР.

3.4.3. Депресія зі специфікаторами

У DSM-5 міститься низка специфікаторів депресивних розладів із чітко визначеними діагностичними ознаками. Якщо планується провести дослідження за участю підгрупи пацієнтів, що відповідає визначенню, наведеному у специфікаторі, необхідне проведення спеціального клінічного випробування з відповідними критеріями включення та адекватними кінцевими точками.

Тривожний розлад

Часте поєднання депресивних і тривожних симптомів при БДР вимагає особливого підходу. Симптоми тривоги можуть бути переважною частиною ВДР і, залежно від критеріїв діагностики, можуть визначати депресію як стан, що супроводжується тривожним розладом. З точки зору нормативних вимог, в інструкції щодо застосування буде вказано групу пацієнтів, для якої доведено співвідношення «користь/ризик». Структуроване клінічне інтерв'ю для розладів за DSM (SCID) та Міні-міжнародне нейропсихіатричне інтерв'ю (MINI) є прикладами відповідних діагностичних інструментів для оцінки супутнього прояву депресивних та тривожних симптомів при ВДР. Вираженість симптомів можна оцінити за допомогою більш специфічних інструментів, таких як Шкала тривоги Гамільтона (НАМА).

Післяпологова депресія

У DSM-5 специфікація «з перинатальним початком» стосується депресивного епізоду, який розпочався або під час вагітності, або протягом чотирьох тижнів після пологів. Відмінність післяпологової депресії від епізодів ВДР, що не виникають у перинатальний період, досі залишається предметом дискусій; однак, з огляду на виявлені відмінності, наприклад, щодо впливу гормонів та симптоматики, твердження щодо післяпологової депресії мають підкріплюватися спеціально розробленими дослідженнями саме в цій конкретній групі населення.

Для виявлення депресії під час пологів слід проводити спеціально розроблені дослідження в цій специфічній групі населення. Единбурзька шкала післяпологової депресії (EDPS) є прикладом інструменту скринінгу, що базується на самооцінці пацієнта, який можна використовувати на додаток до стандартних методів оцінки депресії.

3.5. Особливі групи населення

3.5.1. Пацієнти похилого віку

Депресія у людей похилого віку є досить поширеним явищем, але, звичайно, не всі люди похилого віку з депресивними симптомами страждають на ВДР. У документі ІСН Е7 зазначено, що дані щодо ефективності та безпеки для групи пацієнтів похилого віку можна отримати з загальної бази даних за умови, що до неї включено достатню кількість пацієнтів похилого віку (наприклад, віком 65 років і старше), якщо тільки немає особливих причин, які б цьому перешкождали.

Були проведені дослідження за участю людей похилого віку, в яких не вдалося розрізнити ефект досліджуваного лікарського засібу та плацебо, незважаючи на те, що дизайн досліджень та доза досліджуваного лікарського

засобу відповідали очікуваним, а ефективність лікарського засобу вже була доведена у дорослих людей. Це свідчить про іншу динаміку відповіді на антидепресанти першої лінії у людей похилого віку. Крім того, депресія, що виникає у похилому віці, може бути резистентною до лікування.

Крім того, екстраполяція дози для дорослих може бути ускладнена через фармакокінетичні властивості лікарського засобу та/або іншу чутливість людей похилого віку до фармакодинаміки лікарського засобу. Для досягнення належної реакції на препарат треба враховувати потенційну різницю в чутливості до фармакологічних мішеней у людей похилого віку порівняно з молодими людьми.

Тому головним питанням є не лише ефективність, а й визначення безпечної дози (діапазону доз) для цих пацієнтів. Зазвичай це питання потрібно вирішити до реєстрації лікарського засобу. Фармакокінетичні дослідження або популяційна фармакокінетика можуть допомогти у виборі дози.

Екстраполяція даних щодо ефективності, отриманих у дослідженнях за участю молодих людей, на пацієнтів похилого віку не рекомендується. В принципі, можливі два підходи. Один із них — аналіз усієї бази даних, а інший — проведення спеціальних клінічних випробувань за участю конкретної популяції пацієнтів.

Перший підхід може бути прийнятий як основна інформація для лікарських засобів відомих фармакологічних класів за умови, що до дослідження включено достатню кількість людей похилого віку (які адекватно представляють зростаючу популяцію людей похилого віку і, отже, забезпечують можливість узагальнення результатів), щоб дозволити провести проспективний аналіз підгруп. Оскільки потрібно враховувати як ефективність, так і оптимальну дозу, це може виявитися складним.

Специфічні дослідження будуть більш інформативними і є кращим варіантом. Короткострокових досліджень за участю людей похилого віку буде достатньо, якщо наявна програма повноцінної розробки лікарського засобу для дорослих. Ці дослідження за участю людей похилого віку повинні бути належним чином сплановані та мати достатню статистичну потужність, щоб

врахувати високі показники вибуття учасників та високу реакцію на плацебо у старшій віковій групі.

Інтерес представляють такі три підгрупи пацієнтів похилого віку: віком 65–74, 75–84 та 85+ років. Якщо до програми клінічних досліджень не включено достатню кількість пацієнтів віком понад 75 років, рекомендується проведення досліджень фази IV у цій групі пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою має бути зміна порівняно з вихідним рівнем за валідованими, відповідними до віку шкалами оцінки основних ознак та симптомів ВДР. У протоколі треба визначити поняття «відповідь» та «ремісія». В якості вторинних кінцевих точок треба включити показники загальних та/або функціональних результатів та/або показники результатів, повідомлені пацієнтами. Інформація від осіб, які доглядають за пацієнтами, може допомогти в інтерпретації тяжкості симптомів.

Для нових препаратів із новим механізмом дії зазвичай потрібні спеціальні клінічні дослідження.

3.5.2. Діти та підлітки

Депресивні розлади, що відповідають діагностичним критеріям для дорослих, рідко виникають у віці до семи років. Отже, відповідними віковими групами для ювенільної депресії є діти (віком 7–11 років) та підлітки (віком 12–17 років).

Раннє втручання та лікування мають велике значення, оскільки депресивні епізоди можуть посилюватися та тривати довше при рецидивах і пов'язані зі значною захворюваністю, несприятливими психосоціальними наслідками та ризиком суїциду.

Психотерапевтичні підходи вважаються лікуванням першої лінії у цій групі пацієнтів з ВДР, а психофармакологічні підходи зазвичай потрібно інтегрувати у стабільну психосоціальну терапевтичну програму. Клінічні характеристики можуть дещо відрізнятися залежно від віку на момент звернення.

У дітей частіше спостерігаються соматичні скарги, зокрема головний біль та біль у животі, тоді як підлітки частіше скаржаться на суб'єктивне відчуття пригніченого настрою та частіше мають суїцидальні думки й схильні до самозвинувачення.

Немає достатніх доказів, щоб зробити висновок про те, який підхід до лікування є найефективнішим для запобігання рецидивам або повторним депресивним епізодам у дітей та підлітків, а також досі бракує доказів на користь впровадження програм профілактики депресії.

Екстраполяція даних щодо ефективності та безпеки, отриманих у дорослих, виходячи виключно з фармакокінетичних даних, не вважається доцільною. Тому дані щодо короткострокової ефективності потрібно отримувати у педіатричній популяції, як і у дорослих, окремо для дітей віком від 7 до 11 років та для підлітків віком від 12 років і старше.

Якщо у випробуванні беруть участь як діти, так і підлітки, треба застосовувати стратифікацію за віковими групами, а розрахунок розміру вибірки повинен давати змогу продемонструвати ефективність у кожній віковій групі окремо. Окрім стратифікації, доцільним може бути також підхід із поступовим переходом між віковими групами. Якщо впродовж дослідження всі учасники отримують психосоціальні втручання, їх слід, наскільки це можливо, стандартизувати.

Ефективність у лікуванні гострих станів має бути підтверджена принаймні в одному короткостроковому плацебо-контрольованому випробуванні. Тривалість дослідження має бути достатньою для виявлення статистично значущої та клінічно значущої різниці між активним лікуванням та плацебо. Зазвичай рекомендуються дослідження тривалістю 4–6 тижнів, але це може потребувати коригування залежно від механізму дії (розділ 3.3.2.). У разі проведення випробувань тривалістю більше 4–6 тижнів це має бути обґрунтовано в протоколі та зважено з урахуванням тривалішого застосування плацебо-контролю.

Первинною кінцевою точкою має бути зміна відносно вихідного рівня за

валідованими, відповідними до віку шкалами оцінки основних ознак та симптомів ВДР. Поняття «відповідь на лікування» та «ремісія» мають бути визначені в протоколі. В якості вторинних кінцевих точок треба включити показники загального та/або функціонального результату та/або показники, що базуються на самооцінці пацієнтів. Інформація від осіб, які доглядають за пацієнтом, може допомогти в інтерпретації тяжкості симптомів.

Дослідження щодо збереження ефекту та довгострокової ефективності можуть не бути необхідними у педіатричній популяції, і екстраполяція даних, отриманих у дорослих, може бути прийнятною за умови наявності надійних доказів короткострокової ефективності як у дорослих, так і в педіатричній популяції (підлітки та діти), а також за умови, що величина ефекту є порівнянною або аналогічною в різних дослідженнях.

Необхідно отримати дані щодо довгострокової безпеки. Довгострокові дослідження безпеки після виведення лікарського засобу на ринок у дітей та підлітків можна організувати таким чином, щоб вони також включали кінцеві точки ефективності для обґрунтування екстраполяції довгострокової ефективності.

3.5.3. Статеві відмінності та особливості, що треба враховувати

На тваринних моделях було виявлено серотонінергічні нейрохімічні реакції, на які у самців і самиць впливали по-різному, що, відповідно, спричиняло статевозалежні зміни в поведінці. Крім того, деякі види тварин демонстрували статевий диморфізм у реакції на тривале лікування антидепресантами.

Серед жінок спостерігається вища поширеність ВДР. У низці публікацій було виявлено статеві відмінності у пацієнтів із ВДР. У жінок ризик спроб самогубства вищий, тоді як ризик здійснення самогубства нижчий порівняно з чоловіками. Однак на даний час ці відмінності не можна вважати достатніми для формування конкретних рекомендацій щодо досліджуваних популяцій, які

повинні точно відображати популяцію пацієнтів у клінічній практиці. Вітаються заздалегідь визначені аналізи груп за статевою ознакою.

Дані потрібно подавати з розбивкою за статтю та, в ідеалі, також за гендерною приналежністю, віком, расовою приналежністю тощо, щоб можна було оцінити потенційні відмінності.

3.6. Оцінка безпеки

Загалом потрібно враховувати положення документа ICH E1.

Виявлені небажані явища (НЯ), включаючи серйозні НЯ та НЯ, що призвели до припинення лікування, треба охарактеризувати з урахуванням тривалості лікування, дозування, часу відновлення, віку, стану слабкості та інших відповідних змінних. Після припинення лікування про НЯ треба повідомляти протягом достатнього часу (наприклад, 5 періодів напіввиведення). Шкали оцінки НЯ повинні бути стандартизовані для використання в дослідженнях з психотропними препаратами. Клінічні спостереження треба доповнювати відповідними лабораторними аналізами та кардіологічними записами (наприклад, ЕКГ). Показники частоти НЯ треба наводити для досліджуваного лікування, плацебо та активних порівняльних препаратів.

Оскільки тривалість лікування, включаючи довгострокові відкриті дослідження, зазвичай буде довшою для досліджуваного лікування порівняно з іншими методами лікування (наприклад, плацебо), дані треба подавати у формі, що дозволяє порівняти частоту небажаних явищ.

Потрібно докласти особливих зусиль для оцінки потенційних побічних ефектів НЯ, характерних для класу досліджуваних лікарських засобів з огляду на їх дію на специфічні рецептори і сайти. Особливу увагу слід приділяти антидопамінергічним, антихолінергічним або холінергічним, антигістамінергічним, серотонінергічним та α -адренергічним, а також глутаматергічним або анти-ГАМК-ергічним НЯ, якщо це доречно.

3.6.1. Специфічні небажані явища за якими треба спостерігати

Деякі з наведених нижче НЯ є типовими для певних класів лікарських засобів або механізм дії, але можуть не стосуватися всіх механізмів дії. Заявники мають обґрунтувати необхідність моніторингу безпеки під час клінічного випробування.

3.6.1.1. Психіатричні небажані явища

Психіатричні НЯ, зазвичай, становлять значну частку НЯ, про які повідомляється в ході випробувань із залученням пацієнтів із ВДР. Ці явища можуть бути пов'язані як із самим розладом, так і з досліджуваним лікарським засобом. До них можуть належати, зокрема, тривога, дисфорія, збудження, агресія, безсоння, дисоціація, галюцинації, сплутаність свідомості (див. також розділ 3.6.1.3.). З метою оцінки ризику несприятливого впливу на тяжкість розладу, що лікується, треба задокументувати частку пацієнтів, стан яких погіршився під час лікування, використовуючи первинний показник ефективності, бажано як для активного лікування, так і для плацебо.

3.6.1.2. Негативний вплив на когнітивні функції

В разі потреби контролювати негативний вплив на когнітивні функції за допомогою валідованих шкал оцінки, які можуть бути ідентичними тим, що використовуються для обґрунтування твердження щодо ефективності (розділ 3.4.2.1.). Також треба досліджувати вплив на когнітивні функції, час реакції, здатність керувати транспортними засобами та ступінь седативного ефекту. У групі підлітків потрібно досліджувати такі специфічні аспекти, як пам'ять, здатність до навчання, успішність у школі тощо, у зв'язку з як з погляду безпеки, так і з погляду ефективності. Застосування додаткових шкал особливо

необхідне, якщо ефект було виявлено на ранніх етапах випробувань або він пов'язаний із механізмом дії. Застосування додаткових шкал слід ретельно обмірковувати, оскільки посилення взаємодії з особами, що доглядають за пацієнтами, може призвести до посилення ефекту плацебо.

3.6.1.3. Передозування

Залежно від механізму дії треба дослідити ризики та наслідки передозування, зокрема щодо серотонінового синдрому, подовження інтервалу QT/QTc та делірію.

3.6.1.4. Суїцид

Потенційну здатність досліджуваного лікарського засобу провокувати суїцидальні думки та поведінку слід активно оцінювати у всіх вікових групах за допомогою валідованих шкал оцінки (наприклад, шкали InterSePT для оцінки суїцидальних думок, Колумбійської шкали оцінки тяжкості суїцидальності (C-SSRS), опитувальника SIBQ (опитувальник щодо суїцидальних ідей та поведінки) або інших валідованих інструментів). Потрібно навести показники суїцидальних подій (від суїцидальних думок до здійсненого самогубства) та надати описові резюме висловлювань або поведінки пацієнтів із суїцидальними намірами, якщо такі є.

3.6.1.5. Метаболічні фактори ризику

Вплив на масу тіла, метаболізм глюкози та ліпідний обмін треба активно оцінювати за допомогою стандартних лабораторних методів. Метаболічний профіль досліджуваного лікарського засобу треба ретельно охарактеризувати у порівнянні з плацебо та активним(и) препаратом(ами) для порівняння.

3.6.1.6. Гематологічні небажані явища

Особливу увагу треба приділяти частоті виникнення нейтропенії, агранулоцитозу та апластичної анемії.

3.6.1.7. Ендокринологічні небажані явища та сексуальна дисфункція

Особливу увагу треба приділяти впливу на статеву функцію та лібідо. Можливість того, що досліджуваний лікарський засіб може спричинити статеву дисфункцію, можна активно оцінювати за допомогою валідованої шкали оцінки.

У разі дослідження антидопамінергічних речовин потрібно також оцінювати вплив на галакторею та гінекомастію, а також досліджувати нейроендокринологічні параметри, пов'язані з пролактином. У підлітковій групі особливу увагу слід приділяти впливу на ріст та статеве дозрівання, які мають ретельно контролюватися. Дисфункція щитовидної залози може впливати на настрій і також має контролюватися.

3.6.1.8. Серцево-судинні небажані явища

Через відомі серцево-судинні захворювання слід активно контролювати пов'язані з ними НЯ з боку серцево-судинної системи. Повідомлення про НЯ, що можуть свідчити про ортостатичну гіпотензію або аритмію (включаючи синкопе, втрату свідомості тощо), треба надавати у відповідних випадках. Вплив на подовження інтервалу QT/QTc треба досліджувати відповідно до документу ICH E14.

3.6.1.9. Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

Існують побоювання, що пацієнти з афективними розладами демонструють вищу чутливість до гострих екстрапірамідних побічних ефектів та

вищу частоту виникнення пізніх дискінезій порівняно з пацієнтами зі шизофренією. Тому, якщо антипсихотики з сильним дофамінергічним механізмом дії застосовуються для підсилення ефекту або як варіант лікування у пацієнтів з резистентною депресією, потрібно наводити показники частоти екстрапірамідних симптомів.

Крім того, ступінь вираженості та тяжкість ЕПС треба активно оцінювати за допомогою валідованих та спеціально розроблених шкал оцінки. Потрібно досліджувати залежність «доза-відповідь» ЕПС. Під час фази виведення лікарського засобу перед проведенням досліджень гострих ефектів треба оцінювати можливі прояви пізніх ЕПС, щоб відрізнити їх від гострих ЕПС, спричинених досліджуванним лікуванням.

Пізня дискінезія виникає на пізніх етапах лікування і спостерігається як при застосуванні атипівих, так і типових антипсихотиків.

3.6.1.10. Серотоніновий синдром / Нейролептичний злоякісний синдром

Серотоніновий синдром може бути спричинений надмірною серотонінергічною агоністичною дією на серотонінергічні рецептори центральної та периферичної нервової системи і описаний для багатьох антидепресантів. Зазвичай серотоніновий синдром виникає внаслідок застосування двох або більше серотонінергічних лікарських засобів. Клінічні симптоми включають нейром'язову гіперактивність, вегетативну гіперактивність та змінений психічний стан.

Діагноз базується на симптомах пацієнта та анамнезі щодо прийому ліків. Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) характеризується подібними клінічними симптомами і був зареєстрований при застосуванні всіх антипсихотичних препаратів.

3.6.1.11. Ефект рикошету / синдром відміни / залежність

Після припинення фармакологічного лікування можуть виникнути явища ефекту рикошету та/або синдрому відміни. Клінічні випробування треба планувати таким чином, щоб ці явища можна було дослідити. У деяких короткострокових та довгострокових клінічних дослідженнях лікування потрібно припиняти раптово, а за пацієнтами слід спостерігати протягом відповідного періоду часу; в інших дослідженнях, залежно від механізму дії сполуки, доцільнішим може бути поступове зменшення дози. Виникнення явищ ефекту рикошету та/або синдрому відміни треба оцінювати у відповідний час.

Потрібно проводити дослідження на тваринах для вивчення можливості розвитку залежності від нових класів сполук або у випадках, коли є ознаки того, що залежність може виникнути.

Залежно від результатів цих досліджень можуть знадобитися подальші дослідження за участю людей.

3.6.1.12. Довгострокова безпека

Оскільки депресивний епізод може тривати до 2 років, загальний клінічний досвід, зазвичай, повинен включати дані щодо великої та репрезентативної групи пацієнтів відповідно до рекомендацій щодо впливу на популяцію протягом щонайменше 12 місяців.

3.6.1.13. Пацієнти похилого віку

У пацієнтів похилого віку, які отримували певні антидепресанти, спостерігалися такі небажані явища, як антихолінергічні ефекти, делірій, седативний ефект, серцево-судинні та гіпотензивні ефекти, запаморочення, падіння, вплив на споживання їжі та погіршення функціонального стану; ці ефекти треба контролювати в ході клінічних випробувань, призначених для пацієнтів похилого віку.

3.6.1.14. Діти та підлітки

Замість того, щоб покладатися на спонтанні повідомлення про НЯ, треба чітко визначити та активно контролювати потенційні НЯ, що виникають під час лікування, такі як сонливість, сексуальні розлади, збільшення маси тіла, афективні симптоми та суїцидальні нахили, симптоми відміни/рецидиву тощо. Для оцінки НЯ треба використовувати валідовані опитувальники/шкали/тести.

Довгостроковий вплив на навчання, розвиток, ріст та статеву функцію можна досліджувати після виведення лікарського засобу на ринок, але на момент подання заявки на застосування лікарського засобу у дітей повинні бути доступні відповідні протоколи.

ДОДАТОК А
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
4. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
5. ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
6. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023; 22:236-262.
7. ACNP releases final task force report on antidepressants and suicidality among adolescents. *Psychiatr Serv*, 2006. 57(2): p. 283.
8. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol* 2020, 34: 155-166.
9. Akiskal, H.S. and F. Benazzi, Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? *J Affect Disord*, 2006, 94(1-3): p. 105-10.
10. Alexopoulos G.S: «Chapter 5. Assessment scales for geriatric patients" in the Book "Guide to Assessment Scales in Major Depressive Disorder», edited by George Alexopoulos, Siegfried Kasper, Hans-Jürgen Möller and Carmen Moreno, published by Springer International Publishing Switzerland 2014.
11. Ambrosi E. et al., Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression, *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jul; 136(1):129-139. Mar 28. doi: 10.1111/acps.12724. [Epub ahead of print].
12. American Psychiatric Association 2013 «Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5».
13. Amsterdam, J.D. and M. Hornig-Rohan, Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 1996. 19(2): p. 371-86.

14. Ananth, J., Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom*, 1998. 67(2): p. 61-70.
15. Anderson M. I. Chapter 4 Principles of therapy eds. E. S. Friedman and I. M. Anderson, *Handbook of Depression*, 2014, DOI: 10.1007/978-1-907673-79-5_4, Springer Healthcare 2014.
16. Baer, L., Ball, S., Sparks, J., Raskin, J., Dubé, S., Ferguson, M., & Fava, M. (2014). Further evidence for the reliability and validity of the Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ). *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 26(4): 270–280.
17. Bailey, K.P., Treating treatment-resistant depression. Whether to switch, augment, or combine therapies. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2003. 41(6): p. 14-20.
18. Baldwin, R.C. and S. Simpson, Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *J Affect Disord*, 1997. 46(3): p. 163-73.
19. Bannan, N., Multimodal therapy of treatment resistant depression: a study and analysis. *Int J Psychiatry Med*, 2005. 35(1): p. 27-39.
20. Barbee, J.G. and Jamhour, N.J., Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(8): p. 737-41.
21. Barbee, J.G., Conrad, E.J. and Jamhour, N.J., Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry*, 2004. 16(4): p. 189-94.
22. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos JS, Johnson MW, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1279–95.
23. Benda N., Haenisch B., Enrichment designs using placebo nonresponders. *Pharmaceutical Statistics* 2020; 19: 303-314.
24. Berlim, M.T. and Turecki, G., Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*, 2007. 52(1): p. 46-54.
25. Berlim, M.T., Fleck, M.P. and Turecki, G., Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med*, 2008. 40(2): p. 149-59.
26. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients with Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2022; 79:953-962.
27. Bowden, C.L., Treatment strategies for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 2010. 71(5): p. e10.

28. Brecksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, van den Brink W, Vermetten E, Schoevers RA. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol*. 2022; 36:1100-1117.
29. Brent, D.A. and B. Birmaher, Treatment-resistant depression in adolescents: recognition and management. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2006. 15(4): p. 1015-34, x.
30. Bridge J.A., Iyengar S. and Salary C.B., Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *JAMA*. 2007; 297(15):1683-1696. doi:10.1001/jama.297.15.1683.
31. Bryleva EY and Brundin L, Kynurenine pathway metabolites and suicidality, *Neuropharmacology*. 2017 Jan; 112(Pt B):324-330. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.034. Epub 2016 Jan 26.
32. Bschor, T., Therapy-resistant depression. *Expert Rev Neurother*, 2010. 10(1): p. 77-86.
33. Busch, S.H., et al., Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatr Serv*, 2010. 61(1): p. 11-6.
34. Butlen-Ducuing, F., Balkowiec-Iskra, E., Dalla, C., Slattery, D. A., Ferretti, M. T., Kokras, N., Balabanov, P., De Vries, C., Mellino, S., & Santucci Chadha, A. (2021). Implications of sex-related differences in central nervous system disorders for drug research and development. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(12), 881–882. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00115-6>. PMID: 34226696.
35. Butler M, Jelen L, Rucker J. Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? *Psychopharmacology* 2022; 239: 3047–3055.
36. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, Kaalen M. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol*. 2018; 32:725-731.
37. Carvalho, A.F., J.R. Machado, and J.L. Cavalcante, Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry*, 2009. 22(1): p. 7-12.
38. Cipriani, A., M. Dieterich, and C. Barbui, Review: atypical antipsychotics are effective adjuncts for treatment resistant depression but increase discontinuation due to adverse effects. *Evid Based Ment Health*, 2008. 11(1): p. 14.
39. Colasanti, V., et al., Tests for the evaluation of depression in the elderly: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*, 2010. 50(2): p. 227-30.
40. Costa M.V., Diniz M.F., Nascimento K.K., "Accuracy of three depression screening scales to diagnose major depressive episodes in older adults without neurocognitive disorders", *Rev Bras Psiquiatr*. 2016 Apr-Jun; 38(2):154-6. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1818.

41. Crumacker, D.W., Suicidality and antidepressants in the elderly. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2008. 21(4): p. 373-7.
42. Daban, C., et al., Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, 2008, 110(1-2): p. 1-15.
43. Dalla C, et al., Sex differences in animal models of depression and antidepressant response, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Mar; 106(3):226-33. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00516.x. Epub 2009 Dec 30.
44. Dalla, C., Pavlidi, P., Sakellidou, D. G., Grammatikopoulou, T., & Kokras, N. (2022). Sex Differences in Blood-Brain Barrier Transport of Psychotropic Drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 844916, PMID: 35677576.
45. Davey, C.G., M. Yucel, and N.B. Allen, The emergence of depression in adolescence: development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(1): p. 1-19.
46. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001)].
47. Dudley, M., et al., New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? *Aust N Z J Psychiatry*, 2008, 42(6): p. 456-66.
48. Dudley, M., R. Goldney, and D. Hadzi-Pavlovic, Are adolescents dying by suicide taking SSRI antidepressants? A review of observational studies. *Australas Psychiatry*, 2010, 18(3): p. 242-5.
49. EMA/CHMP/185423/2010 Rev.3 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression» 20 January 2025 [Керівництво «Клінічні дослідження лікарських засобів для лікування депресії» від 20 січня 2025 р.].
50. EMA/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021).
51. EMA/CHMP/ICH/436221/2017 «Committee for Medicinal Products for Human Use ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials» 17 February 2020 [Додаток до ICH E9 (R1) щодо оцінюваних величин та аналізу чутливості в клінічних випробуваннях до керівництва щодо статистичних принципів клінічних випробувань]
52. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline and related documents within the pharmaceutical legislative framework», 2009 (Процедура щодо настанов та супутніх документів Європейського Союзу у межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).

53. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression—scientific guideline. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatmentdepression-scientific-guideline> (accessed Feb 1, 2023).
54. European Medicines Agency. Clinical Trials Information System. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinicaltrials/clinical-trials-information-system> (accessed Feb 1, 2023).
55. European Medicines Agency. Parallel joint scientific consultation with regulators and health technology assessment bodies. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientificadvice-protocol-assistance/parallel-joint-scientific-consultation-regulatorshealth-technology-assessment-bodies> (accessed Feb 1, 2023).
56. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance> (accessed Feb 1, 2023).
57. European Medicines Agency. Spravato (esketamine). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato> (accessed Feb 1, 2023).
58. Fava M, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med* 2004; 34(7):1299-1308.
59. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53, 649- 59 (2003).
60. Fava, M., Iosifescu, D. V., Pedrelli, P., & Baer, L. (2009). Reliability and validity of the Massachusetts general hospital cognitive and physical functioning questionnaire. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 78(2): 91–97.
61. Fekadu, A., et al., A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*, 2009. 70(2): p. 177-84.
62. Fornaro, M. and P. Giosue, Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2010. 6: p. 20-4.
63. Fournier, J.C., et al., Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta- analysis. *JAMA*, 2010. 303(1): p. 47-53.
64. Garriga, M., Sol, E., Gonzalez-Pinto, A et l., Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial, *European Neuropsychopharmacology* Volume 27, Issue 10, October 2017, Pages 959-969.

65. Gartlehner G et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis, *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6; 155(11):772-85. doi: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00009.
66. Geddes JR et al., Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review, *Lancet* 2003 Feb 22; 361(9358):653-61.
67. Geddes JR Relapse prevention and antidepressants, *Lancet*. 2003 Jun 21; 361(9375), Author's reply 2159.
68. Gerbasi ME, Eldar-Lissai A, Acaster S, Fridman M, Bonthapally V, Hodgkins P, Kanen SJ, Meltzer-Brody S. Associations between commonly used patient-reported outcome tools in postpartum depression clinical practice and the Hamilton Rating Scale for Depression. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Oct;23(5):727-735.
69. Gispen-de Wied C, Stoyanova V, Yu Y et al. The placebo arm in clinical studies for treatment of psychiatric disorders: a regulatory dilemma, *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Nov; 22(11):804-11. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.03.007. Epub 2012 Jun 15.
70. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med* 2022; 387:1637-1648 Gotlib, I.H. and J. Joormann, Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 2010. 6: p. 285-312.
71. Goya-Maldonado R et al., Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks, *Hum Brain Mapp*. 2016 Feb; 37(2):808-18. doi: 10.1002/hbm.23070. Epub 2015 Nov 27.
72. Greer, T.L., B.T. Kurian, and M.H. Trivedi, Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*, 2010, 24(4): p. 267-84.
73. Grieco SF, Castrén E, Knudsen GM, et al. Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. *J Neurosci* 2022; 42: 8439-8449.
74. Grunze, H.C., Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr*, 2008. 13(9): p.790-5.
75. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 3 Page 32/34.
76. Guy M. Goodwin, F.Med.Sci., Scott T. Aaronson, M.D., Oscar Alvarez, M.R.C.Psych. and al. Single Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med* Nov 2022; 387:1637-1648.
77. Harmer, C.J., Cowen, P.J. and Goodwin, G.M., Efficacy markers in depression. *J Psychopharmacol*, 2011, Sep; 25(9):1148-58. doi: 10.1177/0269881110367722.

78. Hegerl, U., Antidepressants and suicidality. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. 256(4): p. 199 200.
79. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Nov 14; 11(11):CD004851. doi: 10.1002/14651858.CD004851.pub3.
80. Hirschfeld RM, Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder, *J Affect Disord*. 2014 Dec; 169 Suppl 1: S12-6. doi: 10.1016/S0165-0327(14)70004-7.
81. Holroyd, M.D., Clayton, A.H. MD, «Measuring Depression in the Elderly: Which Scale is Best?» |Medscape General Medicine. 2000; 2(4). Holzel, L., et al., Risk factors for chronic depression - A systematic review. *J Affect Disord*, 2011, Mar; 129(1-3):1-13. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.025.
82. Holze F, Gasser P, Müller F, et al. Lysergic Acid Diethylamide–Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biol Psychiatry* 2023; 93: 215-223.
83. Horton DM, Morrison B, Schmidt J. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychother*. 2021; 74 :140-149.
84. ICH E6 (R3) GCP: EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» Step 5, 23 January 2025 [Керівництво ICH E6 (R3) «Належна клінічна практика», крок 5, від 23 січня 2025 р.]
85. International Narcotics Control Board. Green List—list of psychotropic substances under international control. 2022. <https://www.incb.org/incb/en/psychotropics/green-list.html> (accessed Feb 7, 2023).
86. Isacson, G., et al., Decrease in suicide among the individuals treated with antidepressants: a controlled study of antidepressants in suicide, Sweden 1995-2005. *Acta Psychiatr Scand*, 2009. 120(1): p. 37-44.
87. Iverson, G. L. & Lam, R. W. (2013). Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 25(2): 135–140.
88. Iverson, G. L. (2007). *British Columbia Cognitive Complaints Inventory (BC-CCI)*. Vancouver: Self Published. Available at: <https://workingwithdepression.psychiatry.ubc.ca/leaps/the-british-columbia-cognitive-complaints-inventory-bc-cci/> (accessed March 31, 2023).
89. Jeon HJ, et al. Gender Differences in Somatic Symptoms and Current Suicidal Risk in Outpatients with Major Depressive Disorder, *Psychiatry Investig*. 2016 Nov;13(6):609-615. Epub 2016 Nov 24.

90. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603–20.
91. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43: 55-60.
92. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43: 55–60.
93. Kasper S., Lemming O.M., de Swart H., «Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients», *Neuropsychobiology*. 2006; 54(3):152-9. Epub 2007 Jan 17.
94. Kennedy, S.H. and P. Giacobbe, Treatment resistant depression--advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry*, 2007. 19(4): p. 279-87.
95. Khan A, and Brown WA, Antidepressants versus placebo in major depression: an overview, *World Psychiatry*. 2015 Oct; 14(3):294-300. doi: 10.1002/wps.20241.
96. Khin NA et al., Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications, *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):464-72. doi: 10.4088/JCP.10m06191.
97. King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010 Nov 6; 376 (9752):1558-65.
98. Kirsch I et al., Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, *PLoS Med*. 2008 Feb; 5(2): e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.
99. Kirsch I, Antidepressants and the Placebo Effect, *Z Psychol*. 2014; 222(3):128-134.
100. Kokras N and Dalla C, Preclinical sex differences in depression and antidepressant response: Implications for clinical research, *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2; 95(1-2):731-736. doi: 10.1002/jnr.23861.
101. Kokras, N., Hodes, G. E., Bangasser, D. A., & Dalla, C. (2019). Sex differences in the hypothalamic pituitary–adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development? *British Journal of Pharmacology*, 176(21), 4090-4106. DOI: 10.1111/bph.14710 PMID: 31093959.
102. Krishnan, V., Nestler, E.J. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010. 167 (11): p. 1305-1320.
103. Kroenke, K., Review: GPs accurately diagnose about 50% of patients with depression and accurately classify 81% of nondepressed patients. *Ann Intern Med*, 2010. 152(8): p. JC4-13.

104. Krystal J.H., Sanacora G., Duman R.S., «Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond», *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15; 73(12): 1133–1141, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.026, PMCID: PMC3671489, NIHMSID: NIHMS466839, PMID: 23726151.
105. Lam R.W. Subjective measures of cognitive dysfunction in major depressive disorder, ed McIntyre R.S. *Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder, Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities*, Book, Cambridge University Press, May 2016.
106. Lam RW, Michalak EE, Swinson RP. *Assessment Scales in Depression and Anxiety*. London and New York: Taylor & Francis; 2005.
107. Lam, R. W., Saragoussi, D., Danchenko, N., Rive, B., Lamy, F. X., & Brevig, T. (2013). Psychometric Validation of Perceived Deficits Questionnaire – Depression (PDQ–D) in patients with major depressive disorder (MDD). *Value in Health*, 16(7): A330.
108. Lam, R.W., et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*, 2008. 53(9): p. 621-31.
109. Lambkin M. Prescription psychedelics: the road from FDA approval to clinical practice. *Am J Med* 2022; 135: 15–16.
110. Laska EM, Mallinckrodt CH, Mundt JC, Leber P, Vaccarino AL, Kalali AH, Greist JH. Assessing onset of treatment benefit in depression and anxiety: conceptual considerations. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1138-45. doi: 10.4088/JCP.09cs05129. PMID: 19758524.
111. Laska EM, Siegel C. Characterizing onset in psychopharmacological clinical trials. *Psychopharmacol Bull*. 1995;31(1):29-35. PMID: 7675985.
112. Leon, A.C., The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry*, 2007. 164(12): p. 1786-9.
113. Leuchter, A.F. et al. Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12: p.553-562.
114. Lewandowski R.E., Acri M.C., Hoagwood K.E., et al., Evidence for the Management of Adolescent Depression, *PEDIATRICS* Volume 132, Number 4, October 2013 e996-e1009.
115. Lichtenberg P.A., Marcopulos B.A., Steiner D.A., Tabscott J.A. et al., «Comparison of the Hamilton Depression Rating Scale and the Geriatric Depression Scale: detection of depression in dementia patients», *Psychol Rep*. 1992 Apr;70(2):515-21,
116. Madras BK Psilocybin in Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med* 2022; 387: 1708-1709
117. Mansfield, P.R., M.K. Raven, and J.N. Jureidini, Depressed youth, suicidality and antidepressants. *Med J Aust*, 2005. 183(5): p. 275; author reply 276.

118. Marazziti, D., et al., Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*, 2010. 626(1): p. 83 6.
119. McClintock, S.M., et al., Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 2010. 24(1): p. 9-34.
120. McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Jun; 21(6):463-473. doi: 10.1038/s41573-022-00421-7.
121. Meltzer-Brody S, Davidson JR. Completeness of response and quality of life in mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12(Suppl 1):95-101.
122. Moller H-J. Observer Rating Scales, eds G. Alexopoulos et al., *Guide to Assessment Scales in Major Depressive Disorder*, Book, Springer International Publishing Switzerland 2014, DOI 10.1007/978-3 319-04627-3_1
123. Moller, H.J., Antidepressants: controversies about their efficacy in depression, their effect on suicidality and their place in a complex psychiatric treatment approach. *World J Biol Psychiatry*, 2009. 10(3): p. 180-95.
124. Mossner R. et al., Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression, *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8(3):141-74.
125. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 1133–52.
126. Nakajima, S., et al., Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. 34(2): p. 259-64.
127. National Institute (NICE). Depression in children and young people: identification and management, Clinical guideline [CG28] Published: 26 September 2005, replaced by NICE guideline [NG134] Published: 25 June 2019.
128. Nayak S, Johnson MW, Psychedelics and Psychotherapy. *Pharmacopsychiatry* 2021; 54 :167-175.
129. Nayak SM, Gukasyan N, Barrett FS. Classic psychedelic coadministration with lithium, but not lamotrigine, is associated with seizures: an analysis of online psychedelic experience reports. *Pharmacopsychiatry* 2021; 54: 240–245.
130. Nemeroff, C.B., Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2007. 68 Suppl 8: p. 17-25.
131. Nierenberg AA and DeCecco LM, Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression, *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 16:5-9.

132. Nivoli, A.M., et al., New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *J Affect Disord*, 2011, Mar; 129(1-3):14-26. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.018. Nutt DJ.
133. OECD/European Union. Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD, 2018.
134. Organisation for Economic Co-operation and Development, European Union. Health at a glance: Europe 2018: state of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing, 2018.
135. Organisation for Economic Co-operation and Development. A new benchmark for mental health systems: tackling the social and economic costs of mental ill-health. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing, 2021.
136. Papakostas G.I. and Fava M. Chapter 1: Major Depressive Disorder and Treatment-Resistant Depression, *Pharmacotherapy for Depression and Treatment-Resistant Depression*, Book 2010, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
137. Park RJ Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Sep; 9(3):147-61.
138. Pettersson A., Bengtsson Boström K., Gustavsson P. and Ekselius L., Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review, *Nordic Journal of Psychiatry*, 2015, 69:7, 497-508, DOI: 10.3109/08039488.2015.1008568.
139. Philip, N.S., et al., Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(5): p. 709-22.
140. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007 Apr;190:287-92. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.028555. PMID: 17401033.
141. Ragguett RM, et al., Assessing and measuring cognitive function in major depressive disorder, *Evid Based Ment Health*. 2016 Nov; 19(4):106-109. doi: 10.1136/eb-2016-102456. Epub 2016 Oct 8.
142. Reeves, H., et al., Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(8): p. 1228-336.
143. Reid, S. and C. Barbui, Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ*, 2010, 340: p. c1468.
144. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al; Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council

- of Research. Psychedelics and psychedelic assisted psychotherapy. Focus (Am Psychiatr Publ) 2021; 19: 95–115.
145. Reus GZ, et al., Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies, J Psychiatr Res. 2015 Sep; 68: 316-28. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.007. Epub 2015 May 19.
 146. Robinson O.J., Roiser J.P., and Sahakian B.J. Hot and cold cognition in major depressive disorder, ed McIntyre R.S. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder, Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities, Book, Cambridge University Press, May 2016.
 147. Roiser JP and Sahakian BJ., Hot and cold cognition in depression, CNS Spectr. 2013 Jun; 18(3):139 49. doi: 10.1017/S1092852913000072. Epub 2013 Mar 12.
 148. Rootman JM, Kiraga M, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, Kuypers KPC, Walsh Z. Author Correction: Psilocybin microdosers demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. Sci Rep. 2022 Jul 28; 12(1):12925.
 149. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov; 163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. PMID: 17074942.
 150. Schuch JJ, et al., Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety, J Affect Disord. 2014 Mar; 156: 156-63. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.011. Epub 2013 Dec 17.
 151. Scott AJ, Sharpe L, Quinn V, Colagiuri B. Association of Single-blind Placebo Run-in Periods With the Placebo Response in Randomized Clinical Trials of Antidepressants: A Systematic Review and Meta analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(1):42–49. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.3204
 152. Seemuller, F., et al., The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. Int J Neuropsychopharmacol, 2009, 12(2): p. 181-9.
 153. Sforzini, L. et al., A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. Mol Psychiatry, 2022, 27(3):p.1286-1299
 154. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Psychol. 2022 Jun; 61(2):287 305. doi: 10.1111/bjc.12333. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34569066.

155. Shyn, S.I. and S.P. Hamilton, The genetics of major depression: moving beyond the monoamine hypothesis. *Psychiatr Clin North Am*, 2010. 33(1): p. 125-40.
156. Souery, D., Papakostas, G.I. & Trivedi, M.H. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67 Suppl 6, 16-22 (2006).
157. Steven F. Grieco, Eero Castrén, Gitte M. Knudsen, Alex C. Kwan, David E. Olson, Yi Zuo, Todd C. Holmes, Xiangmin Xu. Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. *Journal of Neuroscience* 9 November 2022, 42 (45) 8439-8449.
158. Stone, M., et al., Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 2009. 339: p. b2880.
159. Thase, M.E. & Rush, A.J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 13, 23-9 (1997).
160. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski, et al., Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression, *N Engl J Med*. 2006 Mar 23; 354(12):1243-52
Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 3 Page 33/34.
161. Tsapakis E.M., Soldani F., Tondo L. et al., Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta analysis, *The British Journal of Psychiatry* (2008) 193, 10–17. doi: 10.1192/bjp.bp.106.031088.
162. Tseng MM et al., Comparison of associated features and drug treatment between co-occurring unipolar and bipolar disorders in depressed eating disorder patients, *BMC Psychiatry*. 2017 Feb 27; 17(1):81. doi: 10.1186/s12888-017-1243-0.
163. Tullis, Paul. The rise of psychedelic psychiatry. *Nature* 589, 506-509 (2021)
164. Vizeli P, Straumann I, Holze F, et al. Genetic influence of CYP2D6 on pharmacokinetics and acute subjective effects of LSD in a pooled analysis. *Sci Rep* 2021; 11:10851.
165. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D et al. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man--a PET study with [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 424-433.
166. WHO, 2023 Depression Fact Sheet, accessed 11.August 2023 Wijeratne, C. and P. Sachdev, Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry*, 2008. 42(9): p. 751-62.
167. Wisner, K.L., E.L. Moses-Kolko, and D.K. Sit, Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health*, 2010, 13(1): p. 37-40.
168. Xu Y., Bai S.J., Lan X.Y., et al. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability, *Braz J*

- Med Biol Res vol. 49 no.6 Ribeirao Preto 2016 Epub May 24, 2016, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20164806>.
169. Yesavage J. A., and Sheikh J.I. (1986) 9/Geriatric Depression Scale (GDS), Clinical Gerontologist, 5:1 2, 165-173, DOI: 10.1300/J018v05n01_09.

Ключові слова: велика депресія, великий депресивний епізод, часткова відповідь, резистентність до лікування, суїцидальні думки, суїцидальна поведінка, суїцид, гостре лікування, підтримуюче лікування, профілактика рецидивів