

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ ПСИХІАТРІВ УКРАЇНИ

**ДЕПРЕСІЯ**

**(легкий або помірний депресивні епізоди  
без соматичного синдрому або  
з соматичним синдромом)**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

### Склад робочої групи

Пінчук Ірина Яківна	директор Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Психіатрія та наркологія» відповідно до наказу №526-к від 10.12.2012, д.мед.н.
Марценковський Ігор Анатолійович	керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, к.мед.н.
Степаненко Алла Василівна	професор кафедри Української військово-медичної академії МЗС України, заступник голови Центрального формулярного комітету МОЗ України, д.мед.н., професор
Бурлачук Леонід Фокич	завідувач кафедри психодіагностики та клінічної психології Київського національного університету імені Тараса Шевченка, член-кореспондент НАПН України, д.мед.н., професор
Бурлачук Олег Леонідович	генеральний директор першого Українського видавництва психологічних тестів «ОС України»
Гідзинська Ірина Миколаївна	провідний науковий співробітник відділу внутрішньої медицини, завідувач клініко-консультативного відділення Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
Левада Олег Анатолійович	керівник курсу психіатрії кафедри сімейної медицини Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», к.мед.н., доцент
Лерман Наталія Геннадіївна	завідувач амбулаторією, лікар загальної практики-сімейної медицини комунального закладу «Макарівський центр первинної медико-санітарної допомоги» Макарівського району Київської області, Андріївська медична амбулаторія загальної практики-сімейної медицини
Маляров Сергій Олександрович	лікар-психіатр консультативної поліклініки Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, к.мед.н.
Матвієць Людмила Григорівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор

Марута Наталія Олександрівна	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», д.мед.н., професор
Мішиєв В'ячеслав Данилович	директор Територіального медичного об'єднання «Психіатрія» у м. Києві, завідувач кафедри дитячої, соціальної та судової психіатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Психіатрія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014 зі змінами, д.мед.н., професор
Мороз Галина Зотівна	професор кафедри військової загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії, головний науковий співробітник Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.мед.н., професор
Напреєнко Олександр Костянтинович	завідувач кафедри психіатрії Національного медичного університету ім. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Психіатрія і наркологія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014, д.мед.н., професор
Пішель Віталій Ярославович	завідувач відділу медико-соціальних проблем терапії психічних розладів Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, д.мед.н., професор
Пшук Наталія Григорівна	завідувач кафедри психіатрії та медичної психології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор
Тарнавська Олена Олексіївна	лікар загальної практики-сімейний лікар Поліклініки № 1 Печерського району м. Києва
Хайтович Микола Валентинович	професор кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Хаустова Олена Олександрівна	завідувач відділу психічних розладів похилого віку Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, д.мед.н., професор
Чабан Олег Созонтович	завідувач відділу психосоматичної медицини та психотерапії Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, д.мед.н., професор

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Ліщишина О.М.	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с.
Горох Є.Л.	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.

- Мельник Є.О. вачальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
- Шилкіна О.О. вачальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
- Черніцька М.В. експерт відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом**

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



**Рецензенти адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Депресія»**

- Пустовойт М.М.** ректор Київського інституту сучасної психології і психотерапії, член Міжнародної психоаналітичної асоціації, д.мед.н.
- Вербенко В.А.** завідувач кафедри психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної та медичної психології Державної установи «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», д.мед.н., професор, академік Академії наук вищої освіти України
- Глузман С.Ф.** президент Асоціації психіатрів України
- Михайлов Б.В.** завідувач кафедри психотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Медична психологія, психотерапія» відповідно до наказу №196-к від 29.05.2014, д.мед.н., професор

**Зміст**

## Перелік скорочень

- 1. Вступ**
  - 1.1 Довідкова інформація
  - 1.2 Потреба у настанові
  - 1.3 Компетенції настанови
  - 1.4 Визначення групи пацієнтів
  - 1.5 Результати
  - 1.6 Цільова аудиторія
  - 1.7 Заява про наміри
- 2. Ключові рекомендації**
  - 2.1 Психотерапія
  - 2.2 Самодопомога
  - 2.3 Структуровані фізичні вправи
- 3. Психотерапія**
  - 3.1 Вступ
  - 3.2 Поведінкова активація
  - 3.3 Когнітивно-поведінкова терапія
  - 3.4 Консультування
  - 3.5 Терапія орієнтована на подружжя
  - 3.6 Сімейна терапія
  - 3.7 Гіпнотерапія
  - 3.8 Міжособистісна терапія
  - 3.9 Когнітивна терапія на основі уважності
  - 3.10 Музична терапія
  - 3.11 Терапія вирішення проблеми
  - 3.12 Психодинамічна психотерапія
  - 3.13 Терапія спогадами
  - 3.14 Інші види психотерапії
  - 3.15 Загальні фактори в психотерапії
- 4. Самодопомога**
  - 4.1 Групи підтримки в самодопомозі
  - 4.2 Контрольована самодопомога
  - 4.3 Комп'ютеризована самодопомога
- 5. Фізичні вправи та зміна способу життя**
  - 5.1 Фізичні вправи
  - 5.2 Зміна способу життя
- 6. Лікарські засоби рослинного походження та харчові добавки**
  - 6.1 Вступ
  - 6.2 Фолієва кислота
  - 6.3 Звіробою екстракт
  - 6.4 Інозитол
  - 6.5 Поліненасичені жирні кислоти
  - 6.6 S-аденозил-L-метіонін
  - 6.7 Інші харчові добавки та рослинні лікарські засоби

**7. Додаткова та альтернативна терапія**

- 7.1 Акупунктура
- 7.2 Терапія за допомогою тварин
- 7.3 Гомеопатія
- 7.4 Світлова терапія
- 7.5 Масаж
- 7.6 Йога
- 7.7 Інші додаткові та альтернативні методи лікування

**8. Надання інформації**

- 8.1 Перелік документів для надання інформації
- 8.2 Додаткові джерела інформації

**9. Впровадження настанови**

- 9.1 Ресурси для впровадження ключових рекомендацій
- 9.2 Аудит поточної практики
- 9.3 Поради для NHSScotland від NHS Quality Improvement Scotland

**10. Доказова база**

- 10.1 Систематичний огляд літератури
- 10.2 Рекомендації для дослідження
- 10.3 Перегляд та оновлення

**11. Розробка настанови**

- 11.1 Вступ
- 11.2 Група з розробки настанови
- 11.3 Консультації та оцінки експертів
- 11.4 Подяки

Додатки

Список літератури

**Перелік скорочень**

БНФ — Британський національний формуляр  
ВР — Відносний ризик  
ДІ — Довірчий інтервал  
ДПРО — Десенсибілізація і переробка рухами очей  
ІМАО — Інгібітори моноаміноксидази  
ЗМД — Загальний маршрут надання допомоги  
ККПТ — Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія  
КН — Клінічна настанова  
КПАСП — Когнітивно-поведінковий аналіз системи психотерапії  
КПТ — Когнітивно-поведінкова терапія  
МЕ — Масштаб ефекту  
МКХ — Міжнародна класифікація хвороб  
МОТ — Міжособистісна терапія  
НЛП — Нейролінгвістичне програмування  
ПНЖК — Поліненасичені жирні кислоти  
РКВ — Рандомізоване контрольоване випробування  
СІЗЗС — Селективний інгібітор зворотного захвату серотоніну  
СІЗЗН — Селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну;  
СІЗЗСД — Селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і дофаміну.  
ТВП — Терапія вирішення проблем  
ТЦА — Трициклічні антидепресанти  
ТЗ — Трийодтиронін  
ШКЛЗ — Шотландський консорціум лікарських засобів  
BDI — Шкала оцінки депресії Бека  
CANMAT — Канадська мережа з проблем лікування афективних і тривожних розладів  
DSM — Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів  
NHS — Національна система охорони здоров'я Шотландії  
NHS QIS — Поліпшенню якості NHS Шотландії  
NICE — Національний інститут досконалості медичної допомоги  
PAR-Q — Опитувальник готовності до фізичної активності  
SIGN — Шотландська міжуніверситетська мережа настанов

## Синтез настанови

За прототип адаптованої клінічної настанови «Депресія» взято оновлену клінічну настанову **SIGN 114 «Non-pharmaceutical management of depression in adults: A national clinical guideline»**, 2010.

Розділ, який стосується медикаментозного лікування депресії, доповнений настановою **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) «Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy»**, 2009.

Розділ, що містить довідкову інформацію, доповнений матеріалами, а саме: **The European Mental Health Action Plan Regional Committee for Europe Sixty-third session Çeşme Izmir, Turkey, 16–19 September 2013.**

### *Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Депресія»*

*Впродовж останніх десятиріч у всьому світі для забезпечення якості та ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів (МС) як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).*

*Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеної, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.*

*Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:*

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;*
- наявність зовнішніх рецензентів;*
- визначення дати перегляду клінічної настанови;*
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;*
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.*

*Адапована клінічна настанова за темою «Депресія» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної клінічної настанови SIGN 114 «Non-pharmaceutical management of depression in adults: A national clinical guideline», 2010 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Розділ, який стосується медикаментозного лікування депресії, доповнений настановою Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) «Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy», 2009 року. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, коментарів робочої групи, в яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах нашої національної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків, що зазначені у КН, відповідність нормативної бази щодо організаційних засад надання медичної допомоги тощо.*



*Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Депресія» відповідно до свого визначення має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.*

*Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснований на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.*

*На основі адаптованої клінічної настанови «Депресія» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Депресія», у якому використані доказові положення адаптованої клінічної настанови щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з депресією.*

*Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2018 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, що зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.*

## **ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ**

### **РІВНІ ДОВЕДЕНОСТІ ПЕРВИННИХ ДАНИХ**

#### **SIGN 114 Немедикаментозне лікування депресії у дорослих.**

##### **Національна клінічна настанова. Січень 2010 р.**

1 <sup>++</sup>	Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1 <sup>+</sup>	Належним чином проведені мета-аналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1 <sup>-</sup>	Мета-аналізи, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2 <sup>++</sup>	Високоякісні систематичні огляди досліджень «випадок-контроль» та/або когортних досліджень. Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2 <sup>+</sup>	Належним чином проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і помірною вірогідністю причинного зв'язку
2 <sup>-</sup>	Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта

## ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

*Примітка. Рівні доказів рекомендації пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендації.*

<b>A</b>	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКВ, оцінені як 1 <sup>++</sup> і безпосередньо застосовних до цільової популяції або сукупність доказів, що складаються переважно з досліджень, оцінених як 1 <sup>+</sup> і безпосередньо застосовних до цільової популяції і, які мають узгоджувані результати
<b>B</b>	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 <sup>++</sup> , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати Екстрапольовані докази з досліджень 1 <sup>++</sup> або 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>	Сукупності доказів включаючи дослідження, застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>	Докази рівня 3 або 4, або Екстрапольовані докази з досліджень 2 <sup>+</sup>

## ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

<input checked="" type="checkbox"/>	Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанови
-------------------------------------	--

### Критерії різних рівнів доказовості і ліній терапії

**Канадська психіатрична асоціація та Канадська мережа з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT). Клінічна настанова з фармакотерапії рекурентного депресивного розладу, 2009**

Критерії	
Рівень доказовості	
I	Як мінімум, два РКВ з адекватним розміром вибірки, переважно контрольованих плацебо, та/або мета-аналіз з вузькими довірчими інтервалами
II	Як мінімум, одне РКВ з адекватним розміром вибірки та мета-аналіз з широкими довірчими інтервалам
III	Нерандомізовані проспективні дослідження або ряд випадків, або ретроспективні дослідження хорошої якості
IV	Думка/згода експертів
Лінія лікування <sup>2</sup>	
1-й	Рівні доказовості I або II плюс клінічна підтримка <sup>3</sup>
2-й	Рівень доказовості III або вище плюс клінічна підтримка <sup>3</sup>
3-й	Рівень доказовості IV або вище плюс клінічна підтримка <sup>3</sup>

Примітки: 1 - рівні доказовості не мають на увазі позитивних, негативних або однакових результатів, вони, швидше, представляють якість і характер проведених випробувань. До рівнів доказовості I і II особливим чином відносяться дослідження, в яких доступні рандомізовані порівняння.

Рекомендації, що містять епідеміологічні дані і фактори ризику, походять з обсерваційних випробувань, вони зазвичай відповідають рівню доказовості III. Більш високий порядок рекомендацій (наприклад, принципи надання допомоги) відображає думку з високим рівнем доказовості з різних джерел даних, які тому мають рівень доказовості IV; 2 - 1-а лінія лікування представляє баланс ефективності, переносимості та клінічної підтримки, 2-а призначена для ситуацій, в яких 1-а лінія терапії не показана або не може бути використана, або ж якщо 1-а виявилася неефективною; 3 - клінічна підтримка ставиться до заяв експертної думки комітетів CANMAT, які гарантують, що результати досліджень відповідають і застосовні для клінічної практики і сприяють більш широкому використанню настанови клініцистами. Отже, види лікування з більш високим порядком рівня доказовості можуть бути розташовані в більш низьких лініях лікування, що зумовлено такими клінічними проблемами, як профілі побічних ефектів і переносимості.

## **SIGN 114, Non-pharmaceutical management of depression in adults: A national clinical guideline, 2010**

### **1. ВСТУП**

#### **1.1 ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ**

Депресія є серйозною проблемою охорони здоров'я. Вона вражає чоловіків і жінок різного віку і соціальних верств. Близько однієї п'ятої населення Шотландії відчуватимуть депресію в будь-який момент їхнього життя<sup>1</sup>. Поширеність депресії вища у жінок, ніж у чоловіків<sup>1</sup>. Депресія може розвиватися від слабкого занепокоєння до важкого захворювання з високим ризиком самогубства. Вплив розладів може також відчувати сім'я, друзі і колеги<sup>2</sup>. У Шотландії в 2006/07 р. лікарями загальної практики було проведено близько 500 000 консультацій, пов'язаних з депресією та іншими афективними розладами<sup>3</sup>. Більше половини не шукають офіційного лікування<sup>4</sup>.

Крім особистих та соціальних наслідків депресії є також негативний економічний ефект. Депресія асоціюється з відсутністю захворювання, тому багато пацієнтів не шукають шляхів, щоб продовжувати працювати або зберігати роботу чи повертатися на роботу. При проведенні економічного аналізу виявлено, що загальні втрати через депресію та хронічну тривогу Англії в 2002/3 роках оцінювалися в £ 12 млрд<sup>5</sup>.

Найбільш поширеним методом лікування депресії є призначення антидепресантів. Загалом 3,65 млн. одиниць антидепресантів було призначено в Шотландії протягом 2006/07 за ціною £ 43,7 млн. Приблизно 8,8% населення Шотландії у віці від 15 років і старше щоденно вживають антидепресанти<sup>6</sup>.

#### **The European Mental Health Action Plan Regional Committee for Europe Sixty-third session Çeşme Izmir, Turkey, 16–19 September 2013.**

План дій знаходиться в повній відповідності з цінностями та пріоритетами основ нової Європейської політики на підтримку здоров'я і добробуту - Здоров'я-2020 і покликаний сприяти реалізації викладеного в ній стратегічного бачення. Він також узгоджується з програмою, наміченою в Глобальному плані дій ВООЗ в області психічного здоров'я (WHA66.8). План дій відображає положення та принципи Конвенції Організації Об'єднаних Націй про права інвалідів (2008) та висновки, що містяться в Європейському пакті про охорону психічного здоров'я і добробуту (2008).

Зберігається відданість ідеї деінституціоналізації психіатричної допомоги та розвитку системи послуг з охорони психічного здоров'я поза стаціонаром, однак прогрес, досягнутий в цьому напрямі в Регіоні, не скрізь однаковий. Одностайно визнається, що догляд та лікування повинні проводитись за місцем проживання, оскільки у великих психіатричних закладах пацієнтам нерідко не приділяється необхідної уваги з ризиком розвитку синдрому госпіталізму. Таким чином, головним завданням є розширення повноважень первинної медико-санітарної допомоги, співробітництві з мультидисциплінарними групами з охорони психічного здоров'я у закладах, що наближені до населення.

Часто люди з психічними порушеннями воліють не звертатися в служби охорони психічного здоров'я з остраху стигматизації та дискримінації. Ще одним фактором, яким пояснюється подібне небажання, є негативні враження від колишнього досвіду отримання лікування та догляду. Необхідно, щоб в результаті реформ підвищилася впевненість у безпеці і ефективності допомоги. Стратегії в області охорони психічного здоров'я повинні поєднувати структурну реформу системи надання послуг і акцент на якість і в підсумку гарантувати надання компетентними працівниками безпечних, дієвих і прийнятних форм лікування.

Важливість можливості вибору і партнерського співробітництва підкреслює необхідність прозорої інформації та підзвітності: всі зацікавлені сторони повинні отримувати відомості про якість допомоги та втручань, а також про потреби в поліпшеннях і про потенційні можливості для інновацій і позитивних змін.

План дій містить сім завдань (чотири профільних і три суміжних), які в своїй сукупності покривають всю сферу його охоплення. Для вирішення кожного з цих завдань державам-членам і ВООЗ пропонується вжити заходів, які дозволять отримати вимірні підсумкові результати, що стосуються політики та/або практичної реалізації. Пріоритетність таких заходів повинна встановлюватися відповідно до потреб і ресурсами, наявними на національному, територіальному та місцевому рівні.

Чотири профільні завдання сформульовані як забезпечення таких умов:

- (a) всі люди, особливо найбільш уразливі або ті, що входять до групи ризику, мають рівні можливості для підтримки психічного добробуту на протязі усього життя;
- (b) люди з порушеннями психічного здоров'я є громадянами, чії права людини цінуються, дотримуються і захищаються повною мірою;
- (c) послуги з охорони психічного здоров'я доступні і прийнятні по вартості і можуть бути отримані за місцем проживання відповідно до потреб;
- (d) люди мають право на безпечне та ефективне лікування при поважному до них відношенні.

Три суміжні, мультидисциплінарні задачі припускають забезпечення наступних умов:

- (e) системи охорони здоров'я надають всім нужденним високоякісну загальномедичну і психіатричну допомогу;
- (f) системи охорони психічного здоров'я працюють в чітко узгодженому партнерстві з іншими секторами;
- (g) стратегічне керівництво та практичні заходи з охорони психічного здоров'я базуються на якісній інформації та сучасних знаннях.

Завдання 1 передбачає досягнення наступних підсумкових результатів:

- (a) більш високий рівень обізнаності про психічний добробут і про фактори, що сприяють його досягненню - на рівні способу життя, сім'ї, роботи, шкіл і дитячих садків, місцевої громади та суспільства в цілому;
- (b) більш повне задоволення потреб в охороні психічного здоров'я в рамках до- і післяпологовий допомоги, включаючи проведення скринінгу на предмет насильства в сім'ї та зловживання алкоголем;
- (c) створення на первинній ланці медико-санітарної допомоги потенціалу для посилення заходів по зміцненню психічного здоров'я, профілактиці та раннього виявлення психічних розладів і наданню психологічної допомоги при перших ознаках наявності потреби в такій підтримці;
- (d) зростання показників повернення людей з порушеннями психічного здоров'я до трудової діяльності;
- (e) зниження частоти самогубств серед населення в цілому і в окремих статевовікових, етнічних та інших уразливих групах населення;
- (f) погодження і впровадження способів оцінки добробуту і його детермінант (на додаток до критеріїв оцінки психічних розладів) протягом усього життя людини.

Завдання 2 передбачає досягнення наступних підсумкових результатів:

- (a) людям з порушеннями психічного здоров'я гарантується дотримання всіх прав людини і забезпечення захисту від дискримінації;
- (b) люди з порушеннями психічного здоров'я мають рівні з іншими людьми можливості, передбачені цивільними правами, включаючи працевлаштування, житлове забезпечення і освіту, з

урахуванням пристосувальних корекцій, які необхідні для компенсації наявних обмежень життєдіяльності;

(с) людям, що знаходяться в умовах примусового утримання та лікування, гарантується доступ до безкоштовної інформації та правової допомоги.

Для переважної більшості людей з порушеннями психічного здоров'я точкою першого звернення є заклади первинної медико-санітарної допомоги. Звернення за послугами первинної допомоги не пов'язане з вираженою стигматизацією, ці послуги доступні і дозволяють здійснювати ефективні короткострокові втручання, зокрема при таких поширених розладах, як тривога і депресія. Працівники первинної медичної допомоги потребують відповідного навчання з питань діагностики та лікування, включаючи медикаментозну терапію, а також показань до напрямку пацієнтів з порушеннями психічного здоров'я для отримання спеціалізованої допомоги. Необхідно мати у своєму кадровому розпорядженні лікарів-психіатрів та інших фахівців в області психічного здоров'я для забезпечення експертизи та підтримки.

В даний час багато країн мають намір створити служби охорони психічного здоров'я, наближені до місцевих спільнот, орієнтовані на задоволення потреб населення, що проживає на певній території. Ці служби повинні виконувати наступні функції: надання інформації та засобів самопомоги для пацієнтів і для підтримки членів сім'ї; послуги на рівні первинної медичної допомоги з лікування поширених порушень психічного здоров'я; послуги з охорони психічного здоров'я за місцем проживання, пов'язані з профілактикою, лікуванням та психосоціальною реабілітацією людей з важкими та/або комплексними порушеннями психічного здоров'я; в якості крайнього засобу при необхідності інтенсивного лікування - госпіталізація в установи місцевого рівня, такі як центри здоров'я або центральні районні лікарні; надання підтримки персоналу будинків-інтернатів для осіб з хронічними розладами психічного здоров'я, а також певні види послуг на регіональному або центральному рівні, включаючи проведення судово-психіатричної експертизи. Служби, що надають допомогу за місцем проживання, нерідко спираються на підтримку з боку сімей. Потрібно регулярно оцінювати здатність і навички адаптації сімей та вживати заходів для того, щоб сім'ї отримували необхідну підтримку і навчання і були забезпечені необхідними ресурсами.

Для того щоб надавати якісні послуги з охорони психічного здоров'я, необхідно мати достатню чисельність кваліфікованого персоналу. Зміни в структурі послуг та стилі роботи служб вимагають змін в чисельності та професійно-кваліфікаційній структурі персоналу всіх підрозділів служб психічного здоров'я.

Завдання 3 передбачає досягнення наступних підсумкових результатів:

(а) послуги з охорони психічного здоров'я організовані таким чином, щоб забезпечувати пацієнтам нормальне життя в суспільстві, і включають цілий спектр допомоги, в якому об'єднані спеціалізовані психіатричні та загальномедичні послуги;

(b) первинна медична допомога здатна забезпечити відповідну ранню діагностику, лікування і направлення осіб з психічними розладами для надання спеціалізованої допомоги;

(с) послуги з охорони психічного здоров'я за місцем проживання доступні для всіх груп населення;

(d) великі психіатричні установи, що асоціюються з неухважним і жорстоким поведінням з пацієнтами, закриті;

(e) стаціонарна допомога орієнтована на лікування, догляд та підтримку пацієнтів з урахуванням індивідуальних потреб, а не просто на їх ізоляцію;

(f) послуги з охорони психічного здоров'я надаються в гідних умовах;

(g) служби охорони психічного здоров'я надають допомогу в відповідно до спеціальних потреб різних вікових груп;

- (h) періодично проводяться оцінки можливостей та потреб сімей, яким забезпечується навчання і підтримка;
- (i) забезпечена достатня чисельність працівників різних спеціальностей;
- (j) послуги з охорони психічного здоров'я можна отримати без соціально несправедливих фінансових перешкод.

Державам-членам ВООЗ рекомендується запровадити наступні дії:

визначити заклади первинної медико-санітарної допомоги як точку першого звернення для людей з порушеннями психічного здоров'я та забезпечити при первинній медичній допомозі потенціал для лікування поширених психічних розладів;

включити компетенції з питань психічного здоров'я в програми вузівського навчання всіх лікарів та інших категорій медичних працівників і забезпечити безперервне підвищення кваліфікації персоналу первинної медико-санітарної допомоги;

організувати навчання всіх практикуючих медичних працівників установ первинної медико-санітарної допомоги методам діагностики та лікування депресії і тривожних розладів у людей з соматичними захворюваннями.

### **Коментар робочої групи:**

*За даними МОЗ України, з 2008 р. по 2012 р. поширеність депресивних розладів зростає з 65,37 до 73,6 осіб на 100 тис. населення, а захворюваність – з 8,74 до 9,06 на 100 тис. населення. Впродовж останніх десятиріч спостерігається незначне зростання випадків неспсихотичних психічних розладів, зокрема депресивних, що не відповідає загальносвітовим тенденціям та говорить про неналежну та, відповідно, неповну організацію виявлення, реєстрації та надання допомоги людям з депресивними розладами. Це, зокрема, пов'язано з відсутністю до цього часу в Україні у діагностиці та лікуванні депресії такої посади, як сімейний лікар. Так, за 1973-2000 роки кількість зареєстрованих випадків депресивних розладів серед загальної кількості звернень до лікаря у перерахунку на кількість населення зростає з 2,3 до 3,8%. Термінальним варіантом розвитку депресивних розладів може бути суїцидальна спроба. Водночас, показник смертності через навмисне самоушкодження тримається на постійному рівні з 2009 р. по 2013 р. (за даними Державного комітету статистики України): 21,1 випадок на 100 тис. населення у 2009 році порівняно з 20,6 випадків на 100 тис. населення у 2013 році (що в абсолютних значеннях становить 9717 випадків та 9367 випадків відповідно).*

## **1.2 ПОТРЕБА У НАСТАНОВІ**

Шотландський Альянс з депресії запропонував створити дану настанову на засадах зв'язку зі службою користувачів, які шукають інформацію про втручання, крім призначення антидепресантів, які можуть бути корисними при лікуванні депресії. Це визначило необхідність доступної і надійної інформації про альтернативи призначенню антидепресантів, доступної для лікарів загальної практики та користувачів служби.

Шотландський Загальний маршрут надання допомоги (ЗМД) встановлює стандарти належного догляду та лікування людей, які страждають на депресію. Він включає стандарт, який потребує надання відповідної самопомоги і направлень до інших служб. В ньому також зазначено, що пацієнтам, які обирають немедикаментозне лікування або тим, у кого медикаментозне лікування виявилось неефективним, необхідно запропонувати психологічні втручання з приводу депресії<sup>7</sup>.

Невелике якісне дослідження надання первинної допомоги (n=60) пацієнтам з депресією показало, що майже дві третини намагалися застосовувати самостійно обрану терапію, хоча деякі з пацієнтів обговорювали це з практикуючим лікарем. Було виявлено широкий спектр методів лікування. Найпоширенішим було застосування звіробою, консультацій, відео записів з релаксації і тренажерних залів, ходьби або інших методів<sup>8</sup>.

## **1.3 КОМПЕТЕНЦІЇ НАСТАНОВИ**

Метою настанови було перевірити докази з лікування депресії, які можуть бути використані в якості альтернативи медикаментозному лікуванню. Втручання зазначали за пріоритетністю для включення групою з розробки настанови, якщо було відомо, що вони застосовувалися або розглядалися на предмет їхнього застосування службами NHS Шотландії або, якщо за досвідом членів групи про них часто запитують пацієнти або шукають їх поза службою охорони здоров'я.

Депресія часто багатофакторна хвороба з біологічними, соціальними та психологічними факторами, які призводить до розвитку тяжкої і тривалої депресії. У період депресії люди зазвичай описують симптоми у всіх трьох областях: на біологічному рівні: порушення сну, зміна апетиту; на психологічному рівні: порушення концентрації уваги і пам'яті, збільшення негативного мислення і на соціальному рівні: втрата впевненості в собі, відмова від соціальних контактів. Одужання в одній з цих областей може відобразитися одночасним покращенням в інших, тому заходи з приводу депресії, розглянуті в цій настанові, досить різноманітні й охоплюють як біологічний, так і психосоціальний рівні.

Ця настанова розглядає психотерапію, фізичні вправи і зміну способу життя, а також додаткові і альтернативні методи лікування, багато з яких не завжди можливі в рамках NHS. Ця настанова дає оцінку і представляє доказову базу з ефективності застосування цих заходів для лікування депресії у дорослих віком від 18 років і старше. Вищезазначені методи, які загальнодоступні для пацієнтів без виписування рецепта в Шотландії, були відібрані для включення і описані в Додатку 1. Ключові питання, на яких заснована настанова, викладені в Додатку 2.

Ця настанова зосереджує увагу на доказах ефективності, визначених у систематичному огляді та РКВ, з розширенням пошуку до обсерваційних досліджень, якщо вони були відповідними.

Якщо не вказано інше, рекомендації поширюються на застосування у дорослих віком 18 років і старше без верхньої межі віку.

Депресія у дітей та молодих людей є серйозною проблемою, але вона виходить за рамки даної настанови.

#### **1.4 ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ**

В доказовій базі з депресії представлені деякі труднощі, в тому числі широкий спектр визначень, що стосуються діагностики і тяжкості, неоднорідності і відсутності еквівалентності між вимірюваннями. Група з розробки настанови прийняла прагматичне визначення депресії. З огляду на характер терапевтичних підходів, які досліджувалися, популяція хворих, що досліджувалася, мала слабку і помірну депресією. Багато з досліджень або не чітко визначають тяжкість депресії, яка вивчається та/або використовують системи діагностики, які не включають описи тяжкості.

Виключалися дослідження, в яких діагноз не зазначався за міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 9 та МКХ-10, Діагностична і статистична настанова по психічним хворобам (DSM-III або DSM-IV) або не використовувалися визнані, перевірені і надійні шкали вимірювань спеціально для депресивних симптомів.

Виключалися дослідження груп пацієнтів з чіткими ознаками важкої депресії або зі значними супутніми психічними захворюваннями:

- психотична депресія;
- депресія в перинатальному періоді (який включає в себе післяпологову депресію);
- біполярні розлади;
- розлади особистості;
- дистимія;
- сезонні афективні розлади;
- первинна наркоманія;
- значні когнітивні порушення (травми головного мозку або деменції);
- неспроможність навчатися.

Були також виключені дослідження хворих з супутніми соматичними захворюваннями.



Велика кількість досліджень з депресії проводилась зі змішаними групами пацієнтів, здебільшого з тривогою та розладами особистості. Окремі дослідження, в яких не було чіткого аналізу підгруп з депресією, були також виключені. Тільки рекомендації, засновані на систематичних оглядах, які включають дослідження зі змішаними групами пацієнтів, були включені при градації рекомендацій.

Група з розробки настанови визнає обмеження щодо прийняття конкретних діагностичних критеріїв з погляду прийнятності для рутинного застосування в наданні допомоги населенню і потребує чіткого розуміння для забезпечення ретельності у відборі досліджень і аналізі.

## **1.5 РЕЗУЛЬТАТИ**

Першочерговим результатом, який представляє інтерес, є полегшення симптомів депресії, як вимірюється за шкалою виміру депресії. Було розглянуто користь короткострокових та довгострокових результатів.

При можливості розглядалися інші результати, такі як тривалість захворювання, рецидив, якість життя, задоволеність пацієнтів.

## **1.6 ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ**

Ця настанова буде представляти особливий інтерес для працівників служб психічного здоров'я, медичних працівників первинної та вторинної медичної допомоги, пацієнтів з депресією та осіб, які за ними доглядають. Вона також буде корисною для волонтерських організацій і фахівців з фізичної підготовки, які працюють за схемами направлень на заняття фізичними вправами, громадських або приватних фітнес-центрів і сприятиме фізичній активності.

## **1.7 ЗАЯВА ПРО НАМІРИ**

Ця настанова не повинна розглядатися або служити стандартом медичної допомоги. Стандарти медичної допомоги визначаються на основі всіх наявних клінічних даних в конкретному випадку і можуть змінюватися з розвитком науки і техніки та розробкою нових схем медичної допомоги. Дотримання рекомендацій настанови не забезпечує успіх в кожному випадку, вони не повинні розглядатися як такі, що включають усі належні методи надання допомоги або виключати інші прийнятні методи лікування, націлені на ті ж результати. Остаточне рішення повинно прийматися провідними фахівцями охорони здоров'я, відповідальними за клінічні рішення щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування. Рішення повинно прийматися тільки після обговорення варіантів лікування з пацієнтом, яке включає діагностику та наявні методи лікування. Рекомендується, щоб значні відхилення від національної настанови або будь-якої локальної настанови були задокументовані в історії хвороби пацієнта при прийнятті відповідного рішення.

### **1.7.1 ВЕРСІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ**

Версія даної настанови для пацієнтів доступна на сайті SIGN, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

### **1.7.2 ДОДАТКОВІ ПОРАДИ ДЛЯ NHS ШОТЛАНДІЇ ВІД ПОЛПШЕННЯ ЯКОСТІ NHS ШОТЛАНДІЇ (NHS QIS) І ШОТЛАНДСЬКОГО КОНСОРЦІУМУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

NHS QIS проводить множинні оцінки технологій (MTA) для NHSScotland, розроблених Національним Інститутом клінічної досконалості (NICE) в Англії та Уельсі.

Шотландський консорціум лікарських засобів (ШКЛЗ) надає інформацію Радам NHS і їхнім локальним комісіям з лікарських засобів і терапії про стан усіх нових зареєстрованих лікарських засобів і про будь-які серйозні нові показання для застосування даних продуктів.

Інформація ШКЛЗ і перевірені NHS QIS множинні оцінки технологій NICE, які мають відношення до цієї настанови, наведені в розділі з впровадження.

## **2. КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

### **2.1 ПСИХОТЕРАПІЯ**

**A** Поведінкова активація рекомендується як варіант лікування пацієнтів з депресією

**A** Індивідуальна когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) рекомендується як варіант лікування пацієнтів з депресією

**A** Міжособистісна терапія рекомендується для лікування пацієнтів з депресією

**B** Групова когнітивна терапія, заснована на уважності, може розглядатись як варіант лікування зі зменшення рецидивів у пацієнтів з депресією, у яких спостерігалось три чи більше випадків

**B** Терапія вирішення проблем може також застосовуватись як метод лікування пацієнтів з депресією

**B** Короткострокова психодинамічна психотерапія може розглядатись як метод лікування пацієнтів з депресією

### **2.2 САМОДОПОМОГА**

**A** Керована самодопомога, основана на когнітивно-поведінковій терапії або поведінкових принципах, рекомендується як варіант лікування пацієнтів з депресією

**A** У контексті керованої самодопомоги, комп'ютеризована КПТ рекомендується як варіант лікування для пацієнтів з депресією

### **2.3 СТРУКТУРОВАНІ ФІЗИЧНІ ВПРАВИ**

**B** Структуровані фізичні вправи можуть розглядатися як варіант лікування пацієнтів з депресією

### 3. ПСИХОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

#### 3.1 ВСТУП

Хоча й існують деякі дослідження, які порівнюють вплив психологічної терапії на депресію, більшість досліджень включають порівняння психологічної терапії з призначенням антидепресантів, списком черги на контроль або звичайним лікуванням<sup>9</sup>.

Доказової бази було недостатньо для надання детальних рекомендацій стосовно кількості сеансів лікування, необхідних для ефективності, підтримки ефекту або запобігання рецидиву.

Див. Додаток 1 з визначень втручань.

Практикуючі лікарі, які проводять психотерапію, повинні проходити навчання та підтверджувати рівень компетенції, постійно підтримувати професійний розвиток і бути зареєстрованими у відповідному органі управління і бути під їхнім наглядом.

#### 3.2 ПОВЕДІНКОВА АКТИВАЦІЯ

Мета-аналіз 16 досліджень виявив ефективність поведінкової активації у зниженні симптомів депресії у дорослих і літніх людей у порівнянні із звичним лікуванням та списком очікування на контроль, і таку ж ефективність, як і когнітивної терапії<sup>10</sup>. Це узгоджується з висновками дослідження, яке включало поведінкову активацію, як частину більшого мета-аналізу, зокрема у пацієнтів з депресією віком понад 50 років<sup>11</sup>. 1<sup>++</sup>

**A** Поведінкова активація рекомендується як вид лікування для пацієнтів з депресією.

#### 3.3 КОГНІТИВНО-ПОВЕДІНКОВА ТЕРАПІЯ

За даними мета-аналізу оглядів літератури когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) більш ефективна при лікуванні депресії у дорослих і літніх людей, ніж звичайне лікування або список на очікування контролю, і така ж ефективна, як лікування антидепресантами. У дослідженнях, у яких розглядалося подальше спостереження тривалістю від 6 місяців до 2 років, показано, що КПТ була такою ж ефективною, як і лікування антидепресантами. За результатами ряду досліджень КПТ була ефективнішою, ніж інші методи психотерапії, зокрема такі як психодинамічна терапія та міжособистісна терапія<sup>11-16</sup>. 1<sup>++</sup>

За результатами систематичного огляду, який порівнював ефективність групової КПТ з індивідуальною, виявлено, що у пацієнтів, які отримували індивідуальну КПТ, швидше відбувалося поліпшення симптомів депресії, ніж у пацієнтів на фоні групової КПТ. 1<sup>++</sup>

**A** Індивідуальна КПТ рекомендується як метод лікування пацієнтів з депресією.

Систематичний огляд літератури з проблеми застосування КПТ у дорослих пацієнтів з депресивним розладом, які не відповіли принаймні на один курс антидепресантів, визначив два дослідження, які містять достатньо даних для пояснення цього. Хоча була користь від КПТ (15-30 сеансів) в лікуванні резистентної депресії, доказова база недостатня для підтримки рекомендації в даній групі пацієнтів<sup>17</sup>. 1<sup>++</sup>

Комп'ютеризована КПТ обговорюється в розділі 4.3.

#### 3.4 КОНСУЛЬТУВАННЯ

У літературі термін «консультування» включає різні інтерпретації.

РКВ порівнювало звичайне лікування лікарем загальної практики та лікування лікарем загальної практики з включенням психодинамічного або когнітивно-поведінкового консультування (у середньому 6 сеансів, від 1 до 16 сеансів) у пацієнтів з депресією. Спостереження впродовж 6, 12 та 36 місяців не відзначило різниці між групами за шкалою оцінки депресії Бека (BDI). Відбір діагностичних критеріїв незрозумілий, тому існують варіанти консультаційних втручань<sup>18-20</sup>.

1+

Інше РКВ включало групи пацієнтів за перевагами та порівнювало рандомізоване лікування антидепресантами з рандомізованим консультуванням, переваги антидепресантів та переваги консультування. Рекомендована кількість консультацій складала 6 сеансів. Лікарі загальної практики керувалися виписуванням 1 з 3 антидепресантів<sup>21-22</sup>. Не існує чіткої переваги будь-якого підходу лікування впродовж 8 місяців. При 12-ти місячному спостереженні загальне консультування ефективніше, ніж прийом антидепресантів, але антидепресанти можуть прискорити одужання, тому обираються пацієнтами з більш тяжкою депресією.

1+

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

### 3.5 ТЕРАПІЯ, ОРІЄНТОВАНА НА ПОДРУЖЖЯ

Систематичний огляд виявив 8 досліджень, які оцінюють ефект подружньої терапії на депресію<sup>23</sup>. Різні моделі лікування були включені в підхід терапії, орієнтованої на подружжя, в тому числі КПТ, емоційно-орієнтована, міжособистісна і системна терапії. Були використані різні контрольні порівняння, в тому числі КПТ, міжособистісна терапія, медикаментозна терапія, комбінована індивідуальна та медикаментозна терапія і список очікування. Тривалість лікування становила від 10 до 20 тижнів, а подальше спостереженням до 2 років. Дослідження характеризувалися невеликим розміром вибірки, відсутністю наміру аналізувати лікування і великою кількістю тих, хто вибув з подальшого спостереження. Зроблено висновок, що не має доказів, які б підтверджували більшу ефективність подружньої терапії порівняно з медикаментозною терапією при лікуванні депресії навіть, якщо це пов'язано з сімейним розладом. У порівнянні з відсутністю/мінімальним лікуванням результат щодо депресії був кращим при застосуванні подружньої групової терапії, хоча є результати лише двох невеликих досліджень.

1+

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

Орієнтований на подружжя підхід необхідно застосовувати в тому випадку, коли поточні стосунки сприяють депресії або участь партнера сприятиме терапевтичному ефекту.

### 3.6 СІМЕЙНА ТЕРАПІЯ

Дослідження ефекту сімейної терапії на симптоми депресії були проведені на дуже специфічній популяції пацієнтів, результати яких узагальнити нелегко.

У одному дослідженні низької якості 12 сеансів сімейної КПТ були такими ж ефективними, як 12 сеансів сімейних поведінкових втручань в полегшенні симптомів депресії у матерів, які мають дитину з розладом поведінки<sup>24</sup>.

1-

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

### 3.7 ГІПНОТЕРАПІЯ

Одне РКВ з методологічними обмеженнями виявило, що КПТ доповнена гіпнотерапією, призводить до більшого зниження депресивних симптомів, ніж КПТ самостійно. Цей ефект спостерігався на 6 і на 12 місяці спостереження. Неясно, чи втручання було

1-

еквівалентно з погляду тривалості терапії, запропонованої пацієнту<sup>25</sup>.

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

### 3.8 МІЖСОБИСТІСНА ТЕРАПІЯ

Систематичний огляд вивчення досягнення повної ремісії при тяжкій депресії виявив, що міжособистісна терапія (МОТ), КПТ і медикаментозна терапія були однаково ефективні<sup>26</sup>.

1+

Систематичний огляд 9 досліджень вказує, що МОТ у пацієнтів з депресією, яка проходила відповідно стандарту понад 12-20 сеансів, перевершує ефект плацебо і аналогічна за ефективністю терапії антидепресантами (призначеними в терапевтичних дозах) і КПТ<sup>27</sup>. При порівнянні МОТ з КПТ встановлено, що вони однаково ефективні для лікування депресії. При тяжкій депресії в кінці лікування виявлено краще зменшення симптомів депресії при КПТ, ніж при МОТ<sup>28</sup>. В даному дослідженні не проведено подальшого спостереження.

1++

1+

Науковці із Нідерландів при лікуванні серйозного депресивного розладу порівнювали 4 втручання: МОТ, плацебо, МОТ з медикаментами (нефазодон) і лише медикаменти. МОТ показала аналогічний з медикаментозним втручанням ефект. Комбіноване лікування не виявило жодних переваг над МОТ самостійно.

1+

#### **Коментар робочої групи:**

*Нефазодон не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

Інше голландське дослідження дорослих у віці понад 55 років на базі первинного рівня медичної допомоги показало, що МОТ (10 сеансів) була ефективнішою, ніж звичне лікування щодо зниження відсотка пацієнтів з діагнозом депресії. Аналіз показав, що МОТ ефективніша, ніж звичайне лікування у літніх пацієнтів в загальній практиці з помірним та тяжким депресивним розладом, але ефект не такий суттєвий у пацієнтів із легкою формою депресії<sup>30</sup>.

1+

Одне РКВ порівнювало підтримуючу терапію з трьома інтервалами терапії впродовж 2 років (щотижня, раз на 2 тижні і щомісяця). У тих пацієнтів, які досягли ремісії з застосуванням МОТ самостійно, щомісячна МОТ виявилася ефективною в уповільненні рецидиву. Переваг частіших сеансів не відзначено.

1+

**А Міжособистісна терапія рекомендована як вид лікування пацієнтів з депресією.**

### 3.9 КОГНІТИВНА ТЕРАПІЯ НА ОСНОВІ ЗОСЕРЕДЖЕНОСТІ

Систематичний огляд виявив два РКВ, результати яких показали, що групова психологічна когнітивна терапія на основі медитативного зосередження (8 сеансів по 2-2,5 години) знижувала частоту рецидивів хронічної депресії (три і більше депресивних епізодів) на 50% впродовж одного року спостереження порівняно із звичайним лікуванням. Зниження частоти рецидивів у пацієнтів з одним або двома епізодами депресії не було<sup>32</sup>.

1++

**В Групові сеанси когнітивної терапії на основі зосередження можуть розглядатися як варіант лікування з метою попередження рецидивів у пацієнтів з депресією, у яких було 3 чи більше епізодів.**

### 3.10 МУЗИЧНА ТЕРАПІЯ

Кокранівський огляд 5 невеликих різноманітних низької якості досліджень показав, що музична терапія, самотійно або як доповнення до психологічної терапії, є прийнятною для пацієнтів з депресією і асоціюється з поліпшенням настрою<sup>33</sup>. Мала кількість та невелика методологічна якість досліджень унеможлиблює впевненість у її ефективності<sup>33</sup>.

1<sup>++</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

### 3.11 ТЕРАПІЯ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ

Добре проведений мета-аналіз терапії вирішення проблем (ТВП) при депресії виявив, що ТВП була більш ефективною ніж контроль заходів. Існують значні варіації вимірів результатів. Загальний масштаб ефекту (ME) варіюється в залежності від типу аналізу: ME=0,34, коли передбачалося, що всі втручання були еквівалентними (моделі фіксованих ефектів), ME=0,83, коли передбачається, що втручання можуть відрізнятися (модель випадкових ефектів)<sup>34</sup>.

1<sup>++</sup>

**В** Терапія вирішення проблем рекомендована як вид лікування у пацієнтів з депресією.

### 3.12 ПСИХОДИНАМІЧНА ПСИХОТЕРАПІЯ

В дослідженнях використовуються кілька варіантів психодинамічної психотерапії, що ускладнює порівняння.

Один систематичний огляд визначив 6 досліджень, які порівнюють короткострокову психодинамічну психотерапію з КПТ в амбулаторних пацієнтів з депресією. Він виявив 2 види лікування, які мали однаковий ефект в лікуванні депресії, хоча вважалося, що результати були попередніми через невелику кількість випробувань<sup>14</sup>.

1<sup>+</sup>

**В** Короткострокову психодинамічну психотерапію можна розглядати як варіант лікування у пацієнтів з депресією.

### 3.13 ТЕРАПІЯ СПОГАДАМИ

Виявлено 4 дослідження, в яких вивчалась ефективність терапії спогадами у пацієнтів віком 55-87 років з депресією<sup>35-38</sup> порівняно із терапією вирішення проблем, психотерапією, зосередженою на певній меті та відсутністю контролю лікування. Результати були сумнівні, а дослідження низької поганої методологічної якості.

1<sup>-</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на яких повинні засновуватися рекомендації.

### 3.14 ІНШІ ВИДИ ПСИХОТЕРАПІЇ

Не виявлено ніяких доказів і відповідності критеріям включення в настанову використання арт-терапії, когнітивної аналітичної терапії, десенсибілізації руху очей і нейролінгвістичного програмування.

### 3.15. ЗАГАЛЬНІ ФАКТОРИ В ПСИХОТЕРАПІЇ

Ряд загальних (неспецифічних) факторів можуть впливати на ефективність психотерапії<sup>9,39</sup>. Їх не можна повністю вирішити рандомізацією. Фактори включають: якість терапевтичного зв'язку (на різних етапах лікування), якості терапевта, такі як компетентність, щирість, співчуття, позитивне ставлення й такі характеристики пацієнта як попереднє полегшення симптомів, готовність до змін і віра в терапію.

## 4. САМОДОПОМОГА

### 4.1 ГРУПИ САМОДОПОМОГИ

В літературі немає стандартного визначення груп самодопомоги. Не виявлено досліджень груп самодопомоги у пацієнтів з депресією.

- ☑ Лікарі загальної практики при направленні пацієнтів до груп самодопомоги повинні враховувати наступні параметри належної практики:
- Групи повинні бути:
- об'єднані в організацію або добре орієнтовану групу, яка може запропонувати необхідні ресурси, підтримку та сприяння групам;
  - об'єктом регулярного огляду та оцінки;
  - доступними, нестигментованими і відкритими для вступу;
  - орієнтованими на одужання з чіткою політикою конфіденційності за підтримки членів і помічників;
  - очолюватися координаторами, які мають підготовку у вислуховуванні, керуванні конфліктами та мають організаторські навички і, які самі себе контролюють і підтримують. Координатори повинні бути зареєстровані в Центральному Органі Реєстрації Шотландії і поновлювати цю реєстрацію.

### 4.2 КОНТРОЛЬОВАНА САМОДОПОМОГА

Систематичний огляд ефективності самодопомоги при депресії виявив, що найбільша ефективність асоціюється з додатковим моніторингом лікарем<sup>40</sup>. Розглянуто 9 РКВ і встановлено, що керована самодопомога, заснована на КПТ або поведінкових принципах, призводить до істотного зменшення депресивних симптомів порівняно із відсутністю втручання<sup>41</sup>. Самодопомога сприяє більшій ефективності, ніж звична допомога лікаря загальної практики у пацієнтів з депресією віком 60 років і старше<sup>41</sup>.

Більшість досліджень з контрольованої самодопомоги при депресії, моделюються на принципах КПТ.

- A** **Контрольована самодопомога, заснована на КПТ або поведінкових принципах, рекомендується як метод лікування пацієнтів з депресією.**

### 4.3 КОМП'ЮТЕРИЗОВАНА САМОДОПОМОГА

Виявлено 10 досліджень з комп'ютеризованої КПТ (ККПТ), відмічено зменшення симптомів депресії. Було розглянуто низку втручань у різних групах пацієнтів, що унеможливило узагальнення результатів і визначення найбільш корисних пакетів документів. Пакет "The Beating the Blues" визначено ефективним<sup>43</sup>. В РКВ<sup>44</sup> порівняно он-лайн інтерактивний курс КПТ (Moodgym) з курсом письмової психологічно навчаючої терапії. Встановлено, що обидва підходи ефективні у зниженні симптомів депресії порівняно з контролем (плацебо).

Докази щодо КПТ як терапевтичного підходу викладенні в розділі 3.3.

- A** **У контексті керованої самодопомоги ККПТ рекомендується як метод лікування пацієнтів з депресією.**

Посилання на приклади комп'ютеризованої самодопомоги наведені у кінці розділу 8.2.

## 5. ФІЗИЧНІ ВПРАВИ ТА ЗМІНА СПОСОБУ ЖИТТЯ

### 5.1 ФІЗИЧНІ ВПРАВИ

Дослідження описують вплив втручань структурованих фізичних вправ (див. Додаток 1).

Ефекти фізичних вправ з аеробіки (наприклад, ходьба і біг підтюпцем) і анаеробних фізичних вправ (наприклад, тренування з вагою) досліджувалися на молодих і літніх людях з депресією з застосуванням різноманітних типів втручань<sup>45-58</sup>. Найявна більша доказова база з застосування фізичних вправ з аеробіки, ніж з анаеробних фізичних вправ. Обмеження доказової бази включають невелику вибірку в багатьох дослідженнях і залучення добровольців, які можуть бути особливо зацікавлені в дотриманні програми вправ.

Кокранівський мета-аналіз 23 випробувань з 1979 по 2007 рік (n=907) виявив великий і статистично значущий клінічний ефект фізичних вправ (вимірний після лікування) в порівнянні з відсутністю лікування або втручанням з контролю. Ефект виявився помірним, коли 5 досліджень з довгостроковим подальшим спостереженням були проаналізовані окремо. Тільки 3 випробування Кокранівського огляду показали високу оцінку якості щодо розподілу маскування, аналізу наміру лікування та оцінки результатів засліплення. Мета-аналіз цих досліджень (n=216) виявив помірні клінічні переваги, які не були статистично значущими (стандартизована середня різниця — 0,42 (95% ДІ -0,88, 0,03)<sup>59</sup>.

1<sup>++</sup>

Ті випробування, які систематично повідомляли про побічні реакції, встановили, що кількість побічних реакцій була низькою в обох групах. Відзначено 55%-100% завершення втручань з застосуванням фізичних вправ<sup>59</sup>.

1<sup>++</sup>

У порівнянні ефективності антидепресантів та КПТ не було різниці між застосуванням фізичних вправ і встановленими втручаннями<sup>59</sup>.

1<sup>++</sup>

Було показано, що користь фізичних вправ не залежить від соціальної групи.

1<sup>+</sup>

Виявлена невелика кількість досліджень, які вивчали тривалість, частоту і інтенсивність фізичної активності, необхідної для отримання користі. Результати одного дослідження підтверджують наступні мінімальні вимоги: 3 заняття на тиждень; тривалість кожного 30-40 хвилин і загальні витрати енергії 17 ккал/кг на тиждень. Аналогічний ефект спостерігався протягом 5 сеансів по 30 хвилин при нижчій інтенсивності з аналогічним загальним обсягом витрат енергії<sup>50,60</sup>. Інші дослідження показують, що необхідна інтенсивність фізичних вправ корелює з витратою енергії в 70-80% резерву серцевого ритму (див. Додаток 1)<sup>45-47,49,56,61</sup>.

1<sup>+</sup>1<sup>++</sup>

**В** Структуровані вправи можна розглядати як варіант лікування пацієнтів з депресією.

Осіб, які зацікавлені у використанні структурованих вправ для лікування депресії, необхідно направити на відповідну консультацію до фахівців з фізичних вправ, наявних у їхній громаді, щодо типу вправ, які їм підходять. Сюди можуть входити місцеві спортзали, басейни і групи з ходьби. Якщо є сумніви стосовно фізичного здоров'я



людини, її слід знову направити до лікаря загальної практики для проведення оцінки загального стану і серцево-судинної системи.

- ☑ Опитувальник з готовності фізичної активності забезпечує надійний інструмент для визначення того, чи пацієнт потребує скринінгового обстеження перед початком структурованої програми фізичних вправ (PAR-Q). ([www.csep.ca/CMFiles/publications/parq/par-q.pdf](http://www.csep.ca/CMFiles/publications/parq/par-q.pdf)).

- ☑ Пацієнти повинні бути поінформовані про фактори, які можуть поліпшити і допомогти підтримувати мотивацію. Наприклад: визначення реальних цілей може дозволити пацієнтам контролювати свій прогрес; виконання фізичних вправ разом з іншими пацієнтами і заняття фізичними вправами в парі можуть збільшити задоволення пацієнта.

Додаток 3 визначає ресурси, пов'язані з фізичною активністю для здоров'я.

## 5.2 ЗМІНА СПОСОБУ ЖИТТЯ

### 5.2.1 ЗМЕНШЕННЯ СПОЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ

Не було знайдено доказів хорошої якості щодо ефекту зменшення споживання алкоголю на депресивні симптоми.

Вивчення споживання алкоголю як причинного фактору депресії виходить за рамки цієї настанови.

Втручання на рівні первинної медичної допомоги пацієнтам з алкогольною залежністю, вживанням небезпечних або шкідливих алкогольних напоїв описані в SIGN 74 <sup>62</sup>.

### 5.2.2 ЗМЕНШЕННЯ СПОЖИВАННЯ КОФЕЇНУ

Не було знайдено доказів хорошої якості щодо ефекту від зменшення споживання кофеїну на депресивні симптоми.

### 5.2.3 ПОВЕРНЕННЯ НА РОБОТУ

Не було знайдено доказів, що стосуються зайнятості у Великобританії і систем допомоги щодо ефективності програм з повернення на роботу в зниженні симптомів депресії.

### 5.2.4 ПОРАДИ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ ПАЦІЄНТАМ З ДЕПРЕСІЄЮ ЩОДО СПОСОБУ ЖИТТЯ

- ☑ Загальні рекомендації щодо дотримання здорового способу життя є актуальними у лікуванні пацієнтів з депресією. Рекомендації повинні стосуватися наступного:
  - вживання алкоголю і наркотиків;
  - харчування та харчової поведінки;
  - підтримки з боку соціальних мереж і особистої усвідомленої діяльності;
  - проблем сну.

## Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy, 2009

### Відмінності між антидепресантами і вибір препарату

#### Які принципи фармакотерапії?

Загальні принципи фармакотерапії схожі з такими для інших модальностей лікування депресії (Patten et al., 2009). У рекомендаціях ці принципи узагальнені і адаптовані стосовно до фармакотерапії. Особливу увагу слід приділити їх дотриманню, оскільки рівні припинення прийому АД високі. Хоча клінічні практичні настанови рекомендують мінімальну тривалість лікування АД РДР 6-12 місяців, близько 30% пацієнтів припиняють їх прийом впродовж 30 днів, понад 40% - 90 днів (Olfson et al., 2006).

В якості основних причин раннього припинення застосування препаратів наводяться: недостатня відповідь, стигма, пов'язана з наявністю психічного захворювання і побічні ефекти (Hodgkin et al., 2007). Існує ряд доказів, що особи з більш швидким метаболізмом АД, ймовірно, рідше передчасно припиняють їх прийом у зв'язку з побічними ефектами, чим такі з повільним метаболізмом (Bijl et al., 2008).

#### Які АД є препаратами 1-ої лінії терапії?

У попередній настанові зазначалося (Kennedy et al., 2001), що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) і новітні препарати є 1 лінією лікування, оскільки володіють кращими профілями безпеки та переносимості, ніж старі медикаменти, наприклад, трициклічні антидепресанти (ТЦА) і інгібітори моноаміноксидази (ІМАО). Тому перегляд настанови зосереджений на порівнянні використання АД 1 лінії терапії.

У трьох великих систематичних доповідях, опублікованих після 2001 р., не продемонстровано однозначних відмінностей ефективності і переносимості різних АД 2-го покоління. Всі вони відносяться до рівня доказовості I по ефективності і переносимості (Gartlehner et al., 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2004; Sartorius et al., 2007). Крім того, не виявлено постійних предикторів результату лікування. Отже, більшість АД 2-го покоління можуть розглядатися в якості 1-ої лінії терапії РДР (табл. 2).

Таблиця 2

#### Коротка інформація про антидепресанти

АД	Механізм	Діапазон доз
<i>Рекомендовані в якості 1-ої лінії терапії</i>		
Агомелатин <sup>1</sup>	MT <sub>1</sub> - и MT <sub>2</sub> -агоніст; 5-HT <sub>2</sub> -антагоніст	25-50 мг
Бупропіон <sup>2</sup>	СІЗЗСД	150-300 мг
Циталопрам	СІЗЗС	20-60 мг
Дезвенлафаксин	СІЗЗСН	50-100 мг
Дулоксетин	СІЗЗСН	60-120 мг
Эсциталопрам	СІЗЗС	10-20 мг
Флуоксетин	СІЗЗС	20-80 мг
Флувоксамін	СІЗЗС	100-300 мг
Міансерин <sup>1</sup>	α <sub>2</sub> -адренергічний агоніст; 5-HT <sub>2</sub> -антагоніст	60-120 мг
Мілнаципран <sup>1</sup>	СІЗЗСН	100-200 мг
Міртазапін <sup>3</sup>	α <sub>2</sub> -адренергічний агоніст; 5-HT <sub>2</sub> -антагоніст	30-60 мг

Моклобемід	Зворотній ІМАО-А	300-600 мг
Пароксетин <sup>4</sup>	СІЗЗС	20-60 мг; 25-50 мг для CR версії
Ребоксетин <sup>1</sup>	СІЗЗН	8-12 мг
Сертралін	СІЗЗС	50-200 мг
Тіанептин <sup>1</sup>	Посилює зворотне захоплення серотоніну	25-50 мг
Венлафаксин <sup>5</sup>	СІЗЗН	75-375 мг
<i>Рекомендовані в якості 2-ої лінії терапії</i>		
Амітриптилин, кломіпрамін та інші	ТЦА	Різноманітні
Кветіапін <sup>5</sup>	Атиповий антипсихотик	150-300 мг
Селегілін трансдермальний <sup>1</sup>	Незворотній ІМАО-В	6-12 мг на день трансдермально
Тразодон	СІЗЗС; 5-НТ <sub>2</sub> -антагоніст	150-300 мг
<i>Рекомендовані в якості 3-ої лінії терапії</i>		
Фенелзин	Незворотні ІМАО	45-90 мг
Траніліципромін		30-60 мг

Примітки: 1 - недоступний в Канаді; 2 - доступний у версіях з підтримуваним (SR) і тривалим (XL) вивільненням; 3 - доступний в швидкорозчинній (RD) версії; 4 - доступний у версії з контрольованим вивільненням (CR); 5 - доступний у версії з тривалим вивільненням (XR).

СІЗЗН - селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну.

СІЗЗСД - селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і дофаміну.

#### ***Принципи фармакотерапії РДР***

1. Слід провести діагностичну оцінку, приділивши особливу увагу суїцидальним намірам, біполярності, супутнім захворюванням, прийому інших медикаментів і специфічним ознакам (психоз, атипові ознаки і сезонність).
2. Якщо клінічно показано, необхідно виконати лабораторні обстеження, в тому числі аналізи функцій печінки і метаболізму.
3. Використання АД має супроводжуватися клінічним наглядом, контролем прихильності пацієнта терапії і навчанням технікам самоконтролю.
4. Пацієнтів слід ретельно спостерігати кожні 1-2 тижні, принаймні, на початку фармакотерапії, оскільки це - період високого ризику. Залежно від тяжкості та відповіді на лікування в подальшому частота візитів може бути зменшена до одного в 2-4 тижні або рідше.
5. Спостереження повинно включати відповідне використання валідованих шкал оцінки результатів лікування.
6. Вибір АД повинен бути індивідуальним, заснованим на клінічних факторах, в числі яких профіль симптомів, переносимості, супутні захворювання, відповідь на лікування в минулому, можливі взаємодії препаратів, переваги пацієнтів і вартість.

ТЦА рекомендують в якості 2-ої лінії лікування з причини проблем з переносимістю і безпекою; ІМАО призначають в якості 3-ої лінії терапії у зв'язку з проблемами з переносимістю і безпекою, необхідністю дотримання дієти і обмеженнями при прийомі інших медикаментів. Тразодон також розглядається в якості 2-ої лінії лікування, оскільки має виражену седативну дію в терапевтичних дозах. Селегілін трансдермальний, селективний ІМАО-В, має кращу переносимість, але з причини необхідності дотримання дієти (при дозах вище 6 мг/добу) і обмежень при застосуванні інших препаратів рекомендований в якості 2-ої лінії лікування.

Хоча докази в цій настанові обмежуються опублікованими повідомленнями, є численні результати РКВ, які продемонстрували ефективність атипичного антипсихотика кветіапіну XR в якості монотерапії при непсихотичному монополярному РДР (Datto et al., 2008; Cutler et al., 2009). Беручи до уваги силу доказовості I, кветіапін відносять до числа ефективних АД. Проте, враховуючи його профіль переносимості і невелику кількість даних щодо порівняння цього препарату з СІЗЗС і новітніми медикаментами, кветіапін рекомендують в якості 2-ої лінії лікування.

### **Коментар робочої групи:**

*Дезвенлафаксин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Мілнаципран не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Моклобемід не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Ребоксетин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Селегілін трансдермальний не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р. Зареєстрована таблетована лікарська форма.*

*Фенелзин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Траніципромін не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

### **Яка порівняльна ефективність СІЗЗС і новітніх препаратів?**

Більшість РКВ оформлені для оцінки ефективності при порівнянні з плацебо, тому при їх проведенні неможливо визначити незначні, але клінічно важливі відмінності між двома активними речовинами. Внаслідок мета-аналізів можна отримати деяку порівняльну інформацію, але вони не замінюють високоякісних РКВ. Важливі фактори, які слід враховувати в дослідженнях порівняльної ефективності, включають дози, розмір вибірки, критерії включення/виключення, тривалість випробувань і клінічну значущість результатів (Lieberman et al., 2005).

Останні мета-аналізи не продемонстрували суттєвих відмінностей між класичними препаратами (ТЦА, ІМАО) і СІЗЗС. Деякі показали незначні відмінності ефективності між новітніми медикаментами, наприклад, венлафаксином і СІЗЗС (Nemeroff et al., 2008), есциталопрамом та ін. (Kennedy et al., 2009), в той час як інші - ні (National Institute for Clinical Excellence, 2004; Gartlehner et al., 2007).

Одна дослідницька група провела систематичне порівняння мета-аналізів дієвості окремих препаратів і прийшла до висновку, що тільки сертралін має докази щодо впливу на деякі випадки в порівнянні з іншими АД (Cipriani et al., 2008). Однак ці мета-аналізи включали дослідження різних доз і ступеня тяжкості пацієнтів. Множинний мета-аналіз, за допомогою якого порівнювали 12 АД 2-го покоління, виявив незначну перевагу есциталопраму, міртазапіну, сертраліну та венлафаксину перед іншими препаратами (Cipriani et al., 2009). Ребоксетин був єдиним лікарським засобом в цьому мета-аналізі, який показав значно менший рівень відповіді на лікування порівняно з іншими АД.

Інші спроби визначити перевагу, використовуючи докази РКВ та виявлені заздалегідь критерії, також показали деякі відмінності між новітніми АД. Міжнародна погоджувальна комісія експертів розглянула порівняльні (head-to-head) РКВ ефективності АД і прийшла до висновку, що кломіпрамін, есциталопрам і венлафаксин мають деякі докази переваги, що визначаються двома або більше РКВ хорошої якості і підтримка в мета-аналізах, а дулоксетин, міансерин і міртазапін - ймовірні докази переваги (як мінімум, 2 РКВ та/або підтримка в мета-аналізах) порівняно з СІЗЗС, переважно, флуоксетином (Montgomery, 2007).

### **Чи пов'язаний прийом АД з появою суїцидальних намірів?**

Останні кілька років спостерігалася серйозна публічна і професійна стурбованість з приводу появи суїцидальних намірів (що визначаються як посилення або поява суїцидальних ідей і спроб) у зв'язку з прийомом новітніх АД, що призвело до особливого попередження в

«чорній рамці» у Канаді, США та інших країнах. Це було відзначено в багатьох оглядах (Moller et al., 2008).

Оскільки контрольовані плацебо РКВ є кращим способом оцінки появи будь-яких небажаних побічних ефектів, обмеженість доказової бази РКВ (спонтанні повідомлення, недостатня здатність виявлення рідкісних подій, виключення пацієнтів з активними суїцидальними намірами) перешкоджає тому, щоб зробити певні висновки (Lam і Kennedy, 2004; Moller, 2006). Результати РКВ повинні бути доповнені даними з інших джерел, у тому числі натуралістичних (наприклад, використання фармацевтичних та адміністративних баз даних), судово-медичних (токсикологічних досліджень осіб, які покінчили самогубством) і фармакоепідеміологічних досліджень.

Таким чином, доказові дані у дорослих (проведені мета-аналізи РКВ) не показали підвищення ризику завершених суїцидів (Hammad et al., 2006) або зростання суїцидальних намірів при прийомі СІЗЗС і новітніх АД (Gunnell et al., 2005). В одному стратифікованому за віком аналізі у групи молодих пацієнтів (18-24 роки) виявлена незначна тенденція зростання суїцидальних намірів (як і у дітей), яка не досягала статистичної значущості, тоді як у старших вікових групах спостерігався протективний ефект. Бази даних практики призначень і випробувань не підтримують зростання суїцидальних намірів при використанні АД у дорослих. Подібним чином судово-медичні бази даних і фармакоепідеміологічне дослідження не продемонстрували будь-яких доказів зростання суїцидальних намірів у зв'язку з прийомом АД (Lam і Kennedy, 2004; Moller, 2006). Систематичні огляди також вказують на зниження і протективний ефект СІЗЗС на суїцидальні спроби і завершені суїциди у дорослих (Varbuі et al., 2009).

На сьогодні відсутні явні докази того, що прийом СІЗЗС і новітніх АД пов'язаний з появою суїцидальних намірів у пацієнтів молодого та похилого віку.

#### ***Які інші серйозні побічні ефекти АД?***

Повідомлялося про декілька рідкісних, але серйозних побічних ефектів при тривалому використанні АД. Серотоніновий синдром чи явища, подібні до злоякісного нейролептичного синдрому, рідко трапляються при одночасному прийомі СІЗЗС/СІЗЗСН з ІМАО або інших серотонінергічних препаратів. Недавні мета-аналізи вказують, що застосування СІЗЗС пов'язано з підвищеним ризиком кровотеч верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), особливо в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами (Loke et al., 2008), остеопорозом і переломами в осіб похилого віку (Takkouche et al., 2007). Також повідомлялося про невеликий, але вимірний відсоток пацієнтів з гіпонатріємією і агранулоцитозом (Mago et al., 2008). Оцінка ризику судомних нападів у зв'язку з прийомом АД варіює залежно від розміру досліджуваної вибірки популяції (Montgomery, 2005). Ризик судомних нападів при прийомі СІЗЗС і новітніх АД схожий з таким у загальній популяції (приблизно 0,0-0,4%), хоча при прийомі ТЦА в терапевтичних дозах він вище (0,4-1,2%). Більш високий ризик судомних нападів спостерігається при використанні бупропіона, він залежить від дозування, але не перевищує ризик, пов'язаний з призначенням інших препаратів 2-го покоління в рекомендованому діапазоні доз. У разі передозування виявлена достовірно більша кардиотоксичність венлафаксину, ніж інших СІЗЗС (Deshauer, 2007).

#### ***Які відмінності в переносимості АД?***

Побічні ефекти негативно впливають на переносимість та дотримання лікування. Часто зустрічаються побічні явища, пов'язані із застосуванням АД, головним чином залежать від обраного класу АД. Стосовно загальної переносимості, мета-аналізи продемонстрували, що переносимість флувоксаміну гірша в порівнянні з іншими СІЗЗС (Anderson, 2001), тоді як есциталопрам і сертралін (спираючись на дані рівнів припинення прийому АД) пацієнти приймають краще інших АД (Cipriani et al., 2009).

Внаслідок мета-аналізів також виявлені деякі відмінності певних побічних ефектів у АД (Brambilla et al., 2005; Gartlehner et al., 2008). Наприклад, у класі СІЗЗС флуоксетин має більш високий рівень гастроінтестинальних побічних реакцій, в числі яких нудота, блювання і діарея,

при використанні флувоксаміну характерна наявність нудоти, пароксетину - підвищеного потовиділення і седації, сертраліну - діареї. При застосуванні дулоксетину і венлафаксину частіше спостерігаються нудота і блювання, ніж при прийомі СИЗС. У пароксетину та міртазапіну більш високий рівень збільшення маси тіла, у міртазапіну і тразодону - седації.

Однак мета-аналізи не можуть адекватно диференціювати профілі побічних ефектів АД. Повинні бути використані інші методи для порівняння небажаних реакцій від конкретних препаратів. Так, в таблиці 3 узагальнена неадаптована частота побічних явищ, про які повідомлялося в інструкціях по застосуванню медикаментів.

Таблиця 3

**Неадаптована частота поширених побічних ефектів АД 2-го покоління згідно з інструкцією щодо застосування препаратів**

	ЦНС				Антихолінергічні			Серцево-судинні			Шлунково-кишкові			Організм в цілому					
	Сонливість, седація, сомноленція	Безсоння	Головний біль	Тремор	Сухість у роті	Розпливчастий зір	Пітливість	Затримка сечі	Запаморочення/ортостатична гіпотензія	Гіпертензія	Тахікардія/серцебиття	Біль у ШКТ, дистрес	Нудота	Блювання	Діарея	Констипація	Занепокоєння/тривога	Слабкість/астенія	Дерматити/висипання
Циталопрам	Б			А	Б		Б					А	Б	А	А		А	А	
Есциталопрам	А	А			А		А		А			А	Б		А	А	А	А	
Флуоксетин	Б	Б		Б	Б		А					А	Б				Б		А
Флувоксамін	В	Б	В	Б	Б	*	Б	А	Б	*	*	А	В	*	А	Б	В	А	
Пароксетин	Б	Б	Б	А	Б	А	Б	А	Б	*	*	А	Б	А	Б	Б	А	*	А
Сертралін	Б	Б	В	Б	Б	А	А	А	Б	*	А	А	В	А	Б	А	Б	Б	А
Агомелатин	А	А	А	*	*	*	А	*	А	*	*	А	А	*	А	А	А	А	
Бупропіон	*	Б	*	А	Б	А	А	*	А	А	А	А	Б	А	*	Б	А	*	А
Дезвенлафаксин	А	Б	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	А	*	Б	А	Б	А	А	А	А
Дулоксетин	А	Б	А	А	Б	А	А	А	А	А	А	А	В	А	А	Б	А	А	*
Міансерин **																			
Мілнаципран **																			
Міртазапін	Г	*	*	А	Б	*	*	*	А	*	*	*	*	*	*	Б	*	А	*
Моклобемід	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А	А
Ребоксетин **																			
Кветіапін **																			
Селегілін Трансдермальний	А	Б	Б	*	А	А	*	*	Б	А	А	А	*	*	А	*	А	А	В
Тіанептин **																			
Тразодон	В	А	А	А	Б	А	*	А	Б	*	А	Б	*	*	*	А	*	Б	
Венлафаксин	Б	Б	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	А	А	В	А	А	Б	В	*	

Примітки: Деякі рівні частоти побічних ефектів можуть дорівнювати або бути менше тих, які повідомлялися для плацебо.

Не включені форми з контрольованим вивільненням; у таких форм частота побічних явищ може бути нижчою.

А - 9% або нижче, Б - 10-29%, В - 30-49%, Г - 50% або вище.

\* - у описі препаратів повідомляється про рівень нижче порогового (зазвичай 5% або нижче).

\*\* - до часу публікації не було доступних інструкцій щодо застосування препаратів, оновлені відомості доступні на сайті [www.canmat.org](http://www.canmat.org).

Якщо при прийомі АД у пацієнта досягнуті відповідь або ремісія, але його продовжують турбувати побічні ефекти, можливо, їх адекватне лікування дозволить йому надалі приймати препарат. Було запропоновано багато стратегій для контролю побічних реакцій, хоча лише деякі з них були предметом контрольованих досліджень (Anderson et al., 2008). Потенційна користь додавання препаратів для терапії небажаних ефектів повинна бути виважена з урахуванням ризику їх збільшення.

У кількох оглядах були висвітлені відмінності профілів побічних явищ між класами і медикаментами (Anderson et al., 2008; Gartlehner et al., 2008; Hansen et al., 2005; Sartorius et al., 2007). В цілому побічні ефекти з боку ШКТ, такі як нудота і діарея, частіше пов'язані з прийомом СІЗЗС/СІЗЗСН, але не з препаратами, які, переважно, не інгібують зворотне захоплення серотоніну (наприклад, агомелатин, бупропіон, міртазапін, моклобемід). Виникнення нудоти при застосуванні лікарських засобів з тривалим вивільненням (пароксетин CR, венлафаксин XR) нижче в порівнянні з формами з негайним вивільненням. Викликана лікуванням нудота більше виражена в перші два тижні терапії, в подальшому вона переноситься легше. У цей час може бути успішним симптоматичне лікування побічних ефектів з боку ШКТ. При прийомі препаратів під час їжі один раз на день на ніч, а також таких, що поліпшують моторику ШКТ, також імовірно зменшення нудоти.

Крім того, при прийомі АД часто зустрічаються побічні явища з боку ЦНС, вони включають головний біль, безсоння, седацію, занепокоєння і тремор. Головний біль піддається симптоматичному лікуванню. Багато АД погіршують або викликають безсоння, хоча деякі сприяють сну (агомелатин, міртазапін, тразодон). Є АД, які викликають сонливість в денний час. Короткочасне використання бензодіазепінів або небензодіазепінових снодійних (есзопіклона, зопіклона, золпідему) у деяких пацієнтів може поліпшити результати лікування як безсоння, так і депресії (Fava et al., 2006). Розумне короткочасне застосування бензодіазепінів також може знизити пов'язані з прийомом СІЗЗС занепокоєння і дратівливість.

Метаболічні побічні реакції включають підвищення апетиту, збільшення маси тіла, порушення обміну ліпідів і глюкози (McIntyre et al., 2006). Більшість короткочасних досліджень і таких підтримуючого лікування вказують, що СІЗЗС і новітні препарати «нейтральні до ваги», але міртазапін і пароксетин пов'язані із збільшенням маси тіла при довготривалій терапії.

Інші небажані ефекти, пов'язані із застосуванням АД, включають зміну частоти серцевих скорочень, систолічного і діастолічного тиску (підвищення пов'язане з прийомом препаратів, які блокують зворотне захоплення норадреналіну) і підвищення активності ферментів печінки, але ці явища зазвичай клінічно не значущі. Рикошет симптомів пов'язаний з раптовим припиненням прийому медикаменту, зниженням дози або поступовою відміною АД, особливо пароксетину та венлафаксину (Baldwin et al., 2007; Schatzberg et al., 2006).

### ***Яка частота виникнення сексуальної дисфункції під час лікування?***

Хоча симптоми РДР включають зниження лібідо і сексуальні дисфункції, багато АД порушують різні сексуальні функції (наприклад, потяг, збудження, ерекцію, оргазм і еякуляцію). Частота виникнення сексуальних дисфункцій в РКВ ефективності АД значно недооцінювалася з причини спонтанності повідомлень про таких. У дослідженнях, в яких застосовували більш систематичну оцінку, спостерігався рівень сексуальних дисфункцій, що досягав 50% при прийомі СІЗЗС і дещо нижчий - СІЗЗСН (Taylor et al., 2005). Дані вказують, що частота сексуальних дисфункцій вище при застосуванні флуоксетину, пароксетину та нижче - есциталопраму. При призначенні агомелатину, бупропіону, моклобеміду і селегіліну транс-дермального частота сексуальних дисфункцій була на рівні плацебо.

Спонтанні ремісії або незначне поліпшення сексуальних дисфункцій, викликаних прийомом АД, нечасті, і докази основних стратегій їх ведення дуже обмежені (Taylor et al., 2005). Іноді ефективно зниження дози, якщо це можливо. Було запропоновано багато фармакологічних антидотів, проте лише небагато продемонстрували свою дієвість. Додавання бупропіону і силденафілу (до АД, що викликають еректильну дисфункцію) може бути ефективно (Taylor et al., 2005); також іноді призначають комбінацію з міртазапіном. Багато пацієнтів вимагають переходу до іншого АД, який менш здатний викликати сексуальні дисфункції (табл. 4).

Таблиця 4

**Частота сексуальних дисфункцій, викликаних прийомом АД 1-ої лінії лікування**

Частота сексуальних дисфункцій	АД
< 10%	Агомелатин
	Бупропіон
	Міртазапін
	Моклобемід
	Ребоксетин
	Селегілін трансдермальний
10-30%	Циталопрам
	Дулоксетин
	Есциталопрам
	Мілнаципран
	Венлафаксин
> 30%	Флуоксетин
	Флувоксамін
	Пароксетин
	Сертралін

**Які відмінності можливих лікарських взаємодій?**

Одночасне використання декількох медикаментів (поліпрагмазія) можливе у пацієнтів, які страждають РДР, і пояснюється тривалим перебігом депресій, високою поширеністю супутніх соматичних захворювань і недостатньою відповіддю на монотерапію АД. Отже, взаємодія медикаментів з АД є важливою клінічною проблемою. Хоча летальні випадки лікарських взаємодій рідкісні, клінічно значущі зростання побічних явищ і зниження ефективності можуть бути результатом таких (Preskorn et al., 2006). Однак доказових даних щодо подібних лікарських взаємодій недостатньо (Nieuwstraten et al., 2006).

До більшості лікарських взаємодій АД залучений метаболічний фермент цитохром P450 (CYP) (Ereshefsky et al., 2005) або мембранний транспортер P-глікопротеїн (Weiss et al., 2003). Оскільки більшість АД 1-ої лінії лікування метаболізуються за допомогою механізму CYP, зазвичай взаємодії препаратів, що інгібують або підсилюють, незначні. Рифампіцин посилює кілька ізоферментів механізму CYP (2C9, 2C19, 2D6), викликаючи підвищення метаболізму АД, що таким чином знижує їх ефективність при можливому одночасному прийомі. Агомелатин і дулоксетин метаболізуються за допомогою механізму 1A2, їх не можна одночасно призначати з медикаментами, які можуть інгібувати CYP 1A2 (наприклад, циметидином, ципрофлоксацином, іншими протимікробними препаратами, тиклопідин), що може підвищити рівень вмісту АД.

Кілька АД впливають на певні ізоферменти CYP, що може призвести до підвищення концентрації при одночасному прийомі з препаратами, які переважно метаболізуються цими ізоферментами (табл. 5). Наприклад, флуоксетин і пароксетин є потужними інгібіторами CYP 2D6, що може вплинути на підвищення концентрації в сироватці крові таких одночасно прийнятих засобів, як ТЦА і  $\beta$ -блокатори. Навпаки, одночасне застосування кодеїну менш



ефективно, оскільки СYP 2D6 перетворює кодеїн в морфін. Бупропіон і дулоксетин помірно інгібують СYP 2D6, це також представляє ризик для лікарських взаємодій препаратів, що зазвичай спостерігається при прийомі високих доз. Флувоксамін є потужним інгібітором СYP 1A2, 2C19 та 3A4, отже, можливі його взаємодії з багатьма медикаментами.

Наприклад, одночасний прийом флувоксаміну та варфарину може підвищити концентрацію в сироватці останнього (інгібітори зворотного захоплення норадреналіну вимагають ретельного моніторингу) і статинів (вірогідний рабдоміоліз). Інші АД мало впливають на ферментні системи СYP і володіють незначним ризиком лікарських взаємодій.

Таблиця 5

#### Клінічно значущі лікарські взаємодії в результаті інгібування ізоферментів СYP

Дія на СYP	Підвищення концентрації в сироватці крові	
Інгібування СYP 1A2	Агомелатин Кофеїн Клозапін Дулоксетин Мексилетин	Напроксен Такрин Теофілін Варфарин
Інгібування СYP 2C19	Антиаритмічні препарати Протиепілептичні засоби (діазепам, фенітоїн, фенобарбітал) Індометацин	Омепразол Примідон Пропранолол Варфарин
Інгібування СYP 2D6	ТЦА β-блокатори (метопролол, пропранолол) Кодеїн та інші опіоїди (знижується ефект)	Оланзапін Рисперидон Тамоксифен Трамадол
Інгібування СYP 3A4	Аміодарон Антиаритмічні препарати (квинидин) Антигістамінні засоби (астемізол, хлорфенірамін) Антагоністи кальцієвих каналів (ділтіазем, верапаміл) Галоперидол Інгібітори протеази ВІЛ Статини	Імуномодулятори (циклоспорин, такролімус) Препарати групи макролідів (klarитроміцин, еритроміцин) Метадон Фенотіазини Кветіапін Силденафіл Тамоксифен

Варіації в СYP-генах можуть пояснювати індивідуальні відмінності метаболізму АД, і, отже, побічні ефекти і клінічну відповідь (Ereshefsky et al., 2005). Однак існує недостатньо доказів для широкого використання генотипування в якості настанови для вибору АД (Thakur et al., 2007).

Важливий компонент гематоенцефалічного і гематоінтестинального бар'єрів – Р-глікопротеїн – впливає на транспорт АД, протипухлинних та кардіологічних препаратів (Weiss et al., 2003). Пароксетин і сертралін є потужними інгібіторами Р-глікопротеїну і можуть підвищувати концентрацію таких засобів, як дигоксин, циклоспорин, блокатори кальцієвих каналів та деяких протипухлинних медикаментів.

Хоча оборотні ІМАО-А (моклобемід) і незворотні ІМАО-В (селегілін трансдермальний) мають менший ризик ускладнень при тіраміновій дієті в порівнянні зі старими ІМАО, вони все ж мають схожі застереження з приводу можливих летальних лікарських взаємодій. Отже, інші

АД, серотонінергічні препарати (меперидин) або симпатоміметики (псевдоефедрин, стимулятори) не можна призначати одночасно. Необхідно зауважити, що лінезолід, новий антибіотик, що використовується при лікуванні резистентної до метициліну інфекції, викликаной *Staphylococcus aureus*, також є оборотним неселективним ІМАО (Sola et al., 2006), його не слід приймати одночасно з АД.

Комбінація серотонінергічних АД з іншими серотонінергічними засобами може призвести до серотонінового синдрому (Boyer & Shannon, 2005).

При одночасному прийомі СІЗЗС з антикоагулянтами (аспірином, варфарином) і нестероїдними протизапальними засобами існує підвищений ризик кровотеч (Loke et al., 2008). Інші лікарські взаємодії АД спостерігаються нечасто.

### **Потенційні лікарські взаємодії АД 1-ої лінії лікування**

#### **Мінімальна або низька можливість**

Циталопрам  
Дезвенлафаксин  
Есциталопрам  
Міртазапін  
Венлафаксин

#### **Помірна можливість**

Агомелатин (субстрат 1A2 1)  
Бупропіон (2D6)  
Дулоксетин (2D6; субстрат 1A2 1)

#### **Висока можливість**

Флуоксетин (2D6, 2C19)  
Флувоксамін (1A2, 2C19, 3A4)  
Моклобемід (попередження ІМАО 2)  
Пароксетин (2D6; Р-глікопротеїн)  
Селегілін (попередження ІМАО 2)  
Сертралін (2D6; Р-глікопротеїн)

Примітки: У дужках вказані інгібовані ізоферменти СYP або Р-глікопротеїн.

1 - слід уникати одночасного прийому інгібіторів СYP 1A2 (циметидину, цiproфлoксацину та інших антибактеріальних препаратів, тиклопідину), оскільки концентрація АТ в сироватці крові буде підвищуватися, що призведе до можливих побічних ефектів.

2 - попередження схожі з такими для старих ІМАО; слід уникати одночасного призначення інших АД, серотонінергічних засобів (меперидина) і симпатоміметичних засобів (псевдоефедрину, стимуляторів).

### **Коментар робочої групи:**

*Такрин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Примідон не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Квинидин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Астемізол не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Хлорфенірамін зареєстрований в Україні у складі комбінованого лікарського засобу станом на 01.12.2014 р.*

*Есзопіклон не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Циметидин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Меперидин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Псевдоефедрин зареєстрований в Україні у складі комбінованого лікарського засобу станом на 01.12.2014 р.*

*Аспірин – торгова назва лікарського засобу, в Україні станом на 01.12.2014 р. зареєстрована МНН - кислота ацетилсаліцилова.*

### **Які ще фактори впливають на вибір АД?**

При виборі АД слід враховувати фактори з боку пацієнта (стать і вік, тяжкість і діагностичний підтип захворювання, супутню патологію, відповідь на лікування в анамнезі, чутливість до побічних ефектів, можливі біомаркери) і терапевтичні фактори (ефективність/переносимість/безпека препарату, його ефективність в умовах клінічної практики, потенційні лікарські взаємодії, простоту використання, синдром рикошету, вартість, бренди в порівнянні з генериками). Так, вибір АД залежить від підтипу депресії (наприклад, депресія з атиповими, меланхолійними або психотичними ознаками, сезонна). Однак обмежені докази, які підтверджують ефективність лікування РДР з атиповими або меланхолійними ознаками при прийомі АД 1-ої лінії. Навпаки, поєднання АД і антипсихотичних препаратів при терапії РДР з психотичними ознаками має рівень доказовості I (Dannon et al., 2006), хоча в систематичному Кокранівському огляді зроблено висновок про те, що комбіноване лікування перевершує монотерапію антипсихотиком, але не таку як АД (Wijkstra et al., 2006). Беручи до уваги, що останнє порівняння засновано лише на двох РКВ, комбіновану терапію рекомендують, якщо немає певних причин уникати призначення антипсихотиків. При лікуванні сезонного РДР призначають бупропіон (рівень доказовості I), який попереджає депресивні епізоди взимку (Modell et al., 2005).

Супутні тривожні розлади і порушення, викликані зловживанням психоактивних речовин, часто пов'язані з РДР, хоча РДР також іноді сприяє розладам прийому їжі і такому в вигляді дефіциту уваги з гіперактивністю. Хоча ці супутні захворювання істотно не змінюють вибір модальності лікування, у таких пацієнтів рівень відповіді на лікування та ремісій нижче (Howland et al., 2009).

Існує ряд доказів, що пацієнти середнього віку краще відповідають на лікування серотонінергічними, а не норадренергічними АД, тоді як у популяціях похилого віку такі відмінності відсутні (Mulder et al., 2003). Докази відмінностей відповіді на лікування при прийомі АД у чоловіків і жінок непостійні. У дослідженні STAR\*D жінки мали вищий рівень ремісії при прийомі циталопраму, ніж чоловіки (Young et al., 2008), тоді як внаслідок ряду мета-аналізів були виявлені спірні результати щодо поліпшення у чоловіків і жінок (Grigoriadis et al., 2007; Khan et al., 2005). В інших мета-аналізах продемонстровано, що рівні відповіді на лікування у чоловіків і жінок не відрізняються при прийомі венлафаксину та СИЗС (Entsuah et al., 2001), бупропіону і СИЗС (Papakostas et al., 2007), а також дулоксетину (Kornstein et al., 2006).

Що стосується тяжкості симптомів, наскільки АД при сукупному аналізі РКВ, що включали агомелатин, дулоксетин, есциталопрам, пароксетин і венлафаксин, показали значну перевагу в порівнянні з плацебо в підгрупі пацієнтів з тяжкою депресією. Однак тільки есциталопрам вивчали в РКВ за участі осіб з більш важкою депресією на початку дослідження; виявлено, що він перевершує флуоксетин і пароксетин (Montgomery et al., 2007).

Суперечливі результати щодо генетичного поліморфізму та відповіді на лікування. Пацієнти, носії короткої алелі гена транспортера серотоніну, демонстрували більшу схильність до депресій після несприятливих подій в житті, і в дослідженнях європейських популяцій спостерігалась найгірша відповідь на прийом СИЗС (Seretti et al., 2007; Kato et al., 2008). Однак у базі даних дослідження STAR\*D варіації генів, що кодують рецептор 5HT<sub>2A</sub>, більшою мірою передбачали відповідь на лікування при прийомі циталопраму; також про це повідомлялося в найбільшому фармакоепідеміологічному дослідженні (McMahon et al., 2006). Незважаючи на ці багатообіцяючі результати, все ще недостатньо доказів, щоб враховувати використання біомаркерів в якості керівництва при виборі АД.

### **Резюме з фармакотерапії**

1. Відповідні оцінка та моніторинг суїцидального ризику є важливою складовою лікування РДР,

- проте стурбованість з приводу суїцидальних намірів, викликаних прийомом АД, не повинна перешкоджати початку лікування у дорослих (рівень доказовості I).
2. При виборі конкретного медикамента слід розглядати профіль побічних ефектів певних АД (рівень доказовості II).
  3. Нечасті, але серйозні побічні явища необхідно брати до уваги у пацієнтів, схильних до ризику їх виникнення (рівень доказовості II).
  4. Для пацієнтів з ризиком лікарських взаємодій при виборі препарату рекомендується враховувати вплив певних АД на ізоферменти CYP і р-глікопротеїн (рівень доказовості III).
  5. При лікуванні АД у пацієнтів необхідно вести моніторинг сексуальних і метаболічних побічних ефектів (рівень доказовості II).
  6. Слід розглянути стратегії ведення побічних реакцій, що включають зниження дози, фармакологічні антидоти і можливості переходу на інший антидепресант, якщо при досягненні відповіді або ремісії хворого небажані ефекти продовжують турбувати (урівень доказовості III).
  7. Для РДР з психотичними ознаками слід комбінувати АД з антипсихотичними засобами (рівень доказовості I).

### **Ведення пацієнтів при неповній відповіді і її відсутності**

#### ***Як довго чекати клінічної відповіді?***

Більшість клінічних випробувань визначають клінічну відповідь як зниження на 50% показників за оціночними шкалами депресії і клінічну ремісію за значеннями шкал в нормальному діапазоні. Прийнято вважати, що час затримки антидепресивної дії становить 2-4 тижні або більше. Проте недавні дослідження продемонстрували, що більш ранній початок дії є критерієм більш ймовірної відповіді на терапію. У кількох недавніх мета-аналізах були зроблені висновки, що антидепресивна дія може виникати на 1 - 2-му тижні після початку прийому препарату (Papakostas et al., 2006; Posternak & Zimmerman, 2005; Taylor et al., 2006), в наступні тижні рівень відповіді на лікування знижується (Taylor et al., 2006), а раннє поліпшення може бути показником досягнення ремісії (Wade & Friis, 2006). Це доводить, що у хворих, у яких виявляють незначне поліпшення (поліпшення показників на 20% і менше за шкалою оцінки депресії) після 2-х тижнів прийому АД, слід вносити зміни до лікування, наприклад підвищувати дозу.

У клінічній практиці відповідь на терапію і ремісія можуть займати більше часу. У дослідженні STAR\*D при вивченні циталопраму впродовж 12 тижнів було показано, що у пацієнтів, які досягли в результаті клінічної відповіді, в 56% випадків перша відповідь на лікування спостерігалася після 8-го тижня, однак у 40% осіб була досягнута ремісія в термін 8 тижнів і більше (Trivedi et al., 2006). Це вказує на те, що хворим з мінімальним поліпшенням після 4-6 тижнів необхідно продовжувати цю терапію АД впродовж ще 2-4 тижнів, перш ніж розглядати додаткові стратегії.

#### ***Що робити, якщо пацієнт не відповідає на лікування?***

Досягнення і підтримка симптоматичної ремісії - перший необхідний крок на шляху до функціонального одужання, однак натуралістичні дослідження лікування демонструють, що майже у 2/3 пацієнтів не настає повна ремісія після прийому першого АД (Trivedi et al., 2006). Якщо після оптимізації дози АД (підвищення) поліпшення відсутнє, першим кроком повинна бути повторна оцінка питань діагностики (біполярність, підтип депресії, супутні розлади, у тому числі зловживання психоактивними речовинами) та лікування (дотримання режиму прийому, побічні реакції, суїцидальні наміри). Використання валідних оціночних шкал для вимірювання відповіді і побічних ефектів може допомогти у процесі прийняття клінічних рішень (Trivedi et al., 2007).

Більшість досліджень, в яких вивчали фармакологічні стратегії для недостатньої відповіді, були зосереджені на резистентній до лікування депресії. Незважаючи на відсутність загально визнаного визначення резистентної до терапії депресії, найчастіше використовується

наступне: невдача (недостатнє поліпшення або зниження показників за шкалою оцінки депресії на 20% і менше) після адекватних спроб лікування двома або більше АД. Доказова база даного визначення обмежена, оскільки до уваги не приймаються попередні спроби стратегій доповнення/комбінації або ситуації, коли спостерігається деяке поліпшення (але не ремісія) при прийомі антидепресантів.

Варіанти лікування резистентної депресії включають додавання доведеної психотерапії (Parikh et al., 2009), перехід до нейростимулюючого лікування, наприклад, електроконвульсивної терапії або транскраніальної магнітної стимуляції (Kennedy et al., 2009), і продовження фармакологічних стратегій. Фармакологічні стратегії включають перехід до монотерапії іншим антидепресантом або додавання інших препаратів до першого АД (табл. 6). Термін «додаток» використовується для опису додавання медикаментів, що не є АД (літій або тиреоїдний гормон), тоді як «комбінація» відноситься до додавання іншого антидепресанту до першого. Однак з причини їх деякої розмитості застосовується термін «додаток». Наприклад, раніше ряд медикаментів розглядався як «додаткові» препарати (наприклад кветіапін), але вони можуть мати виражений антидепресивний ефект в якості монотерапії.

### ***Наскільки ефективна стратегія переведення на інший АД?***

Стратегія «перекладу» досліджувалася в багатьох відкритих дослідженнях і декількох РКВ. Відкриті випробування повідомляли про хороший рівень відповіді і ремісії при переведенні на інший АД внаслідок відсутності відповіді на попереднє лікування і погану переносимість. Інтуїтивно видається обґрунтованим перехід до препарату з відмінним від застосовуваного засобу механізмом дії. Хоча декілька РКВ і мета-аналізів не продемонстрували відмінностей в результатах лікування, порівнюючи переведення як на препарат усередині одного класу (від одного СІЗЗС до іншого), так і на такий іншого (від СІЗЗС до засобу іншого класу). Наприклад, у дослідженні STAR\*D не було відмінностей у відповіді або рівнях ремісії, коли при відсутності відповіді на циталопрам здійснювався перехід до іншого СІЗЗС (сертраліну) або медикаменту іншого класу (бупропіону SR або венлафаксину XR) (Rush, 2006). Так, мета-аналіз 8 РКВ також не виявив відмінностей між переходами в загальних результатах лікування при первинному невдалому прийомі СІЗЗС, хоча внаслідок субаналізу 3 РКВ виявили кращу відповідь при переведенні на венлафаксін в порівнянні з таким до СІЗЗС (Ruhe et al., 2006). Навпаки, другий мета-аналіз 4 РКВ продемонстрував невеликі, але значущі, відмінності в рівнях ремісії, проте були відсутні відмінності у відповіді при переведенні на препарат не з класу СІЗЗС в порівнянні з переведенням на СІЗЗС (Papakostas et al., 2008).

Таким чином, відсутні остаточні докази, які підтримували б перевагу переведення на АД іншого класу над таким усередині класу у пацієнтів, які не відповідають на СІЗЗС. У деяких дослідженнях повідомлялося про невеликі відмінності при переведенні, що може бути результатом кращої ефективності деяких АД незалежно від механізму дії.

### ***Наскільки ефективна стратегія додавання додаткового препарату?***

Стратегії призначення до АД додаткового препарату є найбільш валідним видом фармакологічного лікування резистентної депресії. Однак висновки досі обмежуються невеликими вибірками і недостатнім контролем плацебо. Також є небагато безпосередніх порівнянь різних стратегій доповнення, а також інформації щодо їх оптимальної тривалості.

Існують дані з рівнем доказовості I, які підтримують додавання літію до терапії АД. Недавній мета-аналіз (10 РКВ; n=269) виявив значну перевагу над плацебо доповнення до АД літію, в тому числі, до лікування ТЦА і СІЗЗС (Crossley & Bauer, 2007). Також внаслідок 2 РКВ виявили перевагу літію над плацебо при доповненні до лікування СІЗЗС і в одному РКВ профілактики рецидивів після відкритого доповнення літію до терапії різними АД (включаючи СІЗЗС) (Bauer et al., 2000), хоча інше РКВ, що включало додавання літію до нортриптиліну, в порівнянні з плацебо, продемонструвало негативні результати (Nierenberg et al., 2003). Літій рекомендується в дозі вище 750 мг/добу або ж тієї, при якій досягається терапевтичний рівень у

сироватці крові (0,5-1,0 мекв/л). Запропонований режим прийому полягає в наступному: 600 мг впродовж одного тижня, підвищуючи до 900 мг/добу впродовж тижня, потім - титрування до адекватного рівня в сироватці. Якщо немає відповіді після 3-4 тижнів, слід розглянути зміну стратегії.

Також існують відомості з рівнем доказовості I, які при резистентній депресії підтримують доповнення атипичних антипсихотиків. У 2 РКВ хорошої якості при порівнянні з плацебо продемонстрована ефективність додавання арипіпразолу до СІЗЗС/СІЗЗСН (Berman et al., 2007; Marcus et al., 2008). На даний час в США арипіпразол схвалений в якості ад'ювантної терапії АД. Існують 4 РКВ комбінації оланзапін/флуоксетин в порівнянні з плацебо, що довели ефективність при резистентній депресії у пацієнтів, які не відповідали на прийом АД (Thase et al., 2007). Хоча в РКВ була виявлена ефективність доповнення рисперидону до АД, в тому числі до СІЗЗС (Mahmoud et al., 2007), при зіставленні з плацебо, в інших РКВ не відзначено відмінностей між рисперидоном і плацебо для профілактики рецидивів через 4-6 тижнів після відкритого доповнення до циталопраму (Alexopoulos et al., 2008; Rapaport et al., 2006). Відкриті дослідження і невеликі РКВ вказують на користь доповнення кветіапіну і зипразидону.

Крім того, внаслідок мета-аналізу (10 РКВ, n=1500) були зроблені висновки, що доповнення до АД атипичних антипсихотиків (оланзапін, кветіапін і рисперидон) значуще перевершувало плацебо як у відповіді на лікування, так і у рівні ремісії (Papakostas et al., 2007). При доповненні терапії резистентної депресії атипичними антипсихотичними засобами зазвичай використовуються менші дози, ніж при шизофренії або манії. Побічні ефекти цих препаратів, особливо збільшення маси тіла, ймовірність розвитку метаболічного синдрому і невеликий ризик екстрапірамідних побічних явищ, слід враховувати при оцінці користь/ризик, особливо під час довготривалої терапії.

Трийодтиронін (Т3) показав свою ефективність у багатьох відкритих випробуваннях і деяких РКВ, раніше препарат досліджувався як доповнення до ТЦА. Однак внаслідок недавнього систематичного огляду була виявлена сумнівна підтримка Т3 як доповнення до лікування СІЗЗС (Cooper-Kazaz & Lerer, 2008). У STAR\*D у пацієнтів, які не відповіли на два ступені лікування, внаслідок вивчення додавання до літію Т3 були виявлені помірні рівні ремісії - 15,9% проти 24,7% відповідно, які можна порівняти (Nierenberg et al., 2006). Ці відмінності не були статистично значущими, проте ймовірна похибка другого типу, оскільки середній розмір вибірки (n=142) був недостатній для виявлення відмінностей результатів у 10%. Лікування Т3 зазвичай починається з дози 25 мкг/добу, якщо необхідно, через тиждень дозування підвищують до 50 мкг. Якщо відповідь відсутня, слід розглянути іншу стратегію. Т3 в цілому добре переноситься, проте довготривалі ефекти високих доз недостатньо вивчені.

Крім того, оцінювали й інші стратегії у пацієнтів, які не відповідали на терапію СІЗЗС. У багатьох відкритих випробуваннях ефективності буспірон, парціальний постсинаптичний агоніст 5-НТ1А, був ефективним, але в РКВ при порівнянні з плацебо результати виявилися негативними (Appelberg et al., 2001). У STAR\*D додавання буспірону до циталопраму було менш переважно, ніж комбінація бупропіону і циталопраму. (Trivedi et al., 2006). Подібним чином негативними виявилися результати РКВ додавання до СІЗЗС піндолола,  $\beta$ -блокатора, який в малих дозах діє як специфічний антагоніст пресинаптичного ауторецептора 5-НТ1А (Perry et al., 2004).

У двох РКВ, де додатковим препаратом був стимулятор ЦНС метилфенідат, не вдалося виявити відмінностей в результатах при порівнянні з плацебо (Patkar et al., 2006; Ravindran et al., 2008). Кокранівський систематичний огляд продемонстрував однакові результати при доповненні психостимуляторів до лікування АД (Candy et al., 2008). У відкритих дослідженнях при прийомі нового стимулюючого препарату модафінілу спостерігалася користь при терапії резидуальних симптомів - втоми і сонливості. У 2-х наступних РКВ результати були негативними, хоча сукупний аналіз цих випробувань (n=348) все ж показав значущу користь (Fava et al., 2007).

Таким чином, дані з рівнем доказовості I підтримують додаткове лікування резистентної депресії літєм і атиповими антипсихотиками, з рівнем доказовості II - використання ТЗ. Існують відомості з рівнем доказовості III і негативні дослідження буспірону, метилфенідату, модафінілу і піндололу. Ці препарати не рекомендовані в якості лікування 1-ої лінії.

### **Коментар робочої групи**

*Нортриптилін не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Метилфенідат не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Модафініл не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

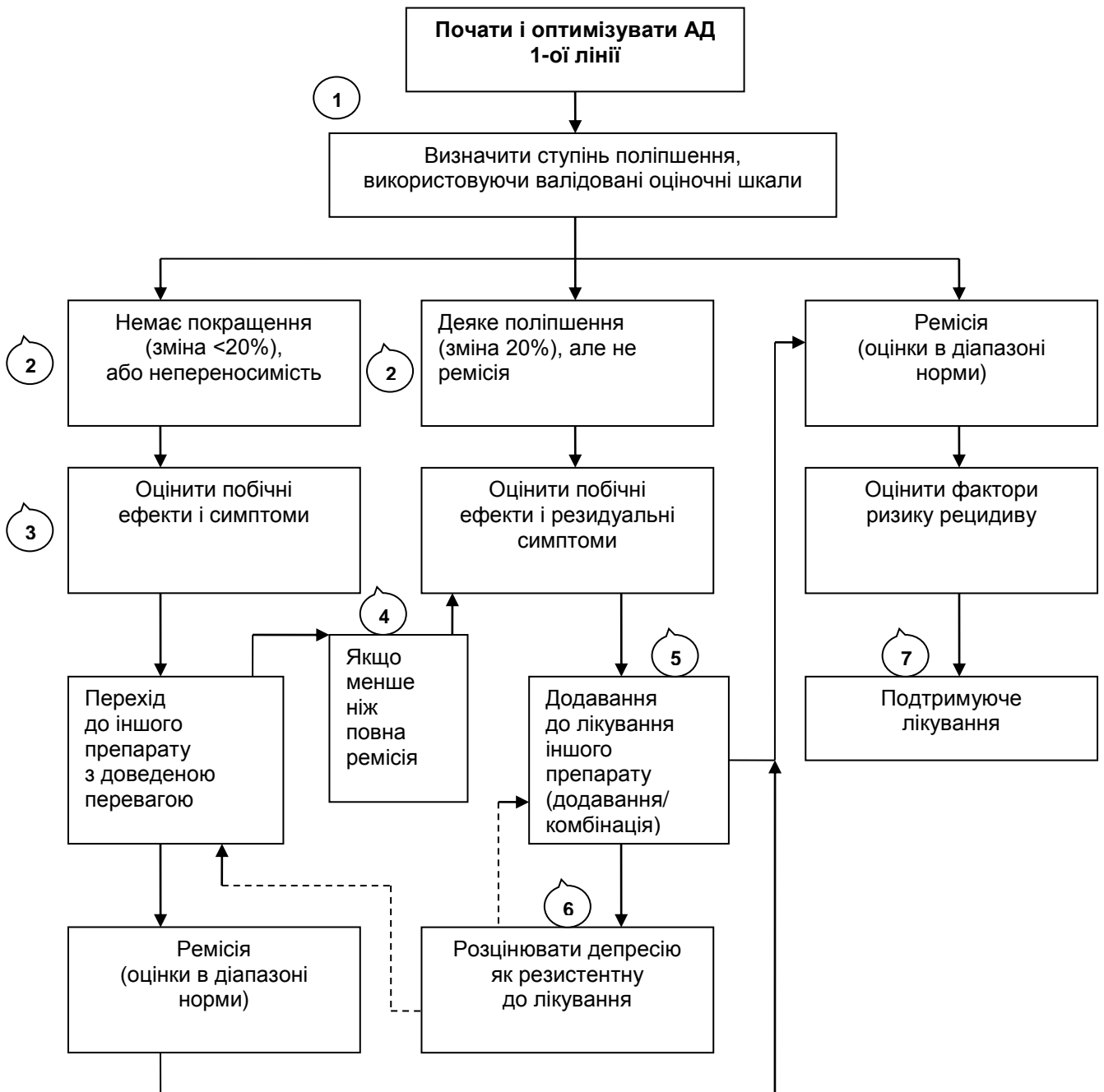
*Піндолол не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

### **Наскільки ефективні стратегії комбінації двох АД?**

Згідно з опитуваннями практикуючих лікарів, застосування комбінації двох або більше АД для посилення терапевтичного ефекту або лікування побічних явищ достатньо поширене в багатьох країнах (de la Gandara et al., 2005; Horgan et al., 2007; Mischoulon et al., 2000). Хоча, на противагу стратегіям доповнення, доказова база, яка вказує на ефективність комбінацій АД, набагато менша.

Кілька РКВ показали ефективність додавання міансерину (Ferreri et al., 2001) або міртазапіну (Carpenter et al., 2002) у пацієнтів, які не відповідали на лікування першим АД, у порівнянні з плацебо. Однак у великих РКВ при зіставленні з плацебо була виявлена користь комбінації міансерину і сертраліну в порівнянні з продовженням монотерапії сертраліном, хоча в схожому дослідженні підвищення дози сертраліну зі 100 до 200 мг погіршувало результати (Licht & Qvitzau, 2002). У STAR\*D після відсутності ремісії до третього етапу лікування внаслідок прийому комбінації міртазапіну і венлафаксину спостерігалися такі ж результати, як і при монотерапії транілципроміном (хоча похибка другого типу може приховувати деяку перевагу результатів), однак комбінація переносилася краще (McGrath et al., 2006).

Додавання бупропіону у пацієнтів, які не відповідали на прийом СІЗЗС, також поширене, що показано в багатьох відкритих і нерандомізованих дослідженнях, однак РКВ при порівнянні комбінації з плацебо відсутні (Dodd et al., 2005). Хоча в STAR\*D після відсутності ремісії при прийомі циталопраму додавали бупропіон SR, і результати за деякими методиками були більш значущими, переносимість була краще, ніж при додаванні буспірону (Trivedi et al., 2006).



**Рисунок 1. Алгоритм ведення пацієнта з недостатньою відповіддю на терапію АД 1-ої лінії**

1. Початок покращення (яке визначається як зниження показників оцінки симптомів на 20% і більше) при прийомі АД 1-ої лінії терапії має виявлятися впродовж 1-4 тижнів після досягнення терапевтичної дози. Якщо в цей час воно відсутнє, а препарат добре переноситься, дозу необхідно підвищити. Якщо покращення все ще недостатнє, слід переглянути діагноз (зокрема, супутні розлади), ступінь покращення (кількість і тип резидуальних симптомів), прийом медикаментів і переносимість.

2. На будь-якому з етапів залежно від тяжкості та переваг пацієнта можна розглянути доповнення лікування доведеними нефармакологічними інтервенціями (когнітивно-поведінкова терапія, фізичні вправи, світлотерапія і т. д.) або перехід до нейростимулюючий лікуванню (електроконвульсивна терапія або транскраніальна магнітна стимуляція).

3. Якщо відсутнє покращення (яке визначається як зниження показників оцінки симптомів на 20% і менше), слід переходити до іншого АД з доведеною перевагою в ефективності. Якщо проблемою є переносимість, необхідно призначати АД з іншим профілем побічних явищ.

4. Якщо покращення внаслідок монотерапії іншим препаратом відсутнє або воно недостатнє, рекомендується додаткове лікування.



5. Якщо є деяке покращення, але не досягнута ремісія після прийому антидепресанту 1-ої лінії в залежності від переносимості, рекомендують використовувати додаткове лікування - додавання іншого препарату до основного АД (табл. 6). Вибір препарату для додаткового лікування має бути індивідуальним залежно від ефективності, тяжкості побічних реакцій і резидуальних симптомів.

6. Якщо на додаткове лікування відповідь недостатня, необхідно розглянути стратегії для резистентної депресії. Варіанти фармакотерапії включають використання іншого додаткового препарату, перехід до іншого АД 1-ої лінії лікування з низкою доказів переваги або АД 2-ої чи 3-ої лінії, в тому числі, до ТЦА (зокрема, кломіпраміну), кветіапіну або ІМАО.

7. Після досягнення повної ремісії симптомів пацієнт повинен продовжувати прийом АД, як мінімум, впродовж 6-9 місяців, перш ніж припинити його. У осіб, схильних до ризику рецидиву, підтримуюче лікування слід оцінювати індивідуально. Для багатьох необхідне таке лікування АД, принаймні, впродовж 2-х років, а в деяких випадках – пожиттєво. Доза АД для підтримуючої терапії повинна бути такою ж, яка була потрібна в гострій фазі лікування.

Раніше проведені дослідження вказували, що комбінація флуоксетину і низьких доз дезіміпраміну була ефективною при резистентній депресії, хоча в подальших РКВ не виявлено її переваги в порівнянні з прийомом тільки високих дозувань флуоксетину або флуоксетину з доповненням низьких доз літію (Fava et al., 2002).

Таким чином, існують лише дані з рівнем доказовості II, що підтримують ефективність комбінацій АД у пацієнтів, які не відповідають на монотерапію. Більш переконливі докази доступні тільки для додаткового лікування міртазапіном/міансеріном або бупропіоном.

Таблиця 6

## Терапія при відсутності або неповній відповіді на перший АД

1-а лінія	Перехід до іншого препарату з доведеною перевагою	Дулоксетин (рівень доказовості II) Есциталопрам (рівень доказовості I) Мілнаципран (рівень доказовості II) Міртазапін (рівень доказовості II) Сертралін (рівень доказовості I) Венлафаксин (рівень доказовості I)
	Доповнення другим препаратом	Арипіпразол (рівень доказовості I) Літій (рівень доказовості I) Оланзапін (рівень доказовості I) Рисперидон (рівень доказовості II)
2-а лінія	Доповнення другим препаратом	Бупропіон (рівень доказовості II) Міртазапін/міансерин (рівень доказовості II) Кветіапін (рівень доказовості II) Трийодтиронін (рівень доказовості II) Другий АД

		(рівень доказовості III)
	Перехід до іншого препарату з доведеною перевагою, але з обмеженням за побічними ефектами	Амітриптилін (рівень доказовості II) Кломіпрамін (рівень доказовості II) ІМАО (рівень доказовості II)
3-я лінія	Доповнення другим препаратом	Буспірон (рівень доказовості II) Модафініл (рівень доказовості II) Стимулятори (рівень доказовості III) Зипразидон (рівень доказовості III)

**Коментар робочої групи:**

*Трийодтиронін не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Модафініл не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

*Дезиміпрамін не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.12.2014 р.*

**Яка відносна користь стратегій переведення на інший АД в порівнянні з встановленням додаткового лікування?**

Зважаючи на недостатню кількість випробувань, в яких порівнювали ці стратегії, більшість чинників є гіпотетичними. Перехід до монотерапії іншим препаратом пропонує простоту, відсутність лікарських взаємодій і адитивних ефектів. Додаючи медикамент, особливо другий АД, не можна бути впевненим, що комбінація необхідна, оскільки будь-яка користь може бути зумовлена виключно другим препаратом. Однак переваги стратегій доповнення включають більш ранній прояв відповіді (для деяких доповнень), а другий лікарський засіб направлено на певні резидуальні симптоми і/або побічні явища. Крім того, деякі пацієнти можуть психологічно віддавати перевагу додаванню другого медикамента для «підтримки» дії першого, тоді як при переході «кидають» перший препарат. Добре відомо, що невеликий відсоток осіб пізно відповідають на лікування. Для початкової відповіді потрібно 8 тижнів і довше. Хворим дуже важко приймати єдиний медикамент впродовж такого тривалого часу без будь-якої відповіді, а додавання другого дозволить йому продовжити приймати перший препарат.

Оскільки існує мало доступних даних щодо переваг кожної з цих стратегій, прийняття клінічного рішення спирається на зважування факторів, які включають анамнез пацієнта, ступінь відповіді, побічні ефекти основного АД і можливі небажані реакції нового препарату (Kennedy et al., 2001).

**Фактори, що обґрунтовують тривале підтримуюче лікування АД (від 2 років до позитивного)**

Літній вік

Рецидивуючі епізоди (3 і більше)

Хронічні епізоди

Психотичні епізоди

Важкі епізоди

Епізоди, що важко піддаються лікуванню

Значущі супутні захворювання (психіатричні або соматичні)

Резидуальні симптоми (недостатня ремісія) під час поточного епізоду

Рецидиви в анамнезі під час припинення прийому АД

***Який підхід більш раціональний і послідовний при неповній відповіді або її відсутності на лікування АД 1-ої лінії?***

Існує значна підтримка ефективності стратегій переведення на інший АД та доповнення іншими препаратами, однак на сьогоднішній день є незначна кількість інформації про порівняння цих стратегій і їх послідовності. Також слід зазначити, що дослідження стратегій зосереджені на лікуванні резистентної депресії, яка зазвичай визначається як невдача (зниження оцінок депресії на 20% і менше) після двох або більше спроб лікування АД. Практично відсутні дані щодо ефективних стратегій при частковій відповіді на терапію (тобто, зниження на 20-49%) або при наявності резидуальних симптомів (зниження на 50% і більше, але не ремісія). Оскільки завданням STAR\*D була перевірка послідовності видів лікування, зосередженість на резистентних пацієнтах не дозволяла диференціювати хворих без відповіді і з неповною відповіддю за межами другого етапу терапії та адекватно виявляти невеликі, але клінічно значущі відмінності між видами лікування.

Через ці причини рекомендації послідовності лікування, головним чином, ґрунтуються на думці експертів. Так, на малюнку схематично позначений алгоритм для послідовності видів терапії при неадекватній відповіді на прийом АД 1-ої лінії. На кожній стадії лікування необхідна оцінка поліпшення і тяжкості побічних ефектів за допомогою валідних оціночних шкал, щоб моделювати послідовність видів терапії.

***Як довго пацієнтам слід приймати АД після покращення?***

Багато РКВ і мета-аналізи продемонстрували, що підтримуюче медикаментозне лікування ефективно запобігає поверненню симптомів і продовжує діяти від 6-ти місяців до 5-ти років. Внаслідок двох мета-аналізів при розгляді предикторів підтримуючої дії були отримані схожі результати: сила ефекту не залежить від факторів ризику рецидиву, тривалості лікування АД до рандомізації та періоду спостереження (Geddes et al., 2003; Hansen et al., 2008). Один мета-аналіз підтвердив, що підтримуючі дози повинні бути такими ж, як і ті, за допомогою яких досягнуто покращення, оскільки пацієнти, рандомізовані для прийому меншого дозування, мали більш високі рівні рецидивів/повернення симптомів, ніж брали ті ж дози (Papakostas et al., 2007). Тільки в одному РКВ (PREVENT) призначали новітні препарати і перевіряли тривалість підтримуючого лікування. У це випробування включали осіб з рекурентною депресією (яка визначається як три або більше епізодів, два з яких трапилися за останні 5 років), до досягнення ремісії пацієнти приймали венлафаксин. Хворі були рандомізовані для підтримуючої терапії венлафаксином або плацебо впродовж 12-ти місяців, після чого, без повернення симптомів, їх знову рандомізували ще на 12 місяців (Keller et al., 2007). Рівень повернення симптомів був значно нижчим у пацієнтів, які лікувалися венлафаксином, в порівнянні з тими, хто отримував плацебо впродовж обох періодів спостереження. Це вказує, що підтримуюче лікування впродовж, принаймні, 2-х років ефективно при рекурентній депресії (рівень доказовості II).

***Кому потрібне триваліше підтримуюче лікування АД?***

Важко дати конкретні рекомендації для тривалого лікування АД. Індивідуальний підхід з персональним урахуванням доступних доказів, ретельна оцінка користі (профілактика рецидиву) і ризику продовження прийому медикамента (побічні ефекти, вартість) для кожного пацієнта клінічно більш значущі, ніж загальні рекомендації. Пацієнти з факторами ризику вимагають більш тривалого прийому АД, як мінімум, впродовж 2-х років, а в деяких випадках, і пожиттєвого (рівень доказовості III) (Geddes et al., 2003; Hansen et al., 2008; Reynolds et al., 2006). Хоча емпіричних даних недостатньо, більш тривале підтримуюче лікування необхідно розглядати у пацієнтів, які страждають на депресію, схильних до таких факторів, як ранній початок депресії, психосоціальні несприятливі обставини і хронічні соматичні захворювання (рівень доказовості IV). РДР з супутніми психічними розладами, у тому числі обсессивно-

компульсивним або прикордонним розладом особистості, також можуть вимагати тривалого лікування (рівень доказовості IV).

Крім клінічних і демографічних факторів, виявлено можливий ризик для рецидивів РДР певних біологічних (поліморфна ділянка, коротка аллель гена - промоутера транспортера серотоніну) і психологічних (нейротизм, пізнавальна вразливість) маркерів в контексті стресу (Caspi et al., 2003). Необхідні проспективні контрольовані дослідження, щоб встановити роль цих маркерів і оптимізувати тривалість лікування АД. Крім АД, когнітивно-поведінкова терапія надає довготривалий вплив на профілактику рецидивів (Parikh et al., 2009). Таким чином, інтеграція когнітивно-поведінкової терапії та прийому АД може скоротити підтримуюче лікування АД.

Якщо прийнято рішення завершити прийом АД, це необхідно робити поступово і повільно, щоб уникнути синдрому відміни (рівень доказовості III) (Schatzberg et al., 2006). У пацієнтів з високим ризиком слід регулярно спостерігати за початковими ознаками рецидиву після припинення застосування АД.

### **Особливі групи пацієнтів**

#### ***Які АД можна використовувати під час вагітності?***

Після публікації попередньої настанови 2001 не було РКВ, в яких би оцінювали безпеку і ефективність АД під час вагітності. Докази обмежені невеликими дослідженнями з дизайном випадок/контроль, в яких багато спірних показників і суперечливих результатів. Наприклад, порівняльні групи включали жінок, які не приймали АД, але не обов'язково з депресією, тобто негативні ефекти самої депресії не бралися до уваги.

Після 2000 р. було опубліковано 7 мета-аналізів, які перевіряли безпеку АД під час вагітності. Були зроблені висновки, що СІЗЗС і новітні АД не пов'язані з ризиком серйозних (Einarson & Einarson, 2005; Rahimi et al., 2006) або малих (Rahimi et al., 2006) каліцтв, проте отримані докази, що прийом СІЗЗС на пізніх термінах вагітності пов'язаний з незначними небажаними явищами (сіротонінергічна надстимуляція, синдроми відміни і тривалі нейроповедінкові ефекти) у новонароджених (Lattimore et al., 2005). Застосування новітніх АД пов'язані з підвищеним ризиком спонтанних абортів, хоча неможна виключати вплив депресії (Nemels et al., 2005; Rahimi et al., 2006). Використання СІЗЗС на пізніх термінах вагітності в деяких дослідженнях також було пов'язане зі стійкою легеневою гіпертензією у новонароджених (Chambers et al., 2006), в інших же такого зв'язку не виявлено (Andrade et al., 2009).

Якщо говорити про конкретні препарати, застосування флуоксетину у першому триместрі вагітності не пов'язане з тератогенністю (Addis & Koren, 2000), тоді як внаслідок одного мета-аналізу стало відомо, що використання пароксетину в першому триместрі вагітності асоціювалося з підвищеним ризиком вад серця (Bar-Oz et al., 2007), але не було пов'язане в іншому мета-аналізі (O'Brien et al., 2008).

Таким чином, АД не є серйозними тератогенами, але вони можуть бути пов'язані з ускладненнями у новонароджених, які зазвичай описуються як минуці реакції. Необхідні подальші дослідження у дітей, схильних до внутрішньоутробного впливу цих медикаментів.

#### ***Як слід використовувати АД після пологів і під час лактації?***

Жінки з післяпологовою депресією досить швидко відповідають на прийом АД, хоча у проведених випробуваннях не порівнювали лікування післяпологових епізодів з депресивними епізодами в інший час. У невеликих РКВ перевіряли використання АД при післяпологовій депресії. В одному випробуванні не було відмінностей результатів при порівнянні ефективності пароксетину та такого з когнітивно-пізнавальною терапією (Misri et al., 2004), хоча в інших пароксетин перевершував плацебо в досягненні ремісії (Yonkers et al., 2008). В іншому дослідженні сертралін був порівняний за ефективністю з нортриптиліном (Wisner et al., 2006).

У двох невеликих РКВ профілактики депресії, в яких жінки з післяпологовою депресією в анамнезі, відразу після пологів, були рандомізовані для прийому АД або плацебо, було показано превентивну дію сертраліну (Wisner et al., 2004), але не нортриптиліну (Wisner et al., 2001).

Дані щодо використання АД під час лактації також обмежені, особливо результати тривалих спостережень за новонародженими (Eberhard - Gran et al., 2006). Більшість досліджень за участю пар мати - дитина показують, що АД виділяються з грудним молоком у різних, зазвичай малих кількостях. У сукупному аналізі 57 досліджень продемонстровано, що в сироватці крові немовлят рівень концентрації нортриптиліну, сертраліну та пароксетину зазвичай не виявлявся, тоді як флуоксетин найвірогідніше мав підвищений рівень в крові новонародженого (Weissman et al., 2004). Хоча аналіз також вказував на те, що немовлята, схильні до дії циталопраму, могли мати найбільший ризик підвищеного рівня даного АД в крові, особливо якщо мати приймала циталопрам у високих дозах, у подальшій серії досліджень було показано, що у немовлят концентрація його в сироватці крові була низькою або не виявлялася (Berle et al., 2004; Heikkinen et al., 2002). В одному дослідженні спостерігали немовлят, які були схильні до експозиції АД під час лактації. У ньому повідомлялося про відсутність впливу на масу тіла дітей до 18 місяців (Hendrick et al., 2003).

#### ***Принципи фармакотерапії РДР під час вагітності і після пологів***

1. У вагітних низький ризик прийому АД для плоду та новонародженого необхідно порівняти з користю лікування РДР (рівень доказовості II).
2. Під час вагітності АД 1-ої лінії терапії - флуоксетин та інші СІЗЗС; пароксетин має високий ризик вад серця (рівень доказовості II).
3. У годуючих матерів АД 1-ої лінії лікування - циталопрам, нортриптилін, сертралін і пароксетин, оскільки ці препарати в терапевтичних дозах пов'язані з низькою концентрацією або з концентрацією, що не виявлялася в сироватці крові при грудному вигодовуванні дитини (рівень доказовості III).

#### ***Які АД можна застосовувати у дітей та/або підлітків?***

Фармакотерапія у осіб молодого віку (дітей і підлітків до 18 років), які страждають на РДР, є дискусійною темою, оскільки в даній віковій групі менш очевидні користь і ризик АД, у тому числі зростання суїцидальних намірів (що визначаються як погіршення суїцидальних ідей і нанесення самоушкоджень). Внаслідок попереднього мета-аналізу 12 РКВ, при проведенні якого оцінювали ефективність ТЦА в молодому віці, така не спостерігалася, в результаті чого дані препарати не рекомендовані для призначення в цій віковій групі (Hazell et al., 1995). Наступні мета-аналізи продемонстрували доведену бажану ефективність СІЗЗС у осіб молодого віку, які страждали на РДР (Tsapakis et al., 2008), особливо флуоксетину і циталопраму (Usala et al., 2008; Wallace et al., 2006), але ефективність АД була помірною.

У підлітків, які не відповідали на прийом першого СІЗЗС, були відсутні відмінності в ефективності при переході до іншого СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин або пароксетин) порівняно з венлафаксином, хоча перехід до СІЗЗС приводив до меншої кількості побічних явищ (Brent et al., 2008). Проте кращі результати показувала комбінація медикаментів з когнітивно-поведінковою терапією.

Незалежні мета-аналізи (Bridge et al., 2007; Dubicka et al., 2006; Hetrick et al., 2007) реплікували мета-аналізи FDA (Hammad et al., 2006; Mosholder & Willy, 2006), продемонструвавши в 1,5-2 рази вище ризик суїцидальних ідей/поведінки, пов'язаних з прийомом новітніх АД порівняно з плацебо. Слід зауважити, що в базі даних клінічних випробувань відсутні завершені суїциди. Абсолютний ризик достатньо низький, однак нещодавно оцінений ризик складає 0,7% (Bridge et al., 2007). Єдиним АД, з яким пов'язаний більш високий ризик, є венлафаксин (Bridge et al., 2007; Hammad et al., 2006). У деяких випробуваннях виявлено, що когнітивно-поведінкова терапія може знизити ризик суїцидальних

намірів, пов'язаних з прийомом СІЗЗС (Emslie et al., 2006), тоді як в інших - ні (Goodyer et al., 2007). Крім того, результати мета-аналізу повинні бути доповнені доказами звичної практики, наприклад, фармакоепідеміологічними та судово-токсикологічними дослідженнями (Bridge & Axelson, 2008). Ці випробування показали лише змішані докази того, що суїцидальні наміри пов'язані з використанням АД особами молодого віку.

У 2003 р. FDA, Міністерства охорони здоров'я Канади і Великобританії і інші регуляторні агентства застерегли від використання СІЗЗС у дітей та підлітків, а в 2004 р. попередження в «чорній рамці» про потенційне посилення суїцидальних намірів в дитячому віці додали в усі описи АД. Це попередження було також розширено для осіб молодого віку (18-24 роки), незважаючи на факт відсутності статистично значущого зростання суїцидальних намірів (Friedman & Leon, 2007). Результатом цього попередження стало значне зниження призначень АД в молодій віковій групі в проведених в США і Канаді дослідженнях (Gibbons et al., 2007; Kurdyak et al., 2007; Libby et al., 2007; Murray et al., 2005). На жаль, зниження рівня прийому АД не призвело до замісного росту використання психотерапії та служб психічного здоров'я. У Канаді число амбулаторних візитів осіб молодого віку слідом за цими попередженнями знизилося (Katz et al., 2008). Більш серйозним було виявлення того, що рівень суїцидів в даній віковій групі в наступні після попередження 2 роки виріс у Канаді (Katz et al., 2008) і США (Gibbons et al., 2007), але не у Великобританії (Wheeler et al., 2008). Хоча причинний зв'язок не може бути доведений, ці результати вказують, що деякі особи молодого віку не можуть отримувати відповідне лікування АД з причини попереджень в «чорній рамці».

Таким чином, існують докази першого рівня, що підтримують помірну ефективність СІЗЗС і СІЗЗСН в даній віковій групі. Більшість доказів дуже низького ризику суїцидальних намірів відносяться до флуоксетину і циталопраму. Незважаючи на це, необхідний ретельний моніторинг при використанні АД у дітей та осіб молодого віку.

#### ***Принципи фармакотерапії РДР у осіб молодого віку***

1. У осіб молодого віку (дітей і підлітків), які страждають помірним або важким РДР, користь внаслідок прийому АД є помірною. Також низький ризик посилення суїцидальних намірів (суїцидальних ідей/поведінки). Отже, користь від лікування АД повинна бути виважена у порівнянні зі шкодою і нелікованим РДР (рівень доказовості I).
2. Флуоксетин і циталопрам - АД 1-ої лінії терапії з доведеним співвідношенням користь - ризик, особливо у дітей (рівень доказовості I).
3. Інші СІЗЗС можна розглядати в якості препаратів 2-ої лінії лікування. Пароксетин, ймовірно, володіє великою кількістю побічних ефектів, ніж інші СІЗЗС (рівень доказовості I).
4. Венлафаксин - АД 3-ої лінії терапії, оскільки має найвищий ризик суїцидальних намірів (рівень доказовості II).
5. Найкращі результати має комбінація АД з когнітивно-поведінковою терапією (рівень доказовості II).

## **SIGN 114, Non-pharmaceutical management of depression in adults: A national clinical guideline, 2010**

### **6. ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ХАРЧОВІ ДОБАВКИ**

#### **6.1 ВСТУП**

У цьому розділі розглядаються лікарські засоби рослинного походження та харчові добавки, які досліджувалися в РКВ з метою оцінки їх ефективності в лікуванні депресії. Вони не є ліцензованими лікарськими засобами і не проходили суворий процес нормативного затвердження, необхідного для рецептурних препаратів. На додаток до цього є питання, пов'язані з контролем якості і відсутністю стандартизації лікарських засобів рослинного походження та харчових добавок.

#### **6.2 ФОЛАТ**

Було визначено належним чином проведений систематичний огляд фолату. Було проведено лише одне дослідження фолієвої кислоти як окреме лікування депресії. Значної користі від його застосування не знайдено<sup>63</sup>. 1+

#### **6.3 ЕКСТРАКТ ЗВІРОБОЮ *HYPERICUM (ST JOHN'S WORT)***

Клінічні випробування проводили на певних квітках звіробою або екстрактах листя. Склад екстрактів залежав як від сировини, так і використовуваних методів екстракції. Оскільки не існує стандарту препарату або дози, кількість біоактивних компонентів може значно змінюватись<sup>64-66</sup>. В одному з досліджень кількість продуктів на німецькому ринку містила лише незначні кількості біологічно активних складових<sup>67</sup>.

Хоча більшість клінічних випробувань проводилися з застосуванням 300 мг препаратів екстракту звіробою тричі на день, дози були від 600 мг до 1800 мг на день<sup>64</sup>.

Кокранівський систематичний огляд належної якості виявив 29 досліджень з загальною кількістю 5489 (від 30 до 388) пацієнтів, у 18 проводилися порівняння з плацебо і в 17 – з синтетичними антидепресантами. Були включені лише випробування належної якості, що включали пацієнтів з депресією, які відповідали критеріям DSM-IV або МКХ-10. Тяжкість депресії була від слабкої до помірної в 19 випробуваннях, і від помірної до важкої в 9 (в 1 дослідженні тяжкість не класифікувалася). Випробування вивчали лікування екстрактами звіробою впродовж 4-12 тижнів<sup>64</sup>. 1+

Результати плацебо-контрольованих клінічних випробувань показали помітну неоднорідність. В 9 великих випробуваннях комбінований коефіцієнт відповіді склав 1,28 (95% довірчий інтервал (ДІ), від 1,10 до 1,49) і в 9 невеликих випробуваннях – 1,87 (95% ДІ від 1,22 до 2,87). Кумулятивні дані свідчать про те, що екстракт звіробою має незначний ефект порівняно з плацебо в лікуванні легкої та помірної депресії і стандартними антидепресантами.

Результати досліджень, які порівнюють застосування екстрактів звіробою і стандартних антидепресантів були статистично однорідними з відносним ризиком (ВР) 1,01 (95% ДІ від 0,93 до 1,09) і не показали ніякої різниці в ефективності екстрактів звіробою і стандартних антидепресантів.

Як плацебо-контрольовані клінічні випробування, так і з порівнянням зі стандартними антидепресантами, випробування з німецькомовних країн (18 випробувань) повідомили про кращі результати при застосуванні звіробою, ніж ті, що проводилися в інших країнах (11 випробувань). Причина цього неясна.

Доказова база щодо застосування звіробою при важкій депресії недостатня, щоб зробити висновки<sup>64</sup>.

Не було визначено досліджень, які б порівнювали екстракти звіробою з психологічними втручаннями.

Екстракти звіробою можуть взаємодіяти з іншими антидепресантами, пероральними контрацептивами і антикоагулянтами і можуть знижувати рівень деяких ліків в плазмі, таких як антикоагулянти, пероральні контрацептиви і антивірусні засоби<sup>68,69</sup>. Існує доказ того, що комбінація екстракту звіробою з СІЗС може призвести до перевантаження серотоніну або синдрому серотоніну, особливо у літніх пацієнтів<sup>70</sup>. Кількість взаємодій лікарських засобів, про які повідомляють, зростає. Вони оновлюються в БНФ (<http://bnf.org/bnf/bnf/current/41001i905.htm>).

При передозуванні можуть бути серйозні наслідки в плані сплутаності свідомості, неспроможності самостійно прийняти рішення, ураження нирок і пошкодження м'язів, особливо при комбінації з іншими психотропними серотонінергічними засобами<sup>71</sup>.

☑ Фахівці охорони здоров'я не радять використовувати екстракт звіробою у пацієнтів з депресією через відсутність стандартизації дози і ризик взаємодії з деякими ліками загального застосування, включаючи контрацептивні таблетки.

Якщо деякі пацієнти застосовують екстракт звіробою для лікування депресії, лікар загальної практики повинен всебічно розглянути потенціал взаємодії лікарських засобів.

#### 6.4 ІНОЗИТОЛ

Систематичний огляд належної якості невеликих короткотривалих РКВ повідомляє, що наявні докази неясні щодо ефективності інозитулу в лікуванні депресії<sup>72</sup>. 1<sup>++</sup>

#### 6.5 ПОЛІНЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ

Було визначено 5 систематичних оглядів використання поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у лікуванні пацієнтів з депресією. Більшість досліджень, включених в огляди, розглядають використання ПНЖК в якості добавок до антидепресантів в 2 невеликих РКВ, які досліджували застосування ПНЖК як самостійного лікування депресії<sup>73-77,78,79</sup>. 1<sup>+</sup>

Немає переконливих доказів, на основі яких можна надати рекомендації.

#### 6.6 S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТІОНІН

Один якісний систематичний огляд 28 невеликих різнорідних досліджень показав незначну користь S-аденозил-L-метіоніну в порівнянні з плацебо в лікуванні депресії. Значної різниці в результатах при порівнянні S-аденозил-L-метіоніну з трициклічними антидепресантами не виявлено<sup>80</sup>. 1<sup>++</sup>

Обмеження досліджень включали неоднорідність груп пацієнтів і коротку тривалість втручання та спостереження. Були використані різні дози і різні шляхи введення (пероральний, внутрішньом'язевий і внутрішньовенний). Існувала також імовірність систематичної помилки.

Немає достатньої кількості переконливих доказів, на основі яких моливо надати рекомендації.

#### 6.7 ІНШІ ХАРЧОВІ ДОБАВКИ І ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Немає доказів належної якості для використання хрому, женьшеню, гінкго білоби, глутаміну або селену для самостійного застосування у пацієнтів з депресією.

#### **Коментар робочої групи**

*Інозитол зареєстрований в Україні у складі комбінованого лікарського засобу станом на 01.12.2014 р.*



## 7. ДОДАТКОВІ ТА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

### 7.1 АКУПУНКТУРА

Визначено 3 якісні систематичні огляди РКВ низької якості акупунктури у пацієнтів з депресією<sup>81-83</sup>. Результати виявилися непереконливими і дослідження мало багато методологічних обмежень. 1<sup>++</sup>  
1<sup>+</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.2 ТЕРАПІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ТВАРИН

Існує доказ на основі 1 систематичного огляду, що активне залучення тварин може сприятливо впливати на симптоми важкої депресії у літніх людей, які мешкають у будинках для людей похилого віку і психіатричних закладах. Користь від контакту людини з твариною залишається недоведеною і потребує подальших досліджень<sup>84</sup>. 1<sup>++</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.3 ГОМЕОПАТІЯ

Виявлений один систематичний огляд належної якості лише 2 РКВ, один низької якості і один, в якому тільки 6 пацієнтів завершили дослідження<sup>85</sup>. 1<sup>++</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.4 СВІТЛОВА ТЕРАПІЯ

Кокрановський огляд світлової терапії при сезонній депресії виявив 20 РКВ, в яких порівнювали дію яскравого світла з неактивним лікуванням плацебо сезонної депресії. Огляд довів, що яскраве світло надає незначну користь при тяжких симптомах депресії на початкових етапах лікування людей з депресивними розладами у медичних закладах та відділеннях тривалого лікування<sup>86</sup>. Наступний систематичний огляд належної якості виявив, що випробування, які оцінюють світлову терапію як самостійне втручання при сезонній депресії, мали суперечливі результати<sup>87</sup>. 1<sup>++</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.5 МАСАЖНА ТЕРАПІЯ

Систематичний огляд масажної терапії депресії визначив 4 РКВ. 3 порівнювали масажну терапію з релаксаційною терапією, але без достатніх даних для чіткого тлумачення результатів випробувань. В останньому дослідженні використовувалась масажна терапія як контроль стану в порівнянні з двома типами акупунктури і виявлено, що масаж має нижчу ефективність, ніж акупунктура<sup>88</sup>. 1<sup>+</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.6 ЙОГА

Систематичний огляд 5 РКВ розглянув питання про ефективність різних форм йоги у хворих з депресією різного ступеня тяжкості від помірного до важкого<sup>89</sup>. Всі випробування виявили позитивний вплив йоги на тяжкість за власним відчуттям хворого або за оцінкою симптомів депресії фахівцем. Про основні деталі методології випробування повідомлялося недостатньо, не було спроби провести мета-аналіз через різноманітність результатів, відсутність засліплення фахівців, крім одного дослідження, а також недостатність інформації, що характеризують досліджуваного. Ніяких деталей про метод рандомізації, відповідність чи вибуття не відзначено. 1<sup>+</sup>

Існує недостатньо переконливих доказів, на основі яких можливо розробити рекомендації.

### 7.7 ІНШІ ДОДАТКОВІ І АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Не було визначено прийнятних доказів щодо використання ароматерапії, техніки емоційної свободи, рефлексології, Reiki, T'ai Chi або терапії поля думки в якості самостійних методів лікування пацієнтів з депресією.

## 8. НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

### 8.1 ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ ДЛЯ НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

У цьому розділі наведені приклади інформації для пацієнтів/осіб, які здійснюють догляд, яка може бути корисною на ключових етапах маршруту пацієнта. Перелік був розроблений членами групи з розробки настанови на основі їхнього досвіду і розуміння доказової бази. Перелік не є вичерпним та остаточним.

#### Презентація

- Поясніть пацієнтам, що депресія є поширеним станом і підкресліть, що її можна лікувати.
- Поясніть пацієнтам, як депресія діагностується шляхом скринінгових питань.
- Поясніть, що біологічні, соціальні та психологічні чинники роблять свій внесок у виникнення депресії.
- Обговоріть з пацієнтами суїцидальні думки і проконсультуйте їх, куди вони можуть звернутися за підтримкою, якщо вони відчують потребу.
- Поясніть важливість відповідності лікування з низки наявних ефективних варіантів для окремої особистості і способу життя.
- Визначте методи лікування, які в даний час використовує пацієнт.
- Наступні питання якості життя мають обговорюватися з пацієнтами:
  - стигма;
  - турбота про роботу;
  - труднощі, пов'язані з взаємовідносинами.
- Слід розглянути питання про вплив, який депресія може чинити на дітей пацієнта або його утриманців.

#### Лікування

- Надайте пацієнтам достатню інформацію про лікування (в тому числі про версію цієї настанови для пацієнтів), щоб вони могли зробити усвідомлений вибір. Наступна інформація повинна обговорюватися з пацієнтами:
  - позитивні та негативні аспекти всіх процедур;
  - ризик того, що пацієнт може не відповісти на лікування;
  - терміни поліпшення симптомів.
- Проінформуйте пацієнтів про час очікування на отримання лікування і повідомте їм про інші джерела підтримки під час їхнього очікування на свою чергу (організаціями, які перелічені в розділі 8,2).
- Проінформуйте пацієнтів про те, як можна отримати лікування, яке зазвичай не доступне для рутинного застосування в NHS.
- Проінформуйте пацієнтів про наявну в місцевих бібліотеках/книгах інформацію з призначення схем лікування.
- Обговоріть результати лікування з пацієнтами і порадьте їм, як їх можна відстежувати.

- Повідомте пацієнтам про те, що може пройти деякий час перш ніж буде підібране лікування.
- Проконсультуйте пацієнтів стосовно здорового способу життя, що може мати значення.

#### Лікування не в NHS

Наступна інформація повинна бути обговорена з пацієнтами, які звертаються за допомогою до приватного психотерапевта:

- важливість вибору зареєстрованого терапевта (через медичних працівників Ради або інші акредитовані органи);
- необхідно припинити лікування, якщо вони не відчують, що це допомагає їм чи, якщо їх не влаштовує терапевт;
- необхідність обговорення ситуації, якщо стан пацієнта погіршується в результаті лікування терапевтом (розділ 8.2 списки організацій, які можуть допомогти).

#### Спостереження

- Порадьте пацієнтам повернутися до свого лікаря загальної практики, якщо симптоми не поліпшуються або стан погіршується.
- Підкресліть, що пацієнти не повинні здаватися при першій невдалій спробі лікування і надайте інформацію про варіанти лікування. Пацієнтам, які не відповідають на лікування, необхідно підкреслити, що вони не повинні вважати, що це з їх вини. (Це справедливо для всіх процедур).
- Надайте пацієнтам інформацією про корисні організації і веб-сайти (зазначені в розділі 8,2).
- Поінформуйте пацієнтів, де вони можуть знайти інформацію з фінансових питань (перерахованих в розділі 8,2).

## 8.2 ДЖЕРЕЛА ПОДАЛЬШОЇ ІНФОРМАЦІЇ

### **Коментар робочої групи:**

Більш докладну інформацію про джерела подальшої інформації можна знайти за посиланням <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf>

## 9. ВПРОВАДЖЕННЯ НАСТАНОВИ

Цей розділ надає інформацію з питань залучення ресурсів, пов'язаних із впровадженням ключових клінічних рекомендацій та інформацію щодо аудиту як інструменту впровадження.

Впровадження національної клінічної настанови є відповідальністю кожної Ради NHS та невід'ємною частиною клінічного управління. На кожному місці повинні бути механізми контролю допомоги, що надається відповідно до рекомендацій настанови. Причини будь-яких відмінностей повинні бути оцінені і усунені в разі потреби. Потім необхідно вжити заходів на місцевому рівні для впровадження національної настанови в окремих лікарнях, відділеннях і практиках.

### 9.1 ЗАЛУЧЕННЯ РЕСУРСІВ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ОСНОВНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Дана настанова містить рекомендації з низки альтернативних методів лікування. Залучення ресурсів буде залежати від наявності місцевих психологічних послуг, підтримки з керованої самопомоги та схем здійснення направлень.

Сучасні послуги з психологічної терапії в Шотландії неоднорідні, своєрідні й майже некоординовані. Освітня програма NHS в Шотландії працює в партнерстві з Шотландським урядом, Радами NHS та іншими надавачами послуг для збільшення потенціалу поточної робочої сили NHS з надання послуг з психологічної терапії, з підтримки змін і забезпечення того, щоб нові ресурси ефективно використовувалися на практиці.

### 9.2 АУДИТ ПОТОЧНОЇ ПРАКТИКИ

Першим кроком у реалізації клінічної практичної настанови є розуміння поточної клінічної практики. Засоби аудиту, які плануються щодо рекомендацій настанови, можуть допомогти в цьому процесі. Засоби аудиту повинні бути всеосяжними, але можуть потребувати багато часу для використання. Успішне впровадження та аудит рекомендацій настанови вимагає хорошого взаємозв'язку між персоналом та мультидисциплінарною командою.

Аудиту впровадження настанови будуть допомагати впровадження та акредитація локальних Комплексних маршрутів допомоги пацієнтам з депресією. Інформація про маршрути наявна на [www.icptoolkit.org/](http://www.icptoolkit.org/)

Група з розробки настанови визначила такі ключові питання для аудиту, щоб допомогти у впровадженні цієї настанови:

- Чи обговорювалися/розглядалися варіанти немедикаментозного лікування?
  - психологічна терапії;
  - керована самопомога;
  - структуровані справи.
- Якщо пацієнт використовує або збирається використовувати засоби рослинного походження, чи були ретельно розглянуті потенційні взаємодії лікарських засобів?
- Чи пацієнт поінформований про те, що у випадку неефективності одного методу терапії, необхідно спробувати інший, який може бути корисним?

### 9.3 ПОРАДИ NHSSCOTLAND ВІД NHS QUALITY IMPROVEMENT SCOTLAND

NHS QIS затвердила настанову NICE 97 з оцінки Комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії депресії і тривоги.<sup>90</sup>

## 10. ДОКАЗОВА БАЗА

### 10.1 СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Доказова база для цієї настанови була синтезована відповідно до методології SIGN. Систематичний огляд літератури проводився з використанням чіткої стратегії пошуку, розробленої співробітником інформаційного відділу SIGN. База даних включала пошук в Medline, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, AMED, і Кокранівській бібліотеці. Пошук охоплював з 1998 по 2008 роки з варіаціями в залежності від теми. Пошук в Інтернеті проводився на різних сайтах, в тому числі на сайті координаційного центру настанов США <http://www.guideline.gov/>. Повний пошук, включаючи пошук стратегій і охоплені роки з кожного ключового питання, є на сайті SIGN. Основні пошуки були доповнені матеріалами, визначеними окремими членами групи з розробки. Кожна з вибраних робіт оцінювалася двома членами групи з використанням стандартного методологічного переліку SIGN перед тим, як висновки були розглянуті в якості доказів.

### 10.2 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

З багатьох втручань, описаних у цій настанові, було мало або взагалі не було надійних опублікованих доказів. Це особливо стосується додаткової та альтернативної терапії, дієтотерапії, зменшення вживання алкоголю і груп самодопомоги. Крім відсутності первинних досліджень щодо таких втручань, були визначені кілька більш широких тем досліджень:

- надійність дизайну випробувань з психологічної терапії;
- дослідження доза-відповідь на ефективну психотерапію;
- фактори, які сприяють відсіву пацієнтів;
- неспецифічні фактори, включаючи взаємодію пацієнт/терапевт;
- відбір пацієнтів для психологічної терапії;
- довгострокова ефективність немедикаментозних втручань;
- благотворний вплив неструктурованих фізичних вправ на настрій;
- оптимальний тип вправ (аеробіка, змішаний або силовий);
- як програми з фізичних вправ найкраще реалізувати через первинну медичну допомогу.

### 10.3 ОГЛЯД ТА ОНОВЛЕННЯ

Ця настанова була опублікована в 2010 році і буде розглядатися на предмет перегляду через 3 роки. Будь-які оновлення даної настанови в перехідний період будуть відзначені на сайті SIGN: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).

## 11. РОЗРОБКА НАСТАНОВИ

### 11.1 ВСТУП

SIGN є спільною мережею лікарів, організацій інших фахівців охорони здоров'я і пацієнтів і є частиною NHS з поліпшенням якості в Шотландії. Настанови SIGN розробляються мультидисциплінарними групами практикуючих лікарів з використанням стандартної методології, заснованої на систематичному огляді доказів. Більш детальна інформація про методологію розробки настанов SIGN, що містяться в @SIGN 50: Настанова для розробників настанов@, доступна на сайті [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

Склад групи з розробки настанови був затверджений після консультацій з організаціями-членами SIGN. Всі члени групи з розробки настанови зробили заяви про інтереси і більш докладну інформацію про них можна отримати за запитом виконавчого органу SIGN.

Експертну оцінку розробки настанови і огляду літератури, підтримку і сприяння забезпечував виконавчий орган SIGN.

## **11.2 ГРУПА З РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ**

### ***Коментар робочої групи:***

*Більш докладну інформацію про групу з розробки настанови можна знайти за посиланням <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf>*

#### **11.2.1 ЗАЛУЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ**

На додаток до визначення відповідних питань, що стосуються пацієнтів, з широкого пошуку літератури, SIGN залучає пацієнтів і осіб, які доглядають за хворими в процес розробки настанов кількома шляхами. SIGN залучає мінімум двох представників від пацієнтів до групи з розробки настанови, запропонувавши кандидатури з відповідної "парасольки", національної та/або місцевої організації пацієнтів в Шотландії. Якщо організації не в змозі делегувати представників від пацієнтів, відшуковуються інші шляхи, наприклад, через консультації з працівниками охорони здоров'я, які залучають до участі громадськість.

Далі участь пацієнтів і громадськості у розробці настанови досягається шляхом залучення пацієнтів, осіб, які доглядають за хворими і представників волонтерських організацій на Національному відкритому засіданні (див. розділ 12.4.1). Представників пацієнтів запрошують взяти участь в етапі експертної оцінки настанови і для відповідальних членів поширюються певні вказівки. Членам мережі пацієнтів SIGN було також запропоновано висловити свої зауваження щодо розділу проекту настанови з надання інформації.

## **11.3 КОНСУЛЬТАЦІЙ ТА ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА**

#### **11.3.1 НАЦІОНАЛЬНЕ ВІДКРИТЕ ЗАСІДАННЯ**

Національне відкрите засідання є головним консультативним етапом розробки настанови SIGN, на якому група з розробки настанови вперше представляє свій проект рекомендацій. Національне відкрите засідання, присвячене цій настанові відбулося 10 вересня 2008 року. В ньому взяли участь 290 представників усіх ключових спеціальностей, що мають відношення до настанови. Проект настанови також доступний на сайті SIGN протягом обмеженого періоду часу на даному етапі, щоб ті, хто не зміг взяти участь у засіданні, змогли зробити свій внесок у розробку настанови.

#### **11.3.2 ОГЛЯД ФАХІВЦІВ**

Ця настанова була також розглянута у формі проекту наступними незалежними експертами, яким було запропоновано висловити свої зауваження в першу чергу щодо повноти і точності інтерпретації доказової бази, яка підтримує рекомендації, що містяться в настанові. Група з розробки настанови вивчає кожне зауваження зовнішнього рецензента, і повинна виправдати будь-які розбіжності з коментарями оглядачів.

#### **11.3.3 РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN**

З метою останньої перевірки контролю якості, настанову розглянула редакційна група в складі представників відповідних спеціальностей Ради SIGN, щоб гарантувати, що коментарі фахівців були враховані належним чином і що будь-який ризик відхилень в процесі розробки настанови в цілому було зведено до мінімуму.

## ДОДАТОК 1

## Визначення втручань

<b>Розділ 3 Методи психологічної терапії</b>	
Арт-терапія	Форма психотерапії, яка використовує засоби мистецтва в якості основного засобу комунікації
Поведінкова активація	Структурований, орієнтований на певну мету терапевтичний підхід, що заохочує у активній діяльності, а не відхід або бездіяльність. Направлена на підвищення рівня позитивного підкріплення, отриманого пацієнтом.
Когнітивна аналітична терапія	Коротка інтегративна терапія, що включає елементи когнітивної поведінкової і психодинамічної терапії в активному структурованому та спільному підході на основі письмових та діаграмних переформулювань наявних труднощів.
Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)	Структурований поєднаний терапевтичний підхід, який потребує відповідного навчання і постійного спостереження. Метою КПТ є зробити зрозумілими зв'язки між мисленням, емоціями, фізіологією і поведінкою, в першу чергу, через поведінкові експерименти та кероване відкриття, з метою досягнення систематичних змін в основних переконаннях і моделях поведінки, які спричиняють і підтримують психологічні проблеми.
Когнітивно-поведінковий аналіз системи психотерапії (КПАСП)	Інтегративна модель, яка поєднує в собі поведінкові, пізнавальні, психодинамічні і міжособистісні процедури. Вона була розроблена спеціально для лікування хронічних форм депресії і концентрується, в першу чергу, на допомозі людям з депресією зрозуміти, як їхня поведінка може вплинути на результат проблемних міжособистісних ситуацій. Конкретні приклади таких ситуацій, у тому числі, терапевтичних зв'язків докладно аналізуються з метою поліпшення навичок міжособистісного спілкування і навчання більш ефективному перебуванню в соціальному середовищі.
Консультування (концентроване на підтримці пацієнта)	Консультування — це кваліфіковане і принципове використання взаємовідносин, які розвивають самостійні знання, емоційне прийняття і зростання та особисті ресурси. Загальна мета полягає в тому, щоб жити більш повно і з більшим задоволенням. Консультування може пов'язуватися з вивченням і вирішенням конкретних проблем, прийняттям рішень, подоланням криз через внутрішні почуття і внутрішній конфлікт або поліпшення стосунків з іншими людьми. Роль консультанта полягає у полегшенні роботи пацієнта таким чином, щоб поважати цінності пацієнта, особисті ресурси, і можливості для самовизначення.
Терапія, зосереджена на подружній парі	Терапія, зосереджена на подружній парі, має подвійну мету зміни негативної моделі стосунків і збільшення взаємодоповнюючих аспектів подружніх стосунків, тим самим змінюючи міжособистісний контекст, пов'язаний з депресією.
Десенсибілізація і переробка рухами очей (ДПРО)	Під час лікування посттравматичних станів ДПРО пацієнтам пропонується тримати в думках образ травми, негативне пізнання, негативні емоції і пов'язані з ними фізичні відчуття. В цей час пацієнтові пропонують швидко рухати очима вбік і назад. Можуть бути використані інші форми ліво-правої змінної стимуляції (слухові). Ця процедура триває до досягнення десенсибілізації матеріалу, який непокоїть, і замінить позитивною самооцінкою попереднє негативне відчуття.
Сімейна терапія	Сімейна терапія сприяє близьким родичам допомогати один одному. Це заставляє членів сім'ї висловлювати та сприймати важкі думки і емоції безпечно з розумінням думок і поглядів один одного, оцінювати потреби

	один одного, спиратися на сім'ю і робити корисні зміни в стосунках та їхньому житті.
Гіпнотерапія	Будь-який терапевтичний підхід з використанням гіпнозу як основного засобу. Наприклад, щоб сприяти створенню уяви повторного контакту або релаксації.
Міжособистісна терапія (МОТ)	Обмежене у часі втручання, спрямоване на зниження симптомів, яке направлене на поліпшення якості міжособистісних відносин пацієнта. МОТ концентрується на конкретних міжособистісних проблемах, таких як горе, роль перехідного періоду і міжособистісні суперечки. Позитивний терапевтичний союз заохочується, і терапевтичні стратегії використовуються для заохочення відкритого вираження афекту і вирішення проблем. Письменність пацієнта не вимагається.
Зосередженість	Зосередженість визначається як певна неупереджена концентрація уваги на меті у даний момент часу (на відміну від задумливості). Заснована на основі принципів медитації, вважається, що цьому можна навчити у груповому форматі за 8 щотижневих сеансів. Акцент робиться на формальній практиці, наприклад, медитації та усвідомленому русі, а також за допомогою концентрації на повсякденній діяльності.
Музична терапія	Терапевтичний підхід, де музика є основним засобом для спілкування.
Нейролінгвістичне програмування (НЛП)	Терапевтичний метод для виявлення і перепрограмування неусвідомлених стереотипів мислення і поведінки, з тим щоб змінити психологічні реакції.
Терапія вирішення проблем (ТВП)	Коротке психологічне втручання, яке здійснюється фахівцем, який спеціалізується на підходах з вирішення проблем. Це найчастіше досить індивідуальне і прагматичне зосередження, при якому професійна та індивідуальна робота проводиться через низку певних заходів для прояснення проблеми пацієнта, досягнення мети, створення потенційних рішень і сприяння здійсненню обраного рішення.
Психодинамічна психотерапія	Заснована на психодинамічних теоріях розвитку пацієнта і включає в себе акцент на неусвідомлені і усвідомлені психічні процеси. Підхід підкреслює важливість терапевтичних взаємозв'язків, в тому числі перенесення та контрперенесення, тобто як труднощі з минулого можуть бути перенесені в терапевтичні взаємозв'язки й поточні стосунки і, отже, можуть бути зрозумілими і зміненими. Терапія включає як експресивний, так і підтримуючий елементи. Надаючи пацієнтові можливість висловлювати думки і почуття вільно під час сеансів з терапевтом, пацієнт може стати більш об'єктивним і досягти бажаного ефекту змін.
Терапія спогадами	Веде до поступового повернення до усвідомлення минулого досвіду, як позитивного, так і негативного. В результаті основний життєвий досвід може бути переглянутий і реінтегрований. Процес перегляду життя дає можливість пацієнтам похилого віку розміщувати свої досягнення в перспективі для вирішення затяжних конфліктів, і знайти нові значення і сенс у своєму житті, тим самим полегшити відчай і депресію, які часто супроводжують старіння.
<b>Розділ 4 Самодопомога</b>	
Комп'ютеризована самодопомога	Інтернет-допомога або комп'ютерні пакети матеріалів з самодопомоги.
Керована самодопомога	Втручання з самодопомоги, які включають деякі форми підтримки з боку терапевта.
Втручання з самодопомоги	Втручання з самодопомоги охоплюють цілий ряд інтерактивних пакетів документів або довідкових матеріалів на сайтах. Втручання, які сприяють доступу до книг з самодопомоги, можна назвати бібліотерапією або



	книгами за рецептом.
<b>Розділ 5 Фізичні вправи і втручання в спосіб життя</b>	
Фізичні вправи	Фізичні вправи — це фізична активність, яка полягає в тому, що будь-який рух тіла, який призводить до витрати енергії і підіймається вище рівня спокою, включає активність в повсякденному житті, вдома, садівництві та прогулянках.
Структуровані вправи	Вправи, які проводяться 3 або більше разів на тиждень 30-40 хвилин при достатній інтенсивності, щоб забезпечити витрату енергії на 70-80% від рівня серцевого резерву; це дорівнює 30 хвилинам фізичної активності помірної інтенсивності протягом більшості днів тижня. Прогулянки помірної інтенсивності, до легкої втоми, декілька днів на тиждень і більше корисні в аспекті здоров'я громадян. Резерв частоти серцевих скорочень — це термін, який використовується для опису різниці між вимірами людини або прогнозованою максимальною частотою серцевих скорочень і серцевим ритмом в спокої. Деякі методи вимірювання інтенсивності фізичних вправ відображають відсоток резерву серцевого ритму. Зі збільшенням серцево-судинних навантажень, пульс у спокою буде падати, таким чином, резерв серцевого ритму буде збільшуватися.
<b>Розділ 6 рослинні лікарські засоби та харчові добавки</b>	
Хром	Мінерал, необхідний людині у невеликій кількості.
Фолієва кислота	Фолієва кислота і фолати (аніонні форми) — це форми розчинного у воді вітаміну B9. Вона є в природному вигляді в харчових продуктах, а також може застосовуватися з харчовими добавками.
Женьшень	Багаторічна рослина, яка росте в Східній Азії. Екстракт кореня значно поширений, як лікарський засіб рослинного походження.
Гінкго білоба	Гінкго білоба, також відоме як дволопатеве дерево, є унікальною рослиною, плоди та насіння якої використовуються в традиційній китайській медицині. Його екстракти пропонуються у вигляді добавок.
Глютамін	Природна, амінокислота, яка не є незамінною.
Екстракт звіробою	Багаторічна трав'яниста рослина звіробій
Інозитол	Ізомер глюкози. Він є природною складовою, яка широко застосовується в харчових добавках.
Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)	«Незамінні жирні кислоти», які люди не можуть синтезувати <i>de novo</i> ; надходження до організму людини можливе лише з харчових джерел, більшою мірою з риби та морепродуктів. Приклади найбільш вивчених — це жирні кислоти ейкозапентаєнової кислоти омега-3 і докозагексаєнової кислоти.
S-аденозил-L-метионін	Кофермент, який бере участь у передачі метильної групи. Він доступний як харчова добавка.
Селен	Селен неметалевий елемент, який рідко зустрічається у вільному стані в природі.
<b>Розділ 7 додаткові та альтернативні методи терапії</b>	
Акупунктура	Комплекс процедур, які пов'язані зі стимуляцією анатомічних ділянок на або в шкірі за допомогою різних методів. Є ряд різних підходів до діагностики та лікування голковколіванням, які включають лікувальні традиції з Китаю, Японії, Кореї та інших країн.
Ароматерапія	Терапія, заснована на використанні висококонцентрованих ефірних масел з квітів, листя, кори, гілок або коріння рослин з цілющими властивостями.
Терапія за допомогою тварин	Терапія, в якій задіяні собаки або інші домашні тварини для поліпшення фізичного і психічного здоров'я пацієнтів з певними гострими або хронічними захворюваннями.

Техніка емоційної свободи	Техніка емоційної свободи — це емоційна, без застосування голок, версія акупунктури.
Гомеопатія	Система медицини, яка заснована на лікуванні хворих за допомогою сильно розведених речовин, наявних переважно у формі таблеток, які запускають природні системи зцілення організму.
Світлова терапія	Терапевтичний вплив повного спектру штучного освітлення, що імітує сонячне світло, яке використовується для лікування різних станів, таких як сезонні афективні розлади.
Масаж	Маніпуляції з м'якими тканинами тіла — м'язами та зв'язками.
Рейкі	Практична альтернативна техніка лікування, яка включає обмін енергією між фахівцем і пацієнтом для відновлення психічного, фізичного, емоційного та духовного балансу.
Рефлексологія	Включає масаж рефлекторних ділянок на ногах і руках.
Тай Чі	Китайська система вправ, що використовує повільні, плавні рухи тіла, щоб досягти стану емоційної та фізичної релаксації.
Терапія поля думок (Thought Field Therapy) (TFT)	Включає постукування пальцями по точках меридіанів на верхній частині тіла і рук.
Йога	Стародавня система дихальної практики, фізичних вправ, поз, і медитації, призначена для поєднання тіла, розуму і духу.

*Коментар робочої групи:*

*Під технікою емоційної свободи слід розуміти стимуляцію зон акупресури при концентруванні уваги пацієнта на аспекті проблеми.*

## ДОДАТОК 2

**Ключові питання, використані для розробки настанови**

Ця настанова заснована на серії структурованих ключових питань, які, по можливості, визначають популяції, втручання, яке досліджується, тип порівнюваних груп і результати, використані для оцінки ефективності втручань. Ці питання формують основу систематичного пошуку літератури.

<b>КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ</b>	
<b>НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ/СПОСІБ ЖИТТЯ ТА САМОКЕРОВАНИ ВТРУЧАННЯ</b> Порівняйте з психологічною терапією, медикаментозною терапією, плацебо або списком на очікування контролю. Розгляньте короткострокові ефекти і будь-яку довгострокову користь	
<b>Ключове питання</b>	<b>Див. розділ настанови</b>
1. Чи наступні зміни способу життя зменшують депресивні симптоми і чи є якесь зниження симптомів стійкого характеру? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ зниження споживання кофеїну</li> <li>▪ скорочення споживання алкоголю</li> <li>▪ збільшення фізичної активності</li> <li>▪ повернення на роботу</li> </ul>	5.2
2. Що таке ефективність програм допомоги повернення на роботу при полегшенні депресії порівняно з відсутністю допомоги? Включає в себе: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ сприяння поверненню на роботу/освіту/усвідомлену діяльність</li> <li>▪ лікування для повернення на роботу</li> <li>▪ ведення стану</li> <li>▪ лікування, засноване на одужанні</li> <li>▪ реабілітація</li> <li>▪ REMPLOY (<i>прим перекл. "Ремплой" (некомерційна державна компанія, яка має промислові підприємства, де працюють люди з різними фізичними вадами) від слова reemploy – знову надавати роботу</i>)</li> </ul>	5.2
3. Що є доказом ефективності наступні таких депресивних симптомів? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ бібліотерапія</li> <li>▪ групи підтримки з самопомоги</li> <li>▪ керована самопомога</li> <li>▪ психологічна освіти</li> </ul>	4,1, 4,2, 4,3
4. Які є докази ефективності впливу фізичних вправ (будь-яка структурована фізична активність) окремо або у поєднанні з психотерапією на депресивні симптоми?	5.1
<b>ДОДАТКОВІ І АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ</b> Порівняйте з психотерапією, фармакотерапією, плацебо або списком очікування на контроль. Розгляньте короткострокові ефекти і будь-яку довгострокову користь	
<b>Ключове питання</b>	<b>Див. розділ настанови</b>
5. Яка ефективність екстракту звіробою для полегшення симптомів депресії?	6.3
6. Яка ефективність наступних харчових добавок для полегшення симптомів депресії? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ хрому</li> <li>▪ риб'ячого жиру</li> <li>▪ фолієвої кислоти</li> <li>▪ гінкго білоба</li> <li>▪ женьшеню</li> </ul>	6.2, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ глутаміну</li> <li>▪ інозитол</li> <li>▪ S-аденозилу-L-метіоніну</li> <li>▪ селену</li> </ul>	
<p>7. Яка ефективність наступної альтернативної/додаткової терапії симптомів депресії?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ акупунктури</li> <li>▪ ароматерапії</li> <li>▪ гомеопатії</li> <li>▪ гіпнозу/гіпнотерапії</li> <li>▪ світлової терапії</li> <li>▪ масажу</li> <li>▪ рефлексології</li> <li>▪ терапії за допомогою тварин</li> <li>▪ Рейкі</li> <li>▪ Тай Чі</li> <li>▪ Йоги</li> </ul>	7
<p>8. Яка ефективність наступних методів терапії для полегшення симптомів депресії?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ десенсибілізації і повторної обробки рухів очей</li> <li>▪ нейролінгвістичного програмування</li> <li>▪ TFT</li> <li>▪ техніки емоційної свободи</li> </ul>	3.14
<p><b>ПСИХОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ</b></p> <p>Порівняйте з іншими методами психотерапії, ліками, звичайним лікуванням, і списком очікування контролю. Розгляньте ефективність в кінці лікування та при контролі і середню тривалість лікування, необхідну для отримання ефективного результату. Розгляньте гостру і хронічну/постійну депресію.</p>	
<b>Ключове питання</b>	<b>Див. розділ настанови</b>
<p>9. Що таке ефективність наступних методів терапії в полегшенні симптомів депресії?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ поведінкової терапії/активації</li> <li>▪ когнітивно-аналітичної терапії</li> <li>▪ когнітивно-поведінкової терапії</li> <li>▪ когнітивно-поведінкової системи аналізу психотерапії</li> <li>▪ консультації</li> <li>▪ сімейної терапії</li> <li>▪ міжособистісної психотерапії</li> <li>▪ сімейної/подружньої терапії</li> <li>▪ уважності</li> <li>▪ терапії вирішення проблем</li> <li>▪ психодинамічної психотерапії/психоаналізу</li> <li>▪ терапії спогадами</li> <li>▪ терапії, орієнтованої на вирішення проблем</li> <li>▪ системної терапії</li> </ul>	3
<p>10. Що таке ефективність терапії в полегшенні симптомів депресії?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ музична терапії</li> <li>▪ арт-терапія</li> </ul>	3.10, 3.14

## ДОДАТОК 3

### Ресурси фізичної активності

Будь-яка фізична активність повинна починатися з низького рівня інтенсивності та тривалості з поступовим збільшенням при покращенні стану. Фізична активність може накопичуватись протягом дня за кілька невеликих сеансів (тривалість кожного принаймні 10 хвилин) і не повинна виконуватись за один сеанс. Метою має бути поступове підвищення рівня активності для того, щоб відповідати рекомендаціям суспільного здоров'я щодо фізичної активності помірної інтенсивності, що триває 30 хвилин більшість днів на тиждень.

Наступні веб-сайти дають настанови щодо того, як почати, вказують на тип і кількість вправ для здоров'я та надають інформацію про наявні ресурси.

- Починати тренування [www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/hliving/startoex.html](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/hliving/startoex.html)
- Фізична активність в Шотландії та союз охорони здоров'я [www.paha.org.uk/](http://www.paha.org.uk/)
- активний сайт Шотландії [www.activescotland.org.uk/](http://www.activescotland.org.uk/)
- фізична активність та психічне здоров'я [www.healthscotland.com/uploads/documents/7901-RE025Final 20Report0708.pdf](http://www.healthscotland.com/uploads/documents/7901-RE025Final%20Report0708.pdf)

## ЖИТЕПАТҮПА

1. Braunholtz S, Davidson S, King S, MORI Scotland. Well? What do you think? (2004): The second national Scottish survey of public attitudes to mental health, mental well-being and mental health problems. Chapter 6: Experience of mental health problems. 2005. Available from <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2005/01/20506/49620>: [Accessed. 8 Dec 2009. 2008.]
2. Scottish Association of Mental Health. What's it worth? The social and economic costs of mental health problems in Scotland. Glasgow: Scottish Association of Mental Health; 2007. Available from <http://www.samh.org.uk/assets/files/112.pdf>: [Accessed. 8 Dec 2009. 2008.]
3. NHS National Services Scotland, Information and Statistics Division (ISD). Practice Team Information (PTI). Depression. 2008. Available from <http://www.isdscotland.org/isd/3711.html>: [Accessed. 8 Dec 2009.]
4. Office of National Statistics (ONS). Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households London: The Stationery Office; 2001.
5. Layard R. The Depression Report. A New Deal for Depression and Anxiety Disorders. The Centre for Economic Performance's Mental Health Policy Group. London: London School of Economics; 2006. [cited 10 Dec 2009] Available from [http://cep.lse.ac.uk/textonly/research/mentalhealth/DEPRESSION\\_REPORT\\_LAYARD.pdf](http://cep.lse.ac.uk/textonly/research/mentalhealth/DEPRESSION_REPORT_LAYARD.pdf)
6. NHS National Services Scotland, Information and Statistics Division (ISD). Antidepressants. 2008. Available from [http://www.isdscotland.org/isd/information-and-statistics.jsp?pContentID=3671&p\\_applic=CCC&p\\_service=Content.show&](http://www.isdscotland.org/isd/information-and-statistics.jsp?pContentID=3671&p_applic=CCC&p_service=Content.show&) [Accessed. 8 Dec 2009.2008.]
7. NHS Quality Improvement Scotland. Standards for integrated care pathways for mental health. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2007. [cited 11 Dec 2009] Available from <http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/3874.html>
8. Badger F, Nolan P. Use of self-chosen therapies by depressed people in primary care. *J Clin Nurs* 2007;16(7):1343-52.
9. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychological treatment of depression: a meta-analytic database of randomized studies. *BMC Psychiatry* 2008;8(36).
10. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2007;27(3):318-26.
11. Cuijpers P, van Straten A, Smit F. Psychological treatment of late-life depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(12):1139-49.
12. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5(35):1-173.
13. Hensley PL, Nadiga D, Uhlenhuth EH. Long-term effectiveness of cognitive therapy in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2004;20(1):1-7.
14. Leichsenring F. Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. *Clin Psychol Rev* 2001;21(3):401-19.
15. Mackin RS, Arean PA. Evidence-based psychotherapeutic interventions for geriatric depression. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28(4):805-20.
16. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for Later-Life Depressive Conditions: A Meta-Analytic Comparison of Pharmacotherapy and Psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):1493-501.
17. McPherson S, Cairns P, Carlyle J, Shapiro DA, Richardson P, Taylor D. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(5):331-40.
18. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, Beecham J. A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of counselling patients with chronic depression. *Health Technol Assess* 2000;4(36):1-83.
19. Simpson S, Corney R, Beecham J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med* 2003;33(2):229-39.
20. Corney R, Simpson S. Thirty-six month outcome data from a trial of counselling with chronically depressed patients in a general practice setting. *Psychol Psychother* 2005;78(Pt 1):127-38.
21. Bedi N, Chilvers C, Churchill R, Dewey M, Duggan C, Fielding K, et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care: Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000;177:312-8.
22. Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Miller P, Palmer B, et al. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *BMJ* 2001;322(7289):772-5.

23. Barbato A, D'Avanzo B. Marital therapy for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. London: Wiley.
24. Sanders MR, McFarland M. Treatment of depressed mothers with disruptive children: A controlled evaluation of cognitive behavioural family intervention. *Behav Ther* 2000;31(1):89-112.
25. Alladin A, Alibhai A. Cognitive hypnotherapy for depression: an empirical investigation. *Int J Clin Exp Hypn* 2007;55(2):147-66.
26. Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 2002;159(8):1354-60.
27. de Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(2):75-82.
28. Luty SE, Carter JD, McKenzie JM, Rae AM, Frampton CMA, Mulder RT, et al. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007;190:496-502.
29. Blom MB, Jonker K, Dusseldorp E, Spinhoven P, Hoencamp E, Haffmans J, et al. Combination treatment for acute depression is superior only when psychotherapy is added to medication. *Psychother Psychosom* 2007;76(5):289-97.
30. van Schaik DJ, van Marwijk HW, Beekman AT, de Haan M, van Dyck R. Interpersonal psychotherapy (IPT) for late-life depression in general practice: uptake and satisfaction by patients, therapists and physicians. *BMC family practice* 2007;8(52).
31. Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ, Swartz HA, Pilkonis PA, Houck PR, et al. Randomized trial of weekly, twice-monthly, and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2007;164(5):761-7.
32. Coelho HF, Canter PH, Ernst E. Mindfulness-based cognitive therapy: Evaluating current evidence and informing future research. *J Consult Clin Psychol* 2007;75(6):1000-5.
33. Maratos AS, Gold C, Wang X, Crawford MJ. Music therapy for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2008. London: Wiley. 2008.
34. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: A meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22(1):9-15.
35. K lausner EJ, Clarkin JF, Spielman L, Pupo C, Abrams R, Alexopoulos GS. Late-life depression and functional disability: The role of goal-focused group psychotherapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(10):707-16.
36. Fry PS. Structured and unstructured reminiscence training and depression among the elderly. *Clin Gerontol* 1983;1(3):15-37.
37. Arean PA, Perri MG, Nezu AM, Schein RL, Christopher F, Joseph TX. Comparative effectiveness of social problem-solving therapy and reminiscence therapy as treatments for depression in older adults. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(6):1003-10.
38. Watt LM, Cappeliez P. Integrative and instrumental reminiscence therapies for depression in older adults: Intervention strategies and treatment effectiveness. *Aging Ment Health* 2000;4(2):166-77.
39. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: A meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(6):909-22.
40. Gellatly J, Bower P, Hennessy S, Richards D, Gilbody S, Lovell K. What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2007;37(9):1217-28.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004. (NICE Clinical Guideline 90). [cited 09 Dec 2009] Available from <http://www.nice.org.uk/page.redirect?o=cg023>
42. Chew-Graham CA, Lovell K, Roberts C, Baldwin R, Morley M, Burns A, et al. A randomised controlled trial to test the feasibility of a collaborative care model for the management of depression in older people. *Br J Gen Pract* 2007;57(538):364-70.
43. K altenthaler E, Brazier J, De Nigris E, Tumor I, Ferriter M, Beverley C, et al. Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety update: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(33):1-168.
44. Christensen H, Griffiths KM, Jorm AF. Delivering interventions for depression by using the internet: Randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328(7434):265-9.
45. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62(5):633-8.

46. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, et al. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med* 2007;69(7):587-96.
47. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2349-56.
48. Fremont J, Wilcoxon Craighead L. Aerobic exercise and cognitive therapy in the treatment of dysphoric moods. *Cognit Ther Res* 1987;11(2):241-51.
49. Doyne EJ, Ossip-Klein DJ, Bowman ED, Osborn KM, McDougall-Wilson IB, Neimeyer RA. Running versus weight lifting in the treatment of depression. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(5):748-54.
50. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med* 2005;28(1):1-8.
51. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. The DOSE study: a clinical trial to examine efficacy and dose response of exercise as treatment for depression. *Control Clin Trials* 2002;23(5):584-603.
52. Martinsen EW, Medhus A, Sandvik L. Effects of aerobic exercise on depression: A controlled study. *BMJ* 1985;291(6488):109.
53. Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo ME. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2002;180:411-5.
54. McCann IL, Holmes DS. Influence of aerobic exercise on depression. *J Pers Soc Psychol* 1984;46(5):1142-7.
55. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, et al. Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *Eur J Public Health* 2006;16(2):179-84.
56. Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA. A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52(1):M27-35.
57. Singh NA, Clements KM, Singh MA. The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(8):M497-504.
58. McNeil JK, LeBlanc EM, Joyner M. The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychol Aging* 1991;6(3):487-8.
59. Mead GE, Morley W, Campbell IP, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. London:Wiley.
60. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl 6):S587-S97.
61. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med* 2007;41(1):29-33.
62. Scottish Intercollegiate Guideline Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. Edinburgh: SIGN; 2003. (SIGN guideline No 74). [cited 10 Dec 2009] Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/74/index.html>
63. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. London:Wiley.
64. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. London:Wiley.
65. Pilkington K, Boshnakova A, Richardson J. St John's wort for depression: time for a different perspective? *Complement Ther Med* 2006;14(4):268-81.
66. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):441-7.
67. Wurglics M, Lobbert SS, Dingeram T, Schubert-Zsilavec M. Rational and traditional St. John's wort preparations: Consequences for treatment of depression. *Dtsch Apoth Ztg* 2003;143(13):66-70.
68. Clement K, Covertson CR, Johnson MJ, Dearing K. St. John's wort and the treatment of mild to moderate depression: a systematic review. *Holist Nurs Pract* 2006;20(4):197-203.
69. British National Formulary 58. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2009.
70. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava [published erratum appears in *Ann Intern Med* 2003;138(1):79]. *Ann Intern Med* 2002;136(1):42-53.



71. National Poisons Information Service (Edinburgh). Available from <http://www.spib.scot.nhs.uk/>; [Accessed. 16 Dec 2009].
72. Taylor MJ, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. Inositol for depressive disorders (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. London: Wiley.
73. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, et al. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1308-16.
74. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1056-61.
75. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: Which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007;6(21).
76. Schachter HM, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K, Miguelez M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on mental health. Agency for Healthcare Research and Quality Evidence Report; 2005. [cited 10 Dec 2009] Available from <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/o3mental/o3mental.pdf>
77. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: Evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):1954-67.
78. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, et al. Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42(3):192-8.
79. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, H.F. K, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):996-8.
80. Hardy M, Coulter I, Morton SC. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) guideline; 2002. [cited 10 Dec 2009] Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hserta&part=A101701>
81. Smith CA. Acupuncture for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. London: Wiley.
82. Mukaino Y, Park J, White A, Ernst E. The effectiveness of acupuncture for depression - a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med* 2005;23(2):70-6.
83. Leo RJ, Ligot Jr JSA. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2007;97(1-3):13-22.
84. Souter MA, Miller MD. Do animal-assisted activities effectively treat depression? A meta-analysis. *Anthrozoos* 2007;20(2):167-80.
85. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy* 2005;94(3):153-63.
86. Tuunainen A, Kripke D, Endo T. Light therapy for nonseasonal depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. London: Wiley.
87. Even C, Schroder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2008;108(1-2):11-23.
88. Coelho HF, Boddy K, Ernst E. Massage therapy for the treatment of depression: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):325-33.
89. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Richardson J. Yoga for depression: The research evidence. *J Affect Disord* 2005;89(1-3):13-24.
90. National Institute for Health and Clinical Excellence. Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety. London: NICE; 2006. (NICE Technology Appraisal 97). [cited 10 Dec 2009] Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA097guidance.pdf>