ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ ПСИХІАТРІВ УКРАЇНИ

РЕКУРЕНТНІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2014

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини хворим на рекурентні депресивні розлади

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 Геннадіїна	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 «Рекурентні депресивні розлади»

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

СКОРОЧЕННЯ
1. ПЕРЕДМОВА
1.1 Національна настанова
1.2 Національна настанова з депресії
2. ДЕПРЕСІЯ
2.1 Порушення
2.2 Етіологія
2.3 Економічні збитки від депресії
2.4 Лікування і ведення в Національній службі охорони здоров'я
3. МЕТОДИ, ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ ЦІЄЇ НАСТАНОВИ
3.1 Огляд
3.2 Сфера
3.3 Група з розробки настанови
3.4 Клінічні питання
3,5 Систематичний огляд клінічної літератури
3.6 Методи економіки в охороні здоров'я
3.7 Методи розгляду досвіду лікування
3.8 Внесок зацікавлених сторін
3.9 Процес затвердження настанови
4. ДОСВІД НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
4.1 Вступ
4.2 Особисті повідомлення – люди з депресією
4.3 Особисті повідомлення – особи, які здійснюють догляд
4.4 Якісний аналіз
4.5 Огляд якісної літератури
4.6 Від доказів до рекомендацій
4.7 Рекомендації
5. ВИЯВЛЕННЯ ВИПАДКІВ ТА НАДАННЯ ПОСЛУГ
5.1 Вступ
5.2 Виявлення депресії у первинній ланці охорони здоров'я і за місцем проживання
5.3 Система надання послуг з лікування і ведення депресії
5.4 Ступенева медична допомога
5.5 Спільна допомога
5.6 Медикаментозне лікування
5.7 Розв'язання кризи і команди лікування в домашніх умовах
5.8 Невідкладна допомога в денних стаціонарах
5.9 Денне стаціонарне лікування негострих станів
5.10 Недержавна підтримка
5.11 Рекомендації з досліджень
6. ВСТУП ДО ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ
6.1 Вступ
6.2 Рекомендації з психологічного та психосоціального лікування
6.3 Як психологічні та психосоціальні втручання стають втручаннями заснованими на доказовій медицині?
6.4 Контекстуальні фактори, які впливають на клінічну практику
6.5 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення
6.6 Розглянуті дослідження
7. НИЗЬКОІНТЕНСИВНІ ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ
7.1 Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія
7.2 Керована самодопомога
7.3 Програми фізичної активності
7.4 Від доказів до рекомендацій – психосоціальні втручання низької інтенсивності
7.5 Рекомендації

8. ПСИХОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ВИСОКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ
8.1 Когнітивно-поведінкова терапія
8.2 Поведінкова активація
8.3 Вирішення проблем
8.4 Терапія поджружжя
8.5 Міжособистісна терапія
8.6 Консультування
8.7 Короткострокова психодинамічна психотерапія
8.8 Раціональна емоційно-поведінкова терапія
8.9 Економічне моделювання
8.10 Від доказів до рекомендацій
8.11 Рекомендації
8.12 Рекомендації дослідження
9. ВСТУП ДО ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І ФІЗИЧНИХ ВТРУЧАНЬ
9.1 Вступ
9.2 Дози і тривалість лікування антидепресантами: докази з клінічної практики
9.3 Обмеження літератури: проблеми з РКВ у фармакології
9.4 Розглянуті для огляду дослідженн - додаткові критерії включення
9.5 питання і теми, охоплені цим оглядом
9.6 Плацебо-контрольовані рандомізовані контрольовані випробування антидепресантів
9.7 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну в порівнянні з плацебо
9.8 Трициклічні антидепресанти в порівнянні з плацебо
9.9 Від доказів до рекомендацій
9.10 Рекомендація
10. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ
10.1 Вступ
10.2 Застосування окремих препаратів у лікуванні депресії
10.3 Трициклічні антидепресанти
10.4 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
10.5 Есциталопрам
10.6 Дослідження THRED
10.7 Інгібітори моноамінoксидази
10.8 Антидепресанти третього покоління
10.9 Звіробій
10.10 Економічні докази в охороні здоров'я
10.11 Мережевий мета-аналіз нових антидепресантів
10.12 Економічна модель ефективності витрат на медикаментозну терапію людей з депресією
10.13 Від доказів до рекомендацій
10.14 Клінічні практичні рекомендації
10.15 Коли змінювати лікування антидепресантами, якщо симптоми депресії не поліпшуються
11. ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР АНТИДЕПРЕСАНТІВ
11.1 Вступ
11.2 Медикаментозне лікування депресії у літніх людей
11.3 Вплив статі на вибір антидепресанту
11.4 Медикаментозне лікування депресії з психотичними симптомами
11.5 Медикаментозне лікування атипової депресії
11.6 Фізичне та медикаментозне лікування депресії сезонного характеру
11.7 Дозування трициклічних антидепресантів
11.8 Симптоми відміни антидепресантів
11.9 Кардіотоксичність антидепресантів
11.10 Депресія, антидепресанти і самогубство
12. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ І ФІЗИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ, ЯКА АДЕКВАТНО НЕ ВІДПОВІЛА НА ЛІКУВАННЯ, А ТАКОЖ ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ
12.1 Вступ

12.2 Підхід до оглядів
12.3 Медикаментозне лікування депресії ”наступного кроку“, яка не адекватно відповіла на лікування
12.4 Електрошокова терапія (ЕШТ)
12.5 Інші немедикаментозні фізичні методи лікування
12.6 Медикаментозне лікування і профілактика рецидивів
13. ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ
13.1 Вступ
13.2 Медикаментозні втручання при симптомах підпорогової депресії і симптомів стійкої підпорогової депресії (дистимії)
13.3 Психологічні та інші стратегії лікування стійких симптомів підпорогової депресії (дистимії)
13.4 Від доказів до рекомендацій
13.5 Рекомендації
13.6 Рекомендації дослідження
14. РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ
14.1 Догляд за пацієнтами з депресією
14.2 Ступеневий догляд
14.3 Крок 1: визначення, оцінка та початкове лікування
14.4 Крок 2: визначена депресія - стійкі симптоми підпорогової депресії або легка та помірна депресії
14.5 Крок 3: стійкі симптоми підпорогової депресії або легка та помірна депресії з неадекватною відповіддю на початкові заходи; помірна і важка депресії
14.6 Вибір лікування на основі підтипу депресії і особистих якостей
14.7 Розширений догляд при депресії
14.8 Послідовні процедури після первісної неадекватної реакції
14.9 Подальше спостереження і профілактика рецидивів
14.10 Крок 4: важка і комплексна депресії
14.11 Рекомендації дослідження
15. ДОДАТКИ
16. ПОСИЛАННЯ

СКОРОЧЕННЯ

AUC	Площа під кривою
ADI	Опитувальник депресії в Амрітсарі
BDI	Реєстр депресії Бека
CCBT ККПТ	Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія
CCSS	Опитувальник щодо емоційних розладів, специфічний для культури карибського басейну
CDS	Шкала показників депресії Carroll (за самооцінкою)
CEAC	Крива прийнятності щодо ефективності витрат
CRHTT	Команда з розв'язання кризової ситуації і лікування вдома
CES-D	Шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень
CGI	Загальне клінічне враження
CIS-R	Клінічний опитувальник – переглянутий
CSPRS	Рейтингова шкала спільного дослідження психотерапії
CWD	Подолання депресії
CMHT	Команда громади з психічного здоров'я
CMHN	Медсестра громади з психічного здоров'я
DSM (-II,-III,-IV, -TR, -R)	Посібник з діагностики і статистики психічних розладів Американської асоціації психіатрів (2-е видання, 3-є видання, 4 видання, перегляд тексту, перегляд)
GRP	Група рецензентів
GDS	Геріатрична шкала депресії
GHQ	Опитувальник із загального стану здоров'я
GMS-AGECAT	Геріатричний психічний стан – автоматизоване геріатричне обстеження для комп'ютеризованої систематики
HAMD/HAM-D	Шкала оцінки депресії Гамільтона
HADS	Шкала госпітальної тривоги і депресії
IAPT	Поліпшення доступу до психосоціальних методів терапії
ICC	Внутрішньокластерний коефіцієнт кореляції
ICER	Співвідношення додаткових витрат до ефективності
LR–	Негативні коефіцієнти вірогідності
LR+	Позитивні коефіцієнти вірогідності
MBCT	Когнітивна терапія на основі уважності
NCC	Національний центр співробітництва
NA	Норадреналін
NCCMH	Національний центр співпраці з психічного здоров'я
NICE	Національний інститут клінічної досконалості
NOS	Не визначено іншим чином
QLDS	Шкала якості життя при депресії
QWB-SA	Шкала самооцінки якості благополуччя
PHQ-9	Опитувальник зі здоров'я пацієнта (9 пунктів)
PSS	Персональні соціальні послуги
SD	Стандартне відхилення
SMD	Стандартизована різниця середніх
SDS	Шкала непрацездатності Sheehan Scale.
SG	Стандартні ризики
TTO	Time-Trade-Off є інструментом, використовуваним в економіці охорони здоров'я , щоб допомогти визначити якість життя пацієнта або групи.
WMD	Зважена різниця середніх
ДА	Дофамін
ДІ	Довірчий інтервал

ВР	Відносний ризик
ГРН	Група з розробки настанови
ЕШТ	Електрошокова терапія
ІМАО	Інгібітори моноаміноксидази
КПТ	Когнітивно-поведінкова терапія
ОМТ	Оцінка медичних технологій
САР	Сезонний афективний розлад
СБН	Стимуляція блукаючого нерва
СІЗЗС	Специфічні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СП	Стандартні помилки
СШ	Співвідношення шансів
ТКМС	Транскраніальна магнітна стимуляція
ТЦА	Трициклічні антидепресанти
ШКТ	Шкала когнітивної терапії

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Рекурентні депресивні розлади» взято Клінічну настанову **«NICE CG 90 – Лікування і ведення депресії у дорослих» (2010) -** http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Рекурентні депресивні розлади»

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 доведеності, 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 настанови;*
- *список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.*

Адаптована клінічна настанова за темою «Рекурентні депресивні розлади» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної Клінічної настанови NICE 90 «The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults», 2010 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним – Коментарів робочої групи, у 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. Адаптована клінічна настанова «Рекурентні депресивні розлади», 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 «Рекурентні депресивні розлади» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Рекурентні депресивні розлади», 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 депресивними розладами.

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.

1. ПЕРЕДМОВА

Ця настанова вперше була опублікована в грудні 2004 року (NICE, 2004a; NCCMH, 2004) (посилання "попередня настанова"). Дана настанова (посилання «оновлена») оновлює багато розділів попередньої настанови. Є також нові глави з досвіду депресії для людей, які страждають на депресію і осіб, які за ними доглядають (глава 4), а також з лікування та ведення підпорогових симптомів депресії (у тому числі симптомів дистимії) (глава 13), які не входили в рамки попередньої настанови. Рекомендації, віднесені до категорії «аспекти належної практики» в попередній настанові, були переглянуті щодо їх актуальності (у тому числі питання, пов'язані зі згодою і перспективними директивами). Більш детальну інформацію про оновлення і про те, що залишається незмінним, можна знайти на початку кожної глави доказів. Рамки оновлення також включають оновлені дві Оцінки Технології (ТА) Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE) з використання електроконвульсивної терапії (ЕКТ) (ТА59) і з комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії (ТА51) (NICE, 2003, 2002)[1]. Див. Додаток 1 для більш докладної інформації щодо цього оновлення. Розділи настанови, де докази не були оновлені, відзначені зірочками (** _ **).

Попередня настанова та її оновлення були розроблені для надання рекомендацій щодо лікування та ведення депресії. Рекомендації в оновленій настанові розроблялися мультидисциплінарною командою професіоналів охорони здоров'я, людьми з депресією, особами, які здійснюють догляд за пацієнтами та методистами після ретельного вивчення наявних доказів. Передбачається, що настанова буде корисною для лікарів та відповідних служб у забезпеченні та плануванні високоякісної медичної допомоги людям, які страждають на депресією, а також підкреслюючи важливість досвіду надання медичної допомоги їм і особам, які здійснюють догляд за пацієнтами.

[1] Рекомендації з ТА59 і ТА97 були включені в попередню настанову з депресії відповідно до протоколу NICE

Хоча доказова база стрімко розширюється, є низка серйозних прогалин, і з розробкою настанови будуть включені нові наукові докази. В настанові представлена низка наукових рекомендацій спеціально для усунення прогалин у доказовій базі. Одночасно висловлюються сподівання, що настанова допоможе клініцистам, людям з депресією і особам, які здійснюють догляд за пацієнтами, шляхом виявлення користі певних підходів до лікування, в яких є докази з досліджень і клінічного досвіду.

1.1 НАЦІОНАЛЬНА НАСТАНОВА

1.1.1 Що таке клінічна настанова?

Клінічна настанова – це "систематично розроблені положення, які допомагають лікарям і пацієнтам у прийнятті рішень щодо відповідного лікування певних станів" (Mann, 1996). Вони розроблені на основі кращих наявних наукових доказів, використовуючи заздалегідь визначені і систематичні методи виявлення й оцінки доказів, що стосуються конкретного стану, який

розглядається. Де докази відсутні, настанова включає положення та рекомендації на основі консенсусу положень, розроблених Групою з розробки настанови (ГРН).

Клінічні настанови призначені для того, щоб поліпшити процес і результати різними способами. Вони можуть:

- забезпечувати сучасні рекомендації на основі доказів з ведення певних станів і розладів медичними професіоналами
- бути використані в якості основи для встановлення стандартів для оцінки практики медичних професіоналів
- формувати основу для освіти і професійної підготовки медичних професіоналів
- допомагати людям з депресією і особам, які здійснюють догляд за пацієнтами у прийнятті поінформованих рішень щодо лікування та догляду
- поліпшувати комунікацію між медичними працівниками, людьми з депресією і особам, які здійснюють догляд за пацієнтами
- допомагати у визначенні пріоритетних напрямків подальших досліджень.

1.1.2 Використання та обмеження клінічних настанов

Настанови не замінюють професійних знань і клінічних рішень. Вони можуть бути обмежені щодо своєї корисності і застосовності через різні фактори: наявність доказів високоякісних наукових досліджень, якість методології, використовуваної при розробці настанови, узагальненість даних досліджень і унікальність осіб з депресією.

Хоча якість досліджень у цій області різна, використовувана тут методологія відображає поточне міжнародне взаєморозуміння з відповідної практики для розробки настанови AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument; www.agreetrust.org; AGREE Collaboration [2003], що забезпечує збір та відбір кращих наявних наукових доказів і систематичну розробку рекомендацій з лікування, застосовних до більшості людей, які страждають на депресію. Проте, завжди будуть деякі люди і ситуації, до яких клінічні рекомендації настанови не будуть застосовні. Таким чином, ця настанова не зневажає індивідуальну відповідальність медичних працівників у прийнятті відповідних рішень щодо окремої людини, в консультуванні людини з депресією або осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами.

При розробці положень і рекомендацій в клінічній настанові крім клінічних доказів враховується інформація з ефективності витрат. У той час, як національні настанови пов'язуються з клінічною та економічною ефективністю, питання доступності та здійсненності повинні бути визначені Національною службою охорони здоров'я (NHS).

При використанні настанови важливо пам'ятати, що відсутність емпіричних даних про ефективність конкретного втручання не те ж саме, що і докази неефективності. Крім того, щодо психічного здоров'я, лікування на основі доказів часто надається в контексті загальної програми лікування, що включає цілу низку втручань, метою яких є допомогти залучити людину і забезпечити належні умови для проведення конкретних втручань. Важливо підтримувати і зміцнювати контекст служби, в якій ці втручання проводяться, в іншому випадку користь ефективних втручань буде втрачатися. Дійсно, важливо організувати допомогу так, щоб підтримувати і заохочувати хороші терапевтичні відносини, які іноді такі ж важливі, як і конкретні запропоновані втручання.

1.1.3 Для чого розробляються національні настанови?

NICE створено в 1999 році в якості спеціального органу охорони здоров'я в Англії та Уельсі з метою забезпечення єдиного джерела авторитетного і надійного керівництва для пацієнтів, професіоналів охорони здоров’я і громадськості. Настанови NICE спрямовані на покращення стандартів медичної допомоги, зниження неприйнятних змін в забезпеченні і якості медичної допомоги через NHS і гарантують, що пацієнт є центром уваги охорони здоров'я. Всі настанови розробляються прозоро з використанням найкращих наявних доказів і за участю всіх зацікавлених сторін.

NICE розробляє настанови різними шляхами, три з яких мають відношення до даної настанови. По-перше, національна настанова розробляється Комітетом з оцінки медичної технології, щоб надати надійну інформацію про конкретне лікування, втручання, процедуру або інші технології в

охороні здоров'я. По-друге, NICE вводить в дію настанову з втручання громадської охорони здоров'я, зосереджену на видах діяльності (втручаннях), які допомагають знизити у людей ризик розвитку захворювання або стану або сприяти і підтримувати здоровий спосіб життя. По-третє, NICE випускає національні клінічні настанови, зосереджені на загальному лікуванні і веденні певних станів. Для розробки останніх NICE спочатку створив сім національних центрів співпраці разом з низкою професійних організацій, залучених до охорони здоров'я.

1.1.4 Національний центр співпраці в області психічного здоров'я

Ця настанова розроблена NICE в співпраці з Національним центром психічного здоров'я (NCCMH). NCCMH – це співпраця між професійними організаціями, які працюють в області психічного здоров'я, національними організаціями пацієнтів і осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, а також низкою наукових установ і NICE. NCCMH фінансується NICE і очолюється Королівським коледжем психіатрів і Британським центром психологічного товариства з результатів наукових досліджень та ефективності.

1.1.5 Від національних настанов до впровадження на місцях

Після опублікування і поширення національної настанови місцеві заклади охорони здоров'я повинні розробити план і визначити ресурси для її впровадження разом з відповідними графіками. Згодом мультидисциплінарна група за участю уповноважених охорони здоров'я, первинної медичної допомоги, фахівців з психічного здоров'я, людей з депресією і осіб, які за ними доглядають, повинні взяти на себе впровадження настанови на місцевому рівні з урахуванням викладених в ній рекомендацій і пріоритетів, встановлених в рамках Національної служби з охорони психічного здоров'я (Department of Health, 1999) та з відповідною документацією. Характер і темпи місцевого плану будуть відображати місцеві потреби охорони здоров'я і характер існуючих служб; повне впровадження може зайняти значний час, особливо там, де є потреби в навчанні.

1.1.6 Аудит впровадження настанови

Ця настанова визначає ключові галузі клінічної практики та надання послуг для місцевого та національного аудиту. Хоча розробка стандартів аудиту є важливим і необхідним кроком у впровадженні цієї настанови, повинна бути розроблена стратегія впровадження. Проте, слід зазначити, що Комісія охорони здоров'я контролюватиме, якою мірою трасти первинної допомоги, трасти, відповідальні за психічне здоров'я і соціальну допомогу та органи охорони здоров'я впровадили цю настанову.

1.2 НАЦІОНАЛЬНА НАСТАНОВА З ДЕПРЕСІЇ

1.2.1 Хто розробляв цю настанову?

ГРН була скликана NCCMH і фінансувалася NICE. ГРН включала двох осіб з депресією і особу, яка здійснює догляд за пацієнтами, спеціалістів з психіатрії, клінічної психології, загальної практики, медичних сестер та психіатричні аптеки.

Співробітники NCCMH здійснювали керівництво і підтримку впродовж усього процесу розробки настанови, проводили систематичний пошук, інформаційний пошук, оцінку та систематичний огляд доказів. Члени ГРН пройшли тренінг в процесі розробки настанови в NCCMH, а люди з депресією і особа, яка здійснює догляд за пацієнтами, пройшли навчання за програмою залучення пацієнтів та громадськості NICE. Технічний радник настанов NICE надавав консультації та допомогу щодо процесу розробки настанови.

З самого початку всі члени ГРН виступили з офіційними заявами про формальну зацікавленість, які оновлювалися на кожному засіданні ГРН. ГРН зустрічалася в цілому 14 разів впродовж усього процесу розробки настанови. Вона проводила засідання в цілому, але з ключових тем засідання очолював національний експерт з відповідної теми. ГРН підтримувалася технічною командою NCCMH з додатковою консультацією відповідних експертів, де було необхідно. Перед презентацією група стежила за отриманням і синтезом наукових доказів. Всі положення та рекомендації в цій настанові були отримані і узгоджені всією ГРН.

1.2.2 Для кого призначена ця настанова?

Ця настанова стосується дорослих з депресією, як основного діагнозу, і охоплює медичну допомогу, яка надається професіоналами первинного рівня, спеціалістами громади, професіоналами вторинного, третинного рівня та іншими медичними працівниками, які мають безпосередній контакт з пацієнтами і приймають рішення щодо медичної допомоги дорослим з депресією.

Настанова також стосується роботи, але не поширюється на практику тих, хто працює в:

- службах професійного здоров'я
- соціальній службі
- судово-медичній експертизі
- незалежному секторі.

Захворювання на депресію може вплинути на всю сім'ю і часто на громаду. Настанова визнає роль лікування і підтримки людей з депресією.

1.2.3 Конкретні цілі даної настанови

Настанова дає рекомендації з лікування і ведення депресії. Вона спрямована на:

- покращення доступу та отримання лікування пацієнтів з депресією
- оцінку ролі певних психологічних і психосоціальних втручань при депресії
- оцінку ролі певних медикаментозних втручань при депресії
- оцінку ролі кожного рівня надання медичної допомоги людям з депресією
- інтеграцію усього вище зазначеного для забезпечення медичної допомоги людям з депресією і їх сім'ям та особам, які здійснюють догляд за ними
- сприяння впровадженню кращої клінічної практики шляхом розробки рекомендацій з урахуванням вимог NHS в Англії та Уельсі.

1.2.4 Структура настанови

Настанова розділена на глави, кожна з яких охоплює безліч тем. Перші три глави забезпечують Вступ до настанови, теми депресії і методи, використані для оновлення даної настанови. Глави з 5 до 13 представляють докази, які лежать в основі рекомендацій з лікування та ведення депресії, Глава 4 представляє особисті повідомлення людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, де пропонується ознайомитися з їхнім досвідом депресії.

Кожна глава доказів починається з загального вступу до теми, яка визначає рекомендації в контексті. Залежно від характеру доказів, були проведені огляди і мета-аналізи, і структура глав змінюється відповідно. При необхідності надається інформація про поточну практику, доказову базу і будь-які обмеження досліджень. Там, де проводилися мета-аналізи, надається інформація про протокол огляду і дослідження, включені в огляд Резюме клінічних доказів використовуються для узагальнення представлених даних. Потім представляються економічні дані в охороні здоров'я (у разі потреби), за якими йде розділ (від доказів до рекомендацій), який об'єднує клінічні та економічні докази в охороні здоров'я і представляє обґрунтування рекомендацій. На CD-ROM надана більш детальна інформація про включені/виключені дослідження, докази і методологію попередньої настанови (див. Таблицю 1 з деталей).

Таблиця 1: Додатки на CD-ROM

Таблиці доказів з економічних досліджень	Додаток 15
Профілі клінічних доказів	Додаток 16
Таблиці характеристик клінічних дослідженьs	Додаток 17
Посилання на дослідження з попередньої настанови	Додаток 18
Структура клінічних доказів	Додаток 19
Ідентифікація випадків, включених і виключених досліджень	Додаток 20
Методологія попередньої настанови	Додаток 21

2. ДЕПРЕСІЯ

Ця настанова стосується лікування та ведення дорослих з первинним діагнозом депресії в первинній та вторинній ланці медичної допомоги. Термінологія та діагностичні критерії, використовувані для цієї гетерогенної групи розладів, змінилися за ці роки, і попередня настанова стосується тільки тих, які визначені в *Класифікації психічних і поведінкових розладів МКХ-10* (МКХ-10) (ВООЗ, 1992), як такі, що мають депресивні епізоди (F32 в МКХ-10), рецидив депресивного епізоду (F33) або змішаний розлад тривоги і депресії (F41.2). У цій настанові область оновлення була розширена з метою охоплення значної частини людей з менш тяжкими формами депресії. Таким чином, ця оновлена настанова охоплює "підпорогові депресивні симптоми", які знаходяться нижче критеріїв важкої депресії (які не мають кодування в МКХ-10), і підпорогові симптоми депресії зберігаються впродовж не менше 2 років (дистимія; F34 .1).

Проте, слід зазначити, що більша частина досліджень з формування доказової бази для цієї настанови, використовувала різні класифікаційні системи – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental* Американської психіатричної асоціації, в даний час четверте видання (DSM -IV-TR) (APA, 2000c). Ці дві системи класифікації, хоча й аналогічні, не є ідентичними, особливо стосовно визначення тяжкості. Після ґрунтовного обговорення ГРН прийняла рішення взяти за основу настанови класифікацію DSM-IV-TR (див. розділ 2.1.5). Вона охоплює один епізод значного депресивного розладу (296,2) і рецидив (296,3) разом з дистимічним розладом (300,4) і містить критерії дослідження менших депресивних розладів (APA, 2000c). Вплив цих змін на практиці обговорюється в розділі 2.1.5 (див. також додаток 11). У настанові не розглядається лікування депресії у дітей і підлітків, депресії при біполярному розладі, депресії у допологовий і післяпологовий періоди або депресії, пов'язаної з хронічними соматичними проблемами зі здоров'ям, які включені в окремі настанови (NICE, 2005, 2006c, 2007e, 2009c.) Оновлення настанови не охоплює психотичні симптоми, які мають місце в контексті епізоду депресії (депресії з психотичними симптомами), а не депресії, що має місце при первинних психозах, таких як шизофренія або слабоумство.

2.1 РОЗЛАД

2.1.1 Симптоми, прояви та тип захворювання

Депресія відноситься до широкого кола проблем психічного здоров'я, що характеризується відсутністю позитивних емоцій (втрата інтересу й задоволення в звичайних речах і досвіді), поганим настроєм і цілою низкою пов'язаних емоційних, пізнавальних, фізичних і поведінкових симптомів. Відрізнити зміни настрою клінічно значущого ступеня депресії (наприклад, сильної депресії) від змін, які відбуваються "нормально", проблематично, тому краще розглядати симптоми депресії, як інтенсивність сукупності тяжкості (Lewinsohn *et al.*, 2000). Виявлення депресії грунтується не тільки на її тяжкості, але і на її стійкості, наявності інших симптомів і ступені функціонального та соціального погіршення. Проте, виявляється, немає безумовного швидкого "відсікання" між "клінічно значущим" і "нормальним" ступенем депресії, чим більше тяжкість депресії, тим більша хворобливість і несприятливі наслідки (Lewinsohn *et al.*, 2000; Kessing, 2007). Взяті разом з іншими аспектами, які необхідно враховувати, такі як тривалість, стадія захворювання і історія лікування, існують значні проблеми при спробах класифікувати депресію за категоріями (див. розділ 2.1.5).

Як правило, при значному депресивному захворюванні на настрій і афект обставини не впливають, вони залишаються низькими впродовж дня, хоча у деяких людей настрій змінюється впродовж доби, з поступовим поліпшенням протягом дня і поганим настроєм при пробудженні. Для інших, на настрій людини можуть впливати позитивні враження і події, хоча ці підйоми настрою не зберігаються з виникненням депресивних відчуттів знову, часто швидко (Andrews & Jenkins, 1999).

Поведінкові і фізичні симптоми зазвичай включають плаксивість, дратівливість, соціальну ізоляцію, загострення раніше існуючого болю, болі вторинні до збільшення м'язової напруги (Gerber *et al.*, 1992), відсутність лібідо, втому і зниження активності, хоча збудження є загальним і часто відзначається тривога. Зазвичай знижується сон і апетит (іноді призводить до значної втрати ваги), але у деяких людей сон і апетит збільшуються. Втрата інтересу і задоволеності в

повсякденному житті, відчуття вини, марності, заслуговування покарання є загальними, як і зниження самооцінки, втрати упевненості в собі, відчуття безпорадності, суїцидальні думки та спроби нанесення собі шкоди або самогубство. Когнітивні зміни включають погану концентрацію и зниження уваги, песимістичні і періодично негативні думки про себе, своє минуле і майбутнє, уповільнене мислення і роздуми (Cassano & Fava, 2002).

Депресія часто супроводжується тривогою і при цьому можна поставити один з трьох діагнозів: (1) депресія; (2) тривога або (3) змішані депресія і тривога, коли обидва знаходяться нижче порога будь-якого з цих розладів, в залежності від сукупності домінуючих симптомів в клінічній картині. Крім того, прояви депресії можуть мінятися з віком: у молодших людей більше поведінкових симптомів, а у літніх людей більше соматичних симптомів і менше скарг на поганий настрій (Serby & Yu, 2003).

Як правило, діагноз депресії ставиться при наявності постійно поганого настрою і відсутності позитивних емоцій, які супроводжуються цілою низкою симптомів, кількість і наявність яких необхідно визначити, щоб оперативно поставити діагноз (МКХ-10, ВООЗ, 1992; DSM-IV, APA, 1994).

Коментар робочої групи

Робоча група експертів зауважує, що в Україні використовується єдина класифікація психічних розладів МКХ-10. Наступна класифікація МКХ-11 знаходиться в процесі обговорення та планується до введення в практику з 2015 року.

У деяких людей бувають атипові прояви з реактивним настроєм, підвищенням апетиту, збільшенням ваги і надмірною сонливістю разом з функцією чутливості особистості до відмови (Quitkin *et al.,* 1991), і це класифікується як важка депресія з атиповими ознаками в DSM -IV (APA, 1994). Визначення атипової депресії з плином часу змінилося і зараз в МКХ-10 немає певного визначення.

Деякі пацієнти мають більш важкі типові прояви, в тому числі помітну фізичну уповільненість (або виражене збудження), повну відсутність реакції настрою на позитивні події, а також низку соматичних симптомів, у тому числі втрату апетиту і ваги, погіршення сну з певним типом пробудження рано вранці і неможливістю знову заснути. Також часто зустрічається такий тип депресії, який гірший вранці (добові коливання). Такий прояв називається депресією з меланхолійними особливостями в DSM-IV і епізодом депресії з соматичними симптомами в МКХ-10.

У людей з важкою депресією можуть також розвиватися психотичні симптоми (галюцинації і/або марення), які найчастіше узгоджуються з негативними станами самозвинувачення і поганим настроєм, які зазвичай зустрічаються при депресії, хоча у інших можуть розвиватися психотичні симптоми не пов'язані з настроєм (Andrews & Jenkins, 1999). В останньому випадку ці настрої інконгруентних психотичних симптомів важко відрізнити від тих, які бувають при інших психозах, таких як шизофренія.

2.1.2 Перебіг і прогноз

Середній вік першого епізоду депресії буває в середині 20-х років життя і, хоча перший епізод може виникати в будь-який період з раннього дитинства до старості, у значної частини людей перші епізоди депресії виникають в дитинстві або в підлітковому віці (Fava & Kendler, 2000). Як і початкові прояви і форми депресії, так і продромальні періоди досить різні. У деяких пацієнтів до повного захворювання з'являються деякі симптоми впродовж декількох місяців, в тому числі тривога, фобії, помірні симптоми депресії і напади паніки, а у інших досить швидко можуть розвиватися важкі депресивні захворювання, нерідко у зв'язку з важкими стресами в житті. Іноді в клінічній картині домінують соматичні симптоми, що заставляє лікаря вивчити можливі фізичні захворювання, поки зміни настрою стають більш очевидними.

Хоча вважається, що депресія є розладом, обмеженим за часом, який триває в середньому від 4 до 6 місяців з повним одужанням після цього, вже ясно, що неповне одужання і рецидиви бувають часто. Дослідження психічних розладів ВООЗ в 14 центрах по всьому світу показало, що 50% пацієнтів все ще мали діагноз депресії 1 рік потому (Simon *et al.,* 2002), принаймні 10% мали

постійну або хронічну депресію (Kessler *et al.*, 2003). Принаймні у 50% людей після першого епізоду депресії після цього буває принаймні ще один епізод (Kupfer, 1991), а після другого і третього епізодів ризик подальшого рецидиву зростає до 70 і 90% відповідно (Kupfer, 1991). Люди, у яких депресія настає рано (відразу після або до 20 років) і депресія в літньому віці, мають значно підвищену вразливість до рецидиву (Giles *et al.*, 1989; Mitchell & Subramaniam, 2005). Таким чином, у той час як прогноз щодо першого епізоду добрий, перспективи повторних епізодів в довгостроковій перспективі може бути поганим, коли багато пацієнтів відчувають симптоми депресії впродовж багатьох років (Akiskal, 1986). Іноді за рецидивом епізоду депресії повинен слідувати сезонний тип, який називається ”сезонним афективним розладом“ (SAD;. Rosenthal *et al.*, 1984). DSM-IV включає критерії щодо сезонного характеру, тоді як тільки попередні критерії наведені в дослідженні версії МКХ-10. Хоча сезонний тип може застосовуватися як до рецидиву депресії, так і до біполярного розладу, він більше поширений при першому (від 70 до 80%, Rodin & Thompson, 1997; Westrin & Lam, 2007) з рецидивом зимової депресії набагато частіше, ніж рецидиву влітку (Rodin & Thompson, 1997; Magnusson & Partonen, 2005).

Депресія сезонного типу відноситься до депресії, яка відбувається в той же самий час року (не враховується психосоціальний стрес) з ремісією між ними без переважання сезонної депресії за життя. Повідомляється, що майже завжди відбувається зниження активності, а атипові симптоми депресії, особливо збільшення сну, ваги і потреба вуглеводах є загальними (Magnusson & Partonen, 2005). Повідомляється, що депресія починається частіше в третій декаді і частіше зустрічається у молодих (Rodin & Thompson, 1997; Magnusson & Partonen, 2005). Дослідження, проведені у Великобританії, виявили дивно високу поширеність серед пацієнтів лікарів загальної практики від 3,5% в Абердині (Eagles *et al.*, 1999) до 5,6% в південній Англії (Thompson *et al.*, 2004). Проте, вагомість ”сезонних афективних розладів“ була погано сприйнята в Європі і може бути крайньою формою вимірної ”сезонної риси“, а не конкретного діагнозу (Kasper *et al.*, 1989). Деякі пацієнти з несезонними розладами настрою також повідомляють про сезонні коливання (Bauer & Dunner, 1993), і це також стосується інших розладів, таких як тривога і розлади поведінки харчування (Bauer & Dunner, 1993; Magnusson & Partonen, 2005). Через 5-11 років спостереження приблизно у половини з тих, хто продовжує мати епізоди депресії, більше не мають сезонного характеру (Magnusson & Partonen, 2005).

До 10% людей з депресією згодом мають гіпоманіакальні/маніакальні епізоди (Kovacs, 1996), що підкреслює необхідність запитати пацієнта про історію піднесеного настрою і бути готовим до появи нових епізодів.

Коментар робочої групи

Виникнення у пацієнта гіпоманіакального/маніакального епізоду потребує верифікації діагнозу інших афективних розладів, в першу чергу біполярний афективний розлад.

У дослідженні ВООЗ епізоди депресії, які не лікувалися лікарем загальної практики або були пропущені повністю, мали таку ж саму перспективу, як і проліковані епізоди депресії, проте, вони були помірними під час консультації даного епізоду (Goldberg *et al.*, 1998). Невелике дослідження (Kessler *et al.*, 2002) виявило, що більшість людей з невиявленою депресією відновилися або діагноз був поставлений під час спостереження, проте, майже 20% випадків у цьому дослідженні залишилися невиявленими і нездужали після 3 років.

Термін ”резистентної до лікування депресії“ використовувався у попередній настанові для опису депресії, яка не відповідала на два або більше антидепресантів в адекватній дозі протягом достатнього часу, призначуваних послідовно. Хоча цей термін широко використовується, і може розглядатися як корисне "скорочення" для позначення труднощів у досягненні адекватного покращення лікування, з ним були проблеми, які призвели до вилучення його з використання ГРН в цій оновленій настанові. Цей термін має на увазі те, що є природні межі у людей, які відповідають на один або два антидепресанти в порівнянні з тими, хто не відповідає, що не підтверджується доказами, а термін може вживатися як лікарями, так і пацієнтами як зневажливий ярлик. Він також не є корисним, оскільки не враховує різні ступені поліпшення або стадії хвороби (будь то поточного епізоду або рецидиву, незважаючи на триваюче лікування). Він не враховує психотерапевтичне лікування, і збільшення не антидепресантів не легко включити. Обмежена

доказова база досліджень відображає відсутність природного розрізнення і різні дослідження включають неефективність лікування різного ступеня. Нарешті, він не враховує того, що психосоціальні чинники можуть перешкоджати відновленню (Andrews & Jenkins, 1999). ГРН підходить до проблеми неадекватної відповіді шляхом розгляду послідовних варіантів лікування, а не категорії пацієнтів.

2.1.3 Інваліднізація та смертність

Депресія є найбільш поширеним психічним розладом у громаді і є однією з основних причин інвалідізації у всьому світі. У 1990 році вона була четвертою найпоширенішою в світі причиною втрати років життя, пов'язаних з непрацездатністю (DALYs) і, за прогнозами до 2020 року вона стане другою найбільш поширеною причиною (World Bank, 1993). У 1994 році було підраховано, що близько 1,5 млн. DALYs втрачалося щороку на Заході в результаті депресії (Murray *et al.*, 1994). Вона найбільш поширена в країнах, що розвиваються (для огляду див Institute of Medicine, 2001). Існує чіткий взаємозв'язок між дозою-відповіддю і тяжкістю захворювання та ступенем непрацездатності (Ormel & Costa e Silva, 1995); початок депресії асоціюється з початком непрацездатності і майже вдвічі більшою соціальною і професійною непрацездатністю (Ormel *et al.*, 1999).

Крім суб'єктивного досвіду людей з депресією, вплив на соціальне та професійне функціонування, фізичне здоров'я і смертність є істотним. Депресія викликає більше погіршення стану здоров'я, ніж основні хронічні соматичні захворювання: стенокардія, артрит, астма і діабет (Moussavi *et al.*, 2007.). Емоційні, мотиваційні та когнітивні ефекти істотно знижують здатність людини працювати ефективно, втрачаючи особисті і сімейні доходи, а також втрачаючи внесок у суспільство у вигляді податків і зайнятості. Більш широкі соціальні наслідки включають: велику залежність від соціального забезпечення та пільг з втратою почуття власної гідності і впевненості в собі, погіршення соціального статусу, у тому числі зниження здатності спілкуватися та підтримувати стосунки під час хвороби з відповідними наслідками після епізоду і більш тривале погіршення у соціальному функціонуванні особливо тих, у кого є хронічні порушення або рецидиви хвороби. Стигма асоціюється з проблемами психічного здоров'я в цілому (Sartorius, 2002), і громадська думка, що інші можуть дивитися на людину з депресією, як на неврівноважену, невротичну і дратівливу (Priest *et al.*, 1996), може частково пояснити небажання людей з депресією звертатися за допомогою (Bridges & Goldberg, 1987).

Депресія може також посилити біль, страждання та інвалідізацію, пов'язані з фізичними проблемами здоров'я, а також негативно впливати на результати. Депресія у поєднанні з хронічними соматичними захворюваннями поступово погіршує здоров'я в порівнянні лише з фізичним захворюванням або навіть з комбінацією фізичних захворювань (Moussavi *et al.*, 2007). Крім того, результати показують підвищений ризик смерті в результаті фізичних проблем зі здоров'ям при наявності супутньої депресії (Cassano & Fava, 2002). При ішемічній хворобі серця, наприклад, депресивні розлади асоціюються з 80% підвищенням ризику, як його розвитку, так і подальшої смерті при установленому захворюванні, принаймні, частково за рахунок загальних факторів, що впливають на це (Nicholson *et al.*, 2006). Інша настанова з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям супроводжує оновлення даної настанови (NCCMH, 2010).

Самогубство становить близько 1% всіх випадків смертей, і майже дві третини від цієї цифри припадає на людей з депресією (Sartorius, 2001). Депресія призводить до більшого в чотири рази ризику самогубства у порівнянні з загальною популяцією, який збільшується майже в 20 разів у найважчих хворих (Bostwick і Pankratz, 2000). Іноді депресія може також призводити до актів насильства щодо інших людей і може навіть включати вбивство. Депресія негативно впливає на шлюбні та сімейні стосунки і депресія у батьків може призвести до ігнорування дітей і значних порушень у дітей (Ramachandani & Stein, 2003).

Коментар робочої групи

За даними МОЗ України, з 2008 р. по 2012 р. поширеність депресивних розладів зросла 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 непсихотичних

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 ланки, як сімейний лікар. Так, за 1973-2000 роки кількість зареєстрованих випадків депресивних розладів серед загальної кількості звернень до лікаря у перерахунку на кількість населення зросла 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).

2.1.4 Захворюваність та поширеність

Загальна оцінка кількості людей, які можуть зіткнутися з депресією в їхньому житті, сильно відрізняється між дослідженнями і закладами, але найбільш достовірні оцінки лежать між 4 і 10% щодо депресії, а також приблизно між 2,5 та 5% щодо дистимії (хронічні депресивні симптоми низького ступеня) (Waraich Nicholson *et al.,* 2004) з реальними відмінностями між країнами і методами оцінювання. Оцінювана поширеність депресивного епізоду (F32/33, МКБ-10, ВООЗ, 1992) серед 16-74-річних людей у Великобританії в 2000 році склала 2,6% (2,3% чоловіків, жінок 2,8%), але, якщо включалася більш широка і менш конкретна категорія "змішаної депресії і тривоги" (F41.2 МКХ-10, ВООЗ, 1992), ці цифри різко зростали до 11,4% (у чоловіків 9,1%, жінок 13,6%) (Singleton *et al.,* 2001).

Було встановлено, що поширеність була вищою в 1,5-2,5 рази у жінок, ніж у чоловіків і досить стабільною у віці від 18 до 64 років (Waraich *et al.,* 2004), хоча в останньому дослідженні у Великобританії показано вищу поширеність тільки епізодів депресії у жінок молодше 35 років, в той час як поширеність змішаної тривоги і депресії спостерігалась у всьому віковому діапазоні. У порівнянні з дорослими без невротичних розладів, ті, у кого були епізоди депресії або змішаної тривоги і депресії, швидше за все, були у віці від 35 до 54 років, були розлучені і жили самотньо або були одинокими батьками. Ця картина була в цілому схожа між чоловіками і жінками (Singleton *et al.,* 2001).

У дослідженні Великобританії низка соціально-економічних факторів істотно впливала на поширеність: особи з епізодом депресії частіше, ніж ті, хто не мав "невротичних розладів" (депресії чи тривоги), були безробітними, належали до соціальних класів 4 і нижче, мали нижчі інтелектуальні функції, не мали формальної професійної кваліфікації і жили в помешканнях місцевих органів влади або Асоціації житла, змінювали помешкання три або більше разів впродовж останніх 2 років і жили в місті (Singleton *et al.,* 2001).

Суттєвого впливу етнічного статусу на показники поширеності епізодів депресії або змішаної тривоги і депресії не було знайдено, хоча за чисельністю більше пацієнтів з депресивними та тривожними розладами були вихідцями з Південної Азії (Singleton *et al.,* 2001). Міграція була найвищою в Європі за останні 2 десятиліття, але даних про психічне здоров'я мало, і результати різняться між групами мігрантів (Lindert *et al.,* 2008).

Ілюстрацію депресії, пов'язаної з соціальним походженням, можна знайти в дослідженні загальної практики, в якому 7,2% (від 2,4 до 13,7%, в залежності від практики) учасників мали депресивні розлади. Соціальне знедолення складало 48,3% коливань між практиками (Ostler *et al.,* 2001.). Проте, докази переважно підтримують думку про те, що поширеність депресії варіюється в залежності від статі, і соціально-економічних факторів.

2.1.5 Діагностика

В останні роки спостерігається більше визнання необхідності розглядати депресію, яка є "підпороговою", тобто депресія, яка не повністю відповідає критеріям епізоду депресії/важкої депресії. Симптоми підпорогової депресії призводять до значної захворюваності та людських і економічних витрат і частіше зустрічаються у людей з депресією в анамнезі, а також є факторами ризику депресії в майбутньому (Rowe & Rapaport, 2006).

Немає загальноприйнятої класифікації підпорогової депресії в поточних діагностичних системах, де незначна депресія найближча (дослідження діагнозу в DSM-IV). Необхідно принаймні два, але менше п'яти симптомів, що відповідає епізоду помірної депресії за МКХ-10 з чотирма симптомами. Враховуючи практичні труднощі і пов'язані з ними невизначеності щодо визначення порогу симптомів важкості та непрацездатності, немає природного розриву між підпороговими симптомами депресії і ”помірно важкою депресією“ в повсякденній клінічній практиці.

Діагностичні критерії та методи класифікації депресивних розладів істотно змінилися за ці роки. Хоча поява оперативних діагностичних критеріїв дозволила покращити надійність діагнозу, це не дозволило обійти фундаментальну проблему спроби класифікувати розлад, який є гетерогенним і найкраще розглядається у декількох параметрах (для більш повного обговорення див. Додаток 11). DSM-IV і МКХ-10, мають практично однакові діагностичні ознаки “клінічно значущої“ важкості депресії (називається значним депресивним епізодом в DSM-IV або депресивним епізодом в МКХ-10). Проте, їх пороги відрізняються, DSM-IV вимагає як мінімум п'ять з дев'яти симптомів (які повинні включати пригнічений настрій і/або ангедонію), а МКХ-10 потребує чотири з десяти симптомів (у тому числі принаймні пригнічений настрій, ангедонію і втрату енергії). Це може означати, що все більше людей можуть визначатися як такі, хто має депресію за критеріями МКХ-10 у порівнянні з DSM-IV (Wittchen *et al.*, 2001a), або визначатися принаймні декілька різних груп населення (Andrews *et al.*, 2008), тільки з одним з двох ключових симптомів за DSM-IV і двома з трьох за МКХ-10. Ці дослідження підкреслюють, що, хоча і схожі, ці дві системи не є ідентичними, і це особливо очевидно щодо порогу, який вказує на клінічне значення. ГРН розширила спектр депресивних розладів, які слід розглядати в даному оновленні настанови і підкреслює, що діагностичні ”підгрупи“, які вона використовує, слід розглядати як прагматичний поділ параметрів у вигляді віньєток або екземплярів, а не стійких категорій. ГРН вважає важливим визнати невизначеність, властиву нашому сучасному розумінню депресії і її класифікації, і що помилкова категорична впевненість швидше за все, буде марною і, що ще гірше, шкідливою.

На відміну від попередньої настанови, для оновлення даної настанови щодо визначення діагнозу депресії ГРН використовувала DSM-IV, а не МКХ-10, тому що доказова база з лікування майже завжди використовує DSM-IV. Крім того, ГРН спробувала відійти від зосередження на одному аспекті, такому як тяжкість, що може мати небажаний ефект, який веде до класифікації депресії і впливу на вибір методу лікування на основі одного фактора, такого як кількість симптомів.

Наслідком змін до діагностичної системи, використовуваної при оновленні настанови разом з новим визначенням діапазону тяжкості, є підвищення порогових показників для призначення деяких специфічних ліків, таких як антидепресантів. Важливою мотивацією для встановлення діагнозу депресії є утримання від лише підрахунку симптомів і, як наслідок, підкреслення того, що шкала сили симптомів не повинна використовуватися сама по собі для постановки діагнозу, хоча може допомогти в оцінці тяжкості і відповіді на лікування. Щоб поставити діагноз депресії потрібна оцінка трьох взаємопов'язаних, але окремих факторів: (а) тяжкості, (б) тривалості (в) перебігу. Встановлення діагнозу потребує, щоб симптоми, що включають принаймні один ключовий симптом, тривали як мінімум 2 тижні. Окремі симптоми повинні оцінюватися за ступенем тяжкості і впливом на функцію і проявлятися майже щодня.

Важливо підкреслити, що встановлення діагнозу депресії не значить автоматично призначати специфічне лікування. Встановлення діагнозу є відправною точкою при розгляді найбільш належного способу надання допомоги людині в конкретних обставинах. Доказова база з лікування, що розглядається в цій настанові, заснована, насамперед, на рандомізованих контрольованих випробуваннях (РКВ), в яких були використані стандартизовані критерії включення у випробування. Пацієнти, які спостерігалися клінічно рідко оцінювалися за допомогою стандартизованих критеріїв, що підкреслює необхідність бути обачним щодо більш жорсткої екстраполяції з РКВ в клінічну практику. Наступні визначення депресії, адаптовані з DSM-IV, використовуються в оновленій настанові:

- симптоми підпорогової депресії: менше п'яти симптомів депресії;

- легка депресія: деякі симптоми, якщо такі є, понад необхідних п'ять симптомів для встановлення діагнозу, і симптоми, які призводять лише до незначних функціональних порушень;

- помірна депресія: симптоми і функціональні порушення знаходяться між ”легкою“ і ”важкою“ депресією;

- важка депресія: більшість симптомів і ознак значно впливають на функціонування. Може бути з або без психотичних симптомів.

Проте, діагноз за допомогою трьох перерахованих вище факторів (тяжкість, тривалість і перебіг) забезпечує лише частковий опис індивідуального досвіду депресії. Люди з депресією відрізняються за типами симптомів, які вони відчувають, їх сімейним анамнезом, індивідуальністю, доклінічними труднощами (наприклад, сексуальне насильство), психологічним мисленням і сучасними стосунками і соціальними проблемами – все це може значно впливати на результати. Для людей з депреією також характерно те, що вони мають супутні психіатричні діагнози, такі як тривога, соціальні фобії, паніка і різні розлади особистості (Brown *et al.,* 2001), а також супутні фізичні захворювання. Стать і соціально-економічні фактори впливають на значні відмінності в рівні депресії в популяції, і декілька досліджень деяких методів лікування, наприклад, фармакотерапевтичного, психологічного або інших методів лікування контролюють або вивчають ці відмінноссті. Це підкреслює те, що вибір лікування є складним процесом і включає узгодження та обговорення з пацієнтами і, враховуючи нинішні обмежені знання про те, які фактори пов'язані з кращою відповіддю на антидепресанти і психотерапію, більшість рішень повинні спиратися на клінічну оцінку і перевагу пацієнта, поки не з’являться нові докази наукових досліджень. Може потребуватися проведення випробувань щодо методів лікування незрозумілих випадків, але невизначеність необхідно обговорити з пацієнтом і користь лікування ретельно контролювати.

Диференціальна діагностика депресії може бути складною, особливе занепокоєння викликають пацієнти з біполярним розладом при депресії. Проблема диференціальної діагностики в цій області розглядається в настанові NICE з біполярних розладів (NICE, 2006c).

2.2 ЕТІОЛОГІЯ

Значна різниця в проявах, перебігу та результатах депресивних захворювань відображаються в широті теоретичних пояснень їх етіології, в тому числі генетичних (Kendler & Prescott, 1999), біохімічних, ендокринних і нейрофізіологічних (Goodwin, 2000; Malhi *et al.,* 2005), психологічних (Freud, 1917) і соціальних (Brown & Harris, 1978) процесів і / або факторів. Акцент на фізичні і особливо ендокринні теорії причинності був викликаний спостереженням того, що деякі фізичні захворювання підвищують ризик депресії, у тому числі цукровий діабет, серцеві захворювання, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, синдром Кушинга, хвороба Аддісона та гіперпролактинемічна аменорея (Cassano & Fava, 2002). Досягнення в області нейровізуалізації зміцнили ідею того, що депресія є порушенням структури і функціонування мозку (Drevets *et al.,* 2008) і психологічні результати підкреслюють важливість когнітивних і емоційних процесів (Beck, 2008).

Більшість людей тепер вважають, що всі ці фактори впливають на уразливість людини до депресії, хоча цілком імовірно, що у різних людей, які живуть в різних обставинах, саме ці фактори взаємодіють і впливають на те, що уразливість різна (Harris, 2000). Проте, виявлені фактори, які, імовірно, збільшують уразливість людини до депресії, включають стать, генетичні та сімейні фактори, несприятливі події дитинства, особистісні фактори та соціальні обставини. В стрес-уразливій моделі (Nuechterlein & Dawson, 1984) фактори вразливості взаємодіють з соціальними або фізичними тригерами, таким як стресові життєві події або фізичне захворювання, які призводить до нападів депресії (наприклад, Harris, 2000).

Сімейні депресивні захворювання в анамнезі складають близько 39% варіантів депресії обох статей (Kendler *et al.,* 2001), а на початку життєвого шляху, такі як погані стосунки між дітьми і батьками, сімейний розбрат і розлучення, нехтування та фізичне і сексуальне насильство майже напевно підвищують вразливість людини до депресії в подальшому житті (Fava & Kendler, 2000). Така риса характеру як "невротизм" також підвищує ризик депресії, коли людина стикається зі стресовими життєвими подіями (Fava & Kendler, 2000). Проте, різні люди мають різну тривалість стресових життєвих подій, і деякі люди мають різну швидкість залежності від подій життя, які мають безпосереднє відношення до їхньої особистості, наприклад, кінець стосунків (Hammen *et*

al., 2000). Наявність змін в конкретних генах викликає те, що людина більш імовірно, матиме депресію, коли буде стикатися з життєвими подіями (наприклад, Caspi *et al.,* 2003).

Роль соціальних обставин у збільшенні ризику виникнення депресії, таких як бідність, бездомність, безробіття і хронічне фізичне або психічне захворювання, не підлягає сумніву, навіть з короткого огляду епідеміології депресії (див. вище). Дослідження у Великобританії показали, що соціальні чинники уразливості до депресії жінок у Кембервелі, Лондон, включали: наявність трьох або більше дітей у віці до 14 років, які живуть вдома, відсутність довірчих стосунків з іншою людиною і відсутність оплачуваної роботи (Brown & Harris, 1978). Відсутність довірчих стосунків є сильним фактором ризику депресії (Patten, 1991).

”Чіткість“ цієї соціальної моделі депресії, в якій уразливість взаємодіє зі стресовими життєвими подіями, такими як розлучення або втрата коханої людини, що викликає депресивний напад, не завжди підтримується ”фактами“: деякі напади депресії виникають у відсутності стресових подій і, навпаки, багато таких подій не викликають депресивних розладів у вразливих пацієнтів. Проте, саме деякі фактори, такі як наявність сприятливих і довірчих стосунків з іншою людиною (Brown & Harris, 1978) або дружба, захищають від депресії після стресових подій життя (Harris *et al.,* 1999).

На додаток до етіології виникнення депресивних нападів не менш важливо враховувати фактори, які підтримують або посилюють депресію, тому що вони є потенційними мішенями для втручання. Хоча багато досліджень повідомляють про фактори, які прогнозують результат (у тому числі ранній вік початку, більша тяжкість і хронічні поточні соціальні стреси, супутні захворювання з іншими психічними або фізичними порушеннями та деякі типи розладів особистості), немає розуміння того, щó визначає тривалість депресивного нападу, чому він відрізняється між окремими особами і чому у деякого він стає постійним. Також клінічно очевидно, що депресія, особливо коли вона стійка, може призвести до вторинної інвалідізації, яку важко відрізнити від самої депресії. Ознаки включають втрату почуття власної гідності і незалежності, почуття безпорадності і безнадійності (які збільшують ризик самогубства) і втрату участі у соціальній діяльності. Це такі аспекти як втручання з самодопомоги і організаціями часто є метою, але про це мало систематичних доказів. Неспецифічні ефекти втручання і ефект плацебо, ймовірно, пов'язані з ними і від них отримана користь (див. розділ 2.4.3).

2.3 ЕКОНОМІЧНІ ВИТРАТИ НА ДЕПРЕСІЮ

В даний час широко визнається значне навантаження, яке депресія накладає на людей і осіб, які здійснюють догляд, медичні служби і громаду у всьому світі. Як уже згадувалося раніше, до 2020 року депресія, за прогнозами, стане другою провідною причиною інвалізації і однополярні депресивні розлади складатимуть 4,4% глобального тягаря хвороб або еквівалентні 65 млн. DALYs (Murray & Lopez, 1997b; WHO, 2002). У закладах Великобританії психіатричний огляд захворюваності дорослих у віці від 16 до 74 років в 2000 році представив показник депресії 26 на 1000 осіб з трохи вищими показниками у жінок в порівнянні з чоловіками (Singleton *et al.,* 2001). Через високу поширеність депресії і вартість її лікування, це є, мабуть, найбільш важливим фактором ризику самогубства (Knapp & Illson, 2002), а також має великий вплив на продуктивність на робочому місці, депресія створює величезне навантаження як на систему охорони здоров'я, так і на суспільства в цілому.

Одне дослідження Великобританії оцінювало загальну вартість депресії у дорослих в Англії в 2000 році (Thomas & Morris, 2003). Був використаний підхід, заснований на поширеності, застосовуючи показники депресії у населення Англії в 2000 році від Національного управління статистики. Дослідження вимірювало прямі витрати на лікування депресії, у тому числі витрати первинної та вторинної медичної допомоги, а також непрямі витрати, втрачені робочі дні (захворюваність) і втрачені роки життя (смертність). Прямі витрати на лікування оцінюються в £ 370 млн., з яких 84% витрат були пов'язані з антидепресантами. Проте, непрямі витрати депресії були набагато більшими: загальні витрати на депресію становили £ 8 мільярдів і витрати, пов’язані зі смертністю складали £ 562 000 000. У порівнянні з результатами попередніх досліджень вартості хвороби у Великобританії прямі витрати на лікування перейшли від госпіталізації (у тому числі спеціалізовані психіатричні установи) в сторону ліків, що відображає

зміни в структурі медичної допомоги з плином часу від дорогого стаціонарного лікування до відносно дешевшого амбулаторного лікування.

В 2006 році королівський фонд провів огляд витрат на охорону психічного здоров'я, в тому числі депресії, в Англії впродовж наступних 20 років до 2026 (McCrone *et al.*, 2008). Дослідження включало дані захворюваності на депресію, узяті з бази даних психічної захворюваності і оцінку популяційної захворюваності з 2007 до 2026 року. Було підраховано, що в Англії 1 240 000 людей страждають на депресією, і за прогнозами захворюваність збільшиться на 17% до 1,45 млн. у 2026 році. Виходячи з цих цифр, автори оцінили загальні витрати на лікування депресії, у тому числі витрати на ліки, стаціонарну допомогу, інші послуги NHS, підтримування житла, соціальні послуги та втрату роботи. В цілому, загальна вартість послуг з депресії в Англії в 2007 році оцінювався в 1,7 млрд. фунтів стерлінгів, у той час як втрата роботи збільшила цю суму до £ 7,5 мільярдів. За прогнозами до 2026 року ці цифри будуть складати 3 млрд. фунтів стерлінгів і £ 12,2 млрд. відповідно. На відміну від дослідження Thomas and Morris (2003), витрати на антидепресанти складали лише 1% від загальної вартості послуг, а при стаціонарному та амбулаторному лікуванні більше 50%. Проте, витрати через втрату роботи (від 78 до 90%) від загальної суми витрат були аналогічною в обох дослідженнях.

Одним з основних висновків літератури щодо витрат на хворобу є те, що непрямі витрати на депресію набагато переважають витрати на служби охорони здоров'я. Thomas and Morris (2003) вважають, що витрати через втрату роботи і продуктивність в 23 рази вищі, ніж витрати на охорону здоров'я. Інші дослідження також підтримують ці висновки. На підставі огляду даних ринку праці Великобританії Almond and Healey (2003) показали, що респонденти з самооцінки депресії/тривоги в три рази більше будуть відсутні на роботі (15 днів на рік), ніж працівники без депресії/тривоги. Крім того, американські дослідження показують, що депресія є однією з основних причин зниження продуктивності на роботі через ”зменшення кількості днів на роботі“ (Kessler *et al.*, 2001). Це зниження продуктивності праці на робочому місці навряд чи може бути адекватно виміряне і підкреслює далі ”приховані витрати“ на депресію (Knapp, 2003). Інші нематеріальні витрати на депресію включають вплив на якість життя людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд за ними.

Дійсно, розрахунки витрат на депресію, представлені тут, показують, що депресія є значним тягарем на людей і осіб, які здійснюють догляд за ними, членів родини, систему охорони здоров'я і на економіку через зниження продуктивності і відсутність на роботі. Крім того, передбачається, що ці витрати будуть продовжувати значно збільшуватися в майбутньому. Тому дуже важливо ефективно використовувати наявні ресурси охорони здоров'я, щоб максимізувати користь для здоров'я людей з депресією.

2.4 ЛІКУВАННЯ І ВЕДЕННЯ В НАЦІОНАЛЬНІЙ СЛУЖБІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Лікуванню депресивних захворювань в NHS заважає небажання багатьох людей звертатися за допомогою з приводу депресії і нездатності розпізнати депресію, особливо в первинній ланці медичної допомоги. Поліпшене розпізнавання і лікування депресії в первинній ланці охорони здоров'я посідає центральне місце в стратегії ВООЗ з охорони психічного здоров'я (ВООЗ, 2001).

2.4.1 Виявлення, розпізнавання та направлення в первинній ланці охорони здоров'я

З 130 випадків депресії (в тому числі легких випадків) на 1000, тільки 80 будуть консультуватися зі своїм лікарем загальної практики. Найбільш поширеними причинами небажання звертатися до сімейного лікаря є таке: людина думає, що ніхто не може їй допомогти (28%), відчуття того, що це проблема, з якою можна впоратися самостійно (28%), немає потреби звернутися до лікаря (17%), думка, що проблема зникне сама по собі (15%), відчуття себе збентеженості, щоб обговорити це з кимось (13%), а також страх наслідків (наприклад, лікування, тестів, госпіталізації тощо (10%) (Meltzer *et al.*, 2000). Стигма, пов'язана з депресією, не повинна ігноруватися у цьому контексті (Priest *et al.*, 1996).

З 80 на 1000 осіб з депресією, які консультуються зі своїм лікарем загальної практики, у 49 депресія не розпізнається в основному тому, що більшість таких пацієнтів консультуються з приводу соматичних симптомів і не вважають себе психічно нездоровими, незважаючи на наявність симптомів депресії Kisely *et al.*, 1995). У цієї групи легке захворювання (Goldberg *et al.*,

1998; Thompson *et al.,* 2001). З тих, у кого розпізнана депресія, більшість з них лікуються в первинній ланці медичної допомоги і приблизно один із чотирьох чи п'яти направляються до закладів психічного здоров'я вторинного рівня. Існує значна різниця між окремими лікарями загальної практики щодо показників направлень до служб психічного здоров'я, але ті, кого оглядали спеціалісти спеціалізованих послуг, є суворо відібраною групою – вони зміщені в бік тих, хто не відповідає на антидепресанти, людей з більш важкими захворюваннями, самотніх жінок і людей до 35 років (Goldberg & Huxley, 1980).

Лікарі загальної практики досить відрізняються щодо своєї здатності розпізнавати депресивні захворювання, деякі розпізнають депресію практично у всіх хворих при незалежному обстеженні з опитуванням хворого, а інші визнають депресію у небагатьох (Goldberg & Huxley, 1992; Üstün & Sartorius, 1995). Навички спілкування лікарів загальної практики вносять життєво важливий внесок у визначення їх здатності розпізнавати емоційні переживання, а ті, у кого належні навички, дозволяють більше своїм пацієнтам показати розлади в їх інтерв'ю, що полегшує виявлення. Лікарі з поганими навичками спілкування більш імовірно вступають в змову зі своїми пацієнтами, які самі не хочуть скаржитися на свої проблеми, якщо їх прямо не запитати про них (Goldberg & Bridges, 1988; Goldberg *et al.,* 1993).

Спроби поліпшити показники розпізнавання депресії лікарями загальної практики з використанням настанов, лекцій та дискусійних груп не поліпшили показники розпізнавання або результати (Thompson *et al.,* 2000; Kendrick *et al.,* 2001), хоча подібні втручання разом з навчанням навичкам може поліпшити виявлення та результати з точки зору симптомів і рівня функціонування (Tiemens *et al.,* 1999; Ostler *et al.,* 2001). Висновок, що таке поліпшення здоров'я є результатом покращення виявлення та кращого доступу до певного лікування, був спірним. Наприклад, Ormel і колеги (1990) показали, що користь від розпізнання загальних психічних розладів не може бути виключно за рахунок конкретних методів психіатричного лікування. Було показано, що інші фактори, такі як визнання розладів, реінтерпретація симптомів, а також надання надії і соціальної підтримки роблять свій внесок у покращення результатів пацієнта.

Ця точка зору отримала підтвердження з голландського дослідження, в якому забезпечення тренінгів для лікарів не поліпшило виявлення, але поліпшило результати. Крім того, близько половини спостережуваного поліпшення результатів лікування пацієнтів було досягнуто завдяки комбінованому поліпшенню в процесі надання медичної допомоги. У поєднанні з сильним опосередкованим ефектом співпереживання і психіатричної підготовки вони показали, що інші, ймовірно, неспецифічні аспекти процесу надання медичної допомоги повинні нести відповідальність за вплив навчання на симптоми і інвалідізацію (Van Os *et al.,* 2004) . Крім того, комунікативним навичкам, необхідним лікарю загальної практики, можна навчитися і включити в повсякденну практику з очевидним поліпшенням результатів лікування пацієнтів (Gask *et al.,* 1988; Roter *et al.,* 1995).

Таким чином, у пацієнтів з більш важкими розладами і у пацієнтів з проявами психологічних симптомів, найімовірніше буде розпізнана депресія, в той час як у осіб з соматичними симптомами, у яких не можна знайти очевидних причин, менш імовірно, буде розпізнано депресію. Докази свідчать про те, що саме ці небажані обставини, в яких велика кількість людей щороку переживають депресію з усіма супутніми негативними особистими та соціальними наслідками, можна змінити. З 50% людей з депресією, які ніколи не консультувалися у лікаря, 95% ніколи не зверталися до служб охорони психічного здоров'я другого рівня, багато інших, у кого депресія проходить непоміченою і не лікується, є проблемою для первинної медичної допомоги.

2.4.2 Оцінка і координація медичної допомоги

Враховуючи низькі показники виявлення і розпізнавання, важливо, щоб лікарі первинного рівня медичної допомоги та охорони психічного здоров'я володіли необхідними навичками оцінки людей з депресією, їх соціальних обставин і стосунків, а також ризиків, які вони можуть представляти для себе та інших. Це особливо важливо у зв'язку з тим, що депресія асоціюється із збільшенням кількості самогубств, тенденцією до рецидивів і високими особистими і соціальними витратами. Ефективна оцінка пацієнта, включаючи оцінку ризиків і подальшу координацію їхнього лікування (за рахунок використання Програми підходу по лікування [CPA] в службах

вторинного рівня медичної допомоги), імовірно, поліпшать результати, тому повинні бути комплексними.

2.4.3 Мета і неспецифічні ефекти лікування і плацебо

Метою втручання є відновлення здоров'я через полегшення симптомів і відновлення функції, а в довгостроковій перспективі – запобігання рецидивів. Де можливо, головною метою втручання повинно бути повне полегшення симптомів (ремісія), яке асоціюється з кращим функціонуванням і низькою ймовірністю рецидиву (Kennedy & Foy, 2005). Не завжди вдається досягти ремісії, але можливо поліпшити симптоми та функціонування. З цієї причини ГРН розглянула низку результатів (за наявності), в тому числі відповіді, ремісії, зміни симптомів і рецидиви. Відносна важливість цих результатів залежить від багатьох факторів, у тому числі тяжкості депресії, ступеня порушення повсякденного функціонування і психіатричних захворювань в анамнезі пацієнта. Серед тих, хто шукав допомоги з лікування депресії, включені в списки очікування з часом неухильно поліпшувалися. Posternak and Miller (2001) вивчили 221 пацієнта, яких було включено в чергу на очікування допомоги в 19 випробуваннях з певних втручань і виявили, що у 20% стан покращився за 4-8 тижнів, і у 50% стан покращився впродовж 6 місяців. Вони відзначили, що у 60% тих, хто відповів на плацебо і у 30% тих, хто відповів на антидепресанти, може виникнути спонтанне полегшення симптомів (при відсутності лікування). У більш ранньому дослідженні Coryell і колег (1994) спостерігалося до 114 пацієнтів з нелікованою депресією впродовж 6 місяців: середня тривалість епізоду була 6 місяців з 50% ремісії через 25 тижнів. Слід зазначити, що відзначалася висока частота рецидивів, пов'язаних з депресією (див. розділ 2.1.2 вище).

Незважаючи на тяжкість та інші відмінності, Furukawa і колеги (2000) показали, що пацієнти, які лікувалися у психіатрів антидепресантами, показали більше поліпшення, ніж неліковані пацієнти: медіана часу відновлення була 3 місяці з 26% відновлення впродовж 1 місяця, 63% впродовж 6 місяців, 85% впродовж 1 року і 88% – 2 років.

Хоча в настанові недостатньо простору для забезпечення належного обговорення, слід зазначити, що неспецифічний/плацебо ефект поширюється не тільки на медикаментозне лікування, але й на інші види лікування. Дослідження, які порівнюють будь-яке лікування зі списком очікування контролю або лікування (TAU), в якому є мінімальне втручання, тому важко інтерпретувати, і поліпшення може бути просто через збільшення підтримки, участі та моніторингу, що включає втручання. Ефект плацебо в дослідженнях психіатричних препаратів часто настільки великий, що специфічні фармакологічні ефекти важко визначити, особливо коли призначаються людям, які потрапляють в одну з більших гетерогенних діагностичних категорій. Також може бути підозра на систематичну похибку, особливо досліджень, які фінансуються фармацевтичною компанією (Lexchin *et al.*, 2003; Melander *et al.*, 2003). Антидепресанти (або інші) методи лікування депресії можуть не надавати практично ніяких переваг у порівнянні з плацебо у пацієнтів з симптомами підпорогової депресії або помірної депресії, які часто поліпшуються спонтанно або які добре відповідають на неспецифічні заходи, такі як підтримка і моніторинг. Докази дійсно підтримують ефективність специфічних методів лікування пацієнтів з більш тяжкою депресією і осіб зі стійкою депресією. Проте, в даний час неможливо чітко визначити людей з депресією, які будуть відповідати на конкретні аспекти лікування на відміну від неспецифічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.

2.4.4 Фармакотерапія

Основою фармакотерапії депресії за останні 40 чи більше років є антидепресанти. Трициклічні антидепресанти (ТЦА) були введені в 1950-х роках, першим був іміпрамін (Kuhn, 1958). Механізм дії цього класу препаратів вважається відповідальним за свої властивості підйому настрою, здатність повторного захоплення моноамінів, включаючи норадреналін (NA), 5-гідрокситриптимін (5ГТ) і дофамін (ДА). Фактично, ТЦА переважно впливають на зворотне захоплення НА і 5НТ, а не ДА (Mindham, 1982). Антидепресантні властивості інгібіторів оксидази моноамінів (ІОМА) були виявлені випадково в 1950-х роках, паралельно з ТЦА.

Хоча введення ТЦА можна тільки вітати, враховуючи відсутність специфічних методів лікування людей з депресією, побічні ефекти, пов'язані з їх здатністю впливати на

антихолінергічні, гістамінергічні та інші рецепторні системи, зменшує їх прийнятність. Крім того, передозування ТЦА (за винятком лофепраміну) впливає на підвищення смертності і захворюваності, що особливо проблематично при лікуванні людей з суїцидальними намірами.

У відповідь на профілі побічних ефектів і токсичність ТЦА при передозуванні був розроблений новий клас антидепресантів, в тому числі: інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), такі як флуоксетин; препарат, який хімічно пов'язаний але відрізняється від ТЦА, тразодон, а також низку інших хімічно непов'язаних антидепресантів, в тому числі міртазапін (BNF57, 2009). Їх ефекти і побічні ефекти суттєво відрізняються, хоча вважається, що їх ефект підйому настрою опосередковується через підвищення внутрішньо-синаптичних рівнів моноамінів, деякі впливають переважно на НА., деякі на 5НТ, а інші впливають в різному ступені і по-різному.

Інші препарати, що застосовуються окремо або в комбінації з антидепресантами, включають солі літію (57 BNF, 2009) і антипсихотичні препарати (57 BNF, 2009), хоча використання цих препаратів, як правило, зарезервовані для людей з важкою психотичною або хронічною депресією або для профілактики. Повний огляд доказової бази з використання різних типів антидепресантів представлено в главі 10.

Крім того, є попередні докази того, що фармакогенетичні варіації можуть впливати на ефективність та переносимість антидепресантів. Цілком імовірно, що майбутні дослідження на цю тему призведуть до розвитку клінічно значущих фармакогенетичних маркерів, але на даний момент даних недостатньо, щоб зробити рекомендації.

2.4.5 Психологічні методи лікування

У 1917 році Фрейд опублікував ”Скорбота і меланхолія“, яка, ймовірно, є першою сучасною психологічною теорією про причини, значення і психологічне лікування депресії. З того часу були розроблені численні теорії і методи психологічного лікування психічних розладів, хоча психологічні методи лікування депресії були розроблені тільки в останні 30-40 років, а дослідження їх ефективності не так давно (Roth & Fonagy, 1996). Багато, але не всі методи лікування походять від психоаналізу Фрейда, крім подолання труднощів при лікуванні людей з депресією за допомогою менш жорсткого психоаналітичного підходу (Fonagy, 2003). У будь-якому випадку поява когнітивного і поведінкового підходів до лікування психічних розладів призвела до більшої націленості на доказову базу і розробку психологічних методів лікування, спеціально адаптованих для людей з депресією (див. Beck *et al.*, 1979).

Психологічні методи лікування депресії, які в даний час стверджують про ефективність в лікуванні людей з депресією та огляди для цієї настанови в главі 8 включають: когнітивно-поведінкову терапію, поведінкову активацію; міжособистісну терапію; терапію вирішення проблем; консультування; короткострокову психодинамічну психотерапію і терапію подружжя. В останні роки швидко розвиваються психологічні методи лікування, і як правило, мають більш широке визнання у пацієнтів (Priest *et al.*, 1996). За останні 15 років у Великобританії спостерігається досить значне розширення психологічних методів лікування депресії в первинній ланці охорони здоров'я, зокрема, первинна консультаційна допомога.

2.4.6 Рівні послуг та інші втручання

Враховуючи складність організації охорони здоров'я і різноманітність шляхів надання медичної допомоги (стаціонарно, амбулаторно, в денному стаціонарі, командах громади тощо), правильний вибір служби для надання медичної допомоги конкретним групам людей представляє все більший інтерес як з точки зору політики (див., наприклад, Department of Health, 1999), так і досліджень (наприклад, оцінка лікування в денному стаціонарі, Marshall *et al.*, 2001). РКВ мають низку труднощів, наприклад, застосування компараторів, таких як "стандартне лікування", в США ускладнює узагальнення результатів або застосування в країнах з досить різними типами ”стандартного лікування“.

Втручання, які розглядаються в огляді для цієї настанови, включають: організаційні розробки, кризові команди, лікування в денному стаціонарі, недержавну та іншу соціальну підтримку. Інші типи втручань, розглянуті в даній настанові, включають: програми фізичної активності, самодопомогу, комп'ютеризовану когнітивно-поведінкову терапію (ККПТ) і скринінг.

2.4.7 Етапність допомоги

На рисунку 1 представлена модель поетапної допомоги, націленої на різні потреби, які виникають у людей з депресією, в залежності від особливостей їх депресії та їх особистих і соціальних обставин і відповідей. Поетапна допомога забезпечує рамки, в яких організовується надання послуг з підтримки пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд і медичних працівників у ідентифікації і доступі до найбільш ефективних заходів.

З тих людей, у яких на первинному рівні охорони здоров'я виявляють депресію, деякі вважають за краще уникати медичного втручання, а інші вважають, що буде поліпшення в будь-якому випадку без нього. Таким чином, при депресії легкого ступеня тяжкості багато лікарів загальної практики вважають за краще такий підхід як "активний моніторинг", який може супроводжуватися загальними рекомендаціями з таких питань, як відновлення природних ритмів сну тощо. Проте, інші люди приймають або навіть вимагають медичного, психологічного або соціального втручання, і цим пацієнтам пропонується більш складні втручання. Різні втручання є ефективними і надаються низкою медичних працівників первинної ланки охорони здоров'я.

Лікування депресії в первинній ланці охорони здоров'я, проте, часто не дотягує до оптимальних рекомендацій настанови (Donoghue & Tylee, 1996) і, відповідно, результати нижчі можливих (Rost *et al.*, 1995). Як ми спостерігали, тільки один з п'яти пацієнтів на цьому рівні потребує направлення до психіатра, основними показаннями для цього є відсутність відповіді депресії на лікування, яке надавалося на первинному рівні медичної допомоги, неповна відповідь або часті рецидиви депресії. Ті пацієнти, у яких є активні суїцидальні думки або чия депресія має психотичні ознаки, потребують направлення до спеціалістів. Нарешті, є деякі пацієнти, які потребують госпіталізації до психіатричних відділень, де вони можуть отримати 24-годинний догляд та різні спеціальні втручання.

Рис. 1: Модель етапності допомоги

Фокус втручання	**Характер втручання**
Етап 4: Тяжка і складна депресія[1] ризик для життя, сильна зневага до себе.	Медикаментозне лікування, високо інтенсивні психологічні втручання, ECT, кризові служби, комбіноване лікування, мультидисциплінарна і стаціонарна допомога.
Етап 3: Стійкі підпорогові депресивні симптоми або неадекватна відповідь на початкові втручання при депресії від легкої (м'якої) до помірної тяжкості; помірної тяжкості депресія.	Медикаментозне лікування, високо інтенсивні психологічні втручання, комбіноване лікування, сумісне лікування[2] і направлення для подальшої оцінки і втручання.
Етап 2: Стійкі симптоми підпорогової депресій; депресія від легкої (м'яка депресія) до помірної тяжкості.	Низько інтенсивні психологічні втручання; психологічні втручання, медикаментозне лікування і направлення для подальшої оцінки і втручання.
Етап 1: Всі відомі і підозрювані прояви депресії.	Оцінка, підтримка, психологічні освітні заходи, активний моніторинг і направлення для подальшої оцінки і втручання.

[1] Складна депресія включає депресію, яка показує неадекватну відповідь на комплексне лікування, ускладнюється психотичними симптомами і/або асоціюється зі значними супутніми захворюваннями або психосоціальними факторами.

[2] Тільки для депресії, коли у пацієнта є хронічні проблеми фізичного здоров'я і пов'язане з ними погіршення функціонального стану (див. NICE, 2009c)

Коментар робочої групи

В Україні ЕСТ проводиться не у всіх психіатричних стаціонарних закладах та не на уніфіковано сертифікованих апаратах. Окремі спеціалізовані кризові служби (за виключенням невідкладної швидкої допомоги) відсутні.

3. МЕТОДИ, ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ ЦІЄЇ НАСТАНОВИ[2]

3.1 ОГЛЯД

Оновлення цієї настанови засновується на методах, описаних NICE (The Guidelines Manual, NICE, 2007c). Команда професіоналів охорони здоров'я, представників громади і технічних експертів, відома як Група з розробки настанови (ГРН), за підтримки співробітників NCCMH, здійснила оновлення заснованої на доказах настанови з пацієнтом в центрі уваги. Є шість основних кроків у процесі оновлення настанови:

визначення рамок, які встановлюють параметри оновлення та визначають фокус і напрямок роботи з розробки;

оновлення клінічних питань, розроблених для попередньої настанови;

розробка критеріїв для оновлення пошуку проведення пошуку літератури;

розробка підтверджених протоколів для систематичного огляду і застосування до доказів, отриманих за допомогою пошуку;

синтез і (мета-) аналіз даних, отриманих на основі клінічних питань і представити резюме доказів (як клінічних, так і економічних);

визначення, чи є достатньо нових доказів, щоб змінити існуючі рекомендації та розробка нових рекомендацій у разі потреби.

Оновлення представляє рекомендації з належної практики, засновані на найкращих наявних доказах клінічної та економічної ефективності. Крім того, для забезпечення користування послугами і уваги особи, яка здійснює догляд, проблеми людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд щодо здоров’я та соціальної допомоги були виділені і розглянуті в рекомендаціях, узгоджених усією ГРН.

3.2 ОБ’ЄМ

NICE запровадив NCCMH для розгляду останніх доказів з ведення депресії і оновлення існуючої настанови з депресії: Лікування і ведення депресії в закладах первинної та вторинної медичної допомоги (NICE, 2004a; NCCMH, 2004). Національний центр співпраці з психічного здоров’я (NCCMH) визначив об’єм оновлення настанови (див. Додаток 1). Оновлення також включало оновлення оцінки медичних технологій (OMT) NICE з використання ЕШТ (NICE, 2003), яка була включена в попередню настанову. Мета полягає в наступному:

забезпечити огляд того, щó настанова буде включати і виключати

визначити ключові аспекти допомоги, яка повинна бути включена

встановити межі роботи з розробки і забезпечити чіткі рамки з тим, щоб залишатися в межах пріоритетів, узгоджених NICE і Національним центром співробітництва (NCC)

інформувати про розробку оновлення клінічних питань і стратегії пошуку

інформувати професіоналів охорони здоров’я та громадськість про очікуваний зміст настанови

підтримувати розумні розміри настанови, щоб переконатися, що її розробка може бути здійснена в межах виділеного періоду.

Запланований об’єм був предметом консультацій із зареєстрованими зацікавленими сторонами впродовж більше 4-х тижнів. Під час консультацій, об’єм настанови був розміщена на веб-сайті NICE (www.nice.org.uk). Були бажаними коментарі від зацікавлених організацій та групи рецензентів (GRP). Більш докладну інформацію про GRP можна також знайти на веб-сайті NICE. NCCMH і NICE переглянули об’єм в світлі отриманих зауважень та переглянута настанова була підписана групою рецензентів (GRP).

3.3 ГРУПА З РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

ГРН складалася з: професіоналів в області психіатрії, психіатричної фармаціїї, клінічної психології, медсестер та лікарів загальної практики, науковців в галузі психіатрії та психології, людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд. ГРН формувалася у відповідності зі специфікаціями, викладеними в рамках настанови і відповідно до процедури, викладеної в посібнику з розробки настанов NICE (NICE, 2007c). Процес розробки настанови був підтриманий співробітниками NCCMH, які проводили пошуки клінічної та економічної літератури в охороні здоров'я, представляли докази ГРН, керували процесом і вносили свої внески в розробку настанови.

3.3.1 Наради Групи з розробки настанови

Було проведено 14 нарад з листопада 2007 року по січень 2009 року. Під час кожного одноденного засідання ГРН на пленарному засіданні розглядалися та оцінювалися клінічні питання і докази, на основі яких сформулювалися рекомендації. На кожному засіданні всі члени ГРН оголошують про потенційний конфлікт інтересів, і інтереси людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд, регулярно обговорювалися в рамках порядку денного.

3.3.2 Тематичні групи

ГРН розподілила своє робоче навантаження за клінічно значущими напрямками, щоб спростити процес розробки настанови, і члени ГРН утворили невеликі групи за темами, щоб здійснювати роботу над настановою в даній області клінічної практики. Були сформовані три тематичні групи, які охоплювали: (1) медикаментозні й фізичні втручання, (2) психологічні та психосоціальні втручання і (3) послуги. Ці групи були створені, щоб ефективно справлятися з великим обсягом доказів, які необхідно оцінити до подання їх ГРН в цілому. Кожна тематична група очолювалася членом ГРН з професійними знанням з теми (один з медичних професіоналів). Тематичні групи уточнювали клінічні питання і клінічні визначення лікувальних втручань, розглядали і готували докази з рецензентом, перш ніж представити їх ГРН в цілому і допомагали ГРН визначати подальший досвід з цієї теми. Керівники тематичних груп повідомляли про стан роботи групи у відповідності до порядку денного. Вони також ввели запровадили і проводили обговорення доказів з цієї теми і допомагали Голові ГРН в розробці розділу настанови у кожній тематичній групі. Група скликала користувачів послуг і представників від тих, хто здійснює догляд і члені NCCMH з проведення огляду, щоб написати главу з досвіду надання медичної допомоги (глава 4). Користувачі послуг і представники від тих, хто здійснює догляд, представили свої висновки на засіданні ГРН.

3.3.3 Пацієнти з депресією і особи, які здійснюють догляд

Особи, які мають пряме відношення до послуг, приділяли увагу користувачам послуг і ГРН на основі настанови. ГРН включала трьох осіб з депресією і одну особу, яка здійснювала догляд. Вони зробили свій внесок як повноправні члени ГРН до написання клінічних питань, допомагаючи забезпечення відображення своїх думок і переваг, виділяючи важливі питання і термінологію, доводячи до відома ГРН. При складанні настанови вони зробили свій внесок в написання вступу і глави 4 і визначили рекомендації від користувачів послуг з огляду на перспективу.

3.3.4 Спеціальні радники

Спеціальні радники, які мали певний досвід у одному або декількох аспектах лікування, які мали відношення до настанови або проводили експертизу методологічних аспектів синтезу доказів, допомагали ГРН з конкретних аспектів розробки настанови і, в разі необхідності, представляли їх ГРН. В Додатку З надається список тих, хто погодився виступити в якості радників.

3.3.5 Національні та міжнародні експерти

Національні та міжнародні експерти в області, що розглядається, були визначені в ході пошуку літератури і через досвід членів ГРН. З ними зв'язувалися у разу необхідності рекомендувати

неопубліковані дослідження або ті, які повинні бути скоро опубліковані, щоб переконатися, що сучасні докази включені у розробку настанови. Вони інформували групу про завершення випробування перед публікацією, систематичні огляди в процесі публікації, дослідження, що стосуються ефективності витрат на лікування, і дані випробувань, якщо ГРН повинна була мати повний доступ до повного звіту випробування.

3.4 КЛІНІЧНІ ПИТАННЯ

Клінічні питання використовувалися для того, щоб допомагати у виявленні і запиті баз даних, які стосуються теми настанови. Відбір клінічних питань обговорювався на перших засіданнях ГРН і вносилися необхідні зміни. У разі необхідності, питання уточнювалися, якщо проводився пошук доказів і, в разі необхідності, були включені підпитання. Питання, представлені зацікавленими особами, також обговорювалися ГРН і включалися в разі потреби. З метою систематичного огляду клінічних даних, питання розподілялися на первинні або вторинні. Огляд зосереджувався на забезпеченні того, щоб докази відповідали на основне питання. Остаточний список клінічних питань можна знайти в Додатку 7.

З питань втручання за основу використано PICO (пацієнт, втручання, порівняння і результат). Цей структурований підхід ділить кожне питання на чотири компоненти: пацієнти (досліджувана популяція), втручання (які проводяться), порівняння (інший варіанту лікування) та результати (виміри того, наскільки ефективними були втручання) (див. Таблицю 2).

У деяких ситуаціях, прогноз особливого стану має принципове значення, в порівнянні з його загальним значенням. Області, де він особливо ймовірний, пов’язані з оцінкою ризиків, наприклад, в умовах раннього втручання. Крім того, питання, пов'язані з наданням послуг, іноді визначаються Департаментом охорони здоров'я/ Асамблеєю уряду Уельсу. У цих випадках були розроблені ясні і короткі клінічні питання.

Таблиця 2: Особливості добре сформульованих питань з ефективності втручання PICO

Пацієнти/популяція	Які пацієнти або популяція нас цікавить? Як їх можна найкраще описати? Чи вони є підгрупою, яку слід розглянути?
Втручання	Яке втручання, лікування або підхід повинні бути використані?
Порівняння	Які є основні альтернативи для порівняння втручання?
Результат	Що дійсно важливо для пацієнта? Які результати повинні розглядатися як: проміжні або короткострокові; смертність; захворюваність і ускладнення лікування; показники рецидивів; пізня захворюваність і повторна госпіталізація; повернення до роботи, фізичне і соціальне функціонування і інші виміри, наприклад якість життя; загальний стан здоров’я; витрати?

Таблиця 3: Найкращий дизайн досліджень для відповіді на кожен тип питань

Тип питання	**Найкращий дизайн первинного дослідження**
Ефективність або інший вплив втручання	РКВ; інші дослідження, які можуть розглядатися при відсутності РКВ: внутрішньо/зовні контрольовані до і після випробування, серії з перервами у часі
Точність інформації (наприклад, фактор ризику, тест, правило прогнозу	Порівняння інформації відповідно до золотого стандарту в рандомізованому випробування або на початку когортного дослідження
Показники (захворювання, досвіду пацієнта, рідкісні побічні ефекти)	Когортні, реєстри, поперечні дослідження
Витрати	Натуралістичне проспективне дослідження витрат

Щоб полегшити огляд літератури, було зроблено примітку щодо типу найкращого дизайну дослідження з відповіді на кожне питання. Існують чотири основних типи відповідності клінічних питань настанові NICE. Вони представлені в Таблиці 3. Для кожного типу питання найкращий первинний дизайн дослідження різний, де ”найкращий“ інтерпретується як такий, що ”найменш імовірно дає оманливу відповідь на запитання“.

Проте, у всіх випадках добре проведеного систематичного огляду відповідний типу дослідження, ймовірно, дає кращу відповідь, ніж одне дослідження.

Вибір найкращого типу дизайну для відповіді на конкретні клінічні питання, не означає, що дослідження різного дизайну, які досліджують однакове питання, відкидаються.

3.5 СИСТЕМАТИЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Метою клінічного огляду літератури було систематично виявити й узагальнити відповідні докази з літератури (оновлення існуючої доказової бази в разі необхідності), щоб відповісти на конкретні клінічні питання, розроблені ГРН. Таким чином, рекомендації клінічної практики засновуються на доказах, де це можливо, а якщо доказів немає, використовуються неформальні методи консенсусу (див. розділ 3.5.11) і визначається необхідність проведення подальших досліджень.

3.5.1 Методологія

Був застосований поетапний ієрархічний підхід до пошуку і подання доказів ГРН. NCCMH розробив цей процес на основі методів, викладених у *Посібнику з розробки настанов* (NICE, 2007c) і після розгляду рекомендацій з низки інших джерел. Вони включали:

Клінічну політику і практичну програму, департаменту охорони здоров'я Нового Південного Уельсу (Австралія)

Клінічні докази онлайн

Кокранівське співробітництво

Групу новозеландських настанов

Центр оглядів і поширення NHS

Оксфордський центр доказової медицини

Оксфордську програму розвитку систематичних оглядів

Шотландську міжуніверситетську мережу клінічних настанов (SIGN)

Агентство США з досліджень і якості в охороні здоров'я.

3.5.2 Процес огляду

У ході визначення сфери був проведений більш широкий пошук систематичних оглядів і настанов, опублікованих з часу публікації попередньої настанови з депресії. Вони використовувалися для інформування кожної тематичної групи про огляди протоколів. Огляд протоколів включав відповідні клінічні питання, стратегію пошуку, критерії оцінки прийнятності досліджень і різні додаткові оцінки.

Початковий підхід залежав від типу клінічного питання і потенційної наявності доказів. На підставі попередньої настанови і знання літератури ГРН, було прийнято рішення про те, які питання з найкращої практики на думку експертів були найкраще вивчені, які питанням мають хорошу доказову базу і які питання, швидше за все, мають мало або непрямі відповідні докази. Рекомендації, засновані на хорошій практиці були зроблені неформальним консенсусом ГРН. З питань з хорошою доказовою базою процес огляду залежав від типу ключового питання (див. нижче). З питань, які навряд чи мали хорошу доказову базу, членом ГРН.спочатку був проведений короткий описовий огляд.

Пошуки доказів, були оновлені за 6-8 тижнів до проведення консультації з настанови. Після цього дослідження включалися тільки тоді, коли вони були оцінені ГРН, щоб було винятком (наприклад, докази, ймовірно, можуть змінити рекомендацію).

3.5.3 Процес пошуку з питань, що стосуються втручання

З питань втручання вихідна доказова база (або оновлена доказова база) була сформована з добре проведених РКВ, які вивчали принаймні одне з клінічних питань. Хоча є низка труднощів з

використання РКВ в оцінці втручань в області психічного здоров'я, РКВ залишаються найбільш важливим методом для встановлення ефективності лікування. З інших клінічних питань пошуки проводилися щодо відповідного дизайну дослідження (див. вище).

Пошук проводився з використанням декількох баз даних і інших джерел. Щодо РКВ пошук включав терміни, які стосувалися клінічного стану (тобто депресії) і дизайну дослідження. Було отримано найбільшу кількість відповідних документів, які в іншому випадку могли бути пропущеними при більш конкретному пошуку, сформульованому додатковими елементами питань, в тому числі втручань та результатів. ГРН не обмежувала пошук конкретним терапевтичним методом. Стандартні бібліографічні бази даних, пов'язані з психічним здоров'ям (тобто CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE і PsycINFO) були використані для первинного пошуку всіх досліджень, які потенційно могли мати відношення до оновлення настанови. Де доказова база була великою, останні високоякісні англомовні систематичні огляди були використані як джерело РКВ (див. Додаток 10 з критеріїв якості, які використовувалися для оцінки систематичних оглядів). Проте, в деяких випадках були використані існуючі бази даних. Якщо вони використовувалися, то перевірялися на точність перед використанням. Нові РКВ, які відповідали критеріям включення, встановленим ГРН, включалися в існуючі огляди та проводилися нові аналізи.

Після первинного пошуку результати сканувалися, щоб виключити невідповідні роботи, команда з огляду використовувала базу даних, спеціально створену ”інформацію досліджень“, щоб адекватно управляти як включеними, так і виключеними дослідженнями (критерії відповідності були розроблені після консультацій з ГРН). Подвійна перевірка всіх виключених досліджень рутинно не проводилася, але вибір резюме перевірявся для забезпечення надійності просіювання. З питань без якісних доказів (після первинного пошуку), рішення приймалося ГРН щодо того, щоб (а) повторити пошук з використанням баз даних з певної теми (наприклад, AMED, ERIC, OpenSIGLE or Sociological Abstracts), (б) провести новий пошук з нижчим рівнем доказів або (в) прийняти процес консенсусу (див. розділ 3.5.11).

Крім того, пошуки були проведені зі списків літератури всіх відповідних систематичних оглядів та включених досліджень. На основі посилань, визначених на перших етапах і за рекомендацією членів ГДГ, відомим фахівцям в цій області були направлені листи з запитом відповідних досліджень, які були в процесі публікації (див. Додаток 6) 3. Крім того, зміст відповідних журналів періодично перевіряли на наявність відповідних досліджень.

3.5.4 Пошукові фільтри

Пошукові фільтри, розроблені командою пошуку, складалися з комбінації заголовків і вільних фраз тексту. Спеціальні фільтри були розроблені для тем настанов і, в разі необхідності, для кожного клінічного питання. Крім того, команда з оглядів використовувала фільтри, розроблені для систематичних оглядів, РКВ та інших відповідних дизайнів досліджень (Додаток 8).

3.5.5 Відбір досліджень

Всі включені після першого сканування цитат дослідження первинного рівня були отримані в повному обсязі і повторно оцінені на відповідність (на основі відповідного протоколу огляду) під час їх введення в базу даних дослідження. Прийнятні систематичні огляди та дослідження первинного рівня були критично оцінені щодо методологічної якості (див. додаток 10 щодо якості контрольних списків та Додаток 17 щодо характеристики кожного дослідження, включаючи оцінку якості). Прийнятність кожного дослідження підтверджувалася на основі консенсусу в ході зустрічей тематичної групи.

З деяких клінічних питань потрібно було розставити пріоритети доказів щодо контексту Великобританії. Щоб зробити цей процес детальним, при оцінці доказів тематична група взяли до уваги наступні фактори:

фактори учасника (наприклад, стать, вік і етнічна приналежність)

фактори провайдера (наприклад, модель лояльності, умови, за яких втручання проводилося і наявність досвідченого персоналу для проведення процедури)

культурні фактори (наприклад, відмінності у стандартах обслуговування і відмінності в системі соціального забезпечення).

Відповідальністю кожної тематичної групи було вирішити, які фактори пріоритетності відповідали кожному клінічному питанню в світлі контексту Великобританії, а потім вирішити, як вони повинні змінити свої рекомендації.

3.5.6 Неопубліковані докази

ГРН використовувала низку критеріїв при прийнятті рішення про те, чи слід приймати неопубліковані дані. По-перше, докази повинні були супроводжуватися звітом про випробування, який містить деталі, щоб правильно оцінити якість досліджень, а по-друге, якщо докази були представлені безпосередньо ГРН, це повинно бути зроблено з розумінням того, що деталі будуть опубліковані в повній настанові. Проте ГРН визнала, що неопубліковані докази, представлені дослідниками в подальшому можуть бути простежені цими дослідниками, якщо включення таких даних може поставити під загрозу публікацію їх досліджень.

3.5.7 Витяг даних

Дані результатів були отримані з усіх підходящих досліджень, які відповідають мінімальним критеріям якості, використовуючи Review Manager 4.2.10 (Cochrane Collaboration, 2003) або Review Manager 5 (Cochrane Collaboration, 2008).

З огляду кожної області ГРН визначила відмінності між результатами, які вона вважала критичними і результатами, які були важливими, але не були критичними для цілей оновлення настанови. Тільки критичні результати були спочатку взяті для аналізу даних (більш докладно про критичні результати можна знайти в главах з доказів).

У більшості випадків щодо даного результату (безперервного і дихотомічного), де більше 50% рандомізованих в будь-яку групу були втрачені для подальшого спостереження, дані були виключені з аналізу (за винятком результату ”дострокове припинення дослідження“, коли знаменник був числом рандомізованих). Де це можливо, дихотомічні показники ефективності були розраховані на основі наміру лікування (тобто, ”колись-рандомізовані-завжди-аналізовані).

Там, де були належні докази, що ті учасники, які припинили участь у дослідженні, ймовірно, матимуть несприятливий результат, ранні виключення були включені в чисельник і знаменник. Побічні ефекти були введені в Review Manager як такі, про які повідомили автори дослідження, оскільки, як правило, не представляється можливим визначити, чи раннє виключення вплинуло на несприятливий результат. Якщо дані були обмеженими для конкретного огляду, 50% правило не застосовувалося. У цих умовах, рівень доказів був знижений через ризик відхилення.

При необхідності стандартні відхилення були розраховані зі стандартних помилок (СП), довірчого інтервалу (ДІ) або *p*-значень за стандартними формулами (див. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0.1; Higgins & Green, 2008). Дані були узагальнені з використанням універсального методу зворотної дисперсії, використовуючи Review Manager.

Консультації з іншим рецензентом або членами ГРН використовувалися для подолання труднощі з кодування. Результати досліджень, включені в існуючі систематичні огляди, були отримані незалежно одним рецензентом і звірені з існуючими даними. При можливості дані, отримані одним рецензентом, перевірялися іншим рецензентом. Розбіжності вирішувалися під час обговорення. Якщо консенсус не може бути досягнутий, третій рецензент або член ГРН вирішує розбіжності. Замаскована оцінка (тобто, сліпа для журналу, з якого надійшла стаття, авторів, організацій та величини ефекту) не застосовувалася, оскільки неясно, чи це знижує відхилення (Jadad та ін, 1996; Berlin, 1997).

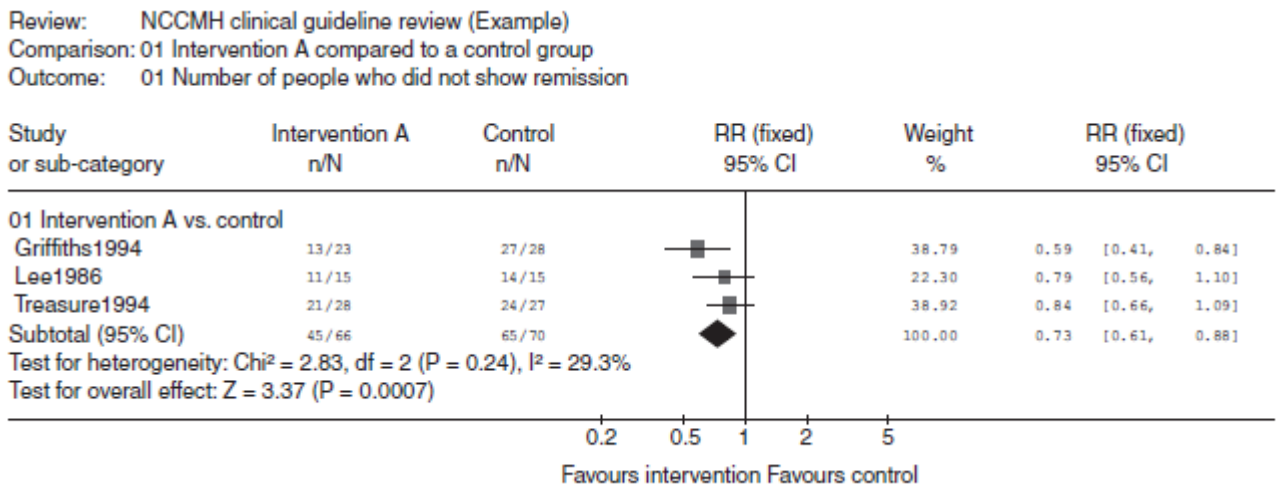
3.5.8 Синтезування доказів

При можливості для синтезу доказів використовувався мета-аналіз з використанням Review Manager. При необхідності, щоб відповісти на клінічні питання, які не розглядаються в оригінальних дослідженнях і оглядах, проводили повторний аналіз або субаналіз даних. Дослідження позначили ”дослідження ID“, щоб було їх легше визначити в тексті, таблицях та додатках цієї настанови. Дослідження ID складалися з прізвища першого автора з зазначенням року видання. Дослідження, які були включені в попередню настанову (NCCMH, 2004) мали дослідження ID в назві випадку (наприклад, Smith1999); дослідження, які були знайдені і включені

в дану оновлену настанову позначаються тільки заголовними літерами (наприклад, JONES2005). Посилання до включених і виключених досліджень можна знайти в Додатку 17.

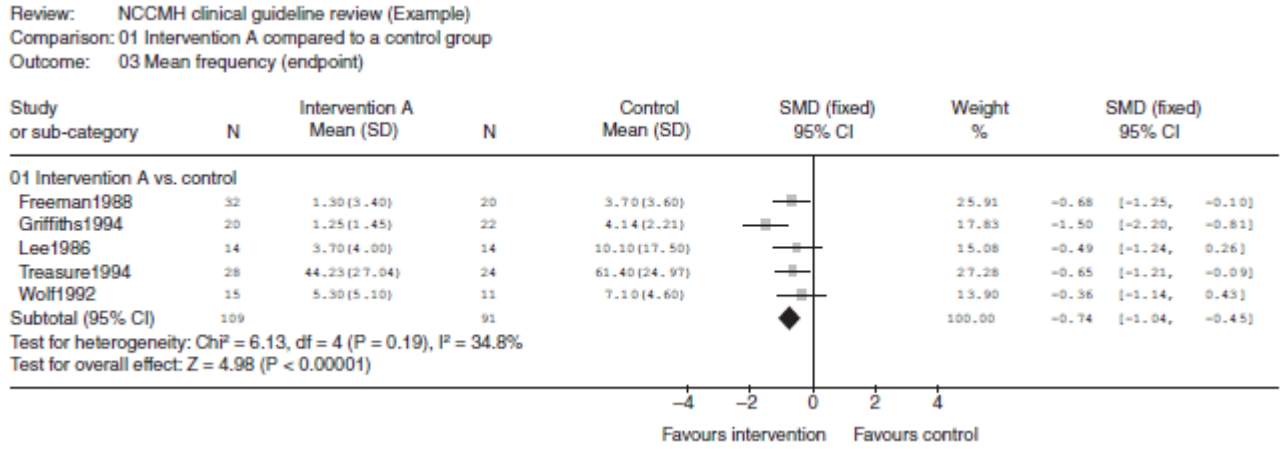
Дихотомічні результати аналізувалися як відносні ризики (ВР) з відповідними 95% ДІ (для прикладу див. прис. 2). "Відносний ризик (також називається" коефіцієнт ризику") представляє собою співвідношення показника події лікування й показника події контролю. ВР 1 вказує, що немає ніякої різниці між групами лікування і контролю. На рис. 2 загальний ВР 0,73 вказує, що частота подій (тобто, без ремісії), які асоціювалися з втручанням А, складала близько трьох чвертей від контрольних втручань або, іншими словами, зниження ВР складає 27%.

Рис 2: Приклад графіка ”форест-плот“, що представляє дихотомічні дані



ДІ показує з 95% впевненістю діапазон, в якому істинний ефект лікування повинен лежати і можуть бути використаний для визначення статистичної значущості. Якщо ДІ не перетинає ”лінію *немає ефекту*“, то ефект є статистично значущим.

Рис 3: Приклад графіка ”форест-плот“, що представляє постійні дані



Безперервні результати були проаналізовані як зважена різниця середніх (WMD) або як стандартизована різниця середніх (SMD), коли в різних дослідженнях для оцінки одного й того ж базового ефекту були використані різні виміри (наприклад, див. рис. 3). При наявності даних про намір лікування з використанням такого методу як “останнє попередньо проведене спостереження“, були переважніше, ніж дані від тих, хто завершив.

Для перевірки відповідності між дослідженнями були використані ” I^2 тест на гетерогенність і візуальний огляд графіка ”форест-плот“. Статистика I^2 описує пропорцію загальних варіацій в оцінках досліджень, які пов'язані з неоднорідністю (Higgins & Thompson, 2002). Статистика I^2 інтерпретувалася наступним чином:

> 50%: помітна неоднорідність (була зроблена спроба пояснити варіацій шляхом проведення субаналізу з метою визначення потенційних модераторів. Крім того, дослідження з величиною ефекту більше, ніж на два стандартних відхилення від середнього значення решти досліджень, були виключені з використанням аналізу чутливості. Якщо дослідження з гетерогенними результатами виявилися порівнюваними щодо дослідження та характеристик учасників, модель

випадкових ефектів була використана для підбиття підсумків [DerSimonian & Laird, 1986]. У аналізі випадкових ефектів неоднорідність пояснюється як шириною ДІ, так і оцінкою ефекту лікування. Зі зменшенням неоднорідності підхід випадкових ефектів асимптотично переходить до моделі фіксованих ефектів).

від 30 до 50%: помірна неоднорідність (як chi^2 тест на гетерогенність і візуальний огляд графіка ”форест-плот“, були використані для вибору між фіксованою і моделлю випадкових ефектів).

<30%: слабка неоднорідність (модель фіксованого ефекту була використана для синтезу результатів).

3.5.9 Представлення даних ГРН

Таблиці характеристик досліджень і, при необхідності, графіки ”форест-плот“, зроблені менеджером огляду, були представлені ГРН для підготовки таблиці профілю доказів GRADE для кожного огляду з метою розробки рекомендацій.

Таблиці профілю доказів

Профіль доказів GRADE був використаний для узагальнення, за винятком діагностичних досліджень (методи цих досліджень в даний час недостатньо розроблені) якості доказів і результатів синтезу доказів (див. таблицю 4 для прикладу профілю доказів). Якість кожного результату може бути знижена залежно від наступних факторів:

- дизайну дослідження (рандомізоване випробування, обсерваційне дослідження, або будь-які інші докази)
- обмеження (на основі якості окремих досліджень; див. Додаток 10 щодо якості контрольних списків)
- невідповідності (див. розділ 3.5.8 про вимірювання відповідності)
- опосередкованості (тобто, наскільки тісно виміри результатів, втручання і учасники відповідають тим, що представляють інтерес)
- неточності (на основі ДІ щодо величини ефекту).

Щодо обсерваційних досліджень, якість може бути збільшена, якщо є великий ефект, якщо можливе сплутування змінює ефект або, якщо є докази градієнта доза-відповідь (подробиці будуть представлені в іншому стовпці розгляду). Кожен профіль доказів також включає коротку інформацію про результати: кількість пацієнтів, включених у кожну групу, оцінку величини ефекту і загальної якості доказів для кожного результату.

Якість доказів засновується на оцінці якості компонентів (дизайн дослідження, обмеження щодо якості дослідження, відповідності, направленості та будь-яких інших міркувань) і оцінюються з використанням наступних визначень:

Висока = дуже малоймовірно, що подальші дослідження можуть змінити нашу впевненість у оцінці ефекту

Помірна = подальші дослідження можуть важливо вплинути на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку

Низька = подальші дослідження можуть значно вплинути на нашу впевненість у оцінці ефекту і обов’язково змінять оцінку

Дуже низька = будь-яка оцінка ефекту дуже невпевнена.

Щодо подальшої інформації про процес і обґрунтування створення таблиці профілів доказів див. GRADE (2004)

3.5.10 Формування клінічних резюме і рекомендацій

Після завершення створення таблиць профілів GRADE з певних клінічних питань створюються зведені таблиці, які включають важливу інформацію з профілів GRADE (ці таблиці представлені в главах доказів).

Систематичний рецензент разом з керівником тематичної групи представляють резюме клінічних доказів. Після доопрацювання профілів GRADE і клінічних резюме та узгодження з ГРН і врахування доказів з депресії в загальній популяції відповідні рекомендації були розроблені з урахуванням переваг і недоліків лікування, а також інших важливих факторів. До них відносяться економічні питання, роль ГРН і суспільства і обізнаність ГРН в практичних питаннях (Eccles *et al.*, 1998).

Таблиця 4: Приклад профілів доказів GRADE

Оцінка якості							**Резюме даних**				
							К-ть пацієнтів		**Ефект**		
К-ть досліджень	**Дизайн**	**Обмеження**	**Невідповід-ність**	**Опосеред-кованість**	**Неточ-ність**	**Інші міркування**	**Втручання**	**Контроль**	**Відносний 95% ДІ)**	**Абсолют-ний**	**Якість**
Результат 1											
6	Рандомізоване випробування	Жодних серйозних обмежень	Жодної серйозної невідповідності	Жодної серйозної опосеред-кованості	Серйозна[1]	Жодних	8/191	7/150	ВР 0,94 (0,39)	0 менше на 100 (від 3 менше до 6 більше)	⊕⊕⊕О Помірна
Результат 2											
6	Рандомізоване випробування	Жодних серйозних обмежень	Жодної серйозної невідповідності	Жодної серйозної опосеред-кованості	Серйозна[2]	Жодних	55/236	63/196	ВР 0,44 (0,21-0,94)[3]	На 18 менше на 100 (з 2 до 25 менше)	⊕⊕⊕О Помірна
Результат 3											
3	Рандомізоване випробування	Жодних серйозних обмежень	Жодної серйозної невідповідності	Жодної серйозної опосеред-кованості	Серйозна[2]	Жодних	83	81	-	MD –1,51 (–3,81- 0,8	⊕⊕⊕О Помірна
Результат 4											
3	Рандомізоване випробування	Жодних серйозних обмежень	Жодної серйозної невідповідності	Жодної серйозної опосеред-кованості	Серйозна[4]	Жодних	88	93	-	SMD–0,26 (–0,56-0,03	⊕⊕⊕О Помірна
Результат 5											
4	Рандомізоване випробування	Жодних серйозних обмежень	Жодної серйозної невідповідності	Жодної серйозної опосеред-кованості	Серйозна[4]	Жодних	109	114	-	SMD–0,13 (–0,6-0,34)	⊕⊕⊕О Помірна

3.5.11 Метод, використовуваний для відповіді на клінічне питання у відсутності високоякісних досліджень належного дизайну

У відсутності високоякісних досліджень належного дизайну або там, де ГРН вважала (на основі попередніх пошуків або їх знання літератури), що навряд чи будуть такі докази, приймався неформальний або формальний процес консенсусу. Цей процес орієнтувався на ті питання, які ГРН вважала пріоритетними.

Неформальний консенсус

Відправною точкою процесу неформального консенсусу було те, що член тематичної групи за допомогою члена, який проводив систематичний огляд, описового огляду, який визначав найбільш опрацьоване клінічне питання. Там, де це було неможливо, розпочинали короткий огляд сучасної літератури.

Цей існуючий описовий огляд або новий огляд використовувався в якості основи для початку ітераційного процесу для визначення доказів більш низьких рівнів, які стосуються клінічного питання та написання положень настанови. Цей процес передбачає низку кроків:

- Опис того, що відомо про проблеми, які стосуються клінічного питання, був представлений одним з членів тематичної групи.
- Докази з існуючого огляду або новий огляд потім був представлений ГРН у формі розповіді і був проведений пошук подальших коментарів щодо доказів і їх можливе відношення до клінічного питання.
- На основі зворотного зв'язку від ГРН був зроблений запит додаткової інформації, яку додано до зібраної інформації. Вона, можливо, включала дослідження, які безпосередньо не стосувалися клінічного питання, але вважалося, що містили відповідні дані.
- Якщо в ході підготовки доповіді, було визначено значну кількість досліджень первинного рівня (відповідного дизайну, які відповідають на питання), проводився повний систематичний огляд.
- В цей час були розроблені теми можливих подальших оглядів доказів і низка положень, які безпосередньо розглядають клінічне питання.
- Після цього в деяких випадках і на розсуд ГРН призначеним експертам поза ГРН направляється доповідь для експертної оцінки і коментарів. Інформація з цього процесу, потім знову потрапляє до ГРН для подальшого обговорення положень.
- Потім розробляються рекомендації, які можуть бути також передані для подальшого зовнішнього рецензування.
- Після цього заключного етапу коментарі, заяви і рекомендації знову розглядаються та узгоджуються ГРН.

3.6 ЕКОНОМІЧНІ МЕТОДИ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Метою економічного огляду в охороні здоров'я було зробити свій внесок у розробку настанови шляхом надання доказів з ефективності витрат на втручання у людей з депресією. Це було досягнуто шляхом:

- систематичного огляду літератури існуючих економічних даних
- економічного моделювання, де економічні докази відсутні або вважалися недостатніми для обгрунтування рішень; визначення пріоритетних областей для подальшого економічного аналізу на основі очікуваних наслідків ресурсів від відповідних рекомендацій, а також якості і доступності відповідних клінічних даних.

Систематичний пошук економічної літератури був проведений за всіма напрямками, які були оновлені з часу попередньої настанови. Крім того, систематичний пошук літератури з пов'язаною зі здоров'ям якістю життя людей з депресією для виявлення досліджень, які повідомляють про аналіз корисності витрат.

На додаток до систематичного огляду економічної літератури, ГРН у співпраці з економістом в охороні здоров'я були визначені наступні економічні питання в якості ключових пріоритетів для подальшого економічного аналізу (вартості втручання або повного економічного моделювання) при оновленні настанови:

- аналіз витрат на психологічні втручання низької інтенсивності

- корисність витрат на фармакологічні втручання

- корисність витрат на фармакотерапію в порівнянні з комбінованою психологічною і фармакологічною терапією.

Ці теми були відібрані після розгляду можливих наслідків відповідних рекомендацій на ресурси.

В решті цього розділу описуються методи, прийняті в систематичному огляді літератури з економічних досліджень, проведених для оновлення даної настанови. Методи, які використовуються у *de novo* економічному моделюванні, проведеному для оновлення цієї настанови, описані у відповідних розділах настанови.

3.6.1 Стратегія пошуку

Для систематичного аналізу економічних доказів пошук даних з психічного здоров'я проводився в стандартних бібліографічних базах даних (EMBASE, MEDLINE, CINAHL і PsycINFO). Для цих баз даних використовували фільтр пошуку, запозичений у Центра оглядів і поширення університету Йорка в поєднанні з загальною стратегією пошуку з депресії. Додаткові пошуки проводилися в спеціальних базах даних з економіки в охороні здоров'я (NHS Economic Evaluation Database [EED], Office of Health Economics Health Economic Evaluations Database [OHE HEED]), а також в базі HTA. Для баз даних OMT і NHS EED була використана загальна стратегії з депресії. Пошук в OHE HEED проводився з використанням коротшої, специфічної для бази стратегії. Початкові пошуки проводилися в листопаді 2007 року. Пошуки регулярно оновлюватися з останнім пошуком, проведеним у грудні 2008 року. Докладна інформація про стратегії пошуку економічних досліджень з втручань у людей з депресією наведена в Додатку 12.

Паралельно з пошуками в електронних базах даних списки літератури досліджень і відповідних відгуків шукали вручну. Дослідження, які включені в огляд клінічних доказів, були також розглянуті на питання економічних доказів.

Систематичний пошук літератури виявив близько 35.000 посилань (етап 1). Публікації, які явно були не відповідними, були виключені (етап 2). Тези всіх потенційно значущих публікацій були потім оцінені за критеріями відбору економістом в охороні здоров'я (етап 3). Повні тексти досліджень, які потенційно відповідають критеріям відбору (в тому числі тих, відповідність яких була не зрозумілою з тез) були отримані (етап 4). Дослідження, які не відповідали критеріям включення – це були дублікати, були вторинними публікаціями попереднього дослідження або були оновлені в останніх публікаціях, згодом були виключені (етап 5). Нарешті, всі документи, що мають право на включення, оцінювалися на відповідність і критично оцінювалися (етап 6). Оцінка якості грунтувалася на контрольних списках, які використовуються *British Medical Journal*, щоб допомогти рецензентам в оцінці повного і часткового економічного аналізу (Drummond & Jefferson, 1996) (див. Додаток 13).

3.6.2 Критерії відбору

Застосовувалися наступні критерії включення, щоб вибрати дослідження, визначені пошуками економічних питань для подальшого аналізу:

- Розглядалися тільки статті, опубліковані на англійській мові.

- Включалися тільки дослідження, опубліковані починаючи з 1998 року. Таке обмеження дати було введено для того, щоб отримати дані, які відповідають сучасній медичній практиці і витрат.

- Були відібрані економічні оцінки, проведені тільки у Великобританії, таким чином, щоб відображати використання ресурсів охорони здоров'я і питомих витрат, безпосередньо пов'язаних з контекстом Великобританії. Цей критерій відповідав критеріям відбору з попередньої настанови. Проте, цей критерій не застосовувався до досліджень, які повідомляли про вартість корисності, яка потенційно може бути використана в аналізі економічної корисності.

- Критерії вибору, засновані на типах клінічних станів і пацієнтах, були ідентичними критеріям в клінічному огляді літератури.

- Дослідження включалися при наявності досить докладної інформації про методи, а результати досліджень були доступні для оцінки методологічної якості і за умови, що дані дослідження і результати легко отримати. Стендові презентації та тези були виключені з огляду.

- Повна економічна оцінка, яка порівнювала два або більше відповідних варіантів і розглядала як витрати, так і наслідки (тобто, економічний аналіз наслідків, аналіз економічної ефективності, аналіз корисності витрат або аналіз витрат і користі) були включені в огляд.

- Дослідження були включені, якщо вони використовувалися клінічні дані ефективності з РКВ, проспективних когортних досліджень або систематичних оглядів і мета-аналізів клінічних досліджень. Дослідження виключалися, якщо вони були віддзеркаленням іншого ретроспективного дизайну або, якщо вони використовували дані ефективності, які засновувалися, головним чином, на припущеннях.

3.6.3 Витяг даних

Дані отримувалися економістом в охороні здоров'я за допомогою стандартної форми отримання економічних даних (див. Додаток 14).

3.6.4 Презентація економічних даних

Економічні дані, визначені економістом в охороні здоров'я, узагальнюються у відповідних розділах настанови, після цього представляються клінічні докази. В Додатку 15 представлені посилання на включені дослідження на етапі 5 огляду, а також таблиці доказів з характеристиками та результатами економічних досліджень, включених в огляд. Методи і результати економічного моделювання представлені в економічних розділах відповідних глав доказів.

3.7 МЕТОДИ ОГЛЯДУ ДОСВІДУ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

3.7.1 Вступ

У розділі, присвяченому досвіду надання медичної допомоги (глава 4), представлені три типи доказів: особисті повідомлення, які були зібрані користувачем послуг і представниками ГРН з тих, хто здійснює догляд, інтерв'ю з веб-сайту Healthtalkonline (www.healthtalkonline.org), а також огляд якісної літератури.

3.7.2 Особисті повідомлення

З авторами особистих повідомлень зв'язувалися, в першу чергу, через послуги для користувачів і представників ГРН від тих, хто здійснює догляд, а також через різні установи, що мають доступ до людей з депресією. При підході до цих осіб, ГРН спробувала зібрати індивідуальний досвід, який відображав би те, що ГРН вважала важливим аспектам надання медичної допомоги та лікування людей з депресією. Всім людям, яких просили написати повідомлення, було запропоновано розглянути низку питань (див. Главу 4), підготовлених користувачем послуг і тематичною групою[4], яка відповідала за цей аспект роботи над настановою. Кожна особа підписувала форму письмової згоди на те, що їхні повідомлення можуть бути відтворені в цій настанові. Всі особисті повідомлення були прочитані членами від користувачів послуг і тих, хто здійснює догляд, а також від групи огляду; при необхідності, з авторами повідомлень знову зв'язувалися, якщо їх повідомлення були неясними або двозначними або там, де вважалося, що подальша інформація була б корисною. Будь-які зміни, внесені для ясності, підтверджувалися авторами повідомлень. Повний текст повідомлень наводиться у цій настанові. Особисті повідомлення знову прочитував представник від користувачів послуг і членом тематичної групи від тих, хто здійснює догляд і командою з огляду, потім були визначені теми. Ці теми розроблялися і розглядалися тематичною групою, а потім включалися в загальне резюме з доказами з двох інших джерел, наведених нижче.

3.7.3 Інтерв'ю з сайту Healthtalkonline

Команда з огляду проаналізувала наявні дані використання інтерв'ю людей з депресією, наявних на healthtalkonline.org, та визначила теми, які виникли з цього. Кожна стенограма читалася і перечитувалася, і частини тексту збиралися під різними заголовками з використанням якісної програми (NVivo). Два незалежних оглядача кодували дані, і всі теми обговорювалися з метою створення списку головних тем. Докази представлялися у формі цих тем з певними

цитатами з цих інтерв'ю. Методи, які використовуються для синтезу якісних даних, відповідають принципам належної практики (Braun & Clarke, 2006).

3.7.4 Огляд якісної літератури

Систематичний пошук опублікованих оглядів відповідних якісних досліджень людей з депресією був проведений з використанням стандартних процедур NCCMH, як описано в інших розділах доказів. Шукали якісні дослідження, які використовували досвід людей з депресією і членів їх сімей або осіб, які здійснюють догляд за ними з перших рук. ГРН не уточнювала конкретного результату. Замість цього огляд стосувався описових даних, які висвітлювали досвід надання допомоги. Докази представлені у формі тем, які знову були сформульовані і розглянуті тематичною групою.

3.7.5 Від доказів до рекомендацій

Теми, що випливають з особистих повідомлень, якісного аналізу стенограм Healthtalkonline і огляду літератури, були розглянуті тематичною групою. Вони коротко викладені в розділі 4, і це резюме надає докази для рекомендацій, які представляються в цій главі.

3.8 ВНЕСКИ ВІД ЗАЦІКАВЛЕНИХ СТОРІН

Професіонали, люди з депресією і компанії зробили свої внески і прокоментували настанову на основних етапах її розробки. Зацікавлені сторони в даній настанові включають:

- людей з депресією / осіб, які здійснюють догляд від зацікавлених сторін; національних організацій людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд, які представляють людей, чиє лікування описано в цій настанові,
- зацікавлені сторони від професіоналів охорони здоров’я: національних організацій, професіоналів охорони здоров'я, які надають послуги людям з депресією
- зацікавлені сторони від комерційних організацій: компаній, які виробляють ліки для лікування депресії
- трасти первинного рівня медичної допомоги
- Міністерство охорони здоров'я і АсамблеяА уряду Уельсу. Зацікавлені сторони були залучені в розробку настанови з наступних пунктів:
- коментарі до початкового об'єму настанови та участь у нараді, яку проводив NICE
- представлення можливих клінічних питань і списків доказів ГРН
- коментарі проекту настанови (див. Додатки 4 та 5).

3.9 ЗАТВЕРДЖЕННЯ НАСТАНОВИ

Зареєстровані зацікавлені сторони мали можливість висловити свої зауваження щодо проекту настанови, який був розміщений на сайті NICE під час періоду консультацій. Після консультацій на всі коментарі від зацікавлених та інших сторін були дані відповіді і настанова оновлювалася в міру необхідності. Група огляду настанови також розглянула настанову і перевірила, чи коментарі зацікавлених сторін були враховані.

Після періоду консультацій ГРН завершена рекомендації і NCCMH представив остаточні документи. Потім вони були представлені NICE. Потім NICE офіційно затвердив настанову і представив настанову NHS в Англії та Уельсі.

4. ДОСВІД НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1 ВСТУП

У цій главі представлено огляд досвіду людей з депресією і членів їх сімей / осіб, які здійснюють догляд. У перших двох розділах представлено особисті повідомлення з перших уст людей з депресією і осіб, які здійснюють догляд, які представляють деякий досвід встановлення діагнозу, доступу до послуг, лікування та догляду за людиною з депресією. Слід зазначити, що ці повідомлення не є репрезентативними щодо досвіду людей з депресією і, отже, можуть мати лише ілюстративний характер. Далі йде якісний аналіз стенограм людей з депресією з сайту Healthtalkonline (www.healthtalkonline.org) і огляд якісної літератури з досвіду людей з депресією. Далі йде резюме тем, які випливають з особистих повідомлень, стенограм Healthtalkonline та огляду літератури, які служать основою для рекомендацій, які містяться в заключному розділі.

4.2 ОСОБИСТІ ПОВІДОМЛЕННЯ ЛЮДЕЙ З ДЕПРЕСІЄЮ

4.2.1 Вступ

З тими, хто надавав особисті письмові повідомлення, зв'язувалися через службу для користувачів послуг і представників від осіб, які здійснюють догляд в ГРН і через різні агентства, які мали доступ до людей з депресією. Людям, які могли написати особисті повідомлення, було запропоновано розглянути низку питань при написанні свого повідомлення. Вони включали такі:

- Коли вам було діагностовано депресію і який був ваш вік, на той час?
- Яке ваше ставлення до діагнозу? Чи відчуваєте ви стигматизуючий вплив вашого діагнозу на собі чи на вашому оточенні?
- На вашу думку, який життєвий досвід призвів до виникнення цього стану? Якщо вам відома ця подія, опишіть її, будь ласка, якщо ви відчуваєте, що взмозі це зробити.
- Коли ви звернутися за допомогою до NHS і з ким ви контактуєте? (Прохання описати цей перший контакт.) Що допомогло чи не допомогло вам отримати доступ до послуг? Якщо ви особисто не зверталися за допомогою, будь ласка, поясніть, як ви отримали доступ до послуг.
- Які можливі методи лікування обговорювалися з вами?
- Чи вам потрібна якась мовленнєва підтримка, в тому числі допомога з читанням або розмови по-англійськи? Якщо так, то чи це мало вплив на отримання розуміння діагнозу депресії або отримання лікування?
- Яке лікування ви отримували? Будь ласка, опишіть медикаментозне лікування та психотерапію.
- Чи було лікування корисним? (Будь ласка, опишіть, що працює на вас, а що не працює на вас.)
- Як би ви охарактеризували ваші стосунки з практикуючим лікарем? (лікарем загальної практики/медсестрою з психіатрії громади/лікарем-психіатром і т.д.)
- Чи використовуєте ви інші підходи, щоб допомогти з депресією на додаток до тих послуг, що надаються NHS, наприклад, приватне лікування? Якщо це так, будь ласка, опишіть, що було корисним і не корисним.
- Чи відвідуєте ви групу підтримки і чи було це корисним? Чи хтось з близьких вам людей допомагає і підтримує вас?
- Як самопочуття змінюється з плином часу?
- Як ви себе почуваєте зараз?
- Якщо ваш стан покращився, чи використовуєте ви будь-яку стратегію, щоб допомогти собі зберегти здоров'я? Якщо так, то опишіть ці стратегії.
- Яким чином депресія вплинула на ваше повсякденне життя (таке як освіта, зайнятість і стосунки) і життя тих, хто поруч з вами?

Кожен автор підписав форму згоди, яка дозволяє відтворенню в цій настанові особистих повідомлень. В цілому було отримано сім особистих повідомлень від людей з депресією. Хоча питання були спрямовані на людей з будь-якою формою депресії, всі особисті повідомлення були отримані від людей, які мають/мали важку та хронічну депресію, яка тривала багато років. Теми, які найбільш часто виражалися у особистих повідомленнях, включали травми або конфлікти в дитинстві, які стали причиною депресії; необхідність довготривалої психотерапії людей з важкою і

хронічною депресією; необхідність взяти на себе особисту відповідальність за поліпшення результатів; питання, пов'язані з різноманітністю хвороби; оплачувана і неоплачувана робота як важлива складова процесу відновлення; негативний вплив на щоденне функціонування; заклопотаність у зв'язку зі стигмою та дискримінацією на робочому місці, а також стосунки між людьми з депресією і професіоналами.

4.2.2 Особисте повідомлення А

Мені було 23 роки, коли мені вперше був поставлений діагноз депресії, 35, коли був поставлений діагноз серйозного депресивного розладу, і 43, коли поставлено діагноз дистимії. Проте, мій перший досвід страждання від депресії був, швидше за все, у підлітковому віці, коли я жив у неблагополучній сім'ї, де батько страждав від алкоголізму і нарцисизму.

Перше лікування я отримав, коли мені було 23 роки у чудового лікаря загальної практики, який сказав мені, що у нього була депресія і розлад в медичній школі. Він дозволив мені приходити до нього всякий раз, коли я хотів поговорити з ним впродовж 10-15 хвилин щотижня. Я також був на антидепресантах і транквілізаторах для миттєвої транквілізації всякий раз, коли я відчував себе нещасним. Депресія пройшла в межах від 4 до 5 місяців. Я завжди згадую про цього лікаря з ніжністю, як про людину, яка врятувала моє життя.

Впродовж наступних декількох років я застосовував терапію для подолання депресії, низької самооцінки і моїх основних проблеми дитинства і з кожним роком я почуваю себе все більш впевнено. У дитинстві я був змушений постійно мати справу з характером моєї матері, перепадами її настрою і жорстокістю, так що мені довелося вчитися на заняттях з терапії, як справлятися з моїми власними емоціями, з нуля. Спочатку у мене було 3 роки гештальт-терапії з чудовим терапевтом, якого рекомендував друг. У мене тоді була психодинамічна психотерапія впродовж 4 років (у той час я працював у групі самодопомоги для жінок). Я знайшов цього психотерапевта зі списку UKCP. У цей період я також працював з підлітками і знайшов важку роботу, яка була значною підтримкою в тому, щоб зосередитися і підвищити свою самооцінку.

У 30 років, проте, у мене був епізод важкої депресії і я звернувся до лікарні, що, як я зараз розумію, стало великою помилкою, оскільки це не було терапевтичною допомогою, а те, що запропонували у лікарні, було мені не відоме. У мене були деякі житлові проблеми, сімейне життя було важким і я працював дуже багато на роботі, щоб вирішити всі ці проблеми. Я знав, що я був у небезпеці. Мені давали антидепресанти, антипсихотичні засоби, стабілізатор настрою і бензодіазепіни. Мені не запропонували ніякої терапевтичної допомоги, і я зрозумів, що система допомоги у відділенні дуже руйнівна – за пацієнтами просто спостерігали і не розмовляли з ними. Так що я вийшов звідти зі своїми депресивними думками після 11 тижнів. Я повернувся до роботи.

Я також не усвідомлював, що навколо цих питань існує стигма, і я відкрився моїм друзям про депресію і про лікарню. За ніч я втратив дві третини своїх друзів і соціальних контактів. Це заставило мене відчувати себе дуже засмученим, відчувати сором і приниження. Крім того, в родинному колі моя хвороба використовувалася моєю, все ще божевільною, матір'ю, щоб підірвати і ізолювати мене від будь-якого співчуття, яке я міг очікувати. Це змінювалося поступово, впродовж багатьох років, але зайняло багато часу, щоб залікувати.

На роботі, хоча я працював у медичній сфері, деякі люди не прагнули мого повернення на роботу. Я був в стороні від зовнішніх нарад протягом досить довгого часу і моя роль була обмежена. Це змінилося з плином часу, але я не думаю, що я повинен був "повторно довести" сам собі, що я був у в'язниці. Але я мовчав і продовжував робити це. Я зрозумів, що краще приховати депресію, щоб уникнути стигматизації. Згодом я виявив на своєму власному досвіді і користувачів послуг, що краще приховати наявність депресії (або будь-якого іншого психічного захворювання), якщо ви хочете влаштуватися на роботу і зберегти її.

У мене було два рецидиви депресивного розладу. Мені довелося залишити роботу в 1998 році, щоб боротися з депресивним розладом постійно впродовж декількох років. Я просив проведення психотерапії, але не міг дозволити собі заплатити за це сам. Я користувався низкою препаратів протягом 7-річного періоду: шість різних антидепресантів і різних стабілізаторів настрою, транквілізаторів і так далі. Я влаштувалася на роботу в 2000 році, але я ледве міг підтримувати бесіду, бо я був наче під дією ліків. Кожного дня мені були потрібні тяжкі зусилля, щоб вранці встати і вийти з дому. Я плавав щодня і, врешті-решт, зміг заплатити за свою психотерапію і,

поступово, діагноз «Депресія», який був актуальний впродовж 4-5 років, був знятий у 2002 році. Весь цей час я боровся з думками про самогубство, і тільки моя особиста сила волі дозволила мені все витримати до кінця. Припинення застосування величезної кількості ліків було досягненням, яким я пишаюся, на додаток до подолання депресії, яка була наслідком дитячих проблем, і живу нормальним позитивним життям, яке ліки, не кажучи вже про хворобу, майже забрали у мене повністю.

У мене також був чудовий лікар загальної практики у 2002-2003 роках, який взяв на себе (за його словами) ”прийти“ по телефону до мого консультанта-психіатра на півгодини і поговорити про коктейль з ліків, які я приймав. Перебуваючи на ліках, які були непотрібні і токсичні, у мене з’явилося сім з половиною стоунів (англ.. міра ваги = 6,33 кг) з 2005 року і мені погрожувало підвищення артеріального тиску та погіршення рівня глюкози. Мій лікар загальної практики допоміг мені вийти з цього коктейлю непотрібних ліків.

Припинення ліків дозволило мені працювати на роботі так, як я це робив раніше і це мене “розбудило“. Загроза ”рецидиву“ ніколи не траплялася. Моя самооцінка питань моєї депресії і ваги залишили мені тривожні думки, але після 18-місячної битви за участю розуму і мого психіатра я отримав когнітивно- поведінкову терапію (КПТ) в 2004 році. Вона добре вплинула на моє одужання, я мав один сеанс на тиждень протягом року і працював над своїми фобіями тривоги. Психолог був чудовим професіоналом, який вірив у мене, і ми разом працювали дуже важко, долаючи глибокі переконання, які я мав, і які завадили мені у веденні повноцінного життя.

Я знову проходив психотерапію в 2005 році, щоб позбутися шкоди, завданої мені моєю матір’ю, хворою на алкоголізм і нарцисизм. Це важка робота, але моя особиста витривалість весь час зростала. Ця терапія не доступна в місцевих трастах психічного здоров'я – доступний тільки один курс психотерапії (1 рік на одного пацієнта). Навіть з довічним захворюванням ви отримаєте лише один курс. Там, де я зараз живу, пацієнти не можуть вибирати, чи віддати перевагу чоловікові чи жінці терапевту або стилю навчання, яке вони хочуть отримати від терапевта. Вибір лікаря такий же важливий, які вибір лікаря загальної практики. У NHS ще є таке поняття, що, якщо ви не приймаєте якогось терапевта, ви проти лікування. Я завжди віддавав перевагу жінці-терапевту і одному психодинамічному або психоаналітичному заняттю.

Мій психотерапевт допомагав мені щодо позитивного налаштування і засвоєння методів для досягнення точки, в якій я повинен був бути, і формування позитиву в психотерапевтичному середовищі. Це дозволило мені будувати довірливі стосунки і бути людиною, якою я повинен бути, щоб максимально використовувати свої здібності і стосунки в сьогоденні. Я також навчився самоаналізу і розвитку навичок, щоб тримати руку на пульсі щодо стресу і проблем самоуправління і витримки.

Мій психіатр, який був у мене з 1995 по 2005 роки, тепер згоден зі мною, що психотерапія, яка будує мою кар'єру, а також відсутність будь-яких ліків відіграли найважливішу роль в моєму одужанні. Він належить до ”старої школи“ і було потрібно багато переконань, але в якийсь момент він повернув свої ідеї навколо мене і навколо того, чого я був в змозі досягти. Він, як і раніше, підтверджує, що я був дуже хворий, але, завдяки моїй важкій роботі, я повністю змінив своє життя і малоймовірно, що у мене будуть рецидиви. Мій психіатр представив це в письмовому вигляді моєму лікарю загальної практики у 2006 році.

Проте, стигма залишається проблемою. Вона гірша, якщо негативне ставлення виражається лікарем загальної практики та іншими медичними працівниками. Навіть зараз робляться обмеження, коли у мене є амбулаторні призначення з приводу фізичних недуг, тому що скрізь в комп'ютерних записах зазначено діагноз сильного депресивного розладу, хоча я одужав. Я іноді бачу обличчя лікарів, коли вони доходять до цієї точки – деякі з них не дуже добре приховують це. У 2006 році мені відмовили в клініці з шлункових захворювань, спираючись на те, що мої болі в животі і втрата ваги були через депресію і, що NHS не може мені допомогти. Я продовжував скаржитися, і в результаті комп'ютерної томографії було встановлено, що у мене рак 2 стадії, який було видалено. Я відчуваю себе хворим при думках про те, скільком людям з депресією і психічними захворюваннями, особливо тим, хто не може так чітко як я, поскаржитися, можуть відмовити через відсутність розуміння. Якби я слухав лікаря в 2006 році, я б уже помер, і все тому, що в мене була депресія, а не з якоїсь іншої причини.

4.2.3 Особисте повідомлення В

Я вперше звернулася до свого лікаря загальної практики навесні 2006 року, коли мені було 55 років, тому що симптоми, які я мала, були симптомами дуже важкої і тривалої депресії. Я пережила серію сумних подій життя (складні відчуття, які ведуть до відчуження та ізоляції) і у мене не було підтримки. Я працювала позаштатно в якості тренера, але вже не могла знайти роботу і тому я не мала доходу.

Я намагалася допомогти собі сама протягом 6 місяців, купила багато книг з самовдосконалення. У мене є ступінь магістра в галузі соціальної роботи і свого часу мала навички консультування. Я знайома з раціональною емоційною терапією, когнітивно-поведінковою терапією, особистісно-орієнтованою терапією, транзакційним аналізом тощо. Я розумію ефективність фізичних вправ, дієти, позитивного мислення і релаксації. Основною проблемою є те, що *ніхто з депресією* не може насправді робити ці речі, і ті, у кого немає депресії, не можуть по-справжньому зрозуміти це. Я також усвідомлюю, що будь-які, так звані, емоційні проблеми впливають на їх сприйняття і усунення. Через це, я дуже не хотіла звертатися за допомогою і багато моїх страхів фактично підтвердилися.

Лікар загальної практики, з яким я вперше зустрілася провів більше часу, дивлячись на свій комп'ютер, ніж на мене. Він запитав: "У вас депресія?". Я сказала йому, що у мене досить проблем, щоб до нього звернутися. Сказавши це, він міг би направити мене до психіатра, але він сказав, що психіатр не дуже хороший і дав мені картку приватного консультанта. Він сказав мені заповнити тест "HADS" в залі очікування і поклав його під двері. Він не призначив ніяких ліків і не призначив подальший прийом. Я сіла у свою машину на автостоянці проплакала протягом 2 годин, перш ніж змогла їхати додому.

Проте, я домовилась про зустріч з приватним консультантом, хоча мене турбувала вартість. Але я відчувала, що я повинна спробувати допомогти собі. Консультантом була дуже гарна жінка, але я відчувала, що вона мене не оцінює. Вона багато говорила про своє майбутнє весілля і половину сеансу пояснювала основи трансакційного аналізу (який я вчила). Я також відчувала, що висновки були зроблені швидко і неточно. Вона сказала мені вести щоденник стану гніву і ніколи не повертатися до них знову. Вона пояснила, ”якщо у вас не було підліткового бунту, у вас він відбувається в середньому віці“ і сказала мені позбутися "людей, які спустошують мене. Це не зовсім погана порада, але занадто груба. У мене склалося враження, що вона говорила про своє життя, а не про мене. В кінці кожного сеансу я відчувала себе набагато гірше, ніж коли приходила.

Після трьох сеансів я знайшла ще одного консультанта, який був краще, ніж перший, але я не могла дозволити собі продовжувати сеанси або приходити до нього знову. Знову ж, я виявила, що у консультанта є улюблена модель людської поведінки. Пізніше мені ще більше дратувало, коли труднощі з консультантами пояснювалися психотерапевтом як розлад при виникненні труднощів. Я відчувала себе набагато гірше після того, як дізнавалася про це, і не могла виправити ситуацію.

Зрештою, я почала застосовувати метод самостійного консультування: іноді говорити вголос собі, щоб заспокоїтися, оскільки я знала, що депресія може бути результатом надмірного збудження.

На щастя, влітку 2006 року, я змогла змінити свого лікаря загальної практики. Новий лікар надав набагато більше допомоги, але, нажаль, початкове лікування циталопрамом, який я приймала 4 місяці, ніяк не вплинуло на мене.

Мій новий лікар загальної практики направив мене знову на консультацію до амбулаторії. Існував список очікування: я відвідала перший сеанс, а потім сталася перерва декілька тижнів (наприкінці 2006 року). Мене стурбувало те, що потрібно було говорити з незнайомцем ще раз. Сеанси часто закінчувалися питанням з емоційним навантаженням або порадою, яка більше підійшла б особі більш старшого віку. Я дуже мало говорила, і не могла знайти сили, щоб постійно виправляти припущення, які, здавалося, ґрунтувалися на власному житті консультанта. Я відвідала кілька сеансів, а потім вирішила, що це марна трата коштів.

Я відчувала, що, якби хтось просто вміло міг слухати і задавати питання (я думала, міг хороший консультант), я могла б розібратися сама. Мої власні, достатньо глибокі, знання в області консультування насправді, здавалися недоліком для мене, і мені довелося навчитися мовчати. Я, як і раніше, потребувала допомоги, було дуже мало зовнішньої підтримки, і мій лікар загальної

практики пропонував те, що було доступно, тому я відчувала, що я повинна була прийняти це, але він навіть не наблизився до того, що мені було потрібно.

У лютому 2007 року я була у дуже тяжкому стані, але не змогла звернутися до будь-якого лікаря, хоча я подзвонила до амбулаторії чотири рази. Один друг, який знав про мій стан, взяв мене на прийом. Тепер я знаю, що я була дійсно серйозно хвора. Але, можна йти до лікаря тільки тоді, коли відчуваєш себе здатним це робити. Призначення повинні були виконані на наступний день на 8.30 ранку, що було найгіршим часом для мене. Отже, призначення повинні були виконані за кілька днів вперед. Потрібно мати доступ до допомоги, коли вона потрібна в важкі часи. Нарешті, реєстратор лікаря загальної практики побачила мене в цьому, глибоко засмученому, стані. Вже тоді я відчувала себе винною перед тим, хто був для мене "в якості швидкої допомоги“ і я почувала себе дуже погано від цього. Лікар, проте, був вельми добрим до мене і направив мене знову до психіатричної команди.

Реєстратор змінила мої ліки на есциталопрам. Я глибоко вдячна, оскільки мій лікар загальної практики продовжував говорить мені продовжувати циталопрам і почекати, поки він почне діяти. Есциталопрам виявився ефективним, і я продовжувала його впродовж року. Я досі, здається, потребую ці ліки. Я відчуваю, що отримую ліки правильно, що в небезпечній стадії депресії є життєво важливим. Я також відчувала, що мені досить погано і мені залишилося "чекати", щоб побачити, чи мені буде краще.

До мого інтерв'ю командою з оцінки психічного здоров'я у травні 2007 року (реєстратор мого лікаря загальної практики, з яким я зустрічався в лютому, знову написав до команди, щоб попросити раннє призначення). Я була в дуже туманному стані і була особливо вразлива. Проте, я думаю, що я висловила питання досить чітко протягом обмеженого часу. Інтерв'юер називав себе медсестрою, і намагався з'ясувати, чому я знаходжусь тут, і, в один момент, сказав, що я виглядаю добре, що було гнітючим для мене, і не засновувалося на яких-небудь знаннях. Я швидко втратила упевненість у моєму інтерв'юері. Він сказав: «Так, у мене теж були занадто важкі втрати» і «Я не знаю, чому вас направили». Він також сказав, що я повинен "вести переговори", якщо консультації не правильні. Як може хтось, у кого серйозна депресія, вести переговори?

Мені також дали діагностичний інструмент Aaron tick box-type, який вводить у оману. (Наприклад, «втрата апетиту» – важко відповісти; багато людей з депресією мають ненормальний апетит.) Я вважаю ці інструменти примітивними.

Я залишила цей сеанс і почала плакати відразу ж – я знову я не могла їхати додому протягом години. Я прийняла додаткові ліки, щоб спробувати впоратися з ситуацією. Я подзвонила до команди з психічного здоров'я і сказала, що я засмучена, оскільки я говорила про речі, які засмучують. Знову ж таки, пояснили, що проблема виникла через уразливість пацієнта, а не через некомпетентність інтерв'юера.

Мій лікар загальної практики сказала, що вона хоче направити мене до психолога, але спочатку мене направить до психіатричної команди. Мене це дуже засмутило. Я збиралася поговорити ще з однією людиною. Коли, через багато тижнів, я потрапила на консультацію до команди психічного здоров'я в червні 2007 року, мені призначили сеанси протягом 6 тижнів, тому я відразу зрозуміла, мені не може бути надана допомога за цей короткий час: для мене проводили "релаксаційний тренінг", який був недостатнім для мене. Це було як аспірин при апендициті. Я повинна була пропустити один з шести сеансів, тому що я почувала себе не досить добре.

З кожним іншим (фізичним) станом, з приводу якого я мала направлення, я мала консультацію принаймні, один раз. Але, з проблемами психічного здоров'я, які створювали небезпеку для життя, лікар загальної практики направляв мене на консультацію один раз, і я була оглянута медсестрою (яка вважала, що я виглядаю добре). Це означало, що у мене виникли проблеми з отриманням пенсії (грошові проблеми почалися, головним чинником, коли мої заощадження зменшилися). Трудотерапевт сказав, що я повинна була мати діагноз консультанта, але це було майже рік тому, коли я зверталася до психіатра для офіційного діагнозу, за який мій колишній роботодавець платив.

В останній раз я була у психіатра-консультанта в приватному порядку в січні 2008 року. Вона діагностувала у мене посттравматичний стрес (я відчувала утиски на роботі, поки я не залишила цю роботу 10 років тому), що призвело до тяжкої депресії. Хоча, можливо, мені стало сумно, але було полегшення від того, що поставлено діагноз. Психіатр спостерігала мене протягом двох

сеансів, але пояснила, що вона не може спостерігати мене далі (як я думаю, оскільки це було дуже дорого). Вона надала детальну інформацію про позаштатного психолога, але сказала мені, що я повинна звертатися до неї в приватному порядку. Я відвідала психолога двічі і заплатила по 75 фунтів за кожен сеанс, але не змогла дозволити собі подальші сеанси. Я повинна була залишатися без подальшого лікування, крім прийому ліків. Оскільки моя лікар загальної практики сказала зовсім недавно, що немає ніякої іншої допомоги, ніж прилаштуватися до цього.

За останні 2 роки я повинна була ділитися моїми особистими подробицями знову і знову, приблизно з 12 незнайомими людьми, половина з них лікарі, які оцінювали мене. Лише моя лікар загальної практики зробила все залежне від неї, витратила багато часу, і хотіла, щоб у мене все було добре. У якийсь момент я перестала водити автомобіль, оскільки я знала, що це небезпечно. Я сказала лікарю загальної практики про це, але вона сказала, що у мене буде відчуття досягнення, якщо я буду продовжувати водити! Це, в значній мірі, схвилювало мене. Крім того, я не відчувала ”досягнення“: відсутність досягнень не є однією з моїх проблем. Я відчувала, що моя особиста розповідь не сприймалася всерйоз, і я була дуже збентежена з цього приводу.

Я ніколи не мала чіткого уявлення про роль психіатричної команди або те, що насправді "пропонується різноманітність методів" (хоча, крім консультування нічого іншого не було доступно). Ніхто не визнавав, що я була у густому тумані, як у іншому всесвіті, і мені було дуже важко зосередитися на тому, що мені говорили. Чим більше у мене було контактів, тим гірше я себе почувала.

6 або 7 місяців тому я відчула себе, ніби в паралельному всесвіті, а в один момент, ніби я живу під водою. Я не могла "прокинутися" від сновидінь, і дуже незвичним для мене було те, що я не могла піднятися до 10 ранку кілька днів. Я відчувала глибоку печаль. Тепер у мене набагато менше віри в отримання допомоги, тому я не знаю, що буду робити, якщо все стане ще гірше. Мені допомогли консультації психіатра, і я відчувала себе набагато краще від того, що мене сприймали всерйоз. Однією з проблем, в даний час, було те , що я не в змозі працювати.

Моїми власними стратегіями виживання було, в основному, уникання відомих тригерів, самоконтроль і правильне харчування. Я також плавала щодня. Відволікання допомагає зупинити зацикленість на думках. На моє повсякденне життя зараз впливає зменшення виходів з дому. Я залишалася самотньою стільки разів, що я не хочу нікуди звертатися. Я більш щаслива на самоті, хоча можу спілкуватися. Я відчуваю себе трохи ніяково, що у мене немає таких речей, які є у моїх знайомих (сімейні стосунки тощо), і тому я не можу говорити з цією групою людей (діти й онуки). Але я більш сприймаю свою ізоляцію/відмінність від інших людей. Проте, я боюсь дестабілізації навіть незначними подіями життя в майбутньому, оскільки я знаю, що я вразлива і не дуже добре справляюсь з такими проблемами.

4.2.4 Особисте повідомлення C

Життєві негаразди призвели до розвитку депресії. В дитинстві я потрапив в аварію, яка вплинула на мій зір, і я мав слабкий зір з підліткового віку. Після того, як я втратив зір, я відчув себе відштовхнутим моєю родиною в дитячому та підлітковому віці, яка послала мене далеко від дому для навчання в школі для сліпих дітей. Як старший з чотирьох дітей, я відчував на собі агресію мого батька, і, коли я став старшим, мені доводилося працювати в сімейному бізнесі протягом довгих годин та отримувати покарання.

Через ослаблення зору у мене загострився слух, що зробило моє життя пеклом. Я відчував себе в'язнем, що зазнає катувань з боку оточуючих, які створювали навколо мене страшний галас.

У віці 30 років, через суїцидальні думки, мене було госпіталізовано у психіатричне відділення. Це було пов'язано з низкою причин, які виникли до цього часу. Основною складністю було те, що моя дружина чекала дитину, ми не жили у злагоді і постійно сперечалися. Я відчував себе повністю загубленим, у мене не було друзів, і не було підтримки щодо моєї депресії. Через мій минулий досвід я не міг піти до моїх батьків, брата або сестри, які жили поруч зі мною. Я відчував себе повністю ізольованим і не хотів нікого. Хоча мені був встановлений діагноз депресії, роз’яснення що до цього не були надані в повній мірі, і ніякої користі я не зазнав через те, що, в решті решт, співробітники не були налаштовані на допомогу мені і моїй родині. Вони не надали належну інформацію щодо мого стану таким чином, щоб моя сім'я змогла її сприйняти чи усвідомити, або я міг пояснити їм, і з того часу я не мав підтримки. Я там провів 6 днів і

отримував ліки. Лікування, в решті решт, виявилося неефективним, оскільки надалі не було ніякої підтримки.

У 1992 році я відвідував коледжі для сліпих в надії, що я зможу влаштуватися на роботу. Нажаль, цього не відбулося, тому що виявився настільки непідготовленим, у мене були емоційні зриви, і було занадто багато того, з чим я мав впоратися в коледжі. Лікарем з коледжу я був направлений до місцевої лікарні, де мені було діагностовано депресивний розлад, і було надано більше практичної допомоги, ніж раніше: я отримував деяку психотерапію, релаксацію та вправи для шиї. Наприкінці навчального року в коледжі мені порадили взяти перерву на кілька місяців. Це був дуже важкий час і важка боротьба для мене, оскільки коледж і центр зайнятості відмовили мені, повідомив, що вони не можуть мені допомогти, поки я не досягну стабільності.

Існує стигма по відношенню до психічних проблем зі здоров'ям у моїй громаді, яка є мусульманською. Ніхто не може зрозуміти мій діагноз і я відчуваю, що я не можу ні з ким порадитися, оскільки люди не можуть забезпечити мені підтримку. Вони вірять у силу молитви. Коли я звернувся до імама в місцевій мечеті про особисту проблему в родині, мені сказали, що релігія не вирішить її. Він створив ще більше проблем, відвідавши члена сім'ї, з яким у мене були труднощі.

Після відмови я відчував себе аутсайдером і страждав. В громаді і в сім'ї мені відмовили у наданні допомоги, Я відчував, що моє життя зіпсоване фізично, психічно, соціально і фінансово, з точки зору роботи і освіти.

У мене був серйозний розлад в минулому році, мене турбував рецидив, і мій лікар загальної практики двічі направляв мене до психіатричної команди громади. Вони мене не оглядали. Я відчував, що я даремно витрачаю час. Я відчував, що мене штовхають назад. Я перебував у ситуації, коли мені потрібна підтримка терапевтів громади або, принаймні, безпечне місце, де я зміг би сховатися від утисків сім'ї.

На даний момент, стосунки з моїм теперішнім лікарем загальної практики кращі. Він не проводить регулярні огляди або практичну підтримку, але я можу отримати ліки і поговорити. Більшу користь від мого лікаря загальної практики я отримав тоді, коли у мене був зрив. СМНТ надає практичну допомогу не досить добре: замість допомоги мене направили до волонтерської групи, яка не мала устаткування для надання підтримки під час кризи, або, якщо я знову потребував допомоги щодо направлення від мого лікаря загальної практики до СМНТ. Це схоже на замкнуте коло: у мене було в цілому п'ять серйозних розладів, і я намагався покінчити життя самогубством. Але це, здається, нічого не значить для них. Лише один психіатр, з тих, кого я коли-небудь зустрічав, сказав мені, що я повинен відкинути мої проблеми від себе. Він практично змусив мене бродити по вулицях. Я відчував себе так погано, що був спроможний стрибнути з даху. Але, можливо, Бог врятував мене.

Тому, протягом останніх 15 років, я залучаю додаткові методи лікування, і покращення мого стану пов’язане з проведеною роботою. Це, більшою мірою, було пов’язано з вірою і духовністю, а не з релігією. Я відчував себе ближче до Бога і відчував себе захищеним. Багато разів я хотів померти і зробити стрибок, але я був врятований. Так що я думаю, що я повинен жити і виживати – це мета для мене, інакше, я б відмовився давно і відправився б до в'язниці, або здобув наркотичну залежність чи зловживав алкоголем. Так що, я дякую Богові, що я не пішов цими шляхами.

Методи самодопомоги, які я використовував, включали позитивні твердження, релаксацію та терапію емоційної свободи. Я також отримав кваліфікацію в цілісний терапії. Я відіграв важливу роль у створенні місцевих психічних благодійних медичних центрів, і я також є директором місцевого відділення центру психічного здоров’я. Я вступив до різних груп, наприклад, до клубу боулінгу для сліпих людей, і у мене є друзі, які надали мені підтримку.

Але, не зважаючи на всю цю діяльність, я все ще розчарований ставленням організацій, які покликані мати справу з проблемами психічного здоров'я. Не зважаючи на відсутність допомоги мені, я можу багато чого запропонувати.

Мої почуття відчуженості та ізоляції посилюються членами сім'ї, які мало розуміють, яке важке життя у мене. Я відчуваю себе дуже ізольованим, тому що мій загострений слух змушує мене нервувати і тривожитися в громадських місцях.

Депресія вплинула на всі частини мого життя. Вона сповільнила мене, призвела до втрати самоповаги і ускладнила мені працевлаштування.

4.2.5 Особисте повідомлення D

Депресія почалася, коли я був молодим (зараз мені 57 років). Я походжу з бідної сім'ї – у мого батька був поставлений діагноз біполярного розладу, коли він служив в армії під час Другої світової війни і після виписування з лікарні він провів рік в психіатричній лікарні. Він не міг працювати більшість часу. Мій батько також страждав від агорафобії, тому я обслуговував його – я був його "прислугою". Мій батько мав перепади настрою, які впливали на мою матір, моїх братів і сестер і мене. Він ніколи не хвалив і жодного разу не сказав, що любить мене чи мою матір. Я пропускав школу, щоб доглядати за ним, або тому, що він мене сильно бив і у мене були синці під очима, і я не міг ходити до школи. Мені було важко вчитися в школі, а пізніше я дізнався, що у мене дислексія.

Коли у мене почалось статева зрілість, я відчував, що відрізняюсь від інших людей. Я відчував, що я такий, як інші, що було результатом мого виховання. У школі було багато дітей, які жили в бідності, але життя з батьком змусило мене відчувати себе дуже неадекватно. Коли мені було 15 чи 16 років, мій батько намагався вбити мою матір, коли він дізнався, що у неї були стосунки з іншим чоловіком. Я відчував себе, як ніби я завжди захищав маму від мого батька. Обидва з моїх братів і сестра, які старші мене, одружилися в молодому віці, щоб піти від мого батька.

Я знав, що мої почуття відрізнятися від почуттів інших людей, тому я пішов до лікаря сам, коли мені було 16 років. Лікар відразу зрозумів, що я страждав від депресії. Через свою низьку самооцінку я не міг триматися на роботі, тому що я відчував, як ніби я не був достатньо хорошим, щоб виконувати якусь роботу. Я постійно порівнював себе з іншими людьми. Я відчував у той час, що не варто жити, я думав, що практично було б кинутися під автобус. Якби я не пішов до лікаря, я б вбив себе. Було полегшенням дізнатися, що мою депресію можна зрозуміти, якщо не лікувати, а поговорити з людиною, яка знала про що я говорю.

Мені вперше призначили диазепам, який дозволив мені почувати себе добре. Мені прописали по одній таблетці в день, але приймав три або чотири. Я не міг працювати, але принаймні це був підйом, і це те, що я відчував, мені потрібно. Я був на диазепамі впродовж приблизно від 6 до 9 місяців, потім я припинив його. Я намагався шукати роботу, але мої відчуття неповноцінності і параної повернулися: я відчував, ніби усі люди дивилися на мене і говорили про мене. Мені було важко вийти на вулицю і з'явилася агорафобія.

Нічого більше не пропонувалося для мого лікування, тому лікувався самостійно коноплею, амфетаміном і барбітуратами. Зрештою я знайшов роботу, яка мені подобалася, і коли мені було 18 років, у мене почалися серйозні стосунки. Я, як і раніше, жив вдома і продовжував захищати мою матір, оскільки мій батько все ще бив її, і я не хотів, щоб хто-небудь приходив до мене додому, бо мені було соромно за мого батька.

Нарешті, у віці 21 рік я пішов з дому, коли я одружився, я відчував, ніби попереднє життя зняв з себе. Я був щасливий у шлюбі і далеко від батька, і відчувалося, що як депресія була у мене за спиною. Я любив свою дружину і цього було достатньо в житті. Діти завершили шлюб. До того часу мені було 30 років, я працював у будівельній промисловості в якості менеджера, я заробляв добрі гроші вперше. раз. Я був повний рішучості не бути таким, як мій батько і цінував те, що я мав. Я відчував, що в моєму житті кратер, в якому був мій батько. Мені не було на кого рівнятися. Моя особистість посилилася тільки тоді, коли я одружився.

Мій тато помер в 1983 році. Я стояв біля його могили і не міг плакати. Я задавав собі питаннями: що сталося зі мною? Я був поглинений думками про те, що трапилося в минулому. Я відчув оніміння від усього, здавалося, що всього цього не було. Я відчував, що ніколи не мав тата, я потоваришував з людиною 60 років, яка намагалася мене усиновити.

У наступному році моїй дружині був поставлений діагноз шизофренії. Їй було 28 років в той час. Хвороба моєї дружини змусила мене відчувати себе пригніченим, але я не міг показати цього. Мені здавалося, що я втратив свою дружину і була тільки оболонка людини, яка була моєю дружиною. Хвороба була схожа на важку втрату. Мені запропонували антидепресанти, але я не приймав їх, оскільки не хотів, щоб моя дружина побачила їх. Я намагався триматися разом, але вона вважала, що у мене був нервовий зрив. Протягом усієї своєї хвороби я був на викиді

адреналіну. Я працював важко, іу мене не було часу, щоб подумати про себе. Я був машиною, яка намагається зберегти сім'ю: турбота про дружину і дітей і робота. Зрештою я зробив перерву в роботі. Мені потрібна була емоційна допомога, і мені було потрібно з кимось поговорити. Для себе не було часу, і я перестав спілкуватися з людьми.

Після того, як моя дружина досить оговталася від першого епізоду шизофренії (вона тривала близько 9 чи 10 місяців), я зрозумів, як сильно вона вплинула на мене. Я думав про те, що вона відібрала у мене, і я знову опинився в депресії і зателефонував до самаритян. Я був у свого лікаря загальної практики кілька разів протягом цього часу і він співчував тому, що я пережив. Я почав приймати амітриптилін і відвідував консультанта впродовж 3 місяців. Консультант був краще, ніж антидепресанти. Він дав мені хороший підйом. Це тривало протягом кількох місяців, перш ніж я почав відчувати спад знову. Протягом кількох років я був в циклі рецидиву і відновлення, я був на підйомі і на спаді, як іграшка йо-йо. Я не міг встановити курс для життя, все було повністю зруйновано хворобою.

Але моя дружина почувала себе краще, і ми хотіли ще дітей, тому лікарі відмінили їй нейролептики і антидепресанти. Коли вона завагітніла, вона була щаслива, як і до хвороби. У 1987 році народився мій молодший син, але через 4 місяці після його народження моїй дружині стало дуже погано, вона чула голоси, і це було так, ніби були відкриті ворота пекла, і все вийшло. Вона була госпіталізована, а я перестав працювати і дивився за дитиною - це було все одно що неповна сім'я.

Незабаром після цього мені був поставлений діагноз астми, яка вважалася моїм лікарем моїм основним захворюванням, а не депресія. Астма вдарила по мені дуже сильно, оскільки я доглядав за дружиною і за дітьми. У мене також почалися напади паніки. Хоча я переконував дружину, що я справлявся, це була всього лише маска. Я відчував себе ніби я став невидимим, і моєю метою було зробити комусь іншому добре. Я не бачив, що щось було не так зі мною. В один прекрасний день, коли я штовхав візок у супермаркеті, я подумав: "Я не хочу померти в супермаркеті. Я не хочу померти між відбілювачами і печивом" Це відбувалося кілька разів за цей період. Я не ходив до лікарів, як я думав, що вони подумають, що я збожеволів.

У 1997 році у моєї дружини знову був рецидив, і це вплинуло на нашого молодшого син дуже погано, тому що він не бачив своєї матері у такому вигляді раніше. Над ним сильно знущалися в школі за те, що його мати була ”психом“ і був дуже пригнічений. Коли йому було 15 років (у 2003 році), йому також був поставлений діагноз шизофренія. Я був у депресії від того, що відбувалося з моїм сином, бо я не хочу, щоб він пройшов через те ж, що і його мати, і я повинен був пройти все до кінця.

Хоча люди думають, що у мене настала стабільність, я визнаю, що я ніколи не звільнюсь від депресії, але з часом я розумію про неї більше. Я не хочу убивати себе. Я піклуюся про мого сина і мою дружину, і я ніколи не відвернеться від них. Я став більш пригніченим, коли є криза, і завжди здається, що криза в моїй родині. Але я прийняв мою депресію, оскільки жив з нею довго, це як кара. Це частина мене.

Півтора роки тому я приймав венлафаксин, але в даний час я не лікувався від депресії. Щоб бути чесним, я ненавиджу приймати таблетки. Коли я вперше захворів, я думав, що божевільний, тому що я приймав таблетки. Коли мені була потрібна допомога, консультування для мене було найкращим методом, хоча я не був у терапевта протягом декількох років. Тепер я можу визнати, що у мене депресія. Це очікування гри. наставали чорні дні, коли я прокидався вранці і був абсолютно невмотивованим, я не міг навіть розхвилюватися, якщо вигравав у лотерею – це не мало ніякого значення, тому що я відчував себе погано. Якщо я відчуваю себе так більш ніж один день, то я починаю турбуватися, і я знаю, що я в депресії. Щоб спробувати впоратися з симптомами, я стійко переносив їх або намагався робити щось інше – втекти від мирської рутини.

Тепер я можу говорити з дружиною про свою депресію, а не намагатися приховати її від неї, і я говорю з безліччю інших людей, які страждають на депресією, які для мене, як форма консультування. Я залучився до волонтерських груп, коли моя дружина захворіла на шизофренію: Я голова однієї волонтерської організації, і працюю на іншу, і я багато працюю в засобах масової інформації. Жахливого відчуття, що я не такий, як інші люди немає, тому що я відчуваю, що я допомагаю.

Я особливо зацікавлений у політиці лікування людей з проблемами психічного здоров'я. Я вважаю, що моя депресія викликана досвідом мого дитинства, але депресія – це така індивідуальна хвороба, яка має багато різних граней, і може викликатися багатьма різними речами. Проте, чи потрібно людей з депресією лікувати однаково? Я бачу, що багато ресурсів витрачаються на забезпечення людей з депресією КПТ, але КПТ не є правильним лікуванням для всіх пацієнтів з депресією, і це необхідно визнати.

4.2.6 Особисте повідомлення E

Мені було 27 років, коли мені вперше був поставлений діагноз депресії, 14 років тому. Я думаю, що я почала впадати в депресію за 6 років до постановки діагнозу, я просто не знала про нього в той час.

Спочатку у мене зняли цей діагноз. Я ходила до лікарів знаючи, що щось не так, але не знаючи, що це було. Мені запропонували консультування та/або медикаменти. Я знала, що потребувала ліків, оскільки вони швидше допомагають мені відчувати себе краще. Я вже втратила своїх друзів і громаду (в зв'язку з депресією), але щодо стигми, я її не відчувала, хоча я не говорила сім'ї, оскільки ніхто б не зрозумів.

Я знала, що ця проблема сталася через події, які відбулися в останні 18 місяців: раптова смерть двох близьких друзів і моєї бабусі, переведення на неповний робочий день, закінчення 6-річних стосунків з моїм хлопцем, а потім почалися фізичні напади.

Без сумніву, мої переживання дитинства також зробили свій внесок в життя з депресією. Моя мати померла, коли мені було 5 років, а після цього двом моїм молодшим братам і мені не дозволялося говорити про неї. Мій тато одружився на жінці з трьома дітьми, але це було не задовго до того, як мій тато і мачуха зненавиділи один одного, і були фізично й емоційно жорстокими один до одного. Мій батько ненавидів її дітей, і був фізично й емоційно жорстоким до них, а моя мачуха ненавиділа моїх братів і мене і була фізично і емоційно жорстокою до нас. Одна з моїх зведених сестер зазнала сексуального насильства з боку мого молодшого брата.

Через місяць або близько того з початку лікування, я не відчула себе краще, тому негайно була надана консультація. Я встановила хороші і довірчі стосунки з консультантом, який допоміг мені зрозуміти, що зі мною відбувається. Проте, тягар нависав далі, і я звернулася до психіатра, який призначив КПТ, яку отримувала бачив близько 18 місяців, поки не змогла повільно почати відновлення свого життя. Коли моє консультування закінчилося, я почала відвідувати психолога впродовж наступних 18 місяців. Мені також було призначено антипсихотичні препарати, але я відчувала себе як зомбі і не могла піклуватися про мою дочку, тому не часто приймала їх.

З професіоналів зазначених вище, без сумніву, допоміг спеціаліст з КПТ, у мене були хороші стосунки з ним. Коли у мене була найглибша депресія, я зверталася до психолога, але була не в змозі підійти до будь-якої значимої терапії, оскільки я була надто хвора.

Як і лікування зазначене вище, у той час, як у мене були консультації, я повинна була відвідувати жіночу групу, яку вів мій консультант з NHS. Я відвідувала цю групу, і це допомогло набагато більше, ніж я розуміла тому, що я потоваришувала з деякими людьми, які були дуже прихильні до мене. Проте, з точки зору терапії, вона не дала нічого – люди повинні були говорити про свій минулий тиждень, і яке жахливе життя було, але я не могла цього робити. Як я могла сказати людям, що я провела тиждень, намагаючись не вбити себе, коли це було єдиним, що я хотіла зробити? Це було не те, що я хотіла померти, але я не бачу іншого способу зупинити біль. Депресія заповнювала кожну секунду кожної хвилини щодня, і це було нестерпно. Мені пощастило в тому, що я могла багато спати (до 15 годин на добу), хоча час йшов повільно. Читання книг про депресію та самодопомогу дало мені розуміння того, що відбувається зі мною.

Одного разу я пішла до групи підтримки волонтерського агентства, але я не змогла прийняти той час, що депресія буде частиною мого життя назавжди: мені було важко слухати інших про те, як вони управляли своїм життям з депресією. Я думала, що мені стане краще і депресія ніколи не повернеться знову - якою наївною я була.

Протягом багатьох років мені призначали селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну. Вони працювали по-різному, але самим сумним аспектом для мене було те, що здавалося, всі вони впливали на мою пам'ять і артикуляцію. Я навчилася жити з цим, але усвідомлюю обмеження, які

це створює для мене, особливо на роботі. Я отримувала подальші консультації в NHS, але вони не були особливо корисними, оскільки вони не діставалися до кореня депресії.

За останні 2 роки я платила за приватні консультації психотерапевта і мала психодинамічну терапію. Вона була найбільш корисною з точки зору спроби відновити і зрозуміти ураження, які я зазнала в дитинстві. Фінансово це було важко, і я повинна була знайти ще одну роботу, на додаток до моєї основної, щоб бути в змозі заплатити за лікування.

Депресія у мене змінилася за цей час, я вважаю, у зв'язку з психодинамічною терапією, яку я отримувала. Протягом багатьох років, коли я була в депресії, я багато спала, тому додала у вазі. Зараз я намагаюся боротися зі сном (що має свої очевидні недоліки) і я схудла. Я не розуміла, що я була в депресії довгий час, і коли я пішла до лікаря, було вже надто пізно, щоб успішно лікуватися, тому на відновлення пішло 2 роки. Зараз депресія може дуже швидко стати важкою, але на позитивній ноті вона також може дуже швидко полегшуватися.

Депресія зі мною весь час, як хронічні болі в спині, але в кілька разів краще, ніж інші. Мені вдалося отримати кваліфікацію в університеті в професії, яку завжди хотіла, і я люблю свою роботу, і знаю, що я досить добре справляюся. Проте, завжди є страх, що я буду дуже хвора, щоб працювати. Я повинна була мати додатковий день/тиждень відпочинку протягом останніх декількох років, але за допомогою мого лікаря загальної практики (яка дуже мене підтримувала і дозволяла мені керувати моєю депресією моїм способом) я не кажу, що це через депресію. На моїй роботі про депресію знають усі, оскільки вона не заважає моїй роботі.

Проте, у мене є хороший менеджер на роботі, з якими я можу бути чесною. Одного разу я сказала йому, що я збираюся взяти відпустку за хворобою, оскільки я була дуже пригнічена і не могла працювати. Він порадив мені зробити перерву в роботі, але що якщо я хочу, він би міг зі мною пройти всю мою роботу. Він сказав мені, що якщо я відчував себе не в змозі щось робити, він може попросити когось іншого це зробити. Я пройшла з ним усю мою роботу, і змогла зробити все, тому що він не тиснув на мене. Він сказав мені, щоб я зверталася до нього в будь-який момент, коли я відчуваю себе не в змозі щось робити. Щоранку протягом місяця після цього, він приходив до мене в офіс вранці, щоб подивитися, як я себе почуваю і я ніколи не брала лікарняний.

Я повинна була будувати своє життя навколо періодів депресії, щодо яких я обурювалася. Я часто відчуваю, що моє життя висить на волосині, що в будь-який момент моє життя, яке з таким трудом вдалося побудувати, може піти від мене. Саме на цій підставі я не вступаю в довготривалі стосунки. В даний час я зустрічаюсь з одним чоловіком, але через його зобов'язання, я не бачу його часто. Це мене влаштовує, оскільки це означає, що я не маю ніяких зобов'язань або тиску від нього.

Я відчуваю себе розчарованою тим, що не існує ніяких послуг, доступних для мене зараз. На перший погляд у мене все дуже добре, ніхто не повірить, що в мене депресія, оскільки я хороша актриса. Але коли депресія стає серйозною, корисно мати негайну можливість доступу до послуг команди, яка знає мене і підтримує мене без проходження низки оцінок, а потім скажуть "добре, ви можете стати на чергу за цією послугою, але ви можете отримувати цю послугу лише певний період часу. Я також вважаю, що довготривала психодинамічна терапія повинна бути доступною в NHS, яка може дістатися до кореня проблем, які викликають депресію. Тепер я знаю, що у мене буде депресія, поки я не зможуть вирішити свої проблеми дитинства.

4.2.7 Особисте повідомлення F

Вперше мені був поставлений діагноз депресії в 1999 році, коли мені було 44 роки і у мене були суїцидальні відчуття. Через моє самопочуття з мене зняли. Тільки мої близькі друзі знали, що я була в депресії - я не хотіла, щоб люди знали, оскільки є дуже мало розуміння в моїй громаді.

Моя мати померла, коли мені було 15 років. Мій батько тоді намагався покінчити життя самогубством і був на апаратному життєзабезпеченні впродовж 2 тижнів. У нього був пошкоджений мозок, і я доглядала за ним впродовж 25 років, аж до його смерті. Я вийшла заміж у 18 років і мою першу дитину викрав її батько, після того як я пішла від нього. Моїй доньці було 3 місяці на той момент і я ніколи не отримала її назад. Я вийшла заміж вдруге за людину, яка стала сильним алкоголіком. Через своє пияцтво він втратив роботу, тому що він занадто запивав, щоб повернутися назад і стати на ноги, і ми часто були в боргах і жили у бідності. У нас було четверо

дітей, але ми не могли подарувати їм подарунки на Різдво і на день народження. Ми боролися фінансово, щоб прохарчуватися та мати основне.

Коли у мене з'явилися суїцидальні думки, я пішла до мого лікаря загальної практики. Він був дуже уважний і оглянув мене дуже серйозно, і направив мене до психіатра і психіатричної клініки. Антидепресанти і консультацій обговорювалися як можливі варіанти лікування, і мене направили на консультацію, але довелося чекати 18 місяців, що було марно. Я пробувала різні препарати, такі як Prothiaden, від яких мені було гірше. Зрештою мені призначили прозак, який допоміг мені поліпшити свої симптоми. Коли я, нарешті, потрапила на консультацію, мені було запропоновано гіпнотерапію, яку я не хотіла. Я хотіла консультування. Стосунки з моїм психіатром не склалися. Мій лікар не має ні найменшого поняття, хто я. Я просто інший номер в довгій черзі.

Я відвідувала християнські консультативні організації в місті, де я живу, які були блискучими. Професійні консультанти дуже підтримували. Два радники підтримували контакт між зустрічами.

Депресія спустошила моє життя. Я закрилася від багатьох людей, тому що я не могла спілкуватися, коли мені було погано. Я не хочу жодних стосунків, тому що я втратила віру в людей. Моя родина страждала, оскільки я не була для них тим, хто їм потрібен, я не могла працювати, тому що моя хвороба була занадто важкою для мене, щоб нормально функціонувати. Дім похитнувся.

Проте, ситуація покращилась за останні роки. В даний час я все ще на антидепресантах, але я готова відійти від них. У мене тепер дуже рідко депресія. Після 9 років без роботи через хворобу я тепер повернулася до роботи. Якщо у мене поганий настрій, я повертаюся до консультанта і регулярно займаюся спортом і їм здорову їжу, щоб почуватися добре.

4.2.8 Особисте повідомлення G

Вперше діагноз депресії мені був поставлений в 2000 році у віці 42 роки. У той час я був безробітним, оскільки був звільнений кілька місяців тому, а також мій шлюб був у скрутному становищі. Я думаю, що ці речі були тригерами моєї депресії, але жодна не була відповідальною єдиною причиною. Пару років тому з'явилися ознаки проблеми.

Діагноз не був несподіванкою, оскільки мені потребувалося кілька місяців, щоб звернутися до мого лікаря загальної практики, бо я намагався впоратися з проблемою сам. Спочатку моя лікарка не мала охоти щось робити, але після декількох відвідувань вона пом'якшала і прописала мені антидепресанти. На жаль, цей антидепресант не працював і через кілька місяців я повернувся знову і попросив, щоб хтось ще подивився мене. На щастя, моя дружина в той час супроводжувала і підтримувала мене, інакше я не думаю, що лікарка направила б мене до психолога/психіатра.

Спочатку у мене було три заняття з психологом, який сказав, що не може допомогти мені і направив мене до психіатра. Він змінив мені антидепресант, і я відвідувала цього лікаря щомісяця. Цей другий антидепресант не працював, і був замінений ще раз. Зрештою мені було призначено комбінацію трициклічних антидепресантів і карбонату літію, які виявилися більш ефективними в полегшенні симптомів. Проте 18 місяців я був не в змозі працювати, мій шлюб розпався і через це я відчуваю себе ізольованим від моєї родини. До цього моменту у мене не було досвіду психічних захворювань і я не знав нікого, хто страждав від них. Лікар загальної практики, психолог або психіатр не дали мені ніякої інформації про це. Я думаю, що було причиною, що я відходив від сім'ї все далі й далі з плином часу.

Протягом 8 років я був хворий, був на лікуванні, і, хоча я вже не на літії, я відчуваю, що лише за останній рік або близько того, що мене слухав мій лікар і психіатр. З того часу, як я захворів, я змінив свого лікаря чотири рази через зміну місця проживання (один лікар загальної практики пішов на пенсію). Їх підходи відрізнялися, і часто були суперечливими, і лише мій останній лікар загальної практики вислухав мене і працював зі мною, розглядаючи медичні питання щодо мого стану, наприклад, побічні ефекти. Однією реальною проблемою мого лікування було те, що за 8 років хвороби у мене було всього три сеанси психолога, а весь інший час були чисто ліки. Я відчуваю, що це сповільнило моє одужання і мені залишилося мати справу з декількома питаннями, які, я відчуваю, могли б бути розглянуті психологом або психіатром. Коли мій стан стабілізувався, у мене був контакт з моїм лікарем загальної практики і психіатром, щоб отримати новий рецепт, або відвідувати психіатра кожні 3 місяці протягом 10 хвилин. Крім цього, єдиною людиною, з якою я мав контакт, була медсестра, яка брала зразки крові, щоб перевірити мій рівень

літію. Також, що стосується пропозиції допомогти мені, то мені ніколи не пропонували будь-якої допомоги чи поради з лікування мого стану. Я отримував таку інформацію з інтернету і від інших користувачів сервісу і волонтерського сектору.

Як мій стан покращився, я почав досліджувати мою хворобу онлайн, а також з контактів в режимі онлайн з іншими людьми по всьому світу, які страждали від психічних захворювань. Я знайшов Інтернеті дуже корисним для отримання інформації про мій стан і, коли мені було дуже погано і було потрібно поговорити з кимось, я знаходив когось десь у світі, щоб поговорити до 24 годин на добу. Іншою перевагою було те, що, коли я не хочу говорити, я не говорю. За ці роки у мене створилася онлайн мережа товаришів по нещастю, і ми тримаємо один одного в курсі щодо того, що цікавого відбувається в різних країнах світу щодо психічного захворювання та його лікування.

Найбільше депресія вплинула на моє життя, коли справа стосувалася роботи. Після встановлення діагнозу я працював на оплачуваній роботі тільки 8 місяців. Протягом 18 місяців я також брав участь у волонтерській роботі з різними організаціями, що займаються питаннями інвалідності і психічного здоров'я. Хоча у мене не було проблем з влаштуванням на роботу до діагнозу, з тих пір я виявив що це важко. У жовтні 2002 року я пішов до університету, як частина мого «відновлення», закінчив зі ступенем магістра в 2003 році. Хоча це не допомогло мені знайти роботу, я знайшов його дуже корисним для мене в тому, що він активізував мій мозок і це те, що я продовжував намагатися робити з тих пір.

Хоча я почуваю себе добре в даний час, можна помітити, що мій настрій більш міняється, ніж коли я був на літії, але стратегії, які є у мене на місці, допомогли мені впоратися з проблемою. Також підтримання активним свій мозок допомагає, а волонтерська робота дає мені відчуття того, що «цінність» в суспільстві. У мене все ще є деякі проблеми, пов’язані з депресією, але я знаю, що потрібен час, щоб вирішити їх, тому я намагаюся не дозволяти їм впливати на мене.

4.3 ОСОБИСТЕ ПОВІДОМЛЕННЯ – ОСОБИ, ЯКІ ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД

4.3.1 Вступ

Методи, які використовуються для отримання повідомлень від осіб, які здійснюють догляд, такий же, як описано в розділі 4.2.1, але щодо осіб, які здійснюють догляд за людьми з депресією, питання були:

• Як давно ви здійснюєте догляд за кимось з депресією?

• Як Ви були залучені в плани лікування людини з депресією?

• Чи вам пропонували підтримку практикуючі лікарі?

• Чи ви самі маєте якісь проблеми психічного здоров'я? Якщо це так, чи пропонували вам оцінку і лікування лікарі?

• Як би ви охарактеризували ваші стосунки з лікарем особи, за якою ви здійснюєте догляд? (лікарем загальної практики/ медсестрою/ лікарем-психіатром тощо.)

• Чи відвідуєте Ви групу підтримки, і було це корисно? Хто-небудь з близьких вам людей допомагає і підтримує вас у вашій ролі особи, яка доглядає за хворим?

• Яким чином впливає ваша робота з догляду за хворим на ваше повсякденне життя (таке як освіта, зайнятість і стосунки) і життя тих, хто поруч з вами?

Були отримані два особистих повідомлення від осіб, які здійснюють догляд за хворими на депресію.

4.3.2 Особисте повідомлення Н

По-перше, я повинен сказати, що догляд за кимось є однією з найбільш корисних речей, які я колись робила. Це може бути неприємною виснажливою, складною для власного фізичного і психічного здоров'я роботою, але в кінцевому рахунку вона допомагаєте комусь полегшити життя в найбільш вразливі моменти, і це корисно.

Це стосується будь-якого догляду. Я доглядала за своєю матір’ю, коли була дитиною і підлітком, і я впевнена, що вона їла належним чином і приймала свої таблетки. Але найбільше я надавала практичну та емоційну підтримку. Але я думаю, що для дітей догляд за дорослими без підтримки може бути руйнівним, тому що дитинство – це, коли ми очікуємо, що нас будуть леліяти.

Потім я стала доглядати за моїм партнером. Мій партнер мав два тривалі періоди депресії, на даний час він хворіє з 2005 року. Лікарі намагалися випробувати нові антидепресанти на ньому, але один зі старих фаворитів, здається, робить свою справу. Я відвідую його огляди та переконуюся, що він дбає про себе щодо дієти і вправ. Я також емоційно підтримую його, слухаючи, долаючи проблеми з ним, і намагаюся переконати його бути позитивним. Його кращий друг і я вирішили відповідати тільки на позитивні теми, які він піднімає, як спосіб намагатися створити позитивні думки в його репертуарі. Я боролася впродовж 2 років, щоб спробувати отримати когнітивно-поведінкову терапію, але безуспішно, я бачила, що він відчайдушно потребує допомоги щодо зміни його думок на позитивні думки, які б допомогли йому переважити депресію.

На мене, як на особу, яка здійснює за ним догляд, тиск його переважно негативних думок і депресії для мене є тягарем. Він не хотів думати про рахунки і гроші, і має великі борги за телефон, коли він у депресії. Я повинна постійно пиляти його, щоб змусити його стежити за витратами, оскільки це ризик для його благополуччя.

В результаті цієї хвороби ми не можемо жити разом. Я бачу його два або три рази на день у нього або у мене вдома, але тиск цілодобової депресії заставив мене переїхати, щоб мати можливість доглядати за ним знову. Це насправді мало хороший ефект, я могла примусити його вийти з дому, принаймні, один раз на день, щоб прийти і побачити мене. Я планую поїздки з дому і витягую його з ліжка і навіть з дому, тому що іноді він може спати 18 годин на добу.

Його фізичне здоров'я страждає в результаті надмірної ваги через лікування і зниження рівня активності через депресію. Я сперечаюся з його лікарем і соціальним працівником з цього приводу, намагаючись змусити їх поставитися до цього серйозно, тому що у його батька було два інсульти в його віці, а його самого попереджено про ожиріння. Я намагаюся змусити його переглянути ліки плюс отримати направлення на трудотерапію для фізичних вправ.

Мені було важко бачити його страждання, і іноді я злюся на його соціального працівника, коли вони не можуть зрозуміти, що фізичне здоров'я та інші ризики, асоціюються з його депресією, і що ці речі повинні бути включені в план лікування. Щоб не відмінили ці послуги, необхідно постійно боротися. У якийсь момент у минулому році він не бачив соціального працівника або працівника з підтримки житла впродовж 3 місяців, тому це важка боротьба.

Я хворію на нейропатію, яка іноді на мене дуже сильно впливає, і я повинна лягти у ліжко на пару днів, щоб мені стало легше. Мій партнер може сходити до магазину за покупками і відвідати мене, і як не дивно, це, відволікає його від своїх страждань впродовж години або двох, якщо у нього ще є фізична сила. Якщо це триває занадто довго, він несе хрест і хоче, щоб я підтримала його.

У ролі доглядальниці я більше схожа на матір, ніж на партнера, і хоча я не кажу йому про це, він змінив динаміку відносин між нами назавжди. Більшість доглядальників, з якими я зустрічалася, також говорять про це.

Коли у мого партнера була депресія раніше, впродовж року я змогла підтримати і повернути його на роботу на повний робочий день. Зараз він не працює з 2006 року, і його роботодавці дали йому час до грудня 2009 року, щоб подолати цю депресію, але я знаю, що це реальний ризик для нього, і відсутність роботи впродовж тривалого часу не допоможе йому в самооцінці.

Я працюю як приватний підприємець, працюючи у сфері психічного здоров'я і житла, в основному з питань, догляду, питань користування послугами на стратегічному рівні. Це означає, що у мене є час, щоб піклуватися про когось, але я можу бути зайнятою і мати час для себе. Робота дуже важлива для більшості осіб, які здійснюють догляд за хворими: Я чула, що інші люди, які доглядають за хворими, кажуть, що вони йдуть на роботу, щоб відпочити від роботи з догляду за хворими.

Роль доглядальниці за людиною з важкою депресією додала до моїх симптомів дистимії протягом багатьох років через необхідність справитися з тими, хто відмовився від лікування, припинив приймати антидепресанти в якийсь момент і впав в психотичну депресію. Це було величезним тягарем для мене, а місцева служба залишила на мене це 24 години на добу, і це мало не зламало мене.

Доглядальниці, які захворіли на депресією або тривогу, або які мають в анамнезі депресію, повинні отримувати підтримку. Як я вже сказала, турбота є корисною, але вона також може стомлювати і розчаровувати.

4.3.3 Особисте повідомлення I

Коли я був 7 річним хлопчиком, моя мама періодично була в депресії (зараз мені 15 років) і з тих пір я доглядав за нею. Вона не була в депресії постійно, і було дуже приємно, коли вона була здорова, і нормально, оскільки ми робили нормальні речі, а вона була нормальною владною мамою.

Коли я був маленьким, було просто зробити їй чашку чаю знову і знову, і розповідати їй про школу з забавними жартами, щоб спробувати її розсмішити. Або розповісти моїм бабусі і дідусеві про те, якою вона була, щоб вони могли прийти і допомогти, але тепер це важко. Я сідаю і розмовляю з нею, переконуючи її, що я прямо зі школи, тому що я турбуюся про неї, коли я відсутній. Я даю їй таблетки, призначаю зустрічі, розбираюсь з покупками, заставляю її одягатися, коли вона в депресії, і відповідати на телефонні дзвінки. Я більше дорослий, ніж коли вона здорова.

Частіше вона здорова, але зараз вона знову в депресії. Я знаю ознаки. Потім вона стає тихою, припиняє виходити з дому і бачитись з друзями, і я намагаюся розвеселити її і зробити щось приємне для неї. Я хочу, щоб вона була, як інші мами і здорова завжди. Але я не зміг би без неї або залишити її – вона моя мама!

Я намагаюся бути позитивним і жартувати з нею, завжди бути з нею, і переконатися, що вона бачить свого терапевта, навіть якщо вона не хоче виходити на вулицю, а іноді і покликати її друзів, щоб зробити для неї сюрприз. Я сподіваюся, що вона одужає найближчим часом. Я йду в свою кімнату, коли я страждаю і іноді говорю про це моїм друзям. Я виходжу з дому і роблю звичайні речі теж так, щоб вона не турбувалася про мене. Я добре навчаюсь в школі.

Моя мама приймає таблетки і відвідує терапевта і я думаю, що зустрічі з людьми дійсно допомагають їй. Коли приходять її друзі і відволікають її думки на деякий час, вона сміється. Не забувайте своїх друзів, коли вони знаходяться в депресії, кажу я. І шоколад теж іноді допомагає!

Якийсь час у мене не було підтримки, але тепер я ходжу до Центру молодих доглядальників в нашому місті, і я зустрічаю інших людей на зразок мене, які піклуються про своїх батьків. Я розважаюся, а іноді ми відправляємося за місто, що дуже цікаво. Це корисні зустрічі з іншими молодими людьми, які, як і я є доглядальниками, і ми не говоримо про це весь час. Ми хочемо відірватися від своєї роботи на кілька годин, подуріти, бути нормальним. Іноді ми дивимося фільми, їмо піцу, і є людина, яка підтримує вас, якщо ви хочете поспілкуватися. У мене була оцінка по догляду вдома і там.

Люди іноді думають або говорять, що моє життя сумне, але я знаю, це не вина моєї мами, вона не може не бути пригніченою. Я люблю її, і де б ще я б хотів бути? Вона допомагає мені теж.

4.4 ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ

4.4.1 Вступ

Наступний розділ складається з якісного аналізу особистих повідомлень людей, які страждають на депресією з використанням он-лайн лінії Healthtalkonline (www.healthtalkonline.org). Вона проводить інтерв'ю з людьми, як з соматичними захворюваннями, так і психічними проблемами здоров'я. Команда експертів провела свій власний аналіз змісту інтерв'ю, щоб дослідити теми, які можуть бути використані для рекомендацій з надання допомоги людям з депресією.

Такі ж стенограми переглядали Ridge і Zieblant (2006), які включені в огляд якісної літератури нижче. Команда експертів вирішила провести власний аналіз, щоб охопити більш широке коло тем, ніж ті, які оглядали Ridge і Zieblant.

4.4.2 Методи

За допомогою інтерв'ю, які можна отримати на Healthtalkonline, група з огляду проаналізувала досвід 38 пацієнтів з усієї Великобританії. Методів, прийнятих Healthtalkonline для збору інтерв'ю, було два. Перший – учасників попросили описати все, що з ними сталося, коли вони вперше запідозрили проблему. Дослідники намагалися не переривати респондентів, щоб отримати

відносно неструктуровані дані оповідання. Другий – проводилися частково структуровані інтерв'ю, в яких дослідник задавав конкретні питання, які не були згадані в неструктурованих оповіданнях, але представляли інтерес для групи дослідників.

Команда рецензентів інтерв'ю визначила теми, що мали відношення до досвіду людей з депресією, які могли б бути інформативними для настанови. Кожна стенограма читалася і перечитувалася, і розділи тексту збиралися під різними заголовками з використанням якісного програмного забезпечення (NVivo). Два експерти незалежно кодували дані, і всі теми обговорювалися з метою створення списку головних тем. Очікувані заголовки включали: досвід депресії; психосоціальні втручання; фармакологічні втручання і професіонали охорони здоров'я. Заголовки, які були отримані з даних, такі: механізми подолання, доступ до допомоги і встановлення діагнозу депресії; стигма і розповідь людям про депресію і електрошокова терапія.

Є деякі обмеження щодо якісного аналізу досвіду людей з депресією і її лікування для цієї настанови. Оскільки команда експертів спиралася на протоколи, зібрані іншими дослідниками зі своїми цілями і завданнями, інформація про проблеми, які особливо актуальні для людей з депресією, які можуть бути використані для рекомендації, могла бути упущена. Крім того, команда експертів не мала доступу до повної стенограми інтерв'ю, отже, був селективний знімок досвіду людей. Проте, використання Healthtalkonline дозволило виділити питання, що стосуються депресії, які можуть бути відображені для даної настанови.

4.4.3 Досвід депресії

Розповідаючи про свою депресію, деякі люди описують події в житті, які, на їхню думку, викликали розлад. Деякі з цих подій були дитячими враженнями, у тому числі і проблеми в сім'ї і в школі. Деякі люди відзначили стресові ситуації на роботі, які спричинили депресію. Багато людей описали смерть члена родини або друга як тригера своєї депресії. Одна користувачка послуг узагальнила різні події життя, які були пов'язані з її депресією:

Увесь цей досвід – з раннього життя, моя мама помирає, знущання… нехтування і ізольованість і різні навчання. Я думаю, що всі вони поєднанні з відсутністю соціальних навичок у мене, які я не мала можливості розвивати до того моменту, поки я не потрапила до університету… протягом декількох місяців… Я просто відчуваю себе дуже приниженою та дуже самотньою, нужденною… Я думаю, що, ймовірно, близько 4 або 5 місяців мого першого року, я стала дуже пригніченою.

Деякі люди використовували метафори та алюзії для ілюстрації свого досвіду депресії. Наприклад, одна людина описала, що в неї «швидкісний» розум, який "переносив в жалюгідні місця“. Інші використовували аналоги, наприклад, депресія як ”цегляна стіна“ або ”перебування всередині кулі“, щоб описати, як депресія може виступати в якості бар'єру від сприйняття світу:

Я не відчувала нічого. Я не відчувати нічого щодо [ім'я чоловіка]. не могла відчувати нічого щодо дітей. Ця [депресія] була, ніби всередині була дуже-дуже товста куля і не важливо, як сильно я виштовхувала її, енергія оболонки повітряної кулі просто заштовхувала мене назад

Інші люди зазначали симптоми, які вони відчували: відсутність приємних переживань, біль в тілі, плаксивість і проблеми зі сном, вони також описували почуття самотності, ізоляцію та почуття замкнутості в собі.

Найпоширенішою темою в інтерв'ю була наявність негативних думок. Ці думки були описані людьми з депресією, як ірраціональні і часто змушували їх поспішати з висновками. Одна людина описала, як вона переживала негативні думки:

Я називаю те, що у мене в голові, своїм базікалом. В основному це мій розум, який дивиться на речі певним чином. І з депресією ви бачите це насправді негативно. Ви бачите все негативне, ви завжди будете витягати негатив а не позитив, якщо ви коли-небудь побачите позитив, ви будете…. на один позитив ви дасте десять негативів.

Люди також описували суїцидальні думки і деякі розкрили досвід спроби самогубства. Деякі суїцидальні думки, пов'язані з самогубством, були: "Світ буде кращим без мене", "жити не варто продовжувати" і "життя повністю поза мого контролю. Одна людина описала спробу самогубства:

Я пам'ятаю, що був майже без свідомості з лікарем і медсестрами навколо ліжка. І лікар сказала одній з медсестер, ”Іди і зроби так і так…, ми отримаємо через 10 хвилин, або він

помре“. І я чув його, і я просто подумав: "Я хочу, щоб ви залишили мене в спокої. Мені тепло і затишно. Я не хочу цього."

Проте багато людей також визначали позитивні аспекти від пережитої депресії, наприклад, ставали більш впевненим, позитивним, розуміли інших людей, були здатні підтримувати інших і могли робити "щось позитивне і ….креативне“. Вони також казали, що більше дізналися про себе та свої почуття і могли краще справлятися зі стресовими подіями.

Іншою поширеною темою було те, що люди стали відчували по-іншому життя після депресії. Наприклад, один чоловік сказав:

Я можу слухати музику і оцінювати її по-іншому…вона може рухатися до мене зараз. Щось по телевізору може зрушити мене, і в мене є, я вважаю, речі, які впливають на мене.

Багато людей також вважають, що депресія заставила їх переглянути свій спосіб життя і це призвело до того, що вони зробили деякі важливі позитивні зміни в житті. Одна людина описала «прорив». Ще одна людина описала позитивний ефект від депресії:

Я думаю, що це депресія змусила мене запитати, що я думаю про своє життя, тому що я був дуже зайнятий і багато працював над своєю кар'єрою, і депресія не була головною або єдиною причиною, що я залишив роботу, це була реорганізація на моїй роботі, я думаю, слава Богу, я залишив її, коли мені було 36, а не 56. Ви знаєте, я розумію, що мені потрібен час, що я людина, яка має право на деякий час для себе.

4.4.4 Доступ до допомоги та встановлення діагнозу депресії

Деякі люди докладно розповіли, як якась подія чи проблема спонукали їх шукати допомоги, наприклад, позбавлення сну і відсутність концентрації:

Я клала свою старшу дочку в ліжко і намагалася читати їй дитячі оповідання, і я дійсно визнала … Я не могла сконцентруватися на читанні…Я не могла стежити за реченнями, які я читала вголос. І це був момент, коли стало ясно, що… Мені довелося звернутися за допомогою. І тому я записалася на прийом до лікаря на наступний день.

Як тільки люди з депресією отримували доступ до допомоги, вони починали описувати свій досвід виникнення депресії. Деякі описували про не достатнє розпізнання депресії і, що часто, коли у них виникали прояви розладу сну або втрати інтересу до сексуальної активності, ці симптоми спочатку не визнавалися симптомами депресії:

Я пішла до лікаря і сказала: ”Я сплю, але я завжди відчуваю себе втомленою. Я пробувала …..все. А він просто сказав: ”Спробуйте більше спати.“ [посміхаючись] Я думала про це, я намагалася це робити, але це не працює… мені здається, що як би він поставив кілька запитань, то, можливо, поставив би діагноз депресії.

4.4.5 Стигма і повідомлення людям про депресію

Деякі люди описують, що діагноз депресії – це стигма. Більшість вважає, що стигма вже існувала в той час, як меншість думала, що вона була менш поширена, ніж раніше. Була також стигма щодо отримання лікування з приводу депресії і психологічного і фармакологічного втручання:

Дуже багато потребувалось мені, щоб почати терапію. Ви знаєте, що А: псих починає терапію, В: терапія робить тебе психом. Це були речі, з якими я виріс. І це не допомагає. Ви знаєте про таке вороже ставлення з боку людей нижче середнього класу.

Навпаки один чоловік сказав, що це досить "модно" лікуватися:

Прозак є досить модним антидепресантом. І це нормально сказати, що ви на прозаку, це як щаслива таблетка, чи не так? У мене все нормально, я приймаю прозак і я знаю досить багато людей, які приймали його, так що це було добре, ніби ви вступили в клуб.

Через стигму депресії, деяким людям важко говорити з іншими людьми про їх стан:

Я не можу говорити з моєю родиною про це. Вони не знають про терапію. Я думаю, що це клеймо…. Моє сприйняття, що на мене будуть дивитися як на хворого, який не може впоратися з цим, так що мені легше не допустити цю слабкість.

Проте, деякі люди закликають інших відкрито говорити про свій стан:

Ви повинні сказати комусь зараз, це може бути не лікар або терапевт, це може бути друг, якого ви знаєте. Чим старшим я ставав, тим більше я визнавав, що сказати людині: "Я в депресії в даний момент" є прийнятним.

Деякі розповіли про свій досвід розповідати друзям і сусідам, і заявляли, що це допомагало їм, одна людина пожартувала, щоб полегшити ситуацію:

Мені було дуже погано і я просто сказав: "Добре, я був у психіатричній лікарні впродовж місяця, а потім амбулаторно впродовж ще місяця, і тепер я на роботі неповний робочий день, щоб спробувати стати в колію повільно. "А він просто подивився на мене… Я сказав: "Все нормально. Я не божевільний", а він просто почав сміятися, бо я просто перетворив це на жарт.

4.4.6 Психосоціальні втручання

Люди з депресією обговорили своє позитивне ставлення до психологічного лікування:

Іноді вам потрібно поговорити з кимось, хто вас не знає, хто зрозумі, замість того, щоб балакати з цегляною стіною. І замість цього у вас паморочиться в голові і ви намагаєтесь розібратися. Або вам потрібно, щоб хтось поговорив з вами і натиснув потрібну кнопку, щоб допомогти розібратися самому.

Люди з депресією висловилися за необхідність психосоціального втручання, коли причина депресії вважається скоріше психологічною, ніж "хімічним дисбалансом". Крім того, вони пояснили, як вони розуміють психосоціальні втручання, а не ліки, які необхідні для вирішення проблем щодо неадекватної поведінки і думок, які спричинили депресію:

Ці таблетки допомогли мені…. але через деякий час, я зрозумів, що хімія вплинула на мій мозок, але ви дізналися про всі ці негативні погляди на речі, і дії… і саме тому я вважаю, мені також потрібна довготривала терапія. Я відчував себе краще [за допомогою ліків], але до сих пір не було способів боротьби з проблемами.

Досвід надання допомоги

Головною темою була користь психосоціальних втручань у вирішенні проблем щодо негативних думок. Люди описували, як вони навчилися змінювати свої думки, щоб бути більш конструктивними і позитивними:

Є речі, які стримують мене від депресії і…що терапія дійсно допомагає… мені зрозуміти, що у мене зберігається депресія…. Я думаю, що для мене це звинувачення себе… думаю, що я погана людина, і я можу витрачати величезну кількість енергії на психічні процеси, які змушують мене відповідати за все, що йде не так у світі.

У наступних розділах люди з депресією представляють досвід різних психосоціальних втручань. Психосоціальні втручання, які були коротко згадані, це консультування, когнітивна терапія, матеріал з самодопомоги, релаксаційна терапія і групи підтримки.

Консультування

Загалом, люди, які обговорювали консультації, позитивно ставилися до свого досвіду:

Основним видом було консультування, яке для мене було важливим. Якби я не мав консультації, я, напевно, був би ще важко хворим і не зміг би зараз щасливо говорити, що, нарешті, я насолоджуюся життям у повній мірі.

Деякі з результатів, яких досягли люди від консультацій були: підвищення самооцінки, можливість повернення на роботу, питання тяжкої втрати, більше пізнання себе і допомого у боротьбі з думками і почуттями. Консультування було позитивним досвідом для багатьох, оскільки воно забезпечує безпечне середовище, в якому можна говорити про свої проблеми:

Великим полегшенням було мати когось, кому б я міг сказати все, що я хотів, все, що турбує мене, і не турбуватися про те, як вони можуть подумати про це і як це може впливати на наші стосунки. І знаєте, це також допомогло відчути, що я правильно вирішую свої проблеми.

Когнітивна терапія

Люди, які отримували когнітивну терапію, позитивно характеризували її, тому що це практична, орієнтована на реальний світ терапія, яка дозволяла їм почати допомагати самим собі:

Я зміг змінити свої думки і зміг змінити свої почуття….Особливим прикладом було те, що терапевт сказав: ”Коли ви йдете лягти спати, ви озираєтесь на свій день і думаєте про всі свої невдачі…”Чому б вам просто не подумати про все, що було успішним?“ Так …Я почав робити це … Так що такі речі, як це, кілька таких речей з когнітивної терапії. Ви знаєте, я думаю, що вони допомагають трохи.

Самодопомога

Двоє людей описують застосування книг з самодопомоги при депресії. Один читав книгу ”Почуватися добре“ Девіда Бернса, яка була заснована на когнітивних і поведінкових принципах:

Я сидів і читав цю книгу, і ви знаєте, це досить здоровенна книга. Але вона дійсно хороша…Дуже важко розібратися…зупинити себе, і розумію, що тільки тому, що у вас є своя думка або ви виражаєте себе певним чином, це не значить правильно або неправильно ви діємо таким чином... це дійсно важко, бо все в книзі пов'язується з іншими речами, і ви знаєте, що когнітивна терапія для мене, це моя балаканина і сперечання з нею.

Інший читав Дороті Роу: *Депресія: вихід з вашої в'язниці*:

Деякі з них відповідні, деякі з них зовсім не відповідні ... Це дуже добре, тому що все це про…піклування про себе, а деякі речі просто змушують мене сміятися. Ви знаєте, тому що це так схоже ... “Це я. Я там. Це те, що я роблю“.

Релаксаційна терапія

Два користувачі послуг описали свій досвід в релаксаційній терапії:

Релаксація – терапія…коли у вас депресія, її може бути важко почати. Якщо ви почали і отримали розуміння цього, то це непогано, але насправді розслабитися, коли у вас дійсно депресія, практично неможливо.

Групи підтримки

Люди, які відвідували групи підтримки, позитивно говорили про свій досвід. Вони описували ці групи як терапевтичні, тому що вони могли зустріти там людей зі схожими проблемами і поділитися своїм досвідом в середовищі, де не було стигми. Крім того, люди з депресією відчули полегшення, що вони були не одні:

Це було велике джерело розраду… І виявив, що, насправді, ви не єдина людина, яка так себе почуває, і це було насправді великим полегшенням. Крім того, було великим полегшенням знайти…людей, які були неупередженими.

Групи самодопомоги – це не групова терапія, але вона дуже терапевтична… зустрічаються люди зі спільними інтересами…Там такі люди, які не говорять: "Візьми себе в руки, натягни шкарпетки, що тебе пригнічує?" Нічого подібного не існує. Взаємна підтримка просто неймовірна.

Один описав групу підтримки людей з думками про самогубство, яка представляла собою джерело комфорту, але мала також шкідливий вплив:

Це дискусійна група людей, які говорять …про людей з сильною депресією, які говорили про суїцидальні думки і методи суїциду, від яких час від часу гинуть люди.

4.4.7 Фармакологічні втручання

Люди з депресією мали різні думки щодо медикаментозного втручань. Деякі люди були стурбовані, чи приймати таблетки, вони не думали, що таблетки вирішать проблему, або вони цинічно ставилися до фармацевтичних компаній. Інші, хто намагався приймати ліки, хто не мав позитивного досвіду з цього приводу сказали, що вони відчували, що вони відняли їх почуття. Одна людина так описала, чому для неї медикаментозне втручання не було правильним лікуванням:

Мені призначали антидепресанти в минулому, але я завжди відчував, що мені не хотілося і було страшно приймати їх, в основному, тому що а) я відчуваю, що ефект короткотривалий, насправді вони не вирішують проблему, б) тому що вони мають побічні ефекти і, в) я не відчував себе комфортно при прийомі деяких таблеток.

Проте, більшість мала позитивний досвід у лікуванні. Ті, хто отримав користь від медикаментозного втручання, описали, що прийом ліків став поворотним моментом у їхньому житті. Люди говорили, що вони себе краще контролювали і більше знали про світ навколо них (це було протилежним досвіду інших людей щодо ліків):

Це було рівно 7 тижнів з того дня, я прийняв…першу таблетку… Я пам'ятаю той ранок, коли я прокинувся, що я відчуваю себе по-іншому, все по-іншому. І це була поворотна точка. Саме вона піднімала знову, це підйом всього і просто… задоволеність.

Ці ліки дали мені відчуття, що в мене з'явився деякий контроль тепер над депресією. І я мав певний досвід як підвищена чутливість до речей, як шум, кольори і почуття.

Одна людина повідомила, що якщо хтось не отримує користі від своїх ліків, він повинен знайти препарат, який підійде йому:

Це значить, що всіх під одну гребінку…Я б сказав, якщо ви відчуваєте, що вам не стає краще…від конкретного препарату…зверніться до свого лікаря і попросіть його змінити або розглянути питання про зміну ваших ліків.

Багато людей з депресією повідомляли про побічні ефекти медикаментів, зокрема, сухість у роті, випадіння волосся, підвищене потовиділення, збільшення ваги і проблеми еякуляції. Деякі також повідомляли про суїцидальні думки в наслідок, їх лікування:

Протягом багатьох років я не мав суїцидальних думок взагалі, і я, звичайно, ніколи не думав про різання себе, але в той час я був на сероксаті і у мене в голові раптово з'являлись зображення різання довгих ран на собі:

Незважаючи на це, деякі люди з депресією говорять, що користь ліків переважає можливі побічні ефекти:

Вам дають аркуш, який говорить вам, чого очікувати, а ще я пошукав про це в Інтернеті. Я дуже проти прийому ліків впродовж тривалого часу, але після мого досвіду з депресією я вирішив, що був би готовий приймати їх… іншу частину свого життя, якщо у мене не буде депресії знову.

Коли деякі люди припиняли своє лікування, вони описували симптоми припинення з найбільш поширеним симптомом у них нудотою:

Будучи тупо свиноголовим, просто перестав його [Efexor]…Я просто повністю викинув голову з депресією… Симптоми були дуже гострими, було дуже страшно. Ви відчуваєте себе хворим, відчуваєте нудоту, нудота була жахливою. І лише паніка, насправді.

4.4.8 Електрошокова терапія

Чотири користувачі послуг розповіли про свій досвід електрошокової терапії (ЕШТ), у більшості був негативний досвід через характер втручання, що лякає, та втрату пам'яті після лікування:

Вони велять вам лягти на ліжко і дають знеболююче в руку, що, в основному, й призводить до втрати свідомості. Але саме ці 2 хвилини, коли ви, заходите в кімнату і чекаєте, вам страшно. І тоді вони проводять ЕШТ…що досить збентежує. Я вважаю, що вона вплинула на мою пам'ять певним чином.

У мене є сильні провали в пам'яті як короткотривалі, так і довготривалі…Я злюся на фахівців за те, що вони не пояснюють, що це може трапитися…Я намагався говорити про це з лікарями в лікарні, а вони кажуть: "Дайте мені приклад і я даю їм приклад, а вони кажуть:"О, це нормально, що це ЕШТ…це нормально".

Тільки одна людина повідомила про позитивний досвід щодо ЕШТ:

Все це звучить дуже страшно, але ви дійсно не…ви не бачите нічого, тому що ви під наркозом, ви спите. І ви прокидаєтеся, і …у мене невеликий головний біль, але, крім цього, у мене не було побічних ефектів…мій настрій покращився миттєво, і я розмовляв і сміявся.

4.4.9 Професіонали охорони здоров'я

У цьому розділі розглядаються досвід людей медичних працівників, у тому числі лікарів загальної практики, медсестер і психіатрів.

Лікарі загальної практики

Як описано в розділі 4.4.4, люди критично ставилися до своїх лікарів загальної практики, тому що вони відчували, що їх депресія була непоміченою ними. Проте, деякі люди мали позитивний досвід встановлення діагнозу депресії і її початкового ведення:

Я був дуже слабким фізично і явно дуже слабким морально, а лікар загальної практики…і я буду вічно вдячний йому, насправді сказав мені: "Я не думаю, що я правильно допомагаю, призначаючи ліки з відповідних причин, але, якщо ви згодні, я хотів би направити вас до когось. І це було як величезне полегшення…хтось насправді збирався мене лікувати, як того хто має проблеми тут.

Люди, які мали позитивний досвід щодо своїх лікарів, описували їх як симпатичних, теплих, ніжних, добрих, які допомагають і підтримують. Ці люди відчували, що їх слухали і відповідали:

Вона [це лікар загальної практики] добра, тому що вона є людяна. Вона слухає і відповідає мені як людина, а не як професіонал. Вона дає мені час, стільки часу, скільки мені потрібно іноді. Вона піклується, і вона показала мені, що вона піклується, тому що вона дзвонила мені додому і питала: "Як ви? Ви прийдете до мене завтра?", тому що вона знає, що я не збираюсь звонити і записуватися на прийом, тому що я…я маю на увазі те, що я перебуваю в ізоляції і все йде не так, як треба.

Ті, у кого негативний досвід описували, як їх лікарям загальної практики не вистачало наведених вище характеристик:

Вас просто не слухають, ви не отримуєте нічого, ви розумієте, це було, як ніби те, що вони [лікарі] кажуть, було: "Ну, це тільки у вашій голові, ви знаєте, ви дійсно не розумієте, я краще знаю". І я знаю, що вони дуже зайняті, і я знаю, що вони не мають багато часу, але я дійсно відчував, що я не отримаю ніякої допомоги взагалі.

Медсестри

Люди говорили, що вони не відчувають, що медсестри розуміють делікатний характер їхньої депресії, що медсестри в NHS дуже зайняті, щоб говорити зі своїми пацієнтами і їх таке ставлення може бути через недостатню підготовку:

Там дуже багато тих, хто…ви відчували, як ніби люди говорять вам: "О, заради Бога витягніть себе з неї", і "Візьміть себе в руки", що вам не хочеться робити, це останнє в кінці дня. Я просто не думаю, що є достатньо, у ставленні, у ставленні приватних і NHS служб, просто не вистачає фінансування, щоб мати можливість…Я не знаю, підготовки медсестер належним чином.

Психіатри

Люди мали різний досвід щодо психіатрів. Деяким не подобалося, як психіатри намагалися отримати інформацією про їх досвід у дитинстві, що описує метод як підхід за "підручником", який миттєво створює бар'єр. Інші не хотіли б обговорювати почуття в цілому:

Я відчував, що мій психіатр була дуже…ой…нікчемною людиною. Знову ж таки, я думаю, тому що я був досить чіткою організованою людиною, щоб з кимось говорити про почуття, про те, що з цього приводу, а що з іншого приводу? І це було…ніщо не могло бути тчним або…мене це тільки дратує.

Люди також мали різні думки про те, як їх психіатр ставився до їх лікування. Більшість мали позитивний досвід: одна людина описувала, як її психіатр зміг змінити одні ліки на інші з меншою кількістю побічних ефектів, а інша розповіла, як психіатр прописав необхідну терапевтичну дозу антидепресантів. Проте, одна людина відчувала, що її не слухали, коли вона пояснювала своєму психіатру, що ліки, які вона зараз приймає, не працюють:

Він [психіатр] сказав щось типу: "Ну що ж, продовжуйте пароксетин". І коли я сказала: " Розумієте, він не допомагає мені. Я приймаю його впродовж восьми місяців, мені не краще. "Потрібен час і терпіння. Ви знаєте, " вам краще насправді" сказав мені один лікар. У вас немає депресії, ви просто дуже сумна леді.

4.4.10 Послуги

Досвід щодо служби охорони психічного здоров'я був описаний людьми з депресією. Питання, що стосуються направлення, черги і потрапляння до NHS послуг були підняті. Деякі люди кажуть, що вони занадто довго чекали направлення до психіатра або отримування психотерапії. Один чоловік сказав, що поки він був в черзі, не міг впоратися зі своєю депресією:

Мене направили до психіатричної лікарні для оцінки. Хоча я думаю, що це зайняло близько двох місяців між початковим направленням від лікаря загальної практики і отриманням призначення. Що знову ж таки в ретроспективі це був занадто довгий, надто довгий шлях. Я був дуже, дуже хворим і ледь справлявся…

Ще одна людина описувала, як вона себе почувала, що її направили до NHS послуг:

Дуже важко отримати місце у лікарні з приводу досить важкого психічного захворювання. Ви повинні мати наміри самогубства…Я мав суїцидальні думки. Я був також досить часто буйним. Я маю на увазі в кабінеті мого лікаря, я змів усі речі зі столу, розумієте... це була частина мене, спостерігання за тим, що я роблю…кажучи: "Так, це дійсно драматично. "Я не прикидався точно, але я знав, що я повинен був заспівати і затанцювати, щоб мене вислухали.

Щодо психіатричних послуг, люди описують різний від позитивного до негативного досвід. Одна людина сказала, що психіатричне відділення інтенсивної терапії було "безпечним місцем". Інші описували служби охорони психічного здоров'я як місце, де у них не було відповідальності, де вони могли б "віддати себе" службі з догляду. Поряд з цим, було відчуття ув'язнення:

Через вісім тижнів, я дуже швидко ув'язнив себе сам. Мені було страшно вийти, тому що я був в цьому закритому світі, в якому я знав, що повинно було трапитися. Були процедури, прийом їжі, час підйому,час прийому ліків час для трудотерапії. Були процедури і у мене не було обов'язків… Я був у місці, де мені не потрібно було ні про що думати, і ніхто не міг доторкнутися до мене.

Люди також мали негативний досвід в службах психічного здоров'я NHS, в тому числі, не відчуваючи турботи про себе. Ті, хто отримував приватне лікування, давали більш позитивні повідомлення і порівнювали і протиставляли два досвіди:

Була приватна лікарня, там було багато любові, багато уваги, щира турбота. І я не хочу стукати на NHS, оскільки вона, очевидно, дуже обмежена в фінансах, але там не було ніякого догляду… У приватній клініці ви відчували, що до вас відносяться як до людини… Ви відчували, що, дійсно, ви можете одужати ту, тому що вони піклуються про вас.

4.4.11 Сім'я та особи, які здійснюють догляд

Люди з депресією описували вплив їхнього стану на сім'ї та осіб, які здійснюють догляд. Деякі заявляли, що було важче сім'ї та особам, які здійснюють догляд, ніж самій людині з депресією. Інші описували вплив на свого партнера, що часто призводить до зміни ролей. Наприклад, люди описували, як їх партнери брали на себе більш активну роль в повсякденній роботі:

Мені було важко робити те, що вона [дружина] робила так добре. Вона брала на себе це.

Деякі вважали, що їх депресія вплинула на їхніх дітей:

Мої сини були дуже хорошими, але вони упустили багато через мене. І вони повинні врахувати те, що насправді потрібно було робити, коли вони росли.

Деякі люди говорили, що без своїх сімей та опікунів, вони не були б в змозі впоратися зі своєю депресією:

Мій партнер зіграв ключову роль у моєму одужанні, він дуже підтримував мене під час періодів депресії, я не знаю, як би я впоралася без нього…Багато разів він змушував мене щось робити і допомагав мені поза домом, коли я не хочу нічого робити. Я вважаю, що маю люблячого і турботливого партнера, який допоміг мені подолати найстрашніші періоди моєї депресії.

4.4.12 Стратегії подолання

Люди з депресією описували стратегії, які вони використовували, щоб подолати їх стан. Ці стратегії були не фармакологічні або психологічні методи, які використовувалися людьми, щоб упоратися зі своєю депресією.

Відволікання було загальною стратегію подолання проблеми. Одним із способів, за допомогою якого люди відволікаються від свого психічного стану, була наявність хобі – від фізичної активності: як плавання, відвідування спортзалу до творчості, як, наприклад, до поезії:

Наявність хобі і те…, що впливає на депресію, тому що це речі, про які ви не можете не думати, про дві речі одночасно.

Мені б хотілося зробити щось фізичне…Тому я почав працювати в саду, я ніколи не працював у саду раніше. І це було дурницею спочатку, але поступово все поліпшилося, розумієте, ви починаєте думати: "Так, це дійсно відволікає мене небагато.

Для інших людей волонтерська робота була стратегією виживання, оскільки допомога іншим дозволяла їм допомогти самим собі. Крім того, люди описували, як волонтерська робота допомогла їм збільшити їх довіру і вибудувати свою самооцінку:

На початку я мала напади тривоги і кілька днів я міг тільки зателефонувати і сказати: "Розумієте, я погано себе почуваю". Якщо ви робите це добровільно… Я відчував, що не хотів їх уповільнювати …Тому волонтерську роботу я пропагував, тому що вона дає вам відчуття…що вона допомагає побудувати вашу довіру, почуття власної гідності.

Іншою стратегією впоратися з проблемою було виконання невеликих керованих завдань:

Коли я в депресії…Я дійсно не міг нічого з цим зробити. Я просто відчував, переповнення нею…І при своїй депресії, коли я відчував себе дуже погано, я вирішив просто зосередитися на дрібницях, на прогулянці, випічці хліба, почав копошитися в саду. Просто намагався прожити день, я думаю, це було тим, що допомогло відійти від спроби самогубства.

4.5 ОГЛЯД ЯКІСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

4.5.1 Вступ

Був проведений систематичний пошук опублікованих оглядів відповідних якісних досліджень людей з депресією. Мета огляду полягала у вивченні досвіду медичної допомоги людям з депресією і їх сім'ям та особам, які здійснюють догляд за пацієнтами, щодо встановлення діагнозу, доступу до послуг та отримання лікування.

Таблиця 5: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення клінічних доказів

Електронні бази даних	CINAHL, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, HMIC, PsycEXTRA, PsycBOOKS
Дати пошуку	Дата початку пошуку лютий 2009 року
Дизайн дослідження	Систематичні огляди якісних досліджень, оглядів, обсерваційних досліджень
Популяція	Люди з депресією і сім'ї, особи, які здійснюють догляд
Результати	Не уточнюються

4.5.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Проводився пошук якісних досліджень, які використовували відповідний досвід людей з депресією і сімей/осіб, які здійснюють догляд з перших рук. ГРН не уточнювала певні результати. Замість цього огляд була присвячена будь-якій розповіді про досвід надання допомоги. Для отримання додаткової інформації про бази даних пошуку див. Таблицю 5. Докладна інформація про пошук наведена у Додатку 8.

4.5.3 Розглянуті дослідження

Проведений пошук виявив один систематичний огляд досвіду надання допомоги людям з депресією, які відповідали критеріям включення/виключення (Khan et al., 2007). Група з огляду потім розглянула первинні якісні дослідження, виявлені через пошук і ще два первинних досліджень (Ridge& Ziebland, 2006; Saver et al., 2007) були включені в огляд, які не були розглянуті by Khan and colleagues (2007). Ще сім досліджень були розглянуті для огляду, але вони не відповідали критеріям включення/виключення (Cooper-Patrick et al., 1997; Rogers et al., 2001; Chew-Graham et al., 2002; Van Schaik et al., 2004; MaGPIe, 2005b; Elgie, 2006; Johnston et al., 2007); основною причиною для виключення було те, що дослідження не повідомляли якісних даних або популяція не відповідала критеріям депресії.

4.5.4 Теми, які з'явилися з досліджень

Досвід депресії

Khan і колеги (2007) у своєму мета-синтезі якісних досліджень з керованої самодопомоги в закладах первинної медичної допомоги з психічного здоров'я, показали, що сімейні конфлікти, проблеми на роботі, хронічні фізичні проблеми зі здоров'ям, проблеми дитинства, фінансові труднощі і расизм були найбільш частими причинами, які призводили до депресії. Люди, які брали участь у дослідженнях, розповідали про свою депресію з точки зору впливу на функціонування і здатність справлятися з нею, а не про відчуття або симптоми. Найбільш поширеним засобом вираження своїх почуттів було через метафори: бути ”на краю“, ”заганяти вас в кут“, ”виверження вулкану“, ”ламати навпіл“, ”ув'язнений в своєму власному будинку“ тощо.

Доступ до допомоги та стигма

Khan і його колеги (2007) виявили, що доступ до первинної допомоги може бути важким, дуже мало часу контакту один-на-один з професіоналом первинного рівня допомоги. Через почуття сорому і ”брак легітимності“, люди не можуть відкрито представляти свої проблеми. Існує можливість, що прагнення допомоги буде ”загрожувати вже ослабленому почуттю власного я, якщо обговорюється лікування, яке може бути неприйнятним для людини, наприклад, ліки.

Saver і колеги (2007) описали чотири бар’єри для доступу до допомоги людям з депресією, такі як: (1) відсутність мотивації через депресію; (2) стигма, пов'язана з депресією і/або заперечення їх діагнозу; (3) невідповідальність медичних працівники і (4) невідповідність між тим, як інформація пропонувалась і як люди з депресією хотіла б отримати інформацію, наприклад:

Я б ніколи не сів і не читав би нічого про медицину. Вона ніколи не цікавила мене. Я дізнався більше від перегляду роликів на телебаченні.

Отримання діагнозу депресії

Для людей з депресією, Saver і колеги (2007) виявили, що більшість людей зазначили, що їх початковий діагноз був поставлений психіатром, а меншість повідомили, що їх діагноз був поставлений лікарем загальної практики. Крім того, люди говорили, що їх лікар загальної практики упустив діагноз їх депресії. Деякі люди описували свою нездатність або небажання піднімати питання про депресію зі своїм лікарем загальної практики, в той час як інші заявили, що їх лікар загальної практики зосереджувався виключно на соматичних проблемах, здавалося, що його не цікавили проблеми психічного здоров'я або він не звертав увагу на депресію, коли вона була очевидною.

Досвід лікування

Khan і його колеги (2007) виявили, що прийом ліків може призвести до подвійних відчуттів: з одного боку, люди відчули полегшення, тому що ліки допомагали їм справлятися з труднощами у повсякденному житті, а з іншого боку, вони відчули відсутність контролю. Мав місце також моральний компонент стосовно особистої відповідальності і страх не справлятися з діяльністю в повсякденному житті. Коли лікар загальної практики або інші (сім'я або друзі) пропонували поради для полегшення цієї невизначеності, люди були за те, щоб приймати ліки в якості можливого лікування, але тільки за умови, що вони будуть використовуватися впродовж короткого терміну. Люди з обережністю розповідати іншим людям, що вони приймають ліки через страх стигми. Серед людей в дослідженнях існувало відчуття, що вони були ”дефіцитними“, оскільки їм потрібно було приймати антидепресанти. Також виражалися відчуття провини, приниження і побоювання з приводу довготривалих змін їх особистості були.

Saver і колеги (2007) виявили, що менше половини людей, які страждають на депресію повідомляли про отримання інформації щодо психологічних втручань. Один з учасників зазначив, що єдиним ”варіантом“ було медикаментозне лікування:

Мені просто дали ліки і сказали прийняти прямо зараз… Я відчував, що мене примушували, дали рецепт, сказали, що вони допоможуть.

Ніхто не згадав про отримання інформації про різні варіанти лікування, такі як когнітивно-поведінкова терапія, терапія з вирішення проблем або міжособистісна терапія. Лише невелика кількість людей повідомила, що у них був вибір лікування.

Ridge and Ziebland (2006) у своєму аналізі записів інтерв'ю, зібраних он-лайн, виявили, що люди з глибоко вкоріненими і складними проблемами потребують довготривалої психотерапії.

Самодопомога та інші стратегії

Khan і його колеги (2007) синтезували якісні дослідження досвіду лікування пацієнтів з депресією в закладах охорони здоров'я первинного рівня, щоб закласти основу для керованих втручань з самодопомоги з метою забезпечення потенційного вирішення проблеми розриву між потребою в когнітивно-поведінковій терапії та наявністю підготовлених терапевтів. Було виділено кілька тем, в тому числі відчуття контролю та безпорадності при лікуванні, які можуть впливати на успіх втручання з самодопомоги у людей з депресією в закладах первинного рівня медичної допомоги. Люди говорили, що вони використовували такі стратегії як відволікання або думки про місця, які були пов'язані з відчуттям себе в безпеці і під контролем. Вони бачили доступ до допомоги, як ознаку того, що їхні особисті стратегії подолання проблеми зазнали невдачі.

Одужання

Ridge and Ziebland (2006) проаналізували записи інтерв'ю (зібрані Healthtalkonline) 38 чоловіків і жінок з важкою депресію, вивчили підходи і розуміння щодо подолання депресії. Акцент був зроблений на конкретні компоненти, залучені в одужання: справжність, відповідальність і “переписування депресії в собі“. Одужання включало необхідність зрозуміти, ”справжнє я“. Основні висновки дослідження полягали в тому, що люди повинні розуміти мову і рамки тривалого одужання, щоб розповісти свою власну історію одужання; що покращення самопочуття означає різне для різних людей, і що люди повинні взяти на себе відповідальність за власне одужання. Більшість з опитаних використовували і оцінювали терапію бесід як засіб розуміння своїх думок і відчуттів.

4.6 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ

Цей розділ представляє комбіноване резюме тем з особистих повідомлень, якісного аналізу та огляду літератури. Слід зазначити, що більшість особистих повідомлень були отримані від людей, які мають або мали тяжку та/або хронічну депресію. Таким чином, визначено, що теми, які проходять через особисті повідомлення, не можуть бути застосовні до людей, які мають інші форми депресії. Незважаючи на ці обмеження, було встановлено низку тем, які були у всіх трьох джерелах доказів.

4.6.1 Розуміння депресії

Як особисті повідомлення, так і література показують, що недостатність інформації від професіоналів є бар’єром для повного розуміння депресії, різних методів лікування і ролі психіатричної команди. Була також стурбованість тим, що коли у людини важка депресія, їй може бути важко зосередитися на тому, що говорить. Тому письмова інформація має вирішальне значення, хоча слід визнати, що люди з психічними проблемами можуть відповідати на інформацію, представлену в інших формах, наприклад, через відео або DVD. Одна людина (B) сказала, що було б корисно, якби професіонали могли мати чітке уявлення про мету будь-якого призначеного візиту. Відсутність ясності про те, як організована допомога, може спричинити погіршення людині. Одній людині (G), якій не дали ніякої інформації, дали повноваження через інтернет створити широку мережу товаришів з нещастя. Відсутність доступної інформації є особливим питанням для людей чорношкірих та азійських етнічних меншин, про що свідчить особисте повідомлення C.

4.6.2 Доступ до допомоги та отримання діагнозу депресії

Доступ до допомоги також є поширеною темою в особистих повідомленнях, якісному аналізі і літературі, незалежно, чи було це на початкових етапах встановлення діагнозу, чи після декількох років лікування. Дві людини в особистих повідомленнях (B і E) зазначали, що важко отримати доступ для підтримку, коли це необхідно, незважаючи на наявність у них депресії впродовж кількох років. Було відзначено, що повинен бути телефонний номер для термінового виклику,

який би був рятівним кругом для людей, які живуть одні і не мають ніякої підтримки з догляду. Такі засоби підтримки особливо були б корисними для людей з тривалою важкою депресією.

Література також виявила, що доступ до допомоги може бути проблемою для деяких людей з початковими симптомами через стигму, пов'язану з наявністю проблем психічного здоров'я (див. розділ 4.6.3), що може залишити їх невмотивованими, щоб підняти питання про депресію зі своїм лікарем загальної практики.

4.6.3 Стигма

Стигма неодноразово обговорювалися в особистих повідомленнях, якісному аналізі і в літературі. Її переживали як ззовні, так і внутрішньо. Зовнішня стигма відчувалася з боку роботодавців і колег, але багато також відчували внутрішню стигму та приховували свою депресію від друзів, родини і співробітників. Висловлювалося почуття сорому, а також занепокоєння, що прохання про допомогу призведе до пропозиції втручань, яких вони не хочуть, таких як ліки (людина в особистому повідомленні D сказала, що ідея прийняття таблеток посилила відчуття того, що вона психічно нездорова).

4.6.4 Розпізнання депресії

Розпізнання депресії і тяжкість симптомів також були важливою темою в трьох формах доказів. При літературі та якісному аналізі люди говорили про те, що депресія часто не розпізнається і що фізичні проблеми можуть маскувати симптоми депресії або можуть не розглядатися як частина симптоматики депресії. В особистих повідомленнях дві людини (B і G) зазначили, що вони відчували, що тяжкість їх депресії не була належним чином визначена в закладі первинної медичної допомоги. Одна людина (B) вважала, що її діагноз повинен був бути поставлений кваліфікованим і досвідченим професіоналом.

4.6.5 Стосунки з працівниками охорони здоров'я

Поширеною темою в особистих повідомленнях, якісному аналізі і літературі була тема стосунків з лікарем загальної практики. В особистих повідомленнях більшість людей вважали своїх лікарів корисними, які ставилися до їх проблеми з розумінням. Основний напрямок критики стосувався якості контакту з лікарем загальної практики (див. Khan *et al.,* 2007.), часу короткого візиту, коли у людини депресія, недостатньо, і люди з депресією просять призначити більш тривалий візит. В якісному аналізі та літературі стосунки з лікарем загальної практики розглядалися негативно, якщо лікар загальної практики не розпізнає депресивні симптоми або зосереджується виключно на соматичних симптомах людини. Люди, які мали позитивний досвід, підкреслювали співчуття, підтримку і корисність лікаря загальної практики.

Стосунки з медсестрами не були настільки позитивним в обох особистих повідомленнях (див. B) і відсутність розуміння депресії є загальною скаргою.

В якісному аналізі були різні думки щодо психіатрів, зокрема, в тому, як вони призначали ліки. Деякі люди вважали, що їх психіатр працював з ними, щоб знайти правильне лікування і правильну дозу; інша пацієнтка зазначала, що психіатр її не слухав, коли вона сказала, що препарат не працює. В особистих повідомленнях деякі люди мали нейтральну думку про своїх психіатра, в той час як три особи (C, F і G) висловили негативне ставлення, оскільки психіатр не підтримував їх і був неуважним до них.

Більшість особистих повідомлень зазначали важливість стосунків з професіоналами, які були неупередженими та підтримуючими. Але одна людина (B) зазначила про часом добрі наміри, але недостатню підтримку. Вона відчувала, що в той час як лікарі і консультанти первинної допомоги були приємними і люб’язними, її повідомлення не слухали досить уважно і тяжкості її депресії була недооцінена. Деякі пацієнти відзначили, що стосунки між пацієнтом і терапевтом мають першорядне значення, і що в ідеалі повинен бути вибір щодо статі терапевта і терапевтичного підходу. Дві людини (A і Б) відзначили, що часто вважали себе "винними", якщо у них не було покращення від психологічної допомоги, коли консультант або психотерапевт повинен взяти на себе відповідальність за відсутність терапевтичного ефекту.

4.6.6 Досвід послуг

Обидві особи повідомили про досвід користування послугами в галузі психічного здоров'я. Багато людей кажуть, що вони занадто довго чекали на направлення до психіатра або отримання психологічної допомоги. В одному джерелі погляди були змішаними. В обох джерелах доказів ті, хто мав приватне лікування, мали, в цілому, більш позитивний досвід.

4.6.7 Досвід депресії і її можливі причини

В обох особистих повідомленнях і якісному аналізі люди з депресією описували деякий негативний досвід, який вони мали, а деякі описували суїцидальні думки і поведінку, вони також використовували метафори та натяки, щоб пояснити свої симптоми. В якісному аналізі деякі люди говорили, що вони змогли відчути життя по-іншому, оскільки були в депресії, що для деяких було позитивним результатом.

З якісного аналізу виявилося, що деякі люди приписують початок своєї депресії певним подіям життя, включаючи досвід дитинства. Більшість особистих повідомлень також зазначають події дитинства, такі як травми, брутальне ставлення до дитини або конфлікти в тій чи іншій формі і багато з них безпосередньо пов'язувалися з депресією. Для багатьох людей складні проблеми в дитинстві ускладнювалися численними труднощами в зрілому віці. Для людини в особистому повідомленні D, догляд за людиною з шизофренією означав, що він повинен був приховувати свої симптоми депресії, виконуючи свою роль в якості людини, яка здійснює догляд. Khan і колеги (2007) виявили, що конфлікт у сім'ї і події в дитинстві були найчастішими причинами депресії. Howe (1995) пояснює, що:

Внутрішні психологічні стани і наша здатність справлятися з зовнішніми вимогами життя мають коріння, що сягає в дитинство. Сила наших ранніх внутрішніх уявлень про себе та інших закладає картину нашої майбутньої психологічної сили і слабкості. Коли діти відчувають, що незалежно від того, що вони думають, говорять або роблять, вони не в змозі контролювати те, що відбувається з ними фізично або емоційно, виникає почуття фаталізму і безпорадності. Близькі стосунки, при яких відбувається сексуальне або фізичне насильство, часто залишають людину з почуттям пасивності і непотрібності. Ранні стосунки, які були втрачені або зламані, залишають людей з відчуттям, що вони не можуть контролювати важливі речі у своєму житті. Без підтримки вони залишаються емоційно вразливими до невдач і смутку. Для тих, хто відчуває себе безнадійним та безпорадним, депресія часто є психологічним результатом.

4.6.8 Досвід лікування

Психотерапія

Існує сильне почуття в тематичних групах користувачів послуг і осіб, які здійснюють догляд, що уривок з Howe (1995) в попередньому розділі, висвітлює причини, чому багато людей вибирають приватну терапію, тобто, що психологічне лікування, яке пропонує NHS у формі когнітивно-поведінкової терапії, не йде далеко у вирішенні проблеми травми в дитинстві. Дослідження Ridge і Ziebland (2006) підтверджує думку тематичної групи і свідчення особистих повідомлень, що люди з ”глибокими“ і складними проблемами відчувають необхідність більш тривалого терміну терапії. Ті, хто мав довготривалу психодинамічну терапію, повідомляли, що вона була корисною в їх розумінні себе та своєї депресії і, що, поки вони не пропрацювали і не відновили ураження, пережиті в дитинстві, депресія була основним фактором у їхньому житті. Тематичні групи користувачів послуг і догляду визнали, що, оскільки дослідження ефективності довготривалої психодинамічної терапії було дуже невеликим, його не можна рекомендувати в якості курсу лікування в цій настанові (див. розділ 8).

Дослідження Saver і колег (2007) вказує на те, що кілька людей отримали інформацію про психотерапію і різні методи лікування, такі як когнітивно-поведінкова терапія і міжособистісна терапія.

Психосоціальні втручання

Це була тема як особистих повідомлень, так і якісного аналізу. В якісному аналізі люди висловили необхідність психосоціального втручання, коли вони пояснювали причину своєї депресії психологічними процесами, а не ”хімічним дисбалансом“ і допомогли їм впоратися з негативними думками.

В цілому, люди в якісному аналізі, як і люди в особистих повідомленнях. позитивно оцінювали консультації, хоча проблеми були підняті двома особами (B і E). Одна людина вважала консультування недостатнім для її потреб, оскільки воно не досягло ”кореня“ її депресії і не зупинило більш серйозну депресію. Інша людина вважала, що консультації, які вона отримала, були незадовільними: її ставили невідповідні питання, робилися некоректні припущення про її життя, і вона відчувала, що мало говорила під час сеансів. Вона вважала, що для того, щоб консультації були ефективними, консультант повинен як слухати, так і вміло задавати питання.

В якісному аналізі, в цілому, люди позитивно ставилися до когнітивної терапії, книг з самодопомоги і груп підтримки, але менш позитивно до релаксаційної терапії, тому що людям з важкою депресією важко розслабитися. Досвід релаксаційної терапії підтверджується в особистому повідомленні B. Особисті повідомлення висловлюють різні думки щодо групи підтримки: одна людина (D) дуже позитивною ставилася до них, а інша (E) визнала, що, хоча було добре зустрічати інших людей, вона не отримала ніякої терапевтичної користі від них.

Khan і його колеги (2007) синтезували якісні дослідження пацієнтів з досвідом лікування депресії в первинній ланці охорони здоров'я, щоб закласти основу для керованих втручань з самодопомоги.

Лікування

Були різні повідомлення про ліки. Деякі люди не вважають, що антидепресанти корисні, особливо у формі ”коктейлів ліків“, інші були стурбовані застосуванням таблеток. У літературі зазначалося, що прийом ліків може призвести до подвійного відчуття: з одного боку, люди відчували полегшення, тому що ліки допомагали їм впоратися з труднощами в їх повсякденному житті, а з іншого, вони відчували відсутність контролю. В особистому повідомленні одна людина (A) прокоментувала збільшення ваги через лікування, що заставляло почувати себе більш пригніченою. Інші отримали користь від лікування; одна особа (B) твердо переконана, що отримання відповідного лікування життєво важливо, і що повинна бути інтенсивна підтримка, поки не буде отримано антидепресивного ефекту. Більшість людей в якісному аналізі зазначали, що антидепресанти корисні, незважаючи на деякі побічні ефекти.

Електрошокова терапія

Ця тема є тільки в якісному аналізі. Більшість людей, які мали електрошокову терапію, мали негативний досвід, в тому числі втрату пам'яті після лікування. Тільки одна людина мала позитивний досвід при відсутності побічних ефектів.

4.6.9 Стратегії подолання

З особистих повідомлень та огляду літератури видно, що у людей з депресією впродовж тривалого часу розвилися позитивні механізми подолання проблеми, які дозволяють їм управляти своїм захворюванням. Ці механізми різні: від вправ до (A) особистої віри (C), щоб перебудовувати своє життя так, щоб бути в змозі управляти депресією. Якісний аналіз також визначив низку стратегій, таких як відволікання, хобі, діяльність та волонтерська робота.

4.6.10 Зайнятість

Тема роботи була тільки в особистих повідомленнях. Щоб контекстуалізувати цю тему, деяка література з цієї теми, яка не були виявлена в систематичному пошуку, коротко описана нижче.

З особистих повідомлень виникають питання щодо тих, хто давно в депресії, коли мова йде про доступ і збереження роботи. Кілька особистих повідомлень свідчать про труднощі в отриманні оплачуваної роботи: одна людина (C) заявила, що їх коледж і центр зайнятості не змогли допомогти, поки стан не стабілізувався, а інша, коли захворіла, (B) була особою творчої професій, вона була не в змозі працювати і не мала ніякого доходу. В особистому повідомленні G, людина працювала за наймом 8 місяців, впродовж 8 років у неї була депресія, але вона виконувала волонтерську роботу з організаціями з психічного здоров'я та інвалідів.

Інші особисті повідомлення представляли досвід в роботі. Одна особа (A) говорила колегам, що не прагне повертатися до роботи, і замість того, щоб повернутися до своєї звичайної діяльності, вона відсторонилася від зовнішніх зустрічей і обмежувалася лише певними завданнями. Інша людина (E) висловила побоювання що вона занадто хворою, щоб працювати, але за допомогою

свого лікаря загальної практики не повинна була говорити, що випадковий день або тиждень відпочинку через хворобу, були через депресію. Проте, вона також отримала підтримку свого менеджера, якому вона зізналася, і який допоміг з тиском на роботі. В якісному аналізі деякі люди відзначили, що стресові ситуації на роботі сприяли початку депресії.

Питання зайнятості важливі також для осіб, які здійснюють догляд: у особистому повідомленні Н, особа, яка здійснювала догляд побудувала свою кар'єру навколо вільної роботи, так що у неї був час, щоб піклуватися про пацієнта, але й бути в змозі підтримувати життя поза роботою з догляду.

Клінічні дослідження і доповіді уряду показують, що зайнятість відіграє важливу роль не тільки в посиленні стресу, який призводить до депресії, але і, навпаки, може бути важливим компонентом у процесі відновлення. Health and Safety Executive (2008) повідомили, що за оцінками в 2006/07 році 530 000 осіб у Великобританії повідомили, що вони відчувають стрес, депресію або неспокій, викликані або поглиблені їх поточною або минулою роботою. Було підраховано, що 13,8 млн робочих днів (повний день) були втрачені в 2006/07 через стрес, депресію або тривогу, пов'язані з роботою. Центр психічного здоров'я Sainsbury (2007) також визначив втрату продуктивності, що відбувається, коли співробітники приходять на роботу, але працювати на повну потужність через погане здоров'я не можуть (називається "присутність"). Страх можливої стигми та дискримінації заставляє людей з проблемами психічного здоров'я краще повернутися на роботу, навіть якщо вони почувають себе нездоровими, ніж бути поміченими роботодавцями і колегами психічно хворими.

Як тільки люди з депресією стають занадто хворими, щоб працювати, вони неходять на роботу або стають безробітними протягом значного періоду часу. Анекдотичні докази з особистих повідомлень показують, що для людей з депресією повернення на роботу або продовження роботи може допомогти процесу відновлення. У доповіді Waddell and Burton (2006) зроблено висновок, що робота була в цілому корисною для фізичного і психічного здоров'я і благополуччя. Зазначалося, що тип роботи повинен бути здоровими і безпечними і повинен дозволяти людині впливати на те, як виконано роботу і відчувати власну гідність. В цілому, позитивний ефект роботи переважає ризики і набагато більший, ніж шкідливий вплив тривалого безробіття або тривалої відсутності на роботі через хворобу.

Доповідь Королівського коледжу психіатрів (2008) виявила два дослідження, в яких проаналізовані схеми працевлаштування людей з проблемами психічного здоров'я. В систематичному огляді 11 РКВ порівняння довузівської підготовки або підтримуваного працевлаштування людей з важкими психічними захворюваннями один на одним або із стандартною допомогою за місцем проживання, Кроутер і колеги (2001) виявили, що учасники, які мали підтримуване працевлаштування, швидше за все, знаходилися в конкуренції з тими, хто отримав підготовку (34% порівняно з 12% на 12 місяці). Rinaldi і колеги (2008) вивчили схеми підтримки працевлаштування на південному заході Лондона і трасті психічного здоров'я NHS Св. Джорджа. Результати показали, що після включення фахівців з працевлаштування в CMHT, відбулося значне збільшення числа клієнтів з різними діагнозами (31% з депресією невизначеної тяжкості), що беруть участь в основній роботі чи в освітній діяльності на 6 і 12 місяцях. Висновок підтримує залучення окремих фахівців в клінічну практику в CMHT.

4.6.11 Одужання

У дослідженні Ridge and Ziebland (2006), термін "одужання" використовується для опису процесу, за допомогою якого люди вчаться розуміти і керувати своїм захворюванням. Вони пояснюють, що в ході одужання, людина може взяти на себе відповідальність за свою хворобу через розуміння себе, своїх розумових процесів, уявлення про себе та інших навколо себе і своє місце в світі. Лікування і медичних професіоналів розглядали як "інструменти", необхідні, щоб допомогти одужанню. Термін "одужання" став причиною значних дебатів серед тематичних груп користувачів послуг і осіб, які здійснюють догляд, і мав різне значення для різних людей. Для деяких він означає відсутність депресивних симптомів і здатність функціонувати в повній мірі. Але для інших з довготривалою депресією, "одужання" – це термін, який не буде використовуватися ("самолікування", можливо, більш відповідний термін). Для інших термін "одужання" був важливим, щоб продемонструвати позитивне зрушення від важкої депресії з

нездатністю ”нормально функціонувати“ до можливої в даний час дистимії, коли користувач має можливість жити повним і продуктивним життям, лише з кількома залишковими симптомами, які є керованими.

4.6.12 Сім’ї та особи, які здійснюють догляд

Пошук літератури не виявив досліджень з досвідом догляду, а два особистих повідомлення пропонують дуже різні точки зору, одна точка зору дорослої людини, яка доглядає за своїм партнером (H) і одна з точки зору підлітка, який доглядає за своєю матір'ю (I). Але з'явилося кілька тем. Особисті повідомлення ділилися досвідом догляду, який є корисним, але й складним. Обидві особи також говорили про різні аспекти догляду: проведення практичних завдань для людини, і емоційну підтримку. Догляд може докорінно змінити стосунки між партнерами, а також між батьками і дітьми. Догляд в повідомленні H відчувався більше як материнський, ніж партнерський, а підліток, який здійснював догляд (I) сказав, що він подорослішав, коли піклувався про свою матір, але що вона стала “нормальною владною мамою” знову, коли вона одужала. Обидві людини, які доглядали за хворими, повідомили про те, що їх власні інтереси, які відривають їх від роботи з догляду на кілька годин, були надзвичайно важливими.

Потреби молодих людей, які доглядають за пацієнтами, повинні визнаватися і вирішуватися, а останні публікації Social Care Institute for Excellence and the Department of Health (Department of Health *et al.*, 2008; Greene *et al.*, 2008; Roberts *et al.*, 2008; Department of Health *et al.*, 2009) зазначають, як цього можна досягти. Слід визнати, що молоді люди, які здійснюють догляд за пацієнтами, можуть ізолювати себе від своїх однолітків і мати інші соціальні та освітні недоліки. У доповіді Roberts і колег (2008) показано, що потреби молодих людей, які здійснюють догляд, можна більш ефективно вирішувати на основі поваги їх тривоги і визнаючи їх внесок і навички. Рекомендується також, щоб молоді люди, які здійснюють догляд за пацієнтами, включалися в планування догляду за членом своєї сім'ї.

Вплив депресії на сім'ї та людей, які здійснюють догляд за пацієнтами, був темою як в особистих повідомленнях, так і якісному аналізі, коли у деяких людей депресія була важчою для членів сім'ї та осіб, які здійснюють догляд, ніж для самого пацієнта. Деякі люди відзначали зміну ролей, яка сталася в результаті депресії у одного з членів сім’ї. Багато людей також коментували підтримку членів сім'ї людей, які здійснюють догляд, хоча деякі люди справлялися з депресією самі.

4.7 РЕКОМЕНДАЦІЇ

4.7.1 Надання інформації та підтримка і отримання поінформованої згоди

4.7.1.1 При роботі з людьми з депресією і членами їх сімей або особами, які здійснюють догляд за пацієнтами:

• будуйте довірчі стосунки і працюйте у відкритій, привабливій і неупередженій манері

• застосовуйте варіанти лікування в атмосфері надії та оптимізму, пояснюючи різний перебіг депресії і, що одужання можливе

• пам'ятайте, що стигма та дискримінація можуть бути пов'язані з діагнозом депресії

• гарантуйте, що обговорення проходить в умовах конфіденційності, недоторканності приватного життя і поваги.

4.7.1.2 При роботі з людьми з депресією і членами їх сімей або особами, які здійснюють догляд:

• надавайте інформацію, відповідну їх рівню розуміння про природу депресії і про доступні методи лікування

• уникайте клінічної мови без адекватного пояснення

• надавайте вичерпну письмову інформацію на відповідній мові і в аудіо-форматі, якщо можливо

• при необхідності працюйте з незалежним перекладачем (тобто з тим, хто не знає цю людину з депресією)[5].

4.7.1.3 Інформуйте людей з депресією про групи самодопомоги, групи підтримки та інші місцеві і національні ресурси[6].

4.7.1.4 Докладіть усіх зусиль для забезпечення того, щоб людина з депресією могла дати усвідомлену згоду до початку лікування. Це особливо важливо, коли людина має важку депресію або є об’єктом закону про охорону психічного здоров’я.

---

[5] Докази для цієї рекомендації не оновлювалися з часу попередньої настанови. Зміни будь-яких формулювань були внесені тільки для уточнення.

[6] Там же.

[7] Там же.

4.7.1.5 Переконайтеся, що згода на лікування заснована на наданні чіткої інформації (яка також повинна бути доступна в письмовій формі) про втручання, яка охоплює:

• те, що вона включає в себе

• що очікувати від людини, яка має її

• ймовірні наслідки (в тому числі побічні ефекти).

4.7.2 Попереднє рішення і положення

4.7.2.1 Для людей з рецидивом важкої депресії або депресії з психотичними симптомами і для тих, хто лікувався у відповідності з Законом про охорону психічного здоров'я, розгляньте питання про розробку попереднього рішення і наміру спільно з людиною. Запишіть рішення і положення і включають в копію плану лікування людини в закладах первинного та вторинного рівня медичної допомоги. Дайте копію людині, їх сім’ї або особі, яка здійснює догляд, якщо людина погоджується.

4.7.3 Підтримка сімей та осіб, які здійснюють догляд

4.7.3.1 При залученні сім'ї або осіб, які здійснюють догляд, у підтримку людини з важкою або хронічною[8] депресією, розгляньте наступні питання:

• надання письмової та усної інформації про депресію та її лікування, в тому числі про те, як сім'я або особа, яка здійснює догляд, може підтримати людину

• пропозиції особі, яка здійснює догляд, оцінити свою роботу з догляду, фізичного і психічного здоров'я, якщо це необхідно

• надання інформації про місцеві громадські організації та групи підтримки сімей або осіб, які здійснюють догляд, а також надання допомоги в доступі сім'ям та особам, які здійснюють догляд

• переговори між людиною і членами сім'ї чи особою, яка здійснює догляд щодо обміну інформацією.

---

[8] Депресія описується як ”хронічна“, якщо симптоми були постійними впродовж 2 і більше років.

4.7.4 Робота з людьми з різних етнічних і культурних традицій

4.7.4.1 При роботі з людьми з депресією поважайте і ставтеся чуйно до різних культурних, етнічних і релігійних особливостей, і будьте в курсі про можливі відмінності у проявах депресії. Будьте компетентними в:

• оцінці і особливостях культури

• використанні різних пояснювальних моделей депресії

• усуненні культурних і етнічних відмінностей при розробці та реалізації планів лікування

• роботі з сім'ями з різних етнічних і культурних традицій.

4.7.4.2 Розгляньте можливість втручання мовою, якій віддає перевагу людина з депресією, якщо це можливо[9].

---

[9] Дані для цієї рекомендації не оновлювалися з часу попередньої настанови. Будь-які зміни формулювання були зроблені лише для уточнення.

5. ВИЯВЛЕННЯ ВИПАДКІВ ХВОРОБИ ТА НАДАННЯ ПОСЛУГ

5.1 Ведення[10]

Відправною точкою в забезпеченні ефективного лікування депресії є визнання проблеми і перша точка доступу, як правило, первинна медична допомога. При цьому більшість людей продовжують лікування на первинному рівні медичної допомоги. Проте, існує доказ, що багато випадків залишаються нерозпізнаними (Del Piccolo *et al.,* 1998; Raine *et al.,* 2000). Якщо депресія розпізнана, лікування часто не дотягує до оптимально рекомендованого (Katon *et al.,* 1992; Donoghue & Tylee, 1996) і результати, відповідно, нижчі (Rost *et al.,* 1994.). Це викликає серйозну заклопотаність. Пізніші дослідження, проте, показують, що клінічно значуща депресія (від помірної до важкої депресії) виявляється лікарем загальної практики під час більш пізніх консультацій в процесі більш тривалих контактів між пацієнтом і лікарем, і при більш легких формах депресії, швидше за все, люди видужують спонтанно непомічено без лікування (Thompson *et al.,* 2001; Kessler *et al.,* 2003).

На додаток до зусиль щодо поліпшення розпізнавання депресії за останні 20 років було розроблено низку відповідей, щоб вирішити проблему оптимального лікування. Ці відповіді включали розробки з лікування депресії у закладах первинної та вторинної медичної допомоги; організаційні і професіональні структури первинної і вторинної медичної допомоги служб охорони психічного здоров'я, а також розробку і адаптацію моделей лікування хронічних захворювань, наприклад, цукрового діабету (Von Korff *et al.,* 1997; Von Korff & Goldberg, 2001).

---

[10] Для оновлення даної настанови всі розділи глави ”Рівні послуг та інші втручання“ в попередній настанові були переглянуті. Розділи з попередньої настанови зі скринінгу (в даний час перейменовані на ідентифікація випадків), організаційні питання, такі як спільна допомога, етапність допомоги, розширенні послуги з догляду та інтегрована допомога (в даний час перейменовано на розширену допомогу), недержавна підтримка і вирішення криз та команди лікування вдома залишаються в цій главі. Оновлені огляди з керованої самодопомоги, комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії і вправи (в даний час називаються програмами фізичної активності) були переміщені в главу 7, а оновлений огляд з когнітивно-поведінкової терапії можна знайти в розділі 12.

З моменту публікації попередньої настанови в 2004 році у Великобританії ці розробки включили залучення працівників психічного здоров'я (Department of Health, 2003), що сприяло розширенню доступу до психосоціальних втручань низької інтенсивності, в тому числі до комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії (NICE, 2002; NICE, 2005). Поняття ”етапність допомоги“, запропоноване в попередніх настановах, було підтримане багатьма уповноваженими працівниками та провайдерами в NHS і в даний час застосовується програмами Improving Access to Psychological Therapies (IAPT) (Department of Health, 2007; IAPT, 2009). Саме ця подальша розробка з фінансуванням в £ 340 млн на 6 років з 3400 новими психотерапевтами, які приведуть до найбільших змін в забезпеченні ефективних методів лікування депресії в закладах первинної та вторинної медичної допомоги.

Ця глава присвячена двом основним питанням: виявленню депресії у закладах первинної та вторинної медичної допомоги та спектру різноманітних послуг механізмів, які з'явилися в останні роки. Ці підходи до надання послуг можна розділити на три основні групи, в тому числі системні підходи щодо організації допомоги і вибору лікування, розвитку нової та існуючої ролей персоналу в первинній ланці охорони здоров'я і залучення професіоналів охорони психічного здоров'я в систему первинної медичної допомоги.

5.2 ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДЕПРЕСІЇ В ЗАКЛАДАХ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ І ГРОМАДИ

5.2.1 Вступ

Як зазначено вище, точне виявлення депресії є важливим першим кроком у лікуванні людей з депресією. Воно стосується як людей, які звернулися за лікуванням з приводу симптомів депресії, так і тих, кого лікують з приводу інших станів, у тому числі фізичних проблем здоров'я. Виявлення депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми здоров'я включене до

відповідної настанови NICE (NICE, 2009c). Ця настанова зосереджена на ідентифікації депресій в закладах первинної ланки медичної допомоги і громади.

Дослідження показують, що у 50% людей з депресією, її не розпізнають при зверненні до закладу первинної медичної допомоги (Williams *et al.,* 1995). Це підтверджується в недавньому мета-аналізі 37 досліджень з виявлення депресії лікарями загальної практики без сторонньої допомоги (Mitchell *et al.,* 2009). Mitchell і колеги (2009) вважають, що лікарі загальної практики з достатньою точністю можуть виключати депресію у більшості людей без депресії, але можуть виникнути труднощі з встановленням діагнозу депресії у всіх істинних випадках. Проте, як зазначається нижче, таке недостатнє визначення депресії може бути зосереджене більше на легкій депресії, ніж на помірній або важкій депресії (Kessler *et al.,* 2003).

5.2.2 Виявлення депресії – перспективи для первинного рівня медичної допомоги

За понад 40 років було показано, що лікарі загальної практики не можуть точно діагностувати депресію (Goldberg & Huxley, 1992; Kessler *et al.,* 2002). Як зазначалося вище, деякі дослідження показують, що клінічно значуща депресія (від помірної до важкої депресії) виявляється лікарем загальної практики під час більш пізніх консультацій в процесі більш тривалих контактів між пацієнтом і лікарем, а при більш легких формах депресії, швидше за все, люди видужують спонтанно непомічено без лікування (Thompson *et al.,* 2000; Kessler *et al.,* 2002). Проте, навіть це говорить про те, що клінічно незначуща депресія може залишитися непоміченою на початковому етапі. Пізніші дослідження показують, що ймовірність призначення антидепресантів в первинній ланці медичної допомоги пов'язана з тяжкістю депресії, хоча майже половина людей, яким призначали антидепресанти, не мали депресії (Kendrick *et al.,* 2005). Інші автори звертають увагу на небезпеку помилкового діагнозу депресії у хворих з легким психологічним нездужанням і декілька функціональних наслідків, які можуть призвести до ризику непотрібного і потенційно небезпечного медикаментозного лікування розладу(Aragones *et al.,* 2006). Враховуючи незначну поширеність депресії в більшості закладів первинної медичної допомоги, кількість хибно-позитивних результатів (люди, яких неправильно ідентифікували як таких, хто мав ризик депресії) більша, ніж кількість хибно-негативних (ті, у кого помилково визначено як не відсутність ризику розвитку депресії). Подальша робота необхідна для вивчення хибно-позитивних і хибно-негативних діагнозів, а також з'ясувати точність в діагностиці розладів тривоги, розладів адаптації і широко визначеного дистресу лікарями загальної практики

Причини недостатнього виявлення діляться на чотири теми: фактори, пов'язані з людиною з депресією і практиком, організаційними і соціальними факторами.

5.2.3 Фактори, пов'язані з людиною з депресією

Людині важко повідомляти про свої розлади, обговорюючи свої проблеми з лікарем, особливо, коли вони не впевнені, що депресія є законною підставою, щоб звернутися до лікаря (Gask *et al.,* 2003). MaGPIe Research Group (2005a, 2005b) розглядає важливість взаємовідносин між лікарем і пацієнтом. Лікарі, насправді, ефективно виявляють проблеми психічного здоров'я у пацієнтів, яких вони знають, проте деякі люди вважають, що лікар загальної практики не та людина, з якою можна поговорити або такі симптоми взагалі не повинні обговорюватися. Негативне сприйняття значущості консультації лікаря загальної практики з приводу психічного розладу може, принаймні частково, пояснити низький рівень пошуку допомогти серед молодих людей, в тому числі з важкими формами розладів (Biddle *et al.,* 2006). Люди з депресією можуть відчувати, що вони не заслуговують того, щоб займати час лікарів, або що лікарі не можуть вислухати їх і зрозуміти їх самопочуття (Pollock & Grime, 2002; Gask et al., 2003).

Низка інших факторів також може впливати на виявлення депресії. Літні люди, зокрема, можуть скаржитися на менш пригнічений настрій, а замість цього пов’язують свої депресивні симптоми з соматичними захворюваннями (Rabins, 1996). Фізичні супутні захворювання також можуть ускладнити інтерпретацію симптомів депресії. Люди можуть мати певні переконання, які заважають їм звертатися за допомогою з приводу депресії, такі як страх стигматизації, те, що антидепресанти викликають звикання, або вони можуть не вірно приписувати симптоми депресії ”старості“, поганому здоров’ю або горю. Хоча депресія частіше зустрічається у жінок, диференціальні повідомлення про симптоми можуть призводити до недостатньої діагностики

депресії у чоловіків. Щодо людей з депресією, було показано, що контакт з первинною допомогою може відігравати незначну роль на тлі величини їх інших проблем (Rogers *et al.*, 2001).

5.2.4 Фактори практикуючого лікаря

Термін ”депресія”, як клінічний стан, є спірним серед лікарів загальної практики (Chew-Graham *et al.*, 2000; May *et al.*, 2004; Pilgrim & Dowrick, 2006). Вони можуть побоюватися відкрити ”ящик Пандори“ під час обмеженої за часом консультації, і замість цього змовитися з людиною з депресією в тому, що називається ”терапевтичним нігілізмом“ (Burroughs *et al.*, 2006). Було показано, що у неблагополучних районах лікарі первинної ланки розглядають депресію як нормальну реакцію на важкі обставини, хвороби або життєві події (May *et al.*, 2004), і депресія може бути в недостатній мірі діагностована через незадоволеність лікуванням, яке пропонується, зокрема через відсутність психологічного втручання. Практикуючі лікарі первинної медичної допомоги також не мають необхідних навичок консультацій або впевненості у правильній діагностиці депресії у літніх людей.

5.2.5 Організаційні фактори

Тренд відокремлення послуг охорони психічного здоров'я від основних медичних послуг у Великобританії може бути шкідливим для людей з депресією, у яких можуть виникнути труднощі щодо відвідування різних послуг з психічних і фізичних розладів.

Організаційні фактори, які перешкоджають виявленню та розкриттю симптомів і проблем, разом з обмеженим доступом до служб охорони психічного здоров'я додають до небажання професіоналів заохочувати пацієнтів розкривати свої проблеми (Popay *et al.*, 2007; Chew-Graham *et al.*, 2008).

5.2.6 Соціальні фактори

Описані бар'єри особливо складні для економічно бідного населення і етнічних меншин, які, як правило, мають більше проблем зі здоров'ям та більше інвалідів. Часто описуваний бар'єр стигми повинен бути встановлений проти аргументу, що депресія є соціальним явищем, при якомуй хронічний стрес або нещастя тісно пов’язані з медичними (Ellis, 1996; Pilgrim & Bentall, 1999) і, що хронічне нещастя не ”піддається лікуванню“ у нормальному терапевтичному сенсі. Проте, важливо, щоб лікар визнавав і сам реагував на звернення людей з депресією з тим, щоб вони могли визнати і звернутися далі з питання діагностики депресії, а потім обговорити низку можливих втручань.

5.2.7 Зміщення акценту від скринінгу на ідентифікацію

Виявлення людей із захворюванням часто називають скринінгом (і є термін, який використовується в попередній настанові). Скринінг визначався як систематичне використання тестів або обстежень для виявлення осіб з високим ризиком розвитку певних розладів, які можуть отримати користь від подальшого обстеження або профілактичних дій (Peckham і Dezateux, 1998). Програми скринінгу виявляють людей з ризиком певного стану або з ризиком розвитку цього захворювання в майбутньому. Вони не встановлюють діагноз, але дають деяке уявлення про будь-яких дій, які можуть знадобитися, такі як додаткові діагностичні дослідження, більш ретельний моніторинг або навіть превентивні заходи. Скринінг не обов'язково є легким процесом (Marteau, 1989). Оскільки інструменти скринінгу не на всі 100% точні, люди, які неправильно визначені як такі, хто має ризик розвитку захворювання (хибно позитивні) можуть бути предметом подальших можливо нав'язливих, шкідливих або неналежних досліджень, ведення або лікування. Ті, у кого неправильно визначено ризик розвитку захворювання (хибно негативні) також будуть страждати, оскільки не будуть отримувати подальшого обстеження, яке вони потребують.

Критики рутинного скринінгу на депресію висунули низку аргументів проти нього. Вони включають низьку позитивну прогностичну цінність цих інструментів (тобто, багато пацієнтів, яких скринінг визнав позитивними, не мали депресії), відсутність емпіричних доказів користі у пацієнтів, витрату ресурсів на тих пацієнтів, які можуть отримати мало користі (багато пацієнтів, виявлених таким підходом, можуть мати помірну депресію і можуть відновитися без втручань), а також відтік ресурсів від людей з більш серйозною депресією і пацієнтів, які в результаті можуть

отримувати недостатньо адекватне лікуваннявати. Ці питання добре висвітлені Palmer and Coyne (2003) у огляді скринінгу на депресію в медичних установах. Palmer and Coyne (2003) також зробили низку пропозицій з поліпшення розпізнавання, в тому числі ефективні втручання у тих, у кого виявлена депресія, зосередивши увагу на пацієнтах з депресією в анамнезі і людях, які мають високий ризик розвитку депресії, наприклад, тих у кого сімейна історія стану або хронічні соматичні захворювання з відповідними функціональними порушеннями. Інші (наприклад, Pignone *et al.*, 2002; Macmillan *et al.*, 2005), проте, рекомендують використання скринінгу на депресію в загальній популяції дорослих, але слід зазначити, що систематичний огляд втручань, проведених на підтримку рекомендацій цієї групи включали необхідність втручань щодо спостереження. Ефективність таких втручань (наприклад, зворотний зв'язок з пацієнтами або лікарями, які ведуть пацієнта) розглядається нижче і ГРН вважає важливим спочатку визначити значущість системи виявлення, перед тим, як розглядати користь інтегрованих систем.

В рамках NHS виявлення депресії у людей з деякими хронічними захворюваннями (наприклад, діабет) є тепер частиною повсякденної клінічної роботи лікарів загальної практики за контраком GMS (Ellis, 1996). Докази, проте, свідчать, що такі ультракороткі інструменти скринінгу можуть не виявити депресію (Mallen & Peat, 2008). Було висловлено припущення, що за допомогою додаткового питання (”чи це саме те, чим ви хочете допомогти? [Arroll *et al.*, 2005]) може поліпшити уточнення скринінгових питань. Інші, проте, попереджають, що використання таких інструментів скринінгу може стимулювати практиків приймати редукціоністський біомедичний підхід, відволікаючи їх від більш широкого біопсихосоціального підходу як до діагностики, так і ведення депресії (Dowrick, 2004).

5.2.8 Виявлення випадку

Вступ

Попередня настанова NICE з депресії на додаток до інших настанов NICE з психічного здоров'я розглянула випадки загального скринінгу населення на низку психічних розладів і дійшла висновку, що скринінг необхідно проводити тільки у певних груп населення високого ризику, де користь переважає ризики (наприклад, NICE, 2004b). Це люди з депресією в анамнезі, значними фізичними захворюваннями, що призводять до інвалідізації або з іншими психічними розладами, такими як деменція.

Депресія в анамнезі визначена як важливий фактор у майбутніх нападах. Наприклад, дослідження, проведене серед 425 пацієнтів первинної медичної допомоги виявило, що 85% з тих, хто були пригніченими, мали принаймні один напад у минулому (Coyne *et al.*, 1999). Фактично, наявність в анамнезі депресії давала позитивну прогностичну цінність (див. нижче), приблизно рівну тій, що отримується за допомогою інструментів виявлення випадків депресії (Centre of Epidemiology Studies-Depression – CES-D) (0,25 у порівнянні з 0,28). Це говорить про те, що необхідна ретельна оцінка відповідних інструментів, якщо використовувані в даний час інструменти, не мають більшої прогностичної цінності, ніж депресія в анамнезі. Слід зазначити, що депресія часто може бути супутнім захворюванням поряд з іншими проблемами психічного здоров'я, в тому числі граничним розладом особистості (Zanarini *et al.*, 1998; Skodol *et al.*, 1999) і деменцією (Ballard та ін, 1996).

У наступних розділах розглядаються наявні інструменти виявлення випадків.

Визначення

Інструменти виявлення випадків депресії були визначені в огляді, як ухвалені психометричні заходи, які використовувалися для виявлення людей з депресією. Цей огляд обмежувався інструментами виявлення, які можуть використовуватися в клінічній практиці Великобританії, тобто реєстр депресії Бека (Beck Depression Inventory (BDI), Анкета здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire (PHQ), Анкета загального стану здоров'я (General Health Questionnaire (GHQ), Центр епідеміології дослідження-депресії (Centre of Epidemiology Studies-Depression (CES-D), геріатрична шкала депресії (Geriatric Depression Scale (GDS), Шкала тривоги і депресії в лікарні (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Шкала самооцінки депресії Зунга (Zung Self Rated Depression Scale) і будь-який з заходів одно-або двох-пунктів. Інструменти ідентифікації оцінювалися під час консультації (яка включала первинну медичну допомогу та медичні послуги

загального профілю) і населення громади. Діагнози ”золотого стандарту“ визначалися як діагноз депресії за DSM-IV або МКХ-10. Шукали дослідження, в яких порівнювали виявлення випадків діагнозу депресії за допомогою одного з зазначених вище інструментів на основі критеріїв DSM-IV або МКХ-10. Дослідження, які не чітко визначають, що компаратори відповідають критеріям DSM-IV або МКБ-10, використовували шкалу більш, ніж з 28 пунктами або не забезпечували достатніх даних, щоб бути включеними в мета-аналіз, виключалися.

Коментар робочої групи

Робоча група експертів зауважує, що в Україні використовується єдина класифікація психічних розладів МКХ-10.

Резюме статистичних даних, використаних для оцінки інструментів виявлення випадків

Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність і негативна прогностична цінність

Терміни ”чутливість“ та ”специфічність“ використовуються стосовно методів виявлення, описаних у цій главі.

Чутливість інструменту показує кількість тих, у кого стан вважається позитивним. Інструмент, який виявляє низький відсоток випадків, не дуже корисний у визначенні кількості пацієнтів, які повинні отримувати наявні методи ефективного лікування, оскільки багато людей, які повинні отримувати лікування, не роблять цього. Це призводить до недооцінки поширеності розладу, недостатнього лікування, поганого планування і розрахунку витрат на необхідне лікування. Зі збільшенням чутливості інструменту кількість хибно негативних результатів, які він виявляє, зменшується.

Специфічність інструменту стосується пропорції тих, хто не має депресії і їх тест негативний. Це важливо, тому що здоровим людям не пропонують лікування, яке їм не потрібно. Зі збільшенням специфічності інструменту кількість хибно негативних результатів, які він виявляє, зменшується.

Щоб проілюструвати це, з популяції, в якій поширеність депресії становить 10% (тобто 10% населення має депресію в будь-який момент часу), 1000 осіб виконали тест, який має 90% чутливість і 85% специфічність. Відомо, що 100 осіб в цій групі населення страждають на депресію, але тест виявляє тільки 90 (істинно позитивні), залишивши 10 непоміченими (хибно негативні). Відомо також, що 900 осіб не мають депресії, а тест правильно визначає 765 з них (істинно негативні), але визначає 135 неправильно, як таких, хто має депресію (хибно позитивні). Прогностична цінність позитивного результату тесту (кількість правильно визначених осіб з депресію як частку позитивних тестів) становить 40% (90/90 +135), і негативна прогностична цінність (кількість правильно визначених осіб без депресії як частка негативних тестів) становить 98% (765/765 + 10). Таким чином, в цьому прикладі позитивний результат тесту є правильним лише в 40% випадків, в той час як на негативний результат можна покластися в 98% випадків.

Наведений вище приклад ілюструє деякі з основних відмінностей між позитивною і негативною прогностичною цінністю у порівнянні з чутливістю і специфічністю. Як для позитивної, так і негативної прогностичної цінності, поширеність є частиною їх розрахунку (див. Altman & Bland, 1994a). Якщо поширеність розладів в популяції низька, вона, як правило, асоціюється з більш високою негативною прогностичною цінністю і нижчою позитивною прогностичною цінністю. Хоча ці статистичні дані стосуються питань, які більш застосовні до клінічної практики, (наприклад, ймовірність того, що людина з позитивним результатом тесту насправді має депресію), вони в значній мірі залежать від характеристик вибірки населення і не можуть мати універсального застосування (Altman & Bland, 1994a).

З іншого боку, чутливість і специфічність не обов'язково залежать від поширеності депресії (Altman & Bland, 1994b). Наприклад, чутливість пов'язана з ефективністю ідентифікаційного тесту, залежить від особи, яка має депресію. Тому вищі хибно позитивні результати, які часто асоціюються з вибірками популяції з низькою поширеністю, не впливають на такі оцінки. Перевагою цього підходу є те, що чутливість і специфічність можуть бути застосовані для всіх

груп населення (Altman & Bland, 1994b). Проте, основним недоліком є те, що лікарям, як правило, такі оцінки важко інтерпретувати.

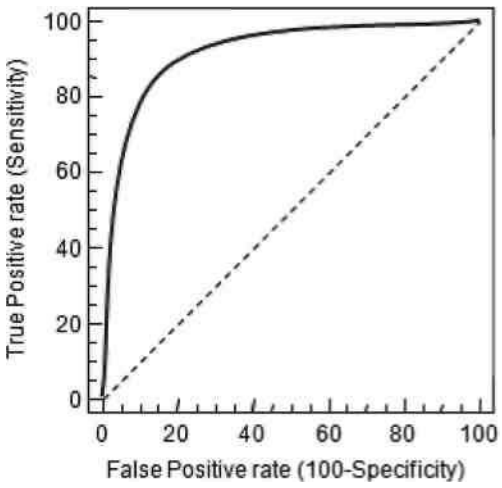
При описі чутливості і специфічності різних інструментів ГРН визначила значення вище 0,9 як ”відмінні“, від 0,8 до 0,9, як ”хороші“, від 0,5 до 0,7 як ”помірні“, від 0,3 до 0,5, як ”низькі“, і менше 0,3 як ”погані“.

Характеристична крива виявлення (ROC-характеристика)

Якості даного інструменту наведені в характеристичній кривій виявлення (ROC), яка показує ділянки чутливості (вираженої у відсотках) проти (100% специфічності) (мал. 4).

Тест з досконалою дискримінацією повинен мати криву ROC, яка проходить через верхній лівий кут, тобто вона буде мати 100% специфічність і буде включати всі істинно позитивні результати без хибно позитивних результатів. Хоча це ніколи не досягається на практиці, площа під кривою (AUC) вимірює, наскільки близько інструмент потрапляє в теоретичний ідеал. Ідеальний тест буде мати AUC 1, а тест з AUC вище 0,5 краще, ніж шанс. Як вже говорилося вище, оскільки ці виміри засновані на чутливості і 100% специфічності, теоретично ці оцінки не впливають на поширеність.

Рис 4: Характеристична крива виявлення



Негативні і позитивні коефіцієнти вірогідності

Вважається, що негативні (LR–) і позитивні (LR+) коефіцієнти вірогідності не залежать від поширеності. LR– розраховується за чутливістю/1-специфічність і LR+ – це 1-чутливість/специфічність. Значення LR +> 5 і LR–<0,3 вказує, що тест є відносно точним (Fischer *et al*, 2003).

Діагностичне співвідношення шансів

Діагностичне співвідношення шансів – це LR+/LR–; значення 20 або вище говорить про належний рівень точності (Fischer *et al*, 2003).

Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Експертна група провела новіий систематичний пошук перехресних досліджень для оцінки інструмента для виявлення депресії. Він проводився в якості спільного огляду для цієх настанови і настанови з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям (NICE, 2009c). Інформація про використовувані бази даних пошуку і критерії включення / виключення можна знайти в таблиці 6. Докладна інформація про пошук надається в Додатку 8.

Розглянуті дослідження

Всього 126 досліджень відповідали критеріям для огляду; 54 дослідження проводилися в консультації, 45 проводилися на людях з хронічними фізичними проблемами здоров'я.[11] і 50 стосувалися літніх людей (старше 65 років). З цих досліджень, 16 були з PHQ-9, п'ять з PHQ-2,

шість з "питань Whooley, 19 з BDI, дев'ять з BDI – коротка форма, два з GHQ-28, 12 з GHQ-12, 17 з CES-D, 20 з GDS, 11 з GDS 15, 16 на HADS-D, 5 з HADS-загальна і сім з вимірюваннями за одним пунктом (див. Додаток 20 для більш докладної інформації).

Крім того, 251 досліджень були виключені з аналізу. Найбільш поширеною причиною для виключення була відсутність золотого стандарту (DSM/МКХ) компаратора (див. Додаток 20 для більш докладної інформації).

[11] Дані для населення з хронічними соматичними захворюваннями та інформацію про включені дослідження представлені у відповідній настанові, «Депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям» (NCCMH, 2010).

Оцінка інструментів з виявлення депресії

Мета-аналіз двомірної діагностичної точності був проведений з використанням Stata 10 з Module for Meta-analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies (MIDAS) (Dwamena, 2007) для отримання загальної оцінки чутливості, специфічності, коефіцієнтів вірогідності і діагностичного співвідношення шансів (докладніше див розділ 3). Щоб максимізувати наявні дані, найбільш послідовно повідомлювані і рекомендовані точки відсічення для кожної зі шкал були витягнуті (див. таблицю 7).

Таблиця 6: Бази даних для пошуку і критерії включення/виключення щодо ефективності інструментів для виявлення випадків

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Кокранівська бібліотека
Датипошуку	Пошук до лютого 2009 року
Дизайн досліджень	Перехресні дослідженняs
Популяція пацієнтів	Люди на первинному рівні, громаді і лікарнях загального профілю
Інструменти	BDI, PHQ, GHQ, CES-D, GDS, HADS, Zung Шкала самооцінки депресії і будь-який з одно- або двомірних вимірів депресії
Результати	Чутливість, специфічність, AUC, діагностичне співвідношення шансів, позитивна вірогіднсть, негативна вірогідність

Неоднорідність, як правило, набагато більша в мета-аналізах досліджень з діагностичної точності в порівнянні з РКВ (Gilbody *et al,* 2007; Cochrane Collaboration, 2008). Таким чином, потрібен більш високий поріг для прийнятної неоднорідності в таких мета-аналізах. Проте, коли об'єднанні дослідження показували I^2> 90%, мета-аналізи не проводились.

Таблиця 8 узагальнює результати мета-аналізу з точки зору загальної чутливості, специфічності, позитивних коефіцієнтів вірогідності, негативних коефіцієнтів вірогідності та діагностичного співвідношення шансів. Додатковий аналіз був проведений для підгрупи літніх людей.

Опитувальник зі здоров'я пацієнта (PHQ)

PHQ розроблено для більш детальної первинної оцінки психічних розладів (PRIME-MD) (Spitzer *et al,* 1994). Існують три основні інструменти, які були розроблені на основі цієї шкали; PHQ-9 (Spitzer *et al,* 1999), PHQ-2 (Kroenke *et al,* 2003) і 'Запитання Whooley' (Whooley *et al,* 1997).

Таблиця 7: Використовувані точки віддсічення (за наявності) для кожного з інструментів виявлення (Pignone *et al.*, 2002; Gilbody *et al.*, 2007).

Шкала	**Точки відсічення**
BDI	
21 пункт	13
13 пунктів	4
Версія для первинного рівня	4

PHQ 9 пунктів 2 пункти 2 пункт (версія Whooley)	 10 3 1
GHQ 28 пунктів 12 пунктів	 5 3
HADS-D	8-10 м’яка, 11-14 помірні, 15+ сильна
CES-D	16
GDS 30 пунктів 15 пунктів 5 пунктів	 10 5 ?
Zung	50 м’яка, 60 м’яка, 70 сильна

PHQ-9 має дев'ять пунктів і має точку відсічення 10. Незважаючи на це, PHQ-2 і запитання Whooley використовують ті ж самі два пункти, різниця полягає в тому, що PHQ-2 відповідає формату PHQ-9 (Likert scales), версія Whooley питанням дихотомій (так / ні) і має відсічення 1 порівняно з 3 по PHQ-2.

У PHQ-9 в консультації (людей в закладах первинної медичної допомоги або загальних медичних закладах) була відносно висока неоднорідність (хоча подібний рівень в більшості інших шкал) (I^2 = 74,04%). Було встановлено, що PHQ-9 має хорошу чутливість (0,82, 95% ДІ, від 0,77 до 0,86) і специфічність (0,83, 95% ДІ від 0,76 до 0,88).

Мета-аналіз PHQ-2 провести неможливо, оскільки була дуже висока неоднорідність. Аналіз запитань Whooley включав дослідження як з консультацій, так і з хронічних фізичних захворювань, оскільки було занадто мало досліджень, щоб можна було розбити на різні популяції. Виявлено, що ця шкала мала високу чутливість (0,95, 95% ДІ від 0,91 до 0,97), але низьку специфічність (0,66, 95% ДІ, від 0,55 до 0,76). Одне дослідження Arroll і колег (2005) додало ще одне питання до двох в PHQ-2, в яких запитувалося, чи пацієнт хоче, щоб йому допомогли з його депресією. Це збільшило специфічність і ГРН розглянула результати дослідження та поставила третє питання, але, оскільки було тільки одне дослідження, яке показує вплив цього підходу, ГРН вирішила не приймати його.

Було неможливе проведення мета-аналізу ефекту будь-якої шкали PHQ або запитань Whooley літніх людей у зв'язку з відсутністю даних (одне дослідження з, PHQ-2 і запитання Whooley).

Анкета депресії Бека

Бек BDI в 1960-х (Beck *et al,* 1961), а потім оновив оригінальну версію з 21 пункту (Beck *et al,* 1979; Beck *et al,*, 1996). Ця шкала широко використовується в якості критерію оцінки депресії, а також використовується для отримання даних про тяжкість депресії, зазвичай, 13 використовується відсікання в ідентифікації досліджень.

Таблиця 8: Резюме доказів з інструментів виявлення депресії в закладах первинної медичної допомоги, у людей з хронічними проблемами здоров'я та інших популяцій

Популяція й інструмент	Чутливість	Специфічність	Коефіцієнт вірогідності +	Коефіцієнт вірогідності –	Діагностичне співвідношення шансів	AUC
PHQ-9 Зразки консультацій: 11 досліджень	0,82 (0.77, 0.86)	0,83 (0,76, 0,88)	4,70 (3,29, 6,72)	0,22 (0,17, 0,29)	21,38 (11,87, 38,52)	0,88 (0,85, 0,91)
Whooley* Всі популяції: 7 досліджень	0, 95 (0.91, 0.97)	0,66 (0,55, 0,76)	2,82 (2,01, 3,96)	0,08 (0,04, 0,15)	36,25 (14,89, 88,24)	0,94 (0,92, 0,96)
BDI Зразки консультацій: 4 дослідження	0,85 (0,79,0,90)	0,83 (0,70, 0,91)	5,14 (2,83, 9,32)	0,18 (0,12, 0,24)	29,29 (15,10, 56,79)	0,90 (0,87, 0,92)
BDI- несоматичны пункти Зразки консультацій: 5 досліджень	0,82 (0,57, 0.94)	0,73 (0,61, 083)	3,02 (1,87, 4,90)	0,25 (0,09, 0,69)	11,92 (3.02, 47.04)	0,83 (0,79, 0,86)
CES-D Зразки консультацій: 8 досліджень Люди похилого віку: 5 досліджень	0,84 (0,78, 0,89) 0,81 (0,74,0,87)	0,74 (0,65, 0,81) 0,79 (0,67, 088)	3,19 (2,41, 4,22) 3,82 (2,35, 6,22)	0,21 (0,15, 0,29) 0,24 (0,17, 033)	15,02 (9,38, 24.05) 15,95 (8,05, 31,60)	0,87 (0,84, 0,90) 0,83 (0,80, 0,86)
GDS-15 Зразки консультацій: 11 досліджень	0,87 (0,0, 0,91)	0,75 (0,69, 080)	3,40 (2,73, 4,24)	0,18 (0,12, 0,27)	18,98 (10,85, 33,20)	0.86 (0,83, 0,89)
1-пункт Зразки консультацій: 6 досліджень	0,4 (0,78, 0,89)	0,65 (0,55, 073)	2,38(1,81, 3,.13)	0,25 (0,17, 0,36)	9,67 (5,35, 17,46)	0.85 (0,82, 0,.88)

Крім того, когнітивно-афективна подшкала BDI часто використовується для виявлення депресії. Крім того, швидкий скринінг за BDI був спеціально розроблений для використання в первинній ланці охорони здоров'я (Beck *et al,* 1997).

Щодо BDI з 21 пунктом, була висока неоднорідність зразків консультацій (I^2=88,61%). BDI виявилася досить хорошою з точки зору чутливості (0,85, 95% ДІ від 0,79 до 0,90) і специфічності (0,83, 95% ДІ від 0,70 до 0,91). Це також узгоджується з діагностичним співвідношенням шансів (29,29, 95% ДІ від 15,103 до 56,79). Проте це засновується тільки на чотирьох дослідженнях, тому важко робити остаточні висновки. Аналіз підгрупи літніх людей також не представляється можливим, оскільки було тільки два дослідження цієї групи населення.

Реєстр депресії Бека - несоматичні питання

Дані з BDI швидкого виявлення (Beck *et al,*, 2000) та BDI в короткій формі (Beck *et al,* 1974, 1996) були об'єднані, щоб оцінити вплив видалення соматичних питань з обох шкал, оскільки дані з обох шкал були відносно рідкісними. Існувала достатня, хоча і відносно низька, узгодженість між дослідженнями для оцінки цих шкал (BDI: не соматичні) в консультації (I^2=75,71%) популяції. Існувала висока чутливість (0,82, 95% ДІ від 0,57 до 0,94), але низька специфічність (0,73, 95% ДІ від 0,61 до 0,83). Мета-аналіз був не можливим для літніх людей, оскільки було тільки два дослідження.

Опитувальник з загального стану здоров'я

GHQ (Goldberg & Williams, 1991) був розроблений в якості загального виміру психіатричних порушень та виміру різних станів, таких як депресія і тривожність. Основними використовуваними версіями для ідентифікації є GHQ-28 (відсічення 5) і GHQ-12 (відсічення 3).

Було тільки два випробування GHQ-28, тому мета-аналіз не проводився. Крім того, в той час, як було більше досліджень з GHQ-12, була дуже висока гетерогенність (I^2> 90%) для дослідження з консультацій населення, тому мета-аналіз цих досліджень не проводився. Крім того, мета-аналіз спеціально для літніх людей був неможливим через наявність лише двох досліджень.

Шкала госпітальної тривоги і депресії (HADS)

HADS (Zigmond & Snaith, 1983) є мірою депресії і тривоги, розробленою для людей з фізичними проблемами зі здоров'ям. Подшкали депресії має сім пунктів і відсікання становить від 8 до 10 очок.

В цілому в огляд включено 21 дослідження, проте, мета-аналіз не може бути проведений у зв'язку з дуже високою гетерогенністю (I^2> 90%) для всіх підгруп, включаючи консультації населення і літніх людей.

Шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень (CES-D)

CES-D (Radloff, 1977) має 20 питань, а точка відсікання 16. Вона досить широко використовується для вимірювання результату. Існують різні короткі форми CES-D, у тому числі шкали з 8, 10 і 11 пунктами.

Відзначалась значна неоднорідність в типах консультувань (I^2 =84,63%). Haringsma і колеги (2004) видалили з аналізу доросле населення літнього віку, що призвело до прийнятної гетерогенності (I^2=61,09%).

Щодо зразків консультування, чутливість зразків була високою (0,84, 95% ДІ від 0,78 до 0,89), але специфічність була нижчою (0,74, 95% ДІ від 0,65 до 0,81). У літніх людей чутливість була відносно низькою (0,81, 95% ДІ від 0,74 до 0,87), а специфічність високою (0,79, 95% ДІ від 0,67 до 0,87).

Геріатрична шкала депресії (GDS)

GDS була розроблена для оцінки депресії у літніх людей. Оригінальна шкала з 30 питань (відсічення 10 пунктів) була розроблений Yesavage і колегами (1983) і зовсім недавно була затверджена версія на 15 питань (відсічення 5 балів) версія.

Незважаючи на велику кількість досліджень (18 досліджень), гетерогенність була дуже високою (I^2 > 90%) для GDS, проте, ніяких мета-аналізів не може бути проведено. Проте, можна було проаналізувати дослідження за GDS-15.

У популяції, якій надавалися консультації, була більш висока чутливість (0,87, 95% ДІ від 0,80 до 0,91), але специфічність була відносно низькою (0,75, 95% ДІ від 0,69 до 0,80). Діагностичне співвідношення шансів було трохи нижче 20 (18,98, 95% ДІ від 10,85 до 33,20). Неоднорідність була відносно прийнятною (I^2 = 70,96%).

Жодного аналізу підгруп літніх людей не проводили, оскільки восьми учасникам було понад 65 років.

Шкала самооцінки депресії Зунга

Шкала самооцінки депресії була розроблена Зунгом (Zung, 1965) і була переглянута (Guy, 1976). Вона має 20 питань, де зазвичай використовується відсікання 50 Вона іноді використовується для виміру результату. Для проведення мета-аналізу досліджень було недостатньо.

Виміри за одним питанням

Було знайдено п'ять досліджень з оцінки вимірів за одним пунктом в консультації. Була досить хороша чутливість (0,84, 95% ДІ від 0,78 до 0,89), але дуже низька специфічність (0,65, 95% ДІ від 0,55 до 0,73). Діагностичне співвідношення шансів вказує на відсутність точності (9,67, 95% ДІ від 5,35 до 17,46). Не було можливості проведення аналізу підгруп літніх людей, оскільки було тільки два дослідження.

Порівняння коефіцієнтів валідності щодо інструментів виявлення випадків серед літніх людей

Вплив похилого віку і проживання у будинку престарілих на коефіцієнти валідності інструментів виявлення випадків**,** розглянутих вище, оцінювали через мета-регресію (див. таблицю 9). Через відсутність даних PHQ-2, Whooley, Зунг, і вимірювань за одним питанням не були включені в аналіз.

GDS і GDS-15 майже завжди використовувалися у літніх людей, тому валідність цих вимірів у літніх людей уже врахована в попередньому аналізі. Проте, подальший аналіз проводили з метою оцінки валідності цих вимірювань в популяціях будинків престарілих.

Таблиця 9: Мета-регресії оцінки впливу розбіжностей у популяціях досліджень

Популяція і інструмент	**Бета-коефіцієнт**	**I^2(%)**	**p-value**
PHQ-9 Порівнянн вік понад 65 з до 65	Чутливість=1,23 Специфічність=1,84	Joint I^2 = 0	0,.65 0,73 0,.83
BDI Порівнянн вік понад 65 з до 65	Чутливість =1,58 Специфічність=0,74	Joint I^2 = 0	0,34 0,79 0,65
BDI-несоматичні питання Порівнянн вік понад 65 з до 65	Чутливість=1,58 Специфічність=2,12	Joint I^2 = 58,64	0,80 0,02 0,09
CES-D Порівнянн вік понад 65 з до 65	Чутливість=1,23 Специфічність=1,61	Joint I^2 = 43,30	0,09 0,18 0,17
GDS Порівняння догляду вдома з відсутністю домашнього догляду	Чутливість=1,54 Специфічність=1,13	Joint I^2 = 0	0,85 0,65 0,80

GDS-15 догляду вдома з відсутністю домашнього догляду	Чутливість=2,14 Специфічність=0,91	Joint $I^2 = 0$	0,36 0,34 0,44
GHQ-12 Порівнянн вік понад 65 з до 65	Чутливість= 0,43 Специфічність=1,45	Joint $I^2 = 11,28$	0,14 0,33 0,32

Літні люди

Існує низка доказів, що версії BDI без соматичних пунктів (p=0,02) асоціювалися з поліпшенням специфічності у літніх людей в порівнянні з людьми у віці до 65 років. Була тенденція зниження чутливості щодо CES-D (p = 0,09) у літніх людей в порівнянні з людьми у віці до 65 років. Для всіх інших шкал не було ніяких статистично значущих відмінностей. Проте, більшість досліджень часто були недостатньої сили, оскільки лише невелика кількість досліджень стосувалася більшості шкал для літніх людей.

Люди в будинках престарілих

Тільки GDS і GDS-15 представляють достатні дані щодо людей в будинках престарілих. Виявилася незначна відмінність у валідності при оцінці людей в будинках престарілих або в громаді за обома шкалами.

5.2.9 Виявлення випадків у чорношкірого населення та серед етнічних меншин

Вступ

Відомо, що культура і етнічна приналежність впливають на поширеність і захворюваність на психічні захворювання, в тому числі поширеність таких психічних розладів як депресія (Bhui *et al.*, 2001). Наприклад, Shaw і колеги (1999) показали, що жінки з чорношкірого населення і етнічних меншини мали підвищену захворюваність на психічні розлади, включаючи депресію і тривогу. Такі результати не можливо пояснити в повній мірі такими факторами як урбаністичність, соціально-економічний статус і сприйняття знедоленості (Bhugra & Cochrane, 2001;. Weich *et al.*, 2004). Крім того, культура, як відомо, впливає на уявлення і суб'єктивне переживання хвороби. На те, як людина сприймає хворобу і як вона шукає медичну допомогу, впливає її культура і етнічна приналежність. Що стосується депресії, низка доказів показала як етнічні, так і культурні відмінності в суб'єктивному досвіді і первинному уявленні про хворобу. Наприклад, Commander і його колеги (1997) належать до дослідників, які припускають, що ”азіати“, в тому числі індійці, бангладешці і пакистанці звертаються до своїх лікарів загальної практики з фізичними проявами, і роблять це частіше, ніж біле населення. Проте, як Wilson і MacCarthy (1994), так і Williams і Hunt (1997) показали, що, незважаючи на більший контакт з лікарем загальної практики, і навіть тоді, коли психологічних проблем немає, лікарі загальної практики мають менше шансів виявити депресію і діагностувати фізичні розлади у азійців.

Існує зростаюча доказова база, яка показує, що гірше виявлення депресії в різних етнічних і культурних групах може бути одним з бар’єрів для отримання відповідного лікування, в тому числі психологічних і фармакологічних втручань. Наприклад, дослідження показали, що психічні розлади в певних етнічних групах часто недостатньо представлені в первинній ланці медико-санітарної допомоги (Bhui *et al.*, 2003; Department of Health, 2008b), в той час як огляд Комісії з охорони здоров'я особливо відзначив, що азійському і чорношкірому населенню/ чорношкірим людям Великобританії менш ймовірно буде запропонована ”терапія бесід“ (Department of Health, 2008b).

Незважаючи на більше розуміння того, що різні культурні та етнічні фактори можуть впливати на прояви депресії, більшість інструментів виявлення випадків депресії, що використовуються у звичайній клінічній практиці, були спочатку створені і затверджені для білої популяції (Husain *et al.*, 2007). У зв'язку з вище зазначеними доказами, які говорять про етнічні та культурні відмінності у проявах та суб'єктивному переживанні хвороби, один з запропонованих методів поліпшення виявлення депресії у чорношкірого населення та у етнічних меншин полягає у оцінці достовірності інструментів скринінгу для певних етнічних популяцій. Такі інструменти, більшість

з яких ще є на початку розробки, включають конкретні культурні ідіоми та описи, які зазвичай повідомляються людьми з тієї чи іншої етнічної або культурної групи.

Визначення та мета теми огляду

Огляд розглянув різні інструменти виявлення випадків у певних етнічних груп, спрямовані на виявлення депресії у чорношкірого населення й етнічних меншин. До них належать нові засоби виявлення, призначені для різних культурних і етнічних груп, а також зміни до існуючих шкал, пристосовані до конкретних потреб окремих груп чорношкірого населення і представників етнічних меншин. Незважаючи на те, що ГРН знала про роботи за межами Великобританії (у першу чергу США), було прийнято рішення включати дослідження тільки з Великобританії. Як вже говорилося вище, прояви та суб'єктивний досвід депресії, як відомо, залежить від культурних та етнічних факторів, тому було вирішено, що результати для етнічних меншини за межами Великобританії не узагальнювалися, тому що етнічні і культурні відмінності між популяціями вивчалися. В огляді також оцінювалась валідність інструментів для виявлення випадків депресії для різних чорношкірих популяцій і етнічних меншин в UK[12].

Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Експертна група провела новий систематичний пошук перехресних досліджень, які оцінювали інструменту для виявлення депресії. Він проводився як спільний огляд для цієї настанови і настанови з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми здоров'я (NCCMH, 2010). Інформація про використані бази даних пошуку і критерії включення / виключення представлені в таблиці 10. Докладна інформація про пошук є додатку 8.

Розглянуті дослідження

Всього чотири дослідження відповідали критеріям огляду. Всі чотири роботи були проведені в закладах громади або первинної медичної допомоги. Одне включене дослідження порівнювало Amritsar Depression Inventory (ADI) з GHQ-12, а два дослідження порівнювали Caribbean Culture-Specific Screen щодо емоційних розладів (CCSS) з GDS. Тільки в одному дослідженні оцінювали валідність встановленої шкали, the Personal Health Questionnaire для груп чорношкірого населення і представників етнічних меншин у Великобританії, а саме людей пакистанського походження.

[12] Роботи, які оцінювали валідність встановлених шкал у груп чорношкірого населення і представників етнічних меншин Великобританії повинні були мати діагноз депресії ”золотий стандарт“ за DSM-IV або МКБ-10

Таблиця 10: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення для клінічної ефективності психологічного впливу

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO,Cochrane Library
Дати пошуку	Дати до лютого 2009
Дизайн дослідження	Перехресні дослдідження
Популяція населення	Групи чорношкірого населення і представників етнічних меншин на первинному рівні, громаді і лікарнях загального профілю
Інструменти	1. Будь-який інструмент виявлення депресії 2. Будь-яка версія інструментів BDI, PHQ, GHQ, CES-D, GDS, HADS, Zung Self, адаптована до етнічної групи: і будь-яких вимірів депресії за одним або двома пунктами 3.Будь-який з вищезазначених інструментів виявлення депресії з оцінки груп чорношкірого населення і представників етнічних
Результати	Чутливість, специфічність, AUC, діагностичне співвідношення шансів, позитивна вірогідність, негативна вірогідність

Крім того, десять досліджень були виключені з аналізу. Найбільш поширеною причиною для виключення було те, що то було дослідження не Великобританії/або документ представляв неприйнятну оцінку інструменту скринінгу.

Оцінка інструментів виявлення депресії у чорношкірого населення і представників етнічних меншин

Через брак даних зі шкал для етнічних меншин у Великобританії і розбіжності у популяціях і досліджуваних інструментах не було можливості провести мета-аналіз включених досліджень. Замість цього висновки з включених досліджень узагальнені в огляді нижче.

Опитувальник депресії в Амрітсарі (ADI)

ADI є специфічним інструментом, розробленим в Пенджабі, Індії для певного населення і спрямованого на виявлення депресії у населення Панджабу Індії (Singh *et al.*, 1974). Опитувальник з 30 дихотомічних питань (так / ні) був розроблений на основі 50 тверджень, які зазвичай використовуються людьми з депресією у Панджабі. В процесі розробки також часто використовується термін ”обгрунтування захворювання“ та поширені в психіатричній літературі загальні описи ознак і симптомів депресії.

Bhui і колеги (2000) показали використання ADI і GHQ-12 як у населення Панджабу, так і білого англійського населення п'яти первинних практик в Південному Лондоні. У ході дослідження оцінка культурних особливостей при підтвердженні людиною культурного походження застосовувалася для виявлення учасників як у Панджабі, так і білого англійського населення. Для подолання будь-яких додаткових через мову, інструменти скринінгу застосовувалися на англійській мові, пенджабі або на двох, в залежності від уподобань учасників. Був застосований двофазний протокол скринінгу, в якому всі ”можливі випадки“, наприклад, з ≥ 2 за GHQ або ≥ 5 за ADI і одна третина ”ймовірної відсутності випадку“ приступила до другого інтерв'ю, в якому застосовували Clinical Interview Schedule-Revised (CIS-R) психіатром на двох мовах.

Результати валідності коефіцієнтів і аналізу кривої ROC з використанням стандартних порогів CIS-R для депресії показали, що в той час, як GHQ-12 показує гарні результати в обох групах, культура впливала на коефіцієнт валідності. Зокрема, незважаючи на виконання разом з GHQ-12 для білих англійських учасників, ADI гірше у виявленні депресії у людей Панджабі. Результати показали, що ADI був не кращий, ніж шанси виявлення випадків депресії, особливо у пенджабців, які проживають у Великобританії понад 30 років. Ще одним виявленням інтересу було те, що оптимальна межа для ADI була вище для учасників Панджабу в порівнянні з їх білими англійцями, хоча цей висновок не підтримується для GHQ-12, в якому та ж межа була оптимальною для обох груп. Аналіз окремих пунктів GHQ-12 і ADI не виявив жодних конкретних пунктів, які були прогностичними щодо депресії в будь-якій культурнійї групі.

Опитувальник щодо емоційних розладів, специфічний для культури карибського басейну

CCSS (Abas, 1996) – це дихотомічний опитувальник на 13 пунктів (так / ні) для конкретної культури, який був розроблений в рамках процесу створення класифікацій психічних розладів у людей Карибського басейну.

Дві доповіді оцінювали валідність опитувальника CCSS для літніх людей афро-карибського походження, які живуть у двох різних місцях у Великобританії, а саме Південному Лондоні та Манчестері. Обидва документи порівнювали валідність CCSS з GDS і використовувати інструмент Гериатричний психічний стан – автоматизоване геріатричне обстеження для комп’ютеризованої систематики геріатричної таксономії (GMS-AGECAT) в якості золотого стандарту для ідентифікації випадків.

Вибірка у Abas і колег (1998) складалася з послідовних користувачів первинної медичної допомоги афро-карибського походження у віці старше 60 років, і включала відвідувачів клініки і тих, кого відвідують вдома команди первинної медичної допомоги. Учасники вперше застосовували CCSS, GDS-15 і Mini-Mental State Examination (MMSE). Респондентів відносили до категорії високих показників, якщо вони мали > 4 в обох опитувальниках, і низьких показників при < 4 в обох опитувальниках. Випадковою вибіркою 80% з тих, у кого високі показники і 20% з

тих, у кого низькі показники були відібрані для участі в подальших інтерв'ю. В ході цієї другої стадії інтерв'ю, GMS-AGECAT і діагностичні інтерв'ю з урахуванням культурних особливостей застосовували у обраних учасників.

Rait і його колеги (1999) включали людей громади афро-карибського походження у віці 60 років і старше. Були використані реєстри лікарів загальної практики для визначення людей афро-карибського походження. На першому етапі потенційним учасникам і тим, хто погодився взяти участь у дослідженні, відправлялися листи, а згодом опитування проводилося у них вдома. Всі включені учасники були опитані одним з двох інтерв'юерів відповідної культури. На цьому етапі були застосовані три опитувальника з депресії, а саме: GDS-15, CCSS і Brief Assessment Schedule Depression Cards (BASDEC). На другому етапі дослідження застосовували GMS-AGECAT у пацієнта вдома в якості "золотого стандарту" діагностики депресії.

Аналіз кривої ROC показав, що GDS і CCSS добре зарекомендували себе в популяціях з високим рівнем чутливості і специфічності при використанні GMS-AGECAT в якості золотого стандарту для діагностики. В обох роботах CCSS не був кращим, ніж GDS. У роботі Abas і колег (1998) було показано, що при певних умовах GDS був кращим, ніж CCSS, хоча автори відзначили, що малий розмір вибірки не дзволив перевірити статистичну значимість. Оскільки було відзначено, що серед людей походження з Карибського басейну можуть існувати значні варіації на різних островах, наприклад, на Ямайці, Тринідаді тощо, результати роботи Rait і колег (1999) були представлені як у вигляді вибірки в цілому, так і для підгрупи Ямайки, які становили більшість учасників. Хоча між двома аналізами існували невеликі варіації, результати були аналогічними з однаковою оптимальною граничною межею в обох аналізах.

Однією з важливих особливостей дослідження Rait і колег (1999) було те, що автори шукали інформацію в комісії афро-карибської громади щодо прийнятності GDS. Зміст опитувальників вважався прийнятним і ніяких пропозицій щодо внесення змін не вносили. Rait і колеги (1999) стверджували, що успіх заходів виявлення випадків депресії може більше залежати від того, яким чином проводиться опитування, від знання персоналом культурних особливостей і проведення опитування з їх урахуванням, а не від самого змісту. Цей висновок був підтриманий Abas і колегами (1998), які знайшли, що частина учасників були більш схильні обговорювати і розкривати інформацію в ході діагностичного інтерв'ю з урахуванням культурних особливостей, порівняно зі стандартним GMS-AGECAT. Отже, обидві роботи показали, що рутинні клінічні опитування можуть підходити для чорношкірого населення та етнічних меншин, особливо при проведенні опитувань з урахуванням культурних особливостей.

Опитувальник з персонального здоров'я

Husain і його колеги (2007) оцінювали адекватність опитувальника з персонального здоров'я людей пакистанського походження, які проживають у Великобританії. Автори відзначають, що, на відміну від багатьох інструментів скринінгу, опитувальник персонального здоров'я не містить “складних ідіом, специфічних для певної культури“, при перекладі на інші мови. В даній роботі опитувальник з персонального здоров'я було перекладено і зроблено зворотний переклад на мову урду, основну мовую іммігрантів із Пакистану, з проведенням групової дискусії досягнення консенсусу.

Користувачі первинної допомоги пакистанського походження віком від 16 до 64 років були включені у вибірку. Відповідність учасників визначалася через їх прізвища і/або мову або через прямі запитання. Як і в інших скринінгових дослідженнях, застосовувся двоетапний процес. Усі учасники, які відповідали вимогам, спочатку заповнювали персональний опитувальник зі здоров'я англійською мовою або урду, в залежності від переваг пацієнта під керівництвом психіатра, який проводить дослідження, в разі неписьменності учасника. На другому етапі дослідження всіх учасників опитували вдома або в закладі первинної медичної допомоги. Психіатр вводитть Схему психіатричної оцінки, напівструктуроване опитування, в результаті якого ставиться діагноз за МКХ на мові урду або на англійській мові, залежно від переваг.

Результати аналізу кривої ROC показують, що рекомендоване порогове значення ≥ 7 дає чутливість 70,4% і специфічність 89,3% з позитивним прогностичним значенням 82,6 і негативним прогностичним значенням 80,6. Висока чутливість і специфічність при рекомендованому пороговому значенні показують, що опитувальник з персонального здоров'я здатний виявити

депресію у людей пакистанського походження при проведенні опитування на англійській або на мові урду. Крім того, автори відзначили, що учасники в цьому дослідженні і в дослідженні, проведеному в Пакистані (Husain *et al,* 2000), не відчували ніяких труднощів у розумінні та відповідях на скринінгові запитання.

Обмеження в доказової бази

Слід зазначити, що існує низка потенційних обмежень щодо вищезазначених досліджень. Одним з застережень є відсутність встановленого золотого стандарту діагностики депресії у чорношкірого населення та етнічних меншин. Тільки один документ використовував діагностичний інструмент з урахуванням культурних особливостей для виявлення випадку депресії (Abas *et al,* 1998). Інші три документа порівнювали опитувальники з довголітніми заходами переважно на основі систем класифікації DSM та МКХ-10. Стверджувалося, що ці вимірювання не можуть бути специфічними і чутливими до культурних відмінностей, а замість цього засновуються на етноцентричних ідеях психічного захворювання (Bhui *et al,* 2000). Отже, будь-які культурні особливості можуть не мати високої чутливості і специфічності для виявлення депресії в порівнянні з цими діагностичними вимірюваннями. Тому, щоб відповісти на такі питання, необхідні подальші дослідження в цій області.

Ще одне, що потрібно враховувати, це те, що три з чотирьох включених досліджень оцінювали користувачів первинної допомоги, які можуть або не можуть бути репрезентативними щодо етнічних меншин, особливо тих, хто відчуває перешкоди до доступу та отримання первинної медичної допомоги. Проте, результати однієї роботи, в якій вибірка громади узгоджується з результатами досліджень первинної медичної допомоги, припускає, що результати можуть підходити для кожної конкретної досліджуваної етнічної групи

5.2.10 Клінічне резюме обох оглядів

Відзначена дуже висока неоднорідність щодо майже всіх знайдених інструментів ідентифікації, що є важливим обмеженням оглядів. Опитувальники відрізнялися щодо цільової популяції, кількості пунктів і систем підрахунку. У порівнянні з опитувальником Whooley інші опитувальники, такі як PHQ-9 і GDS-15 мали кращу специфічність, але не таку чутливість (хоча вони всі відповідають критеріям високої чутливості).

Також планувався аналіз підгруп літніх людей, який включав опитувальники, які орієнтовані на цю групу населення (наприклад, GDS і GDS-15), а також всі інші інструменти, включені в огляд. GDS-15 виявився відносно ефективним в консультації населення. Проте, велику кількість досліджень з опитувальниками на 30 питань не можна мета-аналізували через дуже високу неоднорідність. Є менше досліджень з CES-D, але наявні дані свідчать про дещо нижчу чутливість (хоча і не були статистично значущими) в порівнянні з консультації населенню в цілому. Були дослідження з цільовими популяціями літніх людей з всіх інших опитувальників, проте деякі дослідження були занадто малими для проведення мета-аналізу.

Є мало даних стосовно інструментів виявлення депресії з урахуванням етнічної приналежності і є обмежені дані, що свідчать про те, що інструменти, які застосовувалися в дитинстві, не змогли виявити депресію у різних етнічних і культурних груп. У всіх дослідженнях адекватні і добре вивчені інструменти, такі як GHQ-12, перевершували інструменти з урахуванням етнічної приналежності щодо чутливості і специфічності. Крім того, у випадку персональної анкети здоров'я, це було підтверджено у популяції чорношкірого населення та етнічних меншин, а саме пакистанського населення, що проживає у Великобританії.

5.2.11 Економічні дані й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі не виявив доказів економічної ефективності інструментів виявлення депресії у первинній ланці охорони здоров'я і за місцем проживання. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

5.2.12 Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила різний характер інструментів, що містяться в огляді, та їх психометричні властивості, а також можливу користь двохетапного процесу виявлення та встановлення діагнозу депресії.

Перший етап виявлення депресії потребує використання високочутливих інструментів, які можуть застосовуватися в повсякденній клінічній практиці при обмеженому рівні підготовки і труднощах імплементації. Дані підтримують використання опитувальника Whooley і, враховуючи, що цей інструмент вже використовуються в даний час в закладах первинної медичної допомоги, ГРН дійшла висновку, що на першому етапі у разі виявлення випадку депресії опитувальник Whooley залишається адекватним інструментом виявлення депресії. Проте, враховуючи недостатність специфічності опитувальника Whooley, ГРН вважала, що людям з позитивною відповіддю було б корисно отримати більш детальне клінічне обстеження, яке може включати в себе більш детальний інструмент з кращими загальними психометричними властивостями. Дані про інструменти виявлення депресії у чорношкірого населення і етнічних меншин не визначили певних інструментів, які на думку ГРН поліпшили б результати, отримані з опитувальником Whooley, і тому ніяких конкретних рекомендацій щодо інструментів виявлення випадків депресії у чорношкірого населення і етнічних меншин немає. Проте, персонал повинен бути обізнаним щодо особливостей культури при оцінці в огляді інструментів виявлення випадків депресії у чорношкірого населення і етнічних меншин, і це знаходить своє відображення в рекомендаціях. Крім того, при проведенні більш повної оцінки психічного здоров'я, як це рекомендовано в попередній настанові, необхідно виходити за рамки простого підрахунку симптомів, тому в рекомендації попередньої настанови були внесені поправки. В цьому оновленні також є рекомендації людям з депресією або надбаними когнітивними порушеннями, оскільки, імовірно, що депресія є "відносно загальною“ (Prasher, 1999) в цій групі населення і буде недостатньо діагностована, особливо якщо є аутизм, нездатність до навчання, агресія, самоушкодження або надмірно активна поведінка або супутні фізичні проблеми здоров'я, такі як епілепсія, діабет або хвороби серця (Prasher, 1999; Mind, 2007). Інші рекомендації з попередньої настанови залишаються практично такими ж самими.

5.2.13 Рекомендації

5.2.13.1 Будьте уважні до можливої депресії (особливо у людей з депресією в анамнезі або з хронічними соматичними проблемами здоров'я і пов'язаними з ними порушеннями функцій) і попросіть людей, які можуть мати депресію дати відповіді на два питання, а саме:

• Протягом останнього місяця, вас часто турбувало відчуття пригніченості, погіршення настрою, депресії або безнадійності?

• Протягом останнього місяця, вас часто турбувала відсутність інтересу або задоволення при виконанні роботи?

5.2.13.2 Якщо людина відповідає "так" на будь-яке з питань ідентифікації депресії (див. 5.2.13.1), але практик не є компетентним у оцінці психічного здоров'я, він повинен направити пацієнта до відповідного професіонала. Якщо цей практик не є лікарем загальної практики цієї людини, необхідно поінформувати лікаря загальної практики цієї людини про направлення.

5.2.13.3 Якщо людина відповідає "так" на будь-яке з запитань ідентифікації депресії (див. 5.2.13.1), практикуючий лікар, який компетентний у проведенні оцінки психічного здоров'я, повинен оцінити психічний стан людини і пов'язані з ним функції, міжособистісні і соціальні труднощі.

5.2.13.4 При оцінці людини з підозрою на депресію розгляньте можливість використання перевірених вимірювань (наприклад, щодо симптомів, функції та/або інвалідізації), щоб поінформувати і оцінити лікування.

5.2.13.5 У людей з серйозними мовними або комунікаційними труднощами, наприклад, у людей з сенсорними порушеннями або нездатністю до навчання, розгляньте можливість використання Distress Thermometer[13] і / або запитайте члена родини про симптоми людини для виявлення можливої депресії. Якщо виявлено суттєвий рівень розладу, проведіть подальше обстеження.

5.2.13.6 При оцінці людини, яка може мати депресію, проведsnm комплексну оцінку, яка не грунтується не тільки на симптомах. Враховуйте ступінь функціональних порушень та/або

непрацездатність, пов'язаних з можливою депресією і тривалістю нападу.

5.2.13.7 На додаток до оцінки симптомів та пов'язаних функціональних порушень, розгляньте, як наступні фактори можуть впливати на розвиток, перебіг і тяжкість депресії людини:

• будь-яка депресія і супутні психічні або фізичні розлади в анамнезі

---

[13] Distress Thermometer складається з одного питання, для виявлення розладу з будь-якого джерела. Людина ставить відмітку на шкалі відповідей: "Наскільки ви були пригніченими минулого тижня за шкалою від 0 до 10? Оцінки 4 і більше свідчать про значний рівень розладу, який повинні бути предметом подальшого обстеження (Roth *et al.,* 1998).

• будь-який підйом настрою в минулому (щоб визначити, чи депресія може бути частиною біполярного розладу[14])

• будь-який минулий досвід лікування і відповідь на нього

• якість міжособистісних стосунків

• умови життя і соціальна ізоляція.

Нездатність до навчання

5.2.13.8 При оцінці людини з підозрою на депресію будьте в курсі про нездатність до навчання або надбані когнітивні порушення і, при необхідності, розгляньте можливість проведення консультацій з відповідними фахівцями при розробці плану та стратегії лікування.

5.2.13.9 При проведенні втручань у людей з порушеною здатністю до навчання або надбаними когнітивними порушеннями, які мають діагноз депресії:

• де це можливо, проводьте ті ж самі втручання, що і у інших людей з депресією

• при необхідності, скорегуйте метод проведення втручання або його тривалість з урахуванням непрацездатності або погіршення.

Депресія з тривогою

5.2.13.10 Якщо депресія супроводжується симптомами тривоги, пріоритет повинен зазвичай віддаватися лікуванню депресії. Коли у людини є тривога і супутня депресія або депресивні симптоми, зверніться до настанови NICE з питання відповідних тривожних розладів і розгляньте спочатку лікування тривожних розладів (оскільки ефективне лікування тривожних розладів часто покращує депресію або депресивні симптоми)[15].

---

[14] Зверніться в разі необхідності до"Біполярні розлади" (клінічна настанова NICE 38; доступна на www.nice.org. uk/CG38).

[15] Докази щодо цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Будь-які внесені зміни в формулюваннях були тільки для уточнення.

Оцінка ризиків і моніторинг

5.2.13.11 Завжди прямо запитуйте людей з депресією про суїцидальні думки та наміри. Якщо є ризик нанесення собі шкоди або самогубства:

• оцініть, чи людина має адекватну соціальну підтримку і усвідомлює джерела допомоги

• організуйте допомогу відповідно до рівня ризику

• порадьте людині звернутися за додатковою допомогою, якщо ситуація погіршується[16].

5.2.13.12 Якщо людина з депресією представляє значну небезпеку для самої себе чи для інших, направте її терміново до спеціаліста з психічного здоров'я[17].

5.2.13.13 Повідомте людям з депресією про потенціал збільшення збудження, неспокою і суїцидальних думок на початкових етапах лікування; активно виявляйте ці симптоми і:

• переконайтеся, що людина знає, як оперативно звертатися за допомогою

• перегляньте лікування людини, якщо у неї розвивається значне і/або тривале збудження.

5.2.13.14 Порадьте людині з депресією і її сім'ї проявляти пильність відносно зміни настрою, негативу і безнадії, суїцидальних думок, і зв'язатися з їх лікарем загальної практики при потребі. Це особливо важливо в періоди високого ризику, такі як початок або зміна лікування і в періоди підвищення стресу[18].

5.2.13.15 Якщо у людини з депресією є ризик самогубства:

• Врахуйте токсичність при передозуванні, якщо призначаються антидепресанти або людина приймає інші ліки, при необхідності обмежте кількість препарату (ів)

• розгляньте питання про збільшення рівня підтримки, наприклад, частіші прямі або телефонні контакти

• розгляньте направлення в спеціалізовані служби охорони психічного здоров'я [19].

---

[16] там же [17] там же [18] там же [19] там же

Активний моніторинг

У попередній настанові була дана рекомендація зі спостереження динаміки захворювання. У процесі розробки цієї настанови в ході обговорення з зацікавленими сторонами і з ГРН значну стурбованість було висловлено щодо самого терміну і того, що він пропонує пасивний процес, а не більш активний процес оцінки, консультацій і підтримки, які характеризують ефективні втручання у людей з помірною депресією, яка може спонтанно припинитися. У світлі цього ГРН віддала перевагу терміну ”активний моніторинг“ і відповідно переглянула оригінальну рекомендацію.

5.2.13.16 У людей, які, на думку практикуючого лікаря можуть одужати без жодного втручання, або у людей з помірною депресією, які не хочуть втручання, або у людей з симптомами підпорогової депресії, які просять втручання:

• обговоріть наявну проблему (и) і будь-які побоювання щодо неї (них)

• надайте інформацію про характер і перебіг депресії

• організуйте подальшу оцінку, як правило, впродовж 2 тижнів

• зв’яжіться з людиною, якщо вона не відвідує подальших призначень.

5.3 СИСТЕМИ НАДАННЯ ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ І ВЕДЕННЯ ДЕПРЕСІЇ

5.3.1 Вступ

Як зазначено вище, з моменту публікації попередньої настанови було багато розробок з акцентом на послуги. У цій оновленій настанові загальний термін ”розширення допомоги“ використовується для позначення усіх видів допомоги. Він включає цілу низку втручань або моделей, які в деякій міри часто перетинаються або там, де окремі входять до складу великих моделей. Наприклад, спільні втручання (Gilbody *et al.*, 2006), можуть включати поетапне лікування (Bower & Gilbody, 2005a) в якості компонента (Katon *et al.*, 1999; Unutzer *et al.*, 2002). Деякі з найбільш відомих моделей наведені нижче.

Послідовний доступ

Одним із способів зміни доступу є зміна забезпечення послуг в закладі, де люди хочуть отримувати доступ до послуг (Rogers *et al.*, 1999). Це може включати ”поступовий доступ“ до послуг, у тому числі використання ”прямих медичних послуг“, до яких люди можуть отримати доступ без необхідності контактувати віч-на-віч з професіоналами, і які максимізують використання нових технологій, таких як Інтернет.

Модель консультації-взаємозв'язку

Ця модель (наприклад, Creed & Marks, 1989; Darling & Tyler, 1990; Gask *et al.*, 1997) є варіантом моделі навчання і тренінгу (яка знаходиться поза сферою компетенції настанови), що полягає в прагненні підвищення кваліфікації фахівців первинної ланки та підвищення якості медичної допомоги шляхом вдосконалення навичок. Проте, замість забезпечення тренінгів з втручань, які вчать навичкам роботи з пацієнтами з депресією в цілому, в цій моделі спеціалісти вступають в освітні взаємовідносини з бригадами первинної допомоги з тим, щоб допомогти їм у наданні допомоги конкретним пацієнтам, які в даний час проходять лікування. Направлення до закладів спеціалізованої медичної допомоги, як очікується, буде потрібне тільки в невеликому відсотку випадків. Впровадження цієї моделі включає регулярне відвідування психіатра і обговорення пацієнтів з професіоналами первинної медичної допомоги.

Модель прикріпленого професонала

У цій моделі (наприклад, Bower & Sibbald, 2000) професіонал з психічного здоров'я несе пряму відповідальність за надання медичної допомоги людині (як правило, в первинній ланці охорони здоров'я) з акцентом на первинне лікування проблеми/розладу, будь то фармакологічне чи психологічне. Координація медичної допомоги залишається на лікарі загальної практики/ команді первинної медичної допомоги. Контакт, як правило, обмежується лікуванням і практично не включає подальшого спостереження поза межами, визначеними конкретними втручаннями (наприклад, повторні сеанси КПТ).

Модель ступінчастої медичної допомоги

Ступінчаста допомога (наприклад, Bower & Gilbody, 2005a) представляє собою систему надання і моніторингу лікування з метою забезпечення найбільш ефективного найменш обтяжливого лікування пацієнтам, що має механізм самокорекції (тобто, якщо людина не отримує користі від початкового втручання, переходять до більш складного втручання). Як правило, ступінчаста допомога починається з забезпечення втручання низької інтенсивності. У деяких системах ступінчастої допомоги втручання низької інтенсивності отримують усі пацієнти, хоча в інших системах пацієнти переходять до втручань вищої інтенсивності при першому контакті зі службою, наприклад при гострих суїцидальних станах (ця пізніша модель прийнята в даній оновленій настанові і в попередній настанові).

Стратифікована допомога

Це ієрархічна модель надання допомоги (наприклад, Van Straten *et al.*, 2006), від втручань низької інтенсивності до втручань високої інтенсивності, де в точці першого контакту пацієнта з послугами підбирається потрібний рівень, і подальше лікування визначається за оцінкою професіоналів при консультації з пацієнтом.

Ведення випадку

Це система, в якій окремий лікар бере відповідальність за координацію надання допомоги пацієнту (наприклад, Gensichen *et al.*, 2006.), але не обов'язково безпосередньо бере участь у наданні будь-якого втручання; вона може також включати координацію спостереження.

Спільна допомога

Модель спільної допомоги (наприклад, Wagner, 1997; Katon *et al.*, 2001) з'явилася з моделі хронічного захворювання і складається з чотирьох основних елементів, а саме:

• спільне визначення проблем, коли певні проблеми, виявлені пацієнтом, визначаються разом з медичними проблемами, діагностованим медичними професіоналами

• акцент на специфічні проблеми, де цілі, завдання і плани розробляються спільно професіоналами і пацієнтами, щоб досягти розумних цілей в контексті переваг і готовності пацієнта

• проведення низки тренінгів з самодопомоги та створення служб підтримки, де пацієнти мають доступ до послуг, які вчать необхідним навичкам в реалізації планів лікування, керуючись змінами в поведінці і сприяючи емоційній підтримці

• забезпечення активного і постійного спостереження, коли з пацієнтами зв'язуються через певні проміжки часу, щоб проконтролювати стан здоров'я, виявити можливі ускладнення і перевірити і посилити прогрес у впровадженні плану лікування.

В службах охорони психічного здоров'я спільна медична допомога також зазвичай включає роль консультаційних зв'язків з професіоналами психічного здоров'я та персоналом загальної первинної медичної допомоги. Вона також може включати елементи багатьох інших втручань, описаних вище. У цій настанові передбачається, що спільна допомога, орієнтована на лікування депресії, надається як частина добре розробленої програми поетапної допомоги та координується на первинному або вторинному рівні надання медичної допомоги. В надання дпопомоги повинні бути залучені всі сектори допомоги в цілях забезпечення комплексного і інтегрованого підходу до охорони психічного та фізичного здоров'я. Як правило, програма допомоги координується спеціальним менеджером за підтримки декількох мультидисциплінарної команди. Щожо плану

лікування, повинно бути спільне з користувачем послуг визначення допомоги разом з довгостроковою координацією та спостереженням. Це можна узагальнити наступним чином:

• забезпечення ведення випадку, яке контролюється і підтримується старшим професіоналом психічного здоров'я

• розвиток тісної співпраці між первинною і вторинною медичною допомогою

• забезпечення низки втручань у відповідності з рекомендаціями цієї настанови, включаючи навчання пацієнтів, психологічні і фармакотерапевтичні втручання

• забезпечення довготривалої координації допомоги та спостереження.

5.3.2 Сучасна практика і цілі огляду

За останні 20 років спостерігається зростаючий інтерес до розробки систем надання медичної допомоги при депресії. На цю роботу вплинули організаційні розробки в області охорони здоров'я в США, такі як керована медична допомога та організація медичного забезпечення (Katon *et al.*, 1999), розробки в лікуванні депресії, розробки ступінчастої допомоги (Davison, 2000), а також охорони фізичного здоров'я (наприклад, ведення хронічних захворювань [Wagner & Groves, 2002]). Значущим фактором у просуванні цих розробок стало визнання того, що для багатьох людей депресія є хронічною і призводить до інвалідізації.

Впровадження різних розробок в NHS, описаних у введенні, було різним. Можливо, найбільш широко прийнятною моделлю була ступінчаста допомога в рамках програми IAPT (Міністерство охорони здоров'я, 2007), але поза межами демонстраційних ділянок та експериментальних досліджень (Layard, 2006; Van Straten *et al.*, 2006) не було послідовного прийняття тієї чи іншої моделі ступінчастої допомоги. Обмеженість ресурсів часто значно обмежувала впровадження цих розробок, але відбулися зміни в політиці охорони психічного здоров'я, які вплинули на впровадження, наприклад, різні розробки додаткової ролі професіоналів за останні 20 років (Bower & Sibbald, 2000).

Одним фактором, який пов'язує ці розробки, є недостатність доказів з більшості з цих втручань. Найбільш помітним виключенням є доказова база з спільної допомоги, яка значно зросла за останні 10 років і призвела до (наприклад, Simon, 2006) широкого впровадження спільної допомоги. Проте, слід зазначити, що доказова база в основному із США і, оскільки це складне втручання, необхідно дотримуватися обережності при розгляді його прийняття в різних системах охорони здоров'я (Campbell *et al.*, 2000).

5.3.3 Включені втручання

ГРН розглянула низку втручань і існуючу практику, описані вище і вирішила зосередити огляд для цього оновлення на наступних втручаннях: ступінчаста допомога, спільна допомога, додаткова професійна модель і медикаментозна терапія. Це тому, що вони були в центрі уваги в NHS і в випадку спільної допомоги після публікації попередньої настанови з'явилися нові докази. Ніяких додаткових досліджень не було знайдено з моделі прикріпленого до пацієнта професіонала, тому ГРН вирішила, що замість проведення окремого огляду, вони прокоментують це, зокрема, стосовно спільної допомоги. ГРН також вирішила переглянути лікарську терапію, тому що є докази більш широкого використання цього втручання при депресії, але є значна невизначеність щодо того, що докази дані підтримують медикаментознее лікування як єдине автономне втручання.

Підвищена увага до соціальної інтеграції та ролі зайнятості у підтримці належного психічного здоров'я призвела до того, що ГРН також розглянула оновлений огляд щодо зайнятості, але оскільки пошук не виявив ніяких нових досліджень для цієї настанови, ГРН вирішила не оновлювати огляд, проведений для попередньої настанови. З тих же причин огляди щодо систем соціальної підтримки, врегулювання криз і команд лікування вдома і в денних стаціонарах не оновлювалися.

Визначення

Прийняті визначення, зазначені в п. 5.3.1, за винятком медикаментозного лікування, яке наведене нижче.

Медикаментозне лікування

Медикаментозне лікування (наприклад, Peveler *et al.,* 1999) – це втручання, спрямоване на підвищення дотримання лікування. Воно, як правило, проводиться фармацевтом або медсестрою. Воно включає навчання пацієнта щодо природи та лікування депресії, дотримання стратегії лікування, моніторингу побічних ефектів і заохочення дотримання лікування.

5.4 СТУПЕНЕВА ДОПОМОГА

5.4.1 Вступ

Ступінчаста допомога спрямована на виявлення найменш обмежувальних і найменш дорогих втручань, ефективних для наявної проблеми людини (Davison, 2000). Втручання низької інтенсивності, які найчастіше використовуються, є ті, які менше залежать від наявності професійних кадрів і концентруються на підходах до лікування за ініціативою пацієнта. Вони можуть включати матеріали з самодопомоги, такі як книги (Cuijpers, 1997) і комп'ютерні програми (Proudfoot *et al.*, 2004). Використання цих матеріалів може повністю керуватися пацієнтом, що часто називається чистою самодопомогою, або може включати деякий обмежений внесок від професіоналів або парапрофесіоналів, до яких часто направляють як до керованої самодопомоги (Gellatly *et al.*,2007). Збільшення рівня відповіді на складність і тяжкість захворювання часто має на увазі організацію та проведення багатьох втручань охорони здоров'я, але ступінчаста система допомоги є явною спробою формалізувати проведення лікування та моніторинг пацієнта, який проходить через систему. При встановленні ступінчастої допомоги слід враховувати не тільки ступінь обмежень, пов'язаних з лікуванням та його вартістю та ефективністю, але і вірогідність його прийняття пацієнтом і можливі наслідки невдалого втручання на ймовірність проведення інших втручань.

Таблиця 11: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення щодо клінічної ефективності ступінчастої допомоги

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Дати з січня 2008 року
Оновлений пошук	Липень 2008; січень 2009 року
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, СКХ або аналогічні критерії
Лікування	ступінчаста допомога

5.4.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Група проведення огляду провела нові систематичні пошуки досліджень з ступінчастої допомоги при депресії. Він проводився в якості спільного огляду для цієї настанови і настанови з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям (NCCMH, 2010). Інформація про бази даних пошуку і критерії включення/виключення в Таблиці 11. Докладна інформація про пошук наведена в додатку 8.

5.4.3 Розглянуті дослідження[20]

Систематичний огляд виявив лише одне високоякісне дослідження (VANSTRATEN2006). Проте, це дослідження включало зразки змішаної депресії й тривожних розладів, і тому було вирішено провести описовий огляд, який викладено нижче.

5.4.4 Описовий огляд

Моделі ступінчастої допомоги в області психічного здоров'я у Великобританії стають все більш поширеними і лежать в основі організації та надання медичної допомоги в деяких останніх настановах з психічного здоров'я NICE (див., наприклад, попередню настанову з депресії [NICE, 2004a] і настанову з тривоги [NICE, 2004b]). Проте, незважаючи на широке прийняття настанови, є обмежена доказова база досліджень з оцінки ступінчастої допомоги. Bower and Gilbody (2005a)

переглянули докази з використання ступінчастої допомоги з психологічної терапії і не змогли визначити доказову базу. Вони почали з трьох відправних точок, на основі яких вони обговорюють рамки ступінчастої допомоги, і, які повинні розглядатися при будь-якій оцінці ступінчастої допомоги.

---

[20] Тут і в інших місцях настанови кожне розглянуте для огляду дослідження надалі називається ”дослідження ID“, і складається з першого автора і дати публікації (якщо дослідження в пресі або тільки представлені для публікації, коли використовується тільки перший автор).

Ці відправні точки стосуються еквівалентності клінічних результатів (між мінімальними та більш інтенсивними втручаннями, принаймні для деяких пацієнтів), ефективного використання ресурсів (в тому числі ресурсів охорони здоров'я крім термінового забезпечення поетапності терапії) та прийнятності втручань низької інтенсивності (як пацієнтів, так і професіоналів). Вони розглянули існуючі докази з ступінчастої допомоги відповідно до цих відправних точок і знайшли деякі докази, які показують, що ступінчаста допомога може бути клінічно і економічно ефективною системою надання психотерапії, але немає ніяких доказів, які б підтримували загальну ефективність моделі. Деякі докази еквівалентності втручань низької інтенсивності отримані з роботи з CCBT (Proudfoot *et al.,* 2004; Kaltenthaler *et al.,* 2008) та письмових матеріалів (Cuijpers, 1997). Щодо відправної точки ефективності, важче знайти докази, хоча є деякі свідчення того, що CCBT може бути більш економічно ефективною, ніж допомога, яку надає терапевт (Kaltenthaler *et al.,* 2002). Інші докази свідчать про те, що люди в програмах ступінчастої допомоги можуть звертатися за іншим лікуванням на додаток до втручань низької інтенсивності, пропонованих в дослідженні, і тим самим підривати відправну точку ефективності (Treasure *et al.,*, 1996;. Thiels *et al.,* 1998.). Виникають додаткові проблеми, коли розглядається відправна точка прийнятності з деяким свідченням того, що моделі ступінчастої допомоги можуть асоціюватися з нижчими показниками включення в дослідження (Whitfield *et al.,* 2001; Marks *et al.,*).). Bower and Gilbody (2005a) показують, що деякі з цих проблем можуть бути вирішені при урахуванні вибору пацієнта (можливо, при пропозиції вибору з низки втручань низької інтенсивності), а також шляхом коригування початкового рівня в системі ступінчастої допомоги з урахуванням тяжкості захворювання. Минулий досвід лікування або невдачі лікування також може бути корисним індикатором того, на який рівень допомоги пацієнт повинен бути введений при моделі ступінчастої допомоги.

Після публікації огляду Bower і Gilbody (2005a) було опубліковане дослідження ступінчастої допомоги понад 720 пацієнтам Van Straten і колег (2006), в ньому порівнювали дві форми ступінчастої допомоги з "відповідним контролем". Обидві форми ступінчастої допомоги включали призначення психотерапії і курсу поведінкової терапії з сильним компонентом самодопомоги і КПТ. Контроль включав пацієнтів, які були розподілені у відповідні групи психотерапії, як це визначив відповідальний клініцист, на відміну від двох інших груп випробування, де тип і тривалість лікування визначається протоколом лікування. Пацієнти в контрольній групі отримували більше сеансів лікування, але результати були не краще, ніж у інших двох групах пацієнтів. Хоча дослідження було недостатньої сили, щоб визначити, чи була різниця статистично значущою (незважаючи на включення понад 700 пацієнтів), можливо, що дві моделі східчастої допомоги були більш економічно ефективними (Hakkaart-van Roijen *et al.*, 2006). Проте, обидві групи ступінчастої допомоги мали більш високі показники дострокового припинення лікування і переходу на додаткові процедури, крім тих, які надавалися в дослідженні., особливо в групі поведінкової терапії.

За межами ступінчастої допомоги з психологічної терапії депресії значно використовувалися програми ступінчастої допомоги, насамперед у спільній допомозі (наприклад, Hunkeler *et al.,* 2006), де ступінчаста допомога часто інтегрувалася в програми загальної допомоги. (Повний огляд літератури зі спільної допомоги міститься в розділі 5.5). Конкретно зі спільної допомоги декілька досліджень були побудовані виключно на моделі активізації допомоги, коли усі пацієнти отримують втручання низької інтенсивності з першого контакту. У багатьох дослідженнях спільної допомоги призначення антидепресантів було першим запропонованим втручанням (Katon *et al.,* 1999; Swindle *et al.,* 2003). Рішення про перехід на інше втручання засновувалося на

відсутності або обмеженій відповіді на лікування. Менше досліджень пропонують психологічні втручання в першій точці контакту (або можливість спочатку фармакологічного або психологічного лікування) в програмі спільної допомоги (Rost *et al.* 2001; Unutzer *et al.,* 2002), а де користь не отримана, перехід до більш інтенсивного фармакологічного або психологічного лікування або комбінації обох.

Як видно з цього обговорення, низка інших факторів, а саме, роль ведення випадку та інші втручання охорони здоров'я можуть впливати на результат. Це саме той випадок, коли більш складні втручання спільної допомоги (наприклад, більша тривалість втручання і спостереження і більш широкий діапазон доступних втручань, наприклад, дослідження IMPACT [Unutzer *et al.,* 2002]) як правило, асоціюються з кращими результатами, але чи це відображає конкретний внесок ступінчастої допомоги, неясно. Крім того, мета-регресійні дослідження, такі як Bower і колег (2006) і Gilbody і колег (2006) не виявили, що наявість ступеневої допомоги або конкретні алгоритми надання медичної допомоги (які можуть бути прийняті як приблизний еквівалент або проксі для східчастої допомоги) асоціюються з більш позитивним результатом. Докази зі ступінчастої допомоги також отримані з дослідження Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) (Rush *et al.,* 2003). Це було чотирирівневе дослідження з оцінки лікування пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, яке можна назвати формою ступінчастої допомоги. На кожному рівні пацієнтів, які не відповіли на лікування на попередньому рівні, рандомізували на отримання різних варіантів лікування (або ”ступінчастого“). Дослідження було розроблено таким чином, щоб бути як можна більш аналогічним клінічній практиці . Для того щоб досягти цього, пацієнтам було дозволено відмовитися від рандомізації на отримання ліків або збільшення ліків, а на другому рівні на КПТ. Вони не мали права відмовлятися від рандомізації на отримання конкретного лікарського засобу в групі включення лікарських засобів або в групі збільшення ліків. Випробування не надало чітких доказів щодо належної послідовності видів лікування (зокрема, ефективності різних антидепресантів), але показало, що пацієнти отримали деяку користь від переміщення через послідовність або сступінчастість допомоги і, що це можна було дослідити емпірично.

Остаточні докази ефективності моделі ступінчастої допомоги у охороні психічного здоров'я, отримані з доповіді двох IAPT, демонструють (наприклад, Clark *et al.,* 2008), які забезпечують програми з психологічної ступінчастої допомоги. У демонстраційних проектах були належні докази про збільшення потоку пацієнтів через систему, в той же час результати були отримані в цілому у відповідності з наведеними даними РКВ з депресії і тривоги.

За межами області психічного здоров'я, низка досліджень ступінчастою догляду не проводилися. До них відносяться дослідження ступінчастої допомоги при болях у спині (Von Корф, 1999), ожирінні (Carels *et al.,* 2005) і у одужанні псля травм. У кожному випадку був позитивний ефект від ступінчастої допомоги.

Загалом, є обмежені докази з прямих досліджень із загальних проблем психічного здоров'я, які представляють докази про ефективність моделі ступінчастої допомоги. Крім області загальних проблем психічного здоров'я в таких областях, як наркоманія (Davison, 2000), є деякі докази ефективності цієї моделі. Bower і Gilbody (2005a) також представляють деякі обмежені докази на користь моделі психотерапії, але крім дослідження Van Straten і колег (2006), ніяких офіційних досліджень щодо ефективності моделі ступінчастої допомоги не було виявлено. Прийняття моделі ступінчастої допомоги в пілотних IAPT асоціювалося з ефективним використанням ресурсів охорони здоров'я та результатами, еквівалентними результатам клінічних випробувань. Існує низка доказів, що інтеграція ступінчастої допомоги у більш складну модель спільної допомоги може асоціюватися з кращими результатами, але немає прямих доказів того, що це так. Нарешті, прийняття моделі ступінчастої допомоги в охороні здоров’я, не пов’язаної з психічним здоров'ям, асоціювалося з кращими результатами фізичного здоров'я.

5.4.5 Докази економічної ефективності в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі не виявив доказів економічної ефективності ступінчастого підходу допомоги. Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1.

5.4.6 Від доказів до рекомендацій

У попередній настанові рекомендоване прийняття моделі ступінчастої допомоги для проведення психологічних та фармакологічних втручань при депресії (модель також використовувалося а настанові NICE з тривоги [NICE, 2004b]). З того часу з'явилося мало доказів на пряму підтримку моделі (Hakkaart-van Roijen *et al.*, 2006; Van Straten *et al.*, 2006; Clark *et al.*, 2008) разом з більш широким її застосуванням в низці втручань зі спільної допомоги. Вона також була прийнята програмою IAPT (Department of Health, 2007) в якості рамок надання послуг. На думку ГРН, модель ступінчастої допомоги залишається найбільш розвиненою системою забезпечення доступу до економічно ефективних втручань для широкого кола людей з депресією, особливо, якщо вони підтримуються системами рутинного моніторингу результатів, які гарантують, що є системи на місці, які дозволяють швидко перейти на іншу сходинку допомоги тим, хто не отримав ніякої користі від втручання низької інтенсивності. ГРН схвалила модель, викладену в попередній настанові, але внесла деякі зміни в структуру і зміст моделі в світлі змін до рекомендацій цієї оновленої настанови. Модель представлена на рис. 1 у розділі 2.4.7.

Сучасні моделі знаходяться в стадії розробки (наприклад, Richards & Suckling, 2008), що дозволить системам надання послуг здійснювати моніторинг та аналіз ефективності моделі ступінчастої допомоги. Подальші дослідження, проте, необхідні для вирішення питань ефективності та прийнятності ступінчастої допомоги при депресії.

5.5 СПІЛЬНИЙ ДОГЛЯД

5.5.1 Вступ

Походження спільної медичної допомоги при депресії йде від стурбованості щодо неадекватності багатьох наявних на даний час видів лікування та розробок в галузі хронічних соматичних розладів. У багатьох попередніх дослідженнях професіонали з психіатрії забезпечували розширення штату співробітників в установах первинної медичної допомоги та здійснювали координаційну роль (Katon *et al.*, 1995; Katon *et al.*, 1996; Unutzer *et al.*, 2002). Прте, інші спеціалісти, в тому числі медсестри первинної допомоги (Mann *et al.*, 1998; Hunkeler *et al.*, 2000; Rost *et al.*, 2000) або випускники без професійної підготовки в психічному здоров'ї, (Katzelnick *et al.*, 2000; Simon *et al.*, 2000) взяли на себе цю роль. Більшість досліджень були із США. У Великобританії в одному дослідженні роль координаторів виконували медичні сестри, але це не поліпшило ні прийом пацієнтами антидепресантів, ні результати в порівнянні з допомогою звичайних лікарів загальної практики (Mann *et al.*, 1998); пізніші дослідження використовували професіоналів психічного здоров'я або парапрофессіоналів (Chew-Graham et al., 2007; Richards & Suckling, 2008; Pilling et al., 2010).

У Великобританії існує побоювання, що немає достатньо професіоналів психічного здоров'я для забезпечення підвищення віддачі і координації первинної медичної допомоги усім пацієнтам з депресією. Медсестри первинної допомоги мають підвищенний попит на свою роботу і час, і багато з них також не зацікавлені в роботі з пацієнтами з психологічними проблемами (Nolan *et al.*, 1999). Таким чином, малоймовірно, що практичні медсестри візьмуть на себе значну роль у рутиній допомозі пацієнтам з депресією. Основними ініціативами NHS щодо кадрів для первинної медичної допомоги з психічного здоров'я стало призначення нових випускників (Department of Health, 2000; Department of Health, 2003), які можуть потенційно вплинути на цю ситуацію. Поява цих повідомлень була недавно замінена на розробку програми IAPT, де роль персоналу низької інтенсивності (у багатьох випадках розвиток ролі працівників первинної медичної психіатричної допомоги) має елементи, які є загальними для цілої низки втручань спільної допомоги.

Кілька останніх мета-аналізів спільної медичної допомоги підтримали статистичну та клінічну ефективність моделі з депресії (Badamgarav *et al.*, 2003; Neumeyer-Gromen *et al.*, 2004; Gilbody *et al.*, 2006; Whittington *et al.*, 2009), але не обов'язково ефективності витрат (Ofman *et al.*, 2004; Gilbody *et al.*, 2006). Інші пов'язані відгуки були зосереджені на використанні ведення випадку депресії (Gensichen *et al.*, 2006), який вони визначають як "втручання наступності медичної допомоги, включаючи принаймні, систематичний моніторинг симптомів. Подальші елементи були, можливо, такі як координація та оцінка результатів лікування та організація направлень. Враховуючи це досить широке визначення, ГРН не вважає, що окремий аналіз ведення випадку і

спільної допомоги недоречний, особливо у світлі значнтих відмінностей в тривалості і складності втручань, які розглядаються в мета-аналізах, описаних вище.

Величина ефекту на депресивні та пов'язані з ними симптоми, описані в оглядах Badamgarav і колег (2003), Neumeyer-Gromen і колег (2004), Gilbody і колег (2006) і Whittington і колег (2009), як правило, скромніша в межах від 0,25 (95% ДІ: від 0,18 до 0,32) (Gilbody *et al.*, 2006) до 0,75 (95% ДІ: від 0,70 до 0,81) (Neumeyer-Gromen *et al.*, 2004), при цьому більшість оглядів повідомляли про величину ефекту на нижньому кінці зазначеного діапазону. Огляд Whittington і колег (2009) є єдиним оглядом, який намагався порівняти ефективність спільної допомоги з ефективністю моделі, коли професіонал прикріплений до пацієнта і несе за нього відповідальність (Bower & Sibbald, 2000).

Існуюча практика

Ступінь забезпечення допомоги в NHS у Великобританії вже було розглянуто в розділі 5.3, і, як видно з цього розділу, офіційне надання спільної допомоги в NHS не дуже очевидне, хоча деякі її елементи стають доступними через програми IAPT з втручанням низької інтенсивності, в тому числі лікарської терапії (Peveler *et al.*, 1999), надання доромоги (Gensichen *et al.*, 2006) і інших (Grayer & Rudge, 2005).

Визначення

Викладено в розділі 5.3.

5.5.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Експертна група провела новий систематичний пошук досліджень зі спільної допомоги при депресії. Це було зроблено в якості спільного огляду для оновлення настанови та настанови з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблемами зі здоров'ям (NCCMH, 2010). Інформація про використані бази даних пошуку і критерії включення/виключення представлені в таблиці 12. Докладна інформація про пошук представлена в Додатку 8.

5.5.3 Розглянуті дослідження

Всього в результаті пошуку в електронних базах даних було знайдено 50 випробувань. З них 28 були включені і 22 були виключені. З включених в огляд досліджень 11 були з попередньої настанови (NCCMH, 2004), а з виключених досліджень, одне було включено в попередню настанову, але було вилучене з оновлення, оскільки 21% мали діагноз депресії на початку дослідження. Найбільш поширеними причинами для виключення було те, що не було отримано ніяких даних або діагноз депресії був менш ніж у 80% учасників.

Таблиця 12: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення щодо клінічної ефективності спільного лікування

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Дата включення до січня 2008 року
Оновлений пошук	Липень 2008 року; січень 2009 року
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, МКХ або аналогічними критеріями
Лікування	Спільне лвкування, моніторинг випадку, зворотний зв“язок

Всі дослідження популяцій з депресією та певних проблем фізичного здоров'я (наприклад, KATON2004) були виключені з самого початку. З включених досліджень, Unutzer2002 було вилучено через високий відсоток пацієнтів з хронічними проблемами зі здоров'ям, що заставило ГРН вирішити, що було б адекватно включити випробування в настанову з депресії у дорослих пацієнтів з хронічними проблемами фізичного здоров’я (NCCMH, 2010). Araya2003 також було

вилучено при аналізі чутливості, оскільки ця робота була неоднорідною (дані відсутності відповіді попереднього аналізу чутливості I^2=82,2%; аналіз пост-чутливості I^2=69,2%). ГРН ввважала, що це було через дизайн дослідження; проведеного в Чилі, і цілком можливо, що група, яка отримувала звичайне лікування, була використана в якості контролю, що відображало систему охорони здоров'я, яка від відрізняється від системи охорони здоров'я Великобританії. Також основна вибірка з депресії Katon1996MAJOR була видалена з аналізу середньої величини кінцевої точки, через значну неоднорідність, яка була ліквідована після вилучення з аналізу (середня кінцева точка попереднього аналізу чутливості I^2=43,6%; аналізу чутливості після I^2=0%). Wells1999 повідомляє дані спостереження на 45 місяці після гострої фази, які не були включені, оскільки було визнано, що дані не можуть бути перетворені достовірно в аналіз наміру лікування з урахуванням високих показників виснаження в цей момент часу.

У включених дослідженнях представлена низка результатів самооцінки і оцінки лікаря. Вони включали підшкали з депресії SCL-20 і SCL, обидві з них стосуються депресії і походять від списку симптомів з 90 пунктами Hopkins (HSCL; Derogatis, 1974), BDI (Beck *et al,* 1961), BDI-II (Beck *et al,* 1996), PHQ-9 (Spitzer *et al,* 1999), CES-D (Radloff, 1977) і шкали оцінки депресії Hamilton (HRSD; Hamilton, 1960. В одному дослідженні повідомлялися дані спостереження профілактики рецидиву. Дані включали тільки ті, де було порівняння зі звичайною допомогою.

Дослідження, які були знайдені пошуком і включені в цей огляд, досить різні щодо складності впроваджених протоколів. На додаток до цього, включення випробувань з Великобританії і не з Великобританії призвело до варіацій в характері звичайної допомоги, яка використовується в якості компаратора. Були також варіації у діагнозах учасників; дослідження включали пацієнтів на антидепресантах поряд з пацієнтами з більш формальним діагнозом. Попередній мета-регресійний аналіз виявив низку факторів, таких як використання антидепресантів і спостереження, які асоціювалися з кращими результатами. Наявність таких елементів піднімає питання про складність і комплексність втручання, зокрема, при оцінці з урахуванням критеріїв, розроблених Wagner (1996).Враховуючі зазначене, був використаний простий контрольний список (див. Додаток 10) для оцінки складності проведеного втручання, щоб побачити, чи це більш надійно допомагає, характеризуючи втручання і встановлюючи, це буде співвідноситися з результатом втручання.

Для того, щоб зменшити можливі перехресні ефекти, які спотворюють результати, при яких впровадження спільної допомоги змінює стандартне лікування всіх пацієнтів практики, низка випробувань використовувала дизайн кластерної рандомізації. У цих дослідженнях одиницею рандомізації були окремі лікарі, клініки, медичні фірми або географічна область (DATTO2003, DIETRICH2004, DOBSCHA2006, ROST20001a, Rost2001b, SWINDLE2003, і Wells1999). Ефект дизайну[22] був застосований до аналізу досліджень, які не враховуються для кластеризації в їх аналізі. Там, де роботи повідомляли внутрішньокластерной коефіцієнт кореляції (ICC), він використовувався в розрахунках з емпірично отриманим значенням від 0,02, яке використовувалося там, де ICC не повідомлявся. Аналіз чутливості проводився для порівняння результатів мета-аналізу з і без застосування ефекту дизайну. Результати показали, що застосування трансформації мало невеликий або зовсім не мало впливу на будь-які повідомлені результати, посилюючи надійність оригінального аналізу.

Резюме характеристик включених дослідження наведене в таблиці 13 з повними деталями див. у Додатку 17a, який також включає деталі виключених досліджень[23].

[22] N (ефективний) = (k x m) / (1 + (m - 1)) * ICC, де k вказує на число кластерів, m число спостережень в кластері і ICC коефіцієнт кореляції всередині кластера.

[23] Для цього огляду дослідження з попередньої настанови були знову включені в дослідження бази даних для оновлення настанови в додатку 17a.

5.5.4 Клінічні докази

При деяких виірюваннях ефективності результатів, таких як відсутність відповіді за самооцінкою або середні показники кінцевої точки, спільна допомога була більш ефективною, ніж стандартне лікування, хоча величина ефекту була невеликою. Див. таблицю 14 з резюме профілю доказів, Додаток 16a з повного профілю та Додаток 19a з діаграми Фореста "форест-плот".

Таблиця 13: Резюме характеристик досліджень спільної допомоги

	Спільна допомога порівняно зі звичайною допомогою	
No випробувань (Всього	28 РКВ (10,191)	
Дослідження IDs	(1)ADLER2004 (2)Araya2003 (3)Blanchard1995 (4)CHEWGRAHAM 2007 (5) DATTO2003 (6)DIETRICH2004 (7)DOBSCHA2006 (8)FINLEY2003 (9)Hunkeler2000* (10)Katon1995 (11)Katon1996 (12)Katon1999 (13)Katon2001‡ (14)LUDMAN2007† (15)Mann1998b	(16) CMAHON2007 (17) PERAHIA2008 (18) PILLING2010 (19) ICHARDS2008 (20) RICKLES2005 (21) ROST2001a[24] (22) Rost2001b (23) Simon2000* (24) SIMON2004* (25) SIMON2006 (26) SMIT2006† (27) SWINDLE2003 (28) Unutzer2002 (29) Wells1999*
N/% жінок	(1)364/72 (2) 40/100 (3) 82/85 (4)76/72 (5) 37/61 (6) 325/80 (7) 26/7 (8) 106/85 (9) 210/69 (10)166/78 (11)113/75 (12) 170/75 (13) 286/74 (14)74/71 (15) Не ясно лише для дослідження 2	(16) Unclear (17) 617/64 (18) 52/60 (19) 88/77 (20) 53/84 (21) Не ясно лише для ‘недавно лікованих’ (22) 177/84 (23) 439/72 (24) 446/75 (25) 134/65 (26) 168/63 (27) 9/97 (28) 1168/65 (29) 981/72
Середній вік	(1) 42 (2) 43 (3)76 (4)76 (5) 37 (6) 42 (7) 57 (8) 54 (9) 55 (10) 47 (11) 46 (12) 47 (13)46 (14) 50 (15) не ясно лише для дослідження 2	(16) Не відомо (17) 46 (18) 46 (19) 42 (20) 38 (21) Не ясно лише для ‘недавно лікованих’ (22) 43 (23) 47 (24) 45 (25) 43 (26) 43 (27) 56 (28) 71 (29) 43

Діагноз	(1)MDD, дистиміія або подвійна депресія (DSM–IV) (2) MDD (DSM–IV) (3) Можлива первазивна депресія (Short-CARE) (4) Не ясно (5) MDD (MINI) або направлення з симптомами депресії (6) MDD, дистимії або подвійна депресія (7) Підпорогові депресивні симптоми, дистимії (DSM–IV) або не ясно (8) неясно: клінічна оцінка (неясно) (9) MDD або дистимія (DSM–IV) (10) MDD підпорогові депресивні симптоми (DSM–III-R (11) MDD підпорогові депресивні симптоми (DSM–III-R) (12) Рецидив депресії або дистимії (DSM–IV) (13) Одужання, але високий ризик рецидиву (14) підпорогові депресивні симптоми або дистимії (резистентні до лвкування; DSM–IV) (15) MDD (DSM–III)	(16) Депресивне захворювання (МКХ–10) (17) MDD (DSM–IV) 18) Клінічний діагноз встановлений лікарем загальної практики (неясно) (19) MDD (DSM–IV) (20) Неясно: призначення антидепресантів (21) MDD (DSM–III-R) (22) MDD (DSM–III-R) (23) призначення антидепресантів (24) Неясно: почати антидепресанти (25) Депресивні розлади (26) MDD (DSM–IV) (27) MDD, дистимії, частково пом’кший MDD або подвійна депресія (PRIME-MD) (28) MDD, дистимії або подвійна депресія (DSM–IV) (29) MDD дистимічні розлади, подвійна депресія або підпорогова депресія (CIDI)
Країна	(1) США (2) Чилі (3)–(4) Великобританія (5)–(14) США (15)–(16) Великобританія	(17) Європа (18)–(19) Великобританія (20)–(25) США (26) Нідерланди (27)–(29) США
Тривалість лікування (дні)	(1)180 (2) 84 (3) 90 (4) 84 (5) 112 (6)180 (7) 365 (8) 170 (9) 180 (10) 210 (11) 210 (12)90 (13) 365 (14)365 (15) 120	(16) 180 (17) 84 (18) 120 (19) 90 (20) 90 (21) 730 (22) 730 (23) 112 (24) 180 (25) 84 (26) 1095 (27) 90 (28) 365 (29) 180
Спостереження	(1) 6 і1 2 місяців (2) 3 місяці (3)–(10) не повідомляється (11) 7 місяців (12) 25 місяців (13)–(17) не повідомляється	(18) 4 місяці (19)–(26) не повідомляється (27) 9 місяців (28) 6 і 12 місяців (29) 6 місяців

*3-групове дослідження; †4- групове дослідження; ‡Дослідження з попередження рецедивів.

Виявилося, що отримання спільної допомоги мало що змінило в кількості людей, які припиняють лікування на ранній стадії. Проте, воно покращило показники кількості людей, які дотримуються лікування.

Одне дослідження Katon2001, вивчало профілактику рецидивів у людей, які досягли ремісії. Не було ніякої різниці між кількістю людей з рецидивами, які отримували спільну допомогу і кількістю людей з рецидивами, які отримували стандартну допомогу.

5.5.5 Спільна допомога: наслідки даних з ролі прикріпленого професіонала, відповідального за лікування

У рамках огляду спільної допомоги ГРН хотіла зрозуміти потенціальний вплив спільної допомоги при депресії в системі охорони здоров'я Великобританії. Це питання виникло з побоювання, що значна частина даних про ефективність спільної допомоги була взята з досліджень, проведених в Північній Америці. Враховуючи роль прикріпленого професіонала, відповідального за лікування в первинній медичній допомозі у Великобританії (Bower & Sibbald, 2000), було вирішено вивчити потенційну величину ефекту ролі прикріпленого прфесіонала в порівнянні із звичайною допомогою лікаря загальної практики або контрольним списком очікування і, отже, забезпечити компаратор для спільної допомоги. Для оцінки потенційного впливу ролі прикріпленого професіонала були розглянуті всі випробування з психологічних втручань високої інтенсивності, включені в настанову. ГРН розглянула питання про включення випробувань лікарських засобів, які базуються на первинній медичній допомозі, але, оскільки їх було дуже мало і спільна допомога часто включає лікування антидепресантами, як мінімум, вони не вважалися корисним компаратором. Були виявлені наступні дослідження і їх характеристики можна знайти в розділі 8 та Додатоку 17б: Schulberg1996, Scott1992, Scott1997, Simpson2003 і Ward200025.

Величини ефекту при симптомах депресії, отримана в огляді ролі прикріпленого професіонала були: BDI, SMD –0,28 (95% ДІ -0,66, 0,10); шкалою депресії Гамільтона (HAMD), SMD –0,35 (95% ДІ від –0,58 до –0,11). Ці величини ефекту були аналогічними тим, які отримані в іншому огляді, хоча і з дещо іншим критеріям включення за Whittington і колегами (2009). Величина ефекту щодо симптоматики депресії в цьому дослідженні була –0,35 (SMD, 95% ДІ від –0,46 до –0,25). Величина ефекту щодо спільної допомоги у огляді для цієї настанови була: результати за самооцінкою SMD –0,16 (95% ДІ від –0,25 до –0,06). Враховуючи аналогічність величини ефекту між двома режимами надання медичної допомоги, а також часткову збіжність довірчих інтервалів, представляється розумним зробити висновок, принаймні спочатку, що при відсутності будь-яких прямих порівнянь може бути невелика різниця в ефективності. При спробі зрозуміти ці результати необхідно врахувати низку факторів, в тому числі значну різницю в характері надання спільної допомоги, в деяких випадках у такій допомозі беруть участь менеджери, які тривалий період надають допомогу людям з депресією (Наприклад,_Simon, *et al.,* 2004) в інших вона бвключає трохи більше, ніж консультації психіатра (наприклад, Katon *et al.,* 1995); була різниця в характері проведеного втручання, наприклад, у рамках моделі прикріпленого професіонала, професіонали більш послідовно проводили специфічні психологічні втручання (наприклад, Scott *et al.,* 1997.), і це, можливо, вплинуло на ефективність втручання; популяції, включені в дослідження, можливо, були різними, і, нарешті компаратори і характер системи охорони здоров'я, в якій здійснювалося втручання, також могли бути різними. В огляді Whittington і колег (2009), наприклад, більшість досліджень щодо прикріплених професіоналів провдилися у Великобританії (26 з 38), а більшість досліджень з спільної допомоги проводилися в США (13 з 16).

[25] <80% учасників відповідали діагнозу депресії. Див. розділ 8 для уточнення деталей.

Таблиця 14: Резюме профілю доказів із спільної допомоги порівняно зі стандартною медичною допомогою (дані ефективності гострої фази)

	Самооцінка	Оцінка лікаря	Критерії DSM	Спостереження
Немає відповіді	ВР 0,83 (0,75 до 0,92) (49,7% порівняно з 59,9%)	ВР 0,86 (069 до 1,06) (44,2% порівняно з 48,7%)	Немає відповіді	Немає відповіді
Якість	Висока	Помірна	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=7; n=1820	К=2; n=1264	–	–
Номер ”Форест плот“	Послуга с-допомоги 03,01	Послуга с-допомоги 03,01	–	–
Без ремісії	ВР 0,91 (0,86 до 0,97) (70% порівняно з 76%)	ВР 0,98 (0,88 до 1,09) (56,4% порівняно з 57,5%)	ВР 0,85 (0,70 до 1,04) (29,5% порівняно з 29,3%)	ВР 1,05 (0,9 до1,21) (49.1% порівняно з 47,2%)
Якість	Висока	Висока	Висока	Помірна
Кількість досліджень; учасників	К=3 n=1480	К=1 К=7; n=962	К=6; n=1173	К=1; n=863
Номер ”Форест плот“	Послуга с-допомоги 03,02	Послуга с-допомоги 03,02	Послуга с-допомоги 03,02	Послуга с-допомоги 03,02
Середні показники кінцево депресії	Не повідомляється	SMD –0,02 (–0,15 до 0,11)	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	–	Помірна	–	–
Кількість досліджень; учасників	–	К=1; n=1958	–	–
Номер ”Форест плот“	–	Послуга с-допомоги 03,07	–	–

5.5.6 Клінічні резюме

Дослідження спільної допомоги, включені в огляд, обмежувалися людьми без супутніх хронічних фізичних проблем зі здоров'ям. Огляд спільної допомоги цій популяції, в тому числі дослідження літніх людей з високим рівнем фізичних проблем здоров'я (Unutzer2001) міститься у відповідній настанові (NCCMH, 2010). Профілі доказів, розроблені для даної настанови, показують, що, коли огляд спільної допомоги обмежується групами людей з депресією без істотних хронічних фізичних проблем зі здоров'ям, то ефекти втручання мають обмежене клінічне значення (див., наприклад, величини ефекту щодо ремісії і відповіді), і є невеликий ефект на кінцеву точку чинних даних. Слід також зазначити, що дані величини ефекту кінцевої точки були аналогічні даним, отриманим з аналізу ролі прикріпленого професіонала. Невеликий набір включених даних не дозволив порвести будь-який більш детальний аналіз, наприклад, мета-регресійний. Були значні відмінності між дослідженнями з деякими, наприклад, Katon1996MAJOR, які повідомляли про великий вплив на безперервні дані: SMD = –1,11 (95% ДІ від –1,64 до –0,59), але включення цього дослідження в мета-аналіз призвело до значної неоднорідності, яка повністю зникла, коли дослідження було видалено в аналізі чутливості. Варто також відзначити, що при розгляді даних відповіді, є помітне зниження величини ефекту з ранніх досліджень, наприклад, Katon1996MAJOR: ВР=0,49 (95% ДІ від 0,27 до 0,92) і Katon1996-MINOR: ВР=0,68 (95 % ДІ від 0,41 до 1,15), у більш пізніх дослідженнях, таких як SIMON2006: ВР=0,97 (95% ДІ від 0,79 до 1,18).

5.5.7 Економічні докази в охороні здоров'я і міркування

Систематичний пошук в економічній літературі, проведений для оновлення настанови, не виявив відповідних досліджень з рівнів послуг втручань у людей з депресією у Великобританії. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1.

Ніяких британських досліджень, які оцінюють економічну ефективність спільної допомоги, не було виявлено в пошуку літератури. Проведено мета-аналіз спільної допомоги для оновлення питань з невеликого ефекту спільної допомоги в порівнянні зі звичайним лікуванням. ГРН було ухвалене рішення не рекомендувати спільну допомогу у людей з депресію у відсутності хронічних соматичних проблем зі здоров'ям. Розглянутих величин ефекту було занадто мало, щоб провести економічну оцінку. Дослідження спільної допомоги, включені в мета-аналіз, вказують на використання більш значних ресурсів, ніж звичайної допомоги, наприклад, додатковий внесок менеджера випадку в координації допомоги людям з депресією і відповідний час зв'язку з лікарями загальної практики і психіатрами. З цього можна припустити, що спільна допомога може бути дорожчою, ніж звичайний догляд. Проте, це не виключає можливості, що спільна допомога може бути економічно ефективною в порівнянні зі звичайною допомогою, оскільки навіть невеликі відмінності в ефекті і витратах можуть потенційно призвести до економічно ефективного втручання.

Значна частина даних з ефективності засновувалася на дослідженнях, проведених в США, а спільна допомога є втручанням на рівні послуг, які в значній мірі відображають характер охорони здоров'я, в якій її здійснюють. Тому всі дослідження, проведені в умовах охорони здоров'я Великобританії, забезпечують оцінки ефектів і ресурсів Великобританії.

5.5.8 Від доказів до рекомендації

Докази, розглянуті для оновлення цієї настанови зі спільної допомоги при депресі, не розглядалися як досить сильні, щоб зробити будь-які рекомендації. ГРН визнає, що скоординована допомога з тривалим терміном спостереження є важливим елементом ефективної допомоги людям з важкою і складною депресією. Наприклад, в настанові з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям (NICE, 2009c; NCCMH, 2010) визнається, що спільна допомога може відігравати важливу роль у цієї популяції. Крім того, координовані мультипрофесіональні втручання є ключовими елементами допомоги, яка надається в спеціалізованих послугах охорони психічного здоров'я на сходинці 4 моделі ступінчастої допомоги в даній настанові (див. рис. 1 в розділі 2.4.7). У зв'язку з цим, ГРН вважає за доречне звернути увагу на рекомендацій щодо ролі спільної допомоги людям з депресією і хронічними

соматичними проблеми зі здоров'ям і координовану мультипрофесіональну допомогу в спеціалізованих службах охорони психічного здоров'я для осіб з тяжкою і складною депресією. Розробка підходу до спільної допомоги при депресії, побудована на забезпеченні втручань низької інтенсивності (наприклад, поведінкова активація і лікарська терапія), виявилася перспективною в пілотних випробуваннях в закладах NHS (наприклад, Richards *et al.*) і поточне багатоцентрове випробування Medical Research Council funded Collaborative Depression Trial ('CADET') може забезпечити більш суттєві докази з цього виду втручання і повинно поінформувати про них в подальшому оновленні цієї настанови.

5.5.9 Рекомендацій

5.5.9.1 Для людей з важкою депресією і людей з помірною депресією і складними проблемами, розглядається наступне:

• направлення до спеціаліста служби охорони психічного здоров'я за програмою координованої мультипрофесіональної допомоги

• забезпечення спільної допомоги, якщо депресія в контексті хронічних фізичних проблем зі здоров'ям асоціюється з функціональним погіршенням[26].

5.5.9.2 Команди, які працюють з людьми зі складною і важкою депресією, повинні

розробити комплексні мультидисциплінарні плани допомоги у співпраці з людиною з депресією (і родиною, за погодженням з пацієнтом). План надання медичної допомоги повинен:

• чітко визначити ролі та обов'язки всіх залучених медичних та соціальних працівників

• розробити антикризовий план, який ідентифікує потенційні тригери, які можуть призвести до кризи і стратегії управління такими тригерами

• використовуватися лікарем загальної практики спільно з людиною з депресією та іншими відповідними особами, які беруть участь в наданні допомоги людині.

5.6 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

5.6.1 Вступ

Ефективність антидепресантів в лікуванні депресії вже давно визнана, так само як і проблема поганого дотримання лікування; це неминуче стимулювало інтерес до розробки стратегій із заохочення та підтримки дотримання лікування антидепресантами.

Якщо довготривале лікування повинно принести користь, необхідно дотримуватися двох умов. По-перше, препарати призначаються в адекватній дозі і по-друге, необхідно дотримуватися режиму лікування. Dunn аі колеги (1999) в дослідженні з понад 16000 пацієнтів первинної медичної допомоги, яким призначено ТЦА або СІЗЗС, повідомили, що 33% з тих, кому призначено СІЗЗС, були визнані як такі, що завершили відповідний період лікування (тобто, призначене лікування принаймні 120 днів протягом перших 6 місяців після встановлення діагнозу) і тільки 6% з тих, кому призначали ТЦА. Звичайно, це дослідження не враховує можливість того, що деякі пацієнти могли перейти на інші ліки і, можливо, зробили це, щоб отримати користь. Проте, дані про призначення ліків пацієнтам в первинній ланці охорони здоров'я показують, що, якщо пацієнт припиняє одну з форм антидепресантів, вони часто не приймають інших ліків. Наприклад, Isacsson і колеги (1999) в дослідженні майже 1000 пацієнтів, повідомляють, що тільки 35% отримували одне призначення і лише декільком в подальшому призначали ліки.

[26] Зверніться до "Депресія у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям: лікування і веде 2009c; NCCMH, 2010) для доказової бази для цього.

Це представляє собою потенційно тривожну картину, ефекти антидепресантів здаються скромними і дотримання режиму лікування також обмежене. Наприклад, Lingam and Scott (2002) в систематичному огляді повідомляють про показники недотримання між 10 і 60% для антидепресантів, в середньому близько 40%. Вони також змогли знайти тільки декілька добре проведених досліджень, спрямованих на поліпшення дотримання антидепресантів зі скромним ефектом. Vergouwen і колеги (2003) в огляді дотримання лікування порівняно з такими втручаннями, як освітні втручання, не пов'язані з спільною допомогою з програмами дотримання,

включеними у втручання спільної допомоги, такими як розробили Katon і колеги (2002), і повідомили про поліпшення дотримання і кращі клінічні результати останніх. Ця точка зору щодо підвищення дотримання антидепресантів в спільній допомозі була також підтримана мета-регресійним дослідженням Bower і колеги (2006), який показує, що спільна допомога асоціювалася з підвищеним дотриманням лікування, а також оглядом, проведеним для оновлення результатів спільної допомоги, який показує потенційно позитивний вплив на дотримання лікування (ВР 0,58, 95% ДІ від 0,44 до 0,75).

Крім депресії і психічного здоров'я, проблеми поганого дотримання лікування були предметом значних досліджень і дискусій. Зовсім недавно NICE (2009b) видав настанову зі сприяння дотримання лікування з загальною застосовністю у всіх областях медичної допомоги. Проте, ГРН особливо турбувала ефективність дотримання лікування (програми лікарської терапії) при депресії.

5.6.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Експертна група провела новий систематичний пошук досліджень лікарської терапії. Він проводився як спільний огляд для цієї настанови і настанови з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям (NCCMH, 2010). Інформація про використані бази даних пошуку і критерії включення / виключення представлені в таблиці 15. Докладна інформація про використаний пошук наведена в Додатку 8.

5.6.3 Розглянуті дослідження[27]

У цьому оновленні настанови в результаті пошуку в електронних базах даних були знайдені чотири випробувння з потенційними відношенням до медикаментозного лікування депресії. З них три випробування були включені і одне було виключене, оскільки в ньому не повідомлялися будь-які результати, пов'язані з даною темою. ГРН визначила два дослідження з огляду, проведеного зі спільної допомоги, які мали відношення до медикаментозного лікування, тому вони були також включені. Жодне з цих досліджень не було включено в попередню настанову (NICE, 2004a).

З включених досліджень CROCKETT2006 було кластерним рандомізованим випробуванням, але результати не могли бути скориговані, тому що про кількість кластерів в дослідженні не повідомляється. Проте, про це повідомляється окремо. PEVELER1999 повідомляє загальні результати для всіх учасників і аналіз підвибірки людей з більш важкою депресією. Щоб узгоджуватися з іншими дослідженнями загальні результати були витягнуті для цього огляду, але слід зазначити, що автори повідомили про значний ефект у пацієнтів, які відповідали критеріям важкої депресії на початку і отримували ТЦА в дозах вище 75 мг на день.

[27]Кожне дослідження, представлене великими літерами (основного автора та дати публікації дослідження, крім випадків, коли дослідження в пресі або тільки представлені для публікації, то дата не використовується).

Таблиця 15: Бази даних пошуку і критерії включення/включення з клінічної ефективності медикаментозного лікування

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Дати включення січень 2008 року
Оновлені пошуки	Липень 2008 року; січень 2009 року
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Люди з депресією з діагнозом депресії відповідно до DSM, МКХ або аналогічних критеріїв
Лікування	Медикаментозне лікування

Резюме характеристик включених досліджень наведені в таблиці 16 з повними деталями у Додатку 17a, який також включає деталі щодо виключених досліджень.

5.6.4 Клінічні докази

Є недостатньо доказів стосовно того, що медикаментозне лікування допомогло полегшити симптоми депресії, хоча був деякий вплив на дотримання лікування і, яке було прийнятним для учасників. Див. таблицю 17 з профілю доказів, Додаток 16a з повного профілю та Додаток 19a з ”форест плот“.

5.6.5 Резюме клінічних доказів

Всього п'ять досліджень з особливим акцентом на медикаментозне лікування депресії, були переглянуті. В цілому, якість доказів цих п'яти досліджень була обмежена, і не було можливості провести мета-аналіз усіх досліджень, зосередивши увагу на результатах депресії. По можливості дані досліджень були об'єднані, але навіть з урахуванням цього, не було повної картини клінічно важливої користі лише медикаментозного лікування.

Таблиця 16: Резюме досліджень характеристик медикаментозного лікування порівняно зі звичайним лікуванням

	Медикаментозне лікування порівняно зі звичайним лікуванням
No.випробування (Всього учасників)	5 РКВ (963)
Дослідження IDs	(1) ADLER2004* (2) CROCKETT2006 (3) PEVELER1999† (4) RICKLES2005* (5) WILKINSON1993
N/% жінок	(1) 364/72 (2) 84/71 (3) 157/74 (4) 53/84 (5) 45/74
Середній вік	(1) 42 (2) 46 (3) 45 (4) 38 (5) 49
Діагноз	(1) MDD; дистимія, подвійна депресія (DSM–IV) (2) Призначення антидепресантів (неясно) (3) Депресивне захворювання (неясно; клінічний діагноз) (4) Призначення антидепресантів (неясно) (5) DДепресивні розлади (неясно)
Місце проведення	(1) США (2) Австралія (3) Великобританія (4) США (5) Великобританія

Тривалість лікування (дні)	(1) 180 (2) 60 (3) 84 (4) 90 (5) 56
Спостереження	(1) 6 і 12 місяців (2)–(5) не повідомляється

* З огляду спільного лікування; † Випробування з 4 групами.

Таблиця 17: Резюме профілів доказів з медикаментозного лікування порівняно зі звичайним лікуванням

	Самооцінка
Немає відповіді	BP 0,94 (0,47 до 1,89) (32,2% проти 34.4%)
Якість	Низька
Кількість досліджень; учасників	K= 1; n = 63
”Форест-плот“ номер	Service med-man 01.01
Середні бали депресії на кінцевій точці	SMD -0,14 (-0,31 до 0,02)
Якість	Висока
Number of studies; participants	K = 3; n = 604
”Форест-плот“ номер	Service med-man 01.02
Дотримання	RR 0.7 (0.46 to 1.08) (32.8% versus 40.9%)
Якість	Висока
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 221
”Форест-плот“ номер	Service med-man 01.03
Припинення лікування рано з будь-якої причини (в т.ч. припинення спостереження)	RR 0.81 (0.63 to 1.05) (25.5% versus 31.4%)
Якість	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 594
”Форест-плот“ номер	Service med-man 02.01

Це узгоджується з іншими оглядами з даного питання (наприклад, Vergouwen *et al.*, 2003). У світлі цього, ГРН не вважає можливим робити будь-які рекомендації лише з медикаментозної терапії при лікуванні депресії. Проте, визнається, що рекомендації, викладені в настанові NICE з дотримання лікування (NICE, 2009b), потенційно важливі для покращення дотримання лікування. Якщо є певні потенційні проблеми з дотримання (наприклад, збільшення побічних ефектів ТЦА, затримка настання антидепресивного ефекту або можливості припинення симптомів), особлива увага звертається на фармакологічні втручання в межах цих рекомендацій (в главах 9, 10, 11 і 12).

5.6.6 Економічні докази в охороні здоров’я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі не виявив ніяких доказів з економічної ефективності лікарської терапії. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

5.6.7 Від доказів до рекомендацій

Докази, розглянуті в цій настанові лише з медикаментозного лікування, не були достатньо сильними для формулювання будь-яких позитивних рекомендацій.

5.6.8 Рекомендації

5.6.8.1 Медикаментозне лікування, як окреме втручання у людей з депресією, не повинно проводитися в плановому порядку послуг. Воно, ймовірно, буде ефективним лише тоді, коли буде проводитися як частина більш складного втручання.

5.7 КОМАНДИ З РОЗВ'ЯЗАННЯ КРИЗ І ЛІКУВАННЯ В ДОМАШНІХ УМОВАХ

Наступні розділи, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не оновлювалися для цієї настанови, за винятком стилю і незначних уточнень.

5.7.1 Вступ

** Традиційно, якщо депресивний епізод, що відзначається серйозним ризиком для людини (найчастіше суїцидальні думки і наміри), або дуже серйозним погіршенням, то лікування продовжується в стаціонарі у відділенні гострих станів. Проте, в останні роки спостерігається зростаючий інтерес до спроби керувати такими епізодами в громаді. Якщо це можна зробити безпечно, можна уникнути стигми та витрат, пов'язаних з госпіталізацією, забезпечуючи тим самим користь для пацієнтів та провайдерів послуг. Команди з розв'язання криз і лікування в домашніх умовах (CRHTTs) є формою послуг, які спрямовані на інтенсивну підтримку в домашніх умовах для того, щоб забезпечити кращу допомогу людині з депресією.

Визначення

ГРН ухвалила визначення з розв'язання кризи, розроблене в Кокранівському огляді втручань в кризових ситуаціях у людей з серйозними психічними розладами (Joy *et al.,* 2003). Втручання в кризових ситуаціях і компараторне лікування визначалися наступним чином:

• Розв'язання кризової ситуації – це будь-який вид лікування гострих психічних епізодів, орієнтованих на розв'язання кризи персоналом з відповідною компетенцією у розв'язанні таких ситуацій, а також поза межами "робочого часу".

• "Стандартна допомога" – це звичайна допомога людям з гострими психіатричними епізодами; це лікування у лікарнях у всіх включених дослідженнях.

5.7.2 Розглянуті дослідження[28]

У центрі уваги даного огляду є вивчення впливу CRHTT допомоги людям з серйозними психічними захворюваннями (де у більшості були діагностовані непсихотичні розлади), які перенесливає гострі епізоди у порівнянні зі стандартною допомогою, яку вони зазвичай отримують. Дослідження виключалися, якщо вони значною мірою обмежувалися людьми до 18 років або понад 65 років, або людьми з первинним діагнозом зловживання психоактивними речовинами або з органічними розладами мозку.

---

[28] ID досліджень, які були в попередній настанові є в назві випадку. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

[29] Графіки «форест плот» можна знайти у додатку 19a.

[30] Зазначте, що формулювання в попередній настанові було "клінічно значущий". ГРН для керівного оновлення воліє термін "клінічно важливий", щоб уникнути плутанини з терміном "статистично значущий".

ГРН вирішила використовувати Кокранівский огляд з CRHTTs (Joy *et al.*, 2003), який включав п'ять РКВ (Fenton1979, Hoult1981, Muijen21992, Pasamanick1964, Stein1975), в якості відправної точки для цього розділу. Подальший пошук не виявив жодних нових РКВ, придатних для включення. З п'яти РКВ, включених в Кокранівський огляд, тільки РКВ Stein1975 відповідало критеріям включення, встановлених ГРН (всі інші дослідження в значній мірі або винятково були зосереджені на шизофренії) і включали дані 130 учасників. Характеристики включених досліджень наведені в Додатку 17a, де також наведені деталі виключені досліджень.

5.7.3 Положення клінічних доказів[29]

Команди з розв'язання криз і лікування в домашніх умовах в порівнянні зі стандартною допомогою

Вплив лікування на смерть (самогубства або смерті за підозрілих обставин)

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця[30] між CRHTTs і "стандартним лікуванням" щодо зниження ймовірності смерті через будь-яку причину в ході дослідження (K=1, N=130, ВР=1,00, 95% ДІ від 0,06 до 15,65).

Ефект лікування щодо прийнятності

Є недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між CRHTTs і "стандартною допомогою" щодо зменшення ймовірності того, що пацієнти залишать дослідження раніше 6 або 12 місяців (K=1, N=130, ВР=0,60, 95% ДІ від 0,15 до 2,41) або 20 місяців (K=1, N=130, ВР=1,17, 95% ДІ від 0,41 до 3,28).

Вплив тягара лікування на сімейне життя

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між CRHTTs і "стандартною допомогою" щодо зменшення ймовірності розпаду сім'ї через хворобу пацієнта на 3 місяці (K=1, N=130, ВР=0,88, 95% ДІ від 0,70 до 1,10).

Немає достатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між CRHTTs і "стандартною допомогою" щодо зменшення ймовірності збоїв у соціальному житті у зв'язку з хворобою пацієнта на 3 місяці (K=1, N=130; ВР=0,83, 95% ДІ від 0,67 до 1,02).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь CRHTT порівняно зі "стандартною допомогою" щодо ймовірності фізичної хвороби членів сім'ї пацієнта через хворобу пацієнта на 3 місяці, але ця різниця навряд чи має клінічне значення (K=1, N=130, ВР=0,84, 95% ДІ від 0,73 до 0,96).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь CRHTT порівняно зі "стандартною допомогою" щодо ймовірності фізичної хвороби членів сім'ї пацієнта через хворобу пацієнта на 6 місяці (K=1, N=130; ВР=0,79; 95% ДІ від 0,66 до 0,95).

Вплив тягара лікування на громаду

Немає достатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між CRHTTs і "стандартною допомогою" щодо зменшення ймовірності арешту пацієнта (K=1, N=130, В=0,76, 95% ДІ від 0,51 до 1,12).

Немає достатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між CRHTTs і "стандартною допомогою" щодо зменшення ймовірності користування пацієнтами послугами невідкладної допомоги (K=1, N=130, ВР=0,86, 95% ДІ від 0,51 до 1,45).

5.7.4 Клінічне резюме

Значна більшість пацієнтів з депресією ніколи не госпіталізувалися (на відміну від шизофренії, де від 60 до 70% пацієнтів були госпіталізовані під час першого візиту; McGorry & Jackson, 1999). Тому не дивно, що велика частина доказової бази взята з лікування шизофренії і це означає, що в даний час недостатньо доказів з РКВ, щоб визначити значення для CRHTTs людей з депресією. Проте, CRHTTs може мати значення для цієї невеликої групи пацієнтів з депресією, які вимагають більш високого рівня медичної допомоги, чим можуть надати стандартні послуги громади. **

5.7.5 Рекомендацій

5.7.5.1 Використовуйте команди з розв'язання криз і лікування в домашніх умовах у людей з важкою депресією, які представляють значний ризик, і забезпечуйте високоякісну невідкладну допомогу. Команди повинні моніторувати ризики, що є пріоритетом у повсякденній діяльності, таким чином, щоб дозволяти людям продовжувати своє життя без руйнування сім'ї[31].

5.7.5.2 Розгляньте використання команди з розв’язання криз і лікування в домашніх умовах у людей з депресією, які могли б отримати користь від раннього виписування з лікарні після стаціонарного лікування[32].

5.7.5.3 Розгляньте стаціонарне лікування людей з депресією, які мають значний ризик самогубства, членоушкодження або нехтування собою[33].

5.7.5.4 Повний спектр психологічних втручань високої інтенсивності, як правило, пропонується в умовах стаціонару. Проте, розгляньте питання про збільшення інтенсивності і тривалості втручань і переконайтеся, що вони можуть надаватися ефективно після виписування.

---

[31] Докази для цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Будь-які зміни фрмулювання були внесені тільки для уточнення.

[32] Там же. [33] Там же

5.8 Невідкладна допомога в денних стаціонарах

Наступні розділи, позначені зірочками (** _ **), взято з попередньої настанови і не оновлювалися для цієї настанови, за винятком стилю і незначних уточнень.

5.8.1 Вступ

** Враховуючи значні витрати і високий рівень використання стаціонарної допомоги, можливості програм лікування в денному стаціонарі, діючих в якості альтернативи невідкладній госпіталізації, отримали довіру на початку 1960-х років, спочатку в США (Kris, 1965; Herz *et al.*,, 1971), а потім в Європі (Wiersma *et al.,* 1989) і Великобританії (Dick *et al.,* 1985; Creed *et al.,*1990).

Визначення

Для цілей настанови денні стаціонари гострих психіатричних станів були визначені в якості відділень, які забезпечують діагностичні і лікувальні послуги для тяжкохворих людей, які б в інших випадках лікувалися в традиційних стаціонарних психіатричних відділеннях.

Таким чином, випробування відповідали критеріям включення тільки тоді, коли вони порівнювали госпіталізацію до денного стаціонару гострих станів з госпіталізацію до стаціонару. Учасниками були люди з гострими психічними розладами (де більшість пацієнтів мали діагноз непсихотичного розладу), які були госпіталізовані до стаціонару, оскільки денний стаціонар гострих станів не був доступним. Дослідження виключалися, якщо вони були значною мірою обмежені людьми віком до 18 років або понад 65 років, або тими, у кого був початковий діагноз зловживання психоактивними речовинами або органічні розлади мозку.

5.8.2 Розглянуті дослідження[34]

ГРН відібрала Оцінку технології в охороні здоров'я (Marshall *et al.,* 2001) в якості основи для цього розділу. Marshall *et al.,* 2001, зосередивши увагу на дорослих у віці до 65 років і огляді дев'яти випробувань лікування в денному стаціонарі гострих станів, опублікованих в період між 1966 і 2000 роками. Подальший пошук не виявив жодних нових РКВ, придатних для включення. З дев'яти досліджень, включених в огляд, тільки два (Dick1985, Sledge1996) відповідали критеріям включення, встановлених ГРН, з даними щодо 288 учасників.

Характеристика включених досліджень наведені в Додатку 17a, до якого також входять деталі виключених досліджень.

5.8.3 Положення клінічних доказів[35]

У дослідженнях, включених в огляд, розглянуто використання денних стаціонарів гострих станів в якості альтернативи госпіталізації з гострим станом до стаціонару. Особи, які беруть участь у дослідженнях були діагностично змішаними групами, у тому числі від 50 до 62% людей з діагнозом порушеннями настрою або тривожними розладами. Крім того, денні стаціонари гострих станів не підходить для осіб, які підлягають примусовому лікуванню, а деякі дослідження виключали людей, де сім'ї не в змозі забезпечити ефективну підтримку вдома. Очевидно, висновки

з цього огляду, а також рекомендації, засновані на них, не можуть бути узагальнені для всіх людей з депресією, які гопіталізуються в гострому стані.

[34] ID досліджень у назві випадку див. дослідження, включені в попередню настанову. Література для цих досліджень наведена в Додатку 18.

[35] Графіки можна знайти у додатку 19a.

Вплив лікування на ефективність

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між денними стаціонарами гострих станів і стаціонарною допомогою щодо зниження ймовірності повторних госпіталізацій після виписування (K=2, N=288, ВР = 1,02, 95% ДІ від 0,74 до 1,43).

Ефект лікування на стаціонарні дні на місяць

Є низка доказів, які свідчить про наявність клінічно значущої різниці на користь денних стаціонарів гострих станів порівняно зі стаціонарами щодо днів лікування на місяць (K=1, N=197; ЗМЗ = –2,11, 95% ДІ –3,46 до –0,76).

Ефект лікування на прийнятність

Є недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між денними стаціонарами гострих станів і стаціонарною допомогою щодо зниження ймовірності раннього виходу пацієнтів з дослідження за будь-якої причини (K=2, N=288, ВР=0,86, 95% ДІ від 0,29 до 2,59). **

5.9 ДЕННИЙ СТАЦІОНАР НЕГОСТРИХ СТАНІВ

Наступні розділи, позначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені для цієї настанови, за винятком стилю і незначних уточнень.

5.9.1 Вступ

** Хоча раннє використання денних стаціонарів в охороні психічного здоров’я повинно було забезпечувати альтернативу стаціонарному лікуванню (Cameron, 1947), денні стаціонари негострих станів також використовувалися для людей зі стійкими проблемами психічного здоров'я, які не відповідають на лікування в амбулаторно-поліклінічних відділеннях. Дві великі групи людей були направлені на лікування до денного стаціонару негострих станів: з тривожними і депресивними розладами, з залишковими або стійкими симптомами і з більш важкими і стійкими психічними розладами, такими як шизофренія.

Враховуючи потребу в послугах для людей з важкими і стійкими психічними розладами, які стійкі до інших видів лікування, команда з огляду провела огляд доказів порівняння ефективності денних стаціонарів негострих станів з традиційними програмами амбулаторного лікування.

Визначення

Для цього розділу ГРН узгодила наступне визначення денних стаціонарів негострих станів, остільки, вони застосовуються для людей з серйозними психічними проблемами:

• психіатричні денні стаціонари пропонують допомогу людям з важкими психічними розладами.

Дослідження були виключені, якщо учасники були віком понад 65 років або до 18 років.

5.9.2 Розглянуті дослідження[36]

ГРН вирішила використовувати Кокранівський систематичний огляд (Marshall *et al.*, 2003), які порівнювали денні програми лікування з амбулаторною допомогою у людей з непсихотичними розладами в якості відправної точки для цього розділу. З чотирьох дослідженнях, включених в Кокранівський огляд (Bateman1999, Dick1991, Piper1993, Tyrer1979), дослідження Bateman1999 було виключено з огляду для даної настанови, оскільки вибірка складалася з пацієнтів з прикордонними розладами особистості.

[36] ID досліджень у назві випадку див. дослідження, включені в попередню настанову. Література для цих досліджень наведена в Додатку 18.

Таким чином, три дослідження (Dick1991, Piper1993, Tyrer1979) були включені і включали дані 428 учасників. Характеристики включених досліджень наведені в Додатку 17а, до якої також входять деталі виключених досліджень.

5.9.3 Заява про клінічні докази[37]

Ефект лікування у випадку смерті (від усіх причин)

Є недостатньо ддоказів, щоб визначити, чи існує клінічно важлива різниця між лікуванням вденних стаціонарах негострих станів та амбулаторним лікуванням щодо зниження ймовірності смерті під час дослідження (K=1, N=106, ВР=2,42, 95% ДІ від 0,23 до 25,85).

Вплив на ефективність лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між денними стаціонарами негострих станів і амбулаторіями щодо зниження ймовірності госпіталізації під час дослідження на 6 - 8 місяцях (K=2, N=202, ВР=1,48 , 95% ДІ від 0,38 до 5,76) і на 24 місяці (K=1, N=106, ВР=1,81, 95% ДІ від 0,54 до 6,05).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між денними стаціонарами негострих станів і амбулаторіями щодо поліпшення психічного стану пацієнта (зміна від початкового рівня за обстеженням поточного стану [PSE]) на 4 місяці (K=1, N=89; WMD=–3,72, 95% ДІ від –8,69 до 1,25), а на 8 місяці (K=1, N=88; З WMD= –3,39, 95% ДІ від –8,96 до 2,18).

Вплив лікування на соціальне функціонування

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між допомогою в денних стаціонарах негострих станів і амбулаторною допомогою щодо поліпшення соціального функціонування пацієнта (зміна від початкового рівня за схамою соціального функціонування [SFS]) на 4 місяці (K=1, N=89; WMD=–3,24, 95% ДІ від –8,07 до 1,59) і на 8 місяці (K=1, N=89; WMD=–4,38, 95% ДІ від –9,95 до 1,19).

[37] Діаграми “Форест плот“ можна знайти у додатку 19а.

Ефект лікування на прийнятність

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між денними стаціонарами негострих станів і амбулаторним лікуванням щодо вірогідності того, що пацієнти повідомлять, що вони не задоволені лікуванням (за умови, що люди, які рано вийшли з дослідження були незадоволені, K=2, N=200, ВР=0,97, 95% ДІ від 0,68 до 1,39).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між допомогою в денних стаціонарах негострих станів і амбулаторною допомогою щодо зменшення кількості людей, втрачених для подальшого спостереження від 6 до 8 місяців (K=2, N=202, ВР=1,08, 95% ДІ від 0,49 до 2,38), приблизно на 12 місяці (K=1, N=226, ВР=1,35, 95% ДІ від 0,94 до 1,94) і на 24 місяці (K=1, N=106; ВР=1,61, 95% ДІ від 0,85 до 3,07).

5.9.4 Клінічне резюме

На даний час існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи невідкладна допомога в денних стаціонарах відрізняється від стаціонарної допомоги в умовах повторної госпіталізацій після виписування. Щодо прийнятності лікування докази є непереконливими, хоча є тенденція на користь денних стаціонарів.

НА даний час недостатньо доказів, щоб визначити, чи допомога в денних стаціонарах негострих станів відрізняється від амбулаторної допомоги щодо і госпіталізації, психічного стану, смерті, соціального функціонування і прийнятності лікування. **

5.10 НЕДЕРЖАВНА ПІДТРИМКА

Наступні розділи, позначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені для цієї настанови, за винятком стилю і незначних уточнень.

5.10.1 Вступ

** Загальновизнано, що соціальна підтримка може відігравати важливу роль для людини, схильної до розвитку депресій і її здатності відновлюватися. Незважаючи на це і велику роботу, яка відзначала важливість соціальної підтримки, було проведено кілька офіційних досліджень потенційної терапевтичної користі різних форм соціальної підтримки.

Є докази з серії досліджень, що надання соціальної підтримки в сенсі дружби (жінки з депресією) приносить користь (Brown & Harris, 1978). Є також докази, які показують, що взаємодія з низкою недержавних послуг корисна, але це дослідження не обмежується пацієнтами з депресією і тому було виключено з огляду (Grant *et al.*, 2000). Враховуючи, що соціальна ізоляція асоціюється з поганими результатами і переходом депресії в хронічний стан, що викликає жаль. Деякі описові доповіді свідчать про те, що надання соціальної підтримки (наприклад, проект NewPin; Mills & Pound, 1996) в різних немедичних закладах може принести деяку користь, і є надія, що такі проекти повинні бути предметом більш формальної оцінки.

Є багато організацій, які пропонують місцеву підтримку людям з депресією, в тому числі Depression Alliance and Mind. Хоча такі групи самодопомоги, ймовірно, будуть корисними, команди з огляду не змогли знайти ніяких наукових доказів їх ефективності.

Визначення

ГРН узгодила наступне визначення недержавної підтримки:

• Ціла низка втручань на рівні громад, часто не передбачувана професіоналами охорони здоров'я, надає підтримку, активність та соціальні контакти з метою поліпшення результатів депресії.

5.10.2 Розглянуті дослідження[38]

Команда огляду знайшла одне РКВ (Harris1999) з дружньої підтримки в порівнянні з контролем очікування у людей з депресією. Характеристики включені дослідження наведені в Додатку 17a, до якого також входять деталі щодо виключених досліджень.

[38] ID досліджень у назві випадку див. дослідження, включені в попередню настанову. Література для цих досліджень наведена в Додатку 18.

5.10.3 Заява про клінічні докази[39]

Дружня підтримка порівняно з контролем очікування

Було знайдено одне РКВ з дружньої підтримки (Harris1999), тому описовий огляд даних представлено тут. У цьому дослідженні дружня підтримка була визначена як ”зустріч і розмова з жінкою з депресією впродовж не менше однієї години на тиждень, вислуховування і "знаходження поруч нею". Навченим волонтерам з дружньої підтримки жіночої статі було також запропоновано супроводжувати своїх “підопічних“ на екскурсії, щоб розширити спектр їхньої активності, запропонувати практичну підтримку щодо наявних труднощів, допомогти їм почати ”новий старт“. Особи, які потребують дружньої підтримки жінок з хронічною депресією у Лондоні, які були зацікавлені в дружній підтримці. Жінкам дозволено знаходитися на іншому лікуванні, наприклад, на антидепресантах і контактувати з іншими спеціалістами охорони здоров'я. В аналізі наміру лікування була знайдений клінічно значущий вплив на ремісію на 1 році:

Існує низка доказів, що свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь дружньої піднтримки в порівнянні з контролем очікування щодо підвищення ймовірності досягнення ремісії (визначається як пацієнти, які не відповідають ”випадку“ депресії[40]) (K=1, N=86, ВР=0,58; 95% ДІ від 0,36 до 0,93).

Інші методи лікування, які контролюються натуралістично, не відносяться ні до ремісії, ні до початкового терміну хронічного епізоду або супутніх захворювань. Хоча ремісія, як правило,

вище серед тих, хто завершив повний курс 12 місячної дружньої підтримки, на відміну від 2-6 місячного курсу, вона не досягла статистичної значущості. Це говорить про те, що кристь від дружньої підтримки може бути отримана при короткому втручанні.

[39] Діаграми "Форест плот" можна знайти у додатку 19a.
[40] Депресивний настрій чотири з 10 симптомів за PSE-10.

5.10.4 Клінічне резюме

Існує низка доказів, що дружня підтримка жінок з хронічною депресією на додаток до ліків або психологічного лікування може збільшити ймовірність ремісії. **

5.10.5 Рекомендації

5.10.5.1 Для людей з тривалою помірною або важкою депресією, які можуть отримати користь від додаткової соціальної чи професійної підтримки, необхідно розглянути:

• дружню підтримку на додаток до фармакологічної або психологічного лікування; дружня підтримка повинні здійснюватися навченими волонтерами, які мають зазвичай, принаймні щотижневе спілкування з 2 до 6 місяця[41]

• програму реабілітації, якщо депресія людини призвела до втрати роботи або відсторонення від інших соціальних заходів впродовж тривалого періоду.

5.11 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

5.11.1.1 Ефективність та економічна ефективність різних систем організації медичної допомоги людям здепресією

Яка система допомоги (ступінчаста допомога проти узгодженої допомоги) людям з легкою, середньою або важкою депресією є клінічно і економічно більш ефективною в плані поліпшення результатів?

Чому це важливо

Кращі структури для надання ефективної допомоги при депресії погано зрозумілі. Широко застосовуються ступінчасті моделі допомоги, але ефективність цієї моделі в порівнянні з узгодженою допомогою не визначена. Потрібні докази про відносну користь цих двох підходів і диференціального ефекту тяжкості депресії.

[41] Докази для цієї частини рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Будь-які зміни у формулюваннях були внесені тільки для уточнення.

Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для структури послуг лікування депресії в NHS.

На це питання може відповісти РКВ, яке представляє короткотривалі та середньотривалі результати (у тому числі результати економічної ефективності) не менше, ніж 18 місяців. При ступінчастій допомозі більшості хворим спочатку пропонуються втручання низької інтенсивності парапрофесіоналів, якщо немає суттєвих факторів ризику, які диктують інше. При узгодженому лікуванні загальна оцінки психічного здоров'я буде визначати, які втручання повинен отримувати пацієнт. Повний спектр ефективних заходів (як психологічних, так і медикаментозних) повинен бути доступним в обох групах дослідження. Вибрані результати повинні відображати оцінки покращення як спостерігачем, так і пацієнтом, а також оцінки прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів і модераторів (в тому числі тяжкості депресії) відповіді, яку потрібно дослідити.

6. ВВЕДЕННЯ ДО ПСИХОЛОГІЧНОГО ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО ВТРУЧАННЯ

6.1 ВСТУП

Було показано, що деякі психологічні і психосоціальні втручання з приводу депресії полегшують симптоми. З'являється все більше доказів, що психосоціальні та психологічні методи лікування можуть допомогти людям одужати після депресії (NICE, 2004a). Проте, не всі відповідають на лікування, а з тих, хто відповідає, не всі позбуваються депресії назавжди. Тому є необхідність пропонувати широкий спектр психологічних і психосоціальних втручань і подальших клінічних інновацій, направлених на поліпшення результатів лікування.

Люди з депресією зазвичай віддають перевагу психологічним і психосоціальним методам лікування (Prins *et al.,* 2008), а результати, крім полегшення симптомів, включають позитивне психічне здоров'я і повернення до звичайної роботи (Zimmerman *et al.*,2006). Вивчаються національні ініціативи щодо того, як максимізувати доступність, прийнятність і ефективність витрат на психологічні та психосоціальні втручання. У цій главі викладено, як з'явилися засновані на доказовій медицині підходи, а також деякі контекстуальні питання, які відіграють важливу роль у перенесенні рекомендацій з клінічних досліджень на людей, які звернулися до NHS з приводу депресії. Рекомендації досліджень, які могли б застосовуватися в майбутніх клінічних настановах, представлені в главі 8.

6.2 РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПСИХОЛОГІЧНОГО ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

Ця настанова стосується клінічних економічно ефективних методів лікування, які повинні надаватися в NHS. Це означає, що необхідно показати, що лікування проводиться відповідно надійних критеріїв на основі доказової медицини (див. Глава 3), які економічно ефективні. З часу попередньої настанови NICE з депресії (NICE, 2004a) з'явилися значні терапевтичні інновації і докази досліджень, але в порівнянні з дослідженнями з фармакологічних втручань розробки обмежені. Проте, є достатньо розробок, які потребують проведення значного огляду літератури з подальшими уточненнями рекомендацій попередньої настанови. Важливо відзначити, що кількість наявних даних для прийняття рекомендацій про психологічні і психосоціальні методи лікування, обмежена (див. Pilling [2008] для більш повного обговорення цих питань).

Рекомендації представлені там, де є надійні докази, що підтверджують ефективність втручання. У той час, як для людей з депресією існує низка психологічних і альтернативних методів лікування, з багатьох методів терапії і перспективних розробок є недостатньо доказів, щоб рекомендувати їх. Проте, відсутність доказів не означає відсутність ефекту. Те, що підхід не рекомендується тут, не означає, що він не ефективний або він ніколи не повинен застосовуватися, а просто питання про ефективність ще не були належним чином освітлені, щоб представляти конкретні рекомендації. В інших випадках слабка або обмежена база даних може призвести до умовної або обмеженої рекомендації. Там, де визнана терапія не рекомендується, не обов'язково означає відмову її проведення в NHS, а може вказувати на необхідність подальших досліджень для встановлення їх ефективності або неефективності.

Більшість наявних досліджень з психологічних та психосоціальних втручань були зосереджені на лікуванні гострої депресії, як правило, від легкої до середнього ступеня тяжкості (хоча слід зазначити, що багато хто з учасників цих випробувань мав попередні напади депресії). Деякі з розглянутих нижче підходів показали послідовно більшу ефективність, ніж контроль в таких випробуваннях. Проте, навіть при найефективніших методах лікування депресії невелика кількість пацієнтів не адекватно відповіла на лікування (як фармакологічне, так і психологічне), а ті, хто відповів, мали рецидиви. Як правило, від 50 до 70% пацієнтів у випробуваннях досягають ремісії, але у значної кількості буде рецидив (див. розділ 2). Вірогідність рецидиву залежить від депресії в анамнезі людини і значно вища у тих, у кого в анамнезі важка депресія. Наприклад, в одному дослідженні психологічного лікування людей, в основному з хронічною депресією або її рецидивом (середня тривалість епізоду: 46 місяців), менше половини пролікованих хворих досягли повної ремісії і підтримували її впродовж 2-х років після лікування (наприклад, Hollon *et al.*,., 2005). Проте, це контрастує з даними з випробування STAR*D, яке зосереджувалося на

фармакологічному лікуванні, де показники ремісії на початковому етапі дослідження були між 28 і 33% (Trivedi *et al.,* 2006).

У рекомендаціях дослідження (див. розділ 8.12) визначені пріоритети для подальших досліджень, щоб більш остаточно визначити, які методи працюють найбільш ефективно у людей з депресією, особливо у підтримці їх тривалого одужання і у людей з рецидивами депресії.

6.3 ЯК ПСИХОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ СТАЮТЬ ВТРУЧАННЯМИ ЗАСНОВАНИМИ НА ДОКАЗОВІЙ МЕДИЦИНІ?

Щоб перевірити, чи лікування ефективне у рутинній практиці, зазвичай необхідно провести декілька фаз розробки методу лікування (Rounsaville *et al.,* 2001; Craig *et al.,* 2008). Серед дослідників, лікарів та тих, хто приймає рішення, тривають дискусії щодо того, що є кращим доказом психологічного та психосоціального втручання і як ці докази повинні використовуватися (Kazdin, 2008). Створення доказової бази, яке чудово ілюструє ”модель пісочного годинника“ (Salkovskis, 1995), представлена на рис. 5.

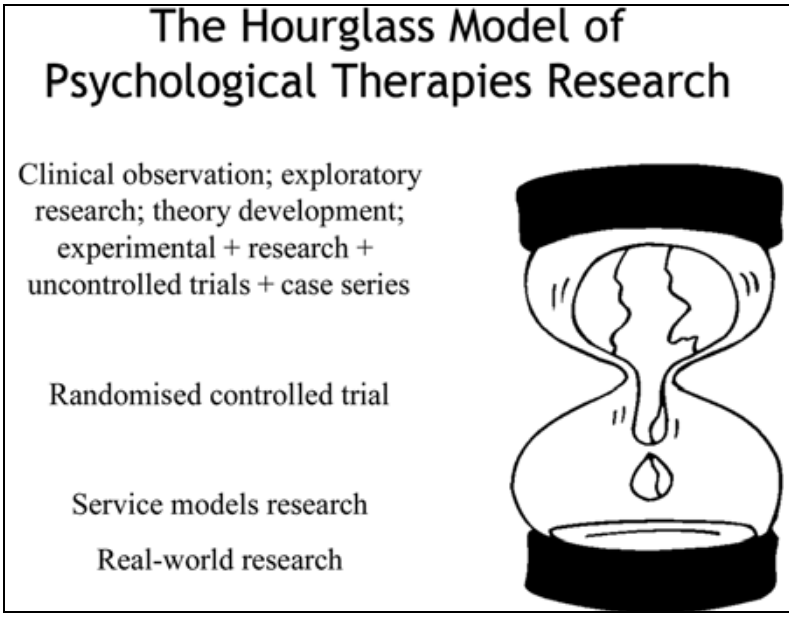
У першій фазі розробки лікування формулюються теоретична модель і терапевтичний підхід. Як і в більшості клінічних наук, вони, як правило, керуються клінічними спостереженнями і теоретичними ідеями про процеси, пов'язані з розладом, за якими слідують втручання, спрямовані на ці процеси. Наприклад, в когнітивній терапії негативні порушення в мисленні вважаються ключовими у підтримці депресії, і тому терапія покликана допомогти пацієнтам ідентифікувати і відповісти на ці порушення. В процесі експериментів і спостережень клінічні новатори розробляють нові підходи до лікування часто у формі посібника з лікування[42]. Наприклад, посібник з когнітивної терапії депресії викладає, як допомогти людям стати більш активними і змінити їх когнітивні порушення і переконання (Beck *et al.,* 1979).

Часто в початковій фазі розробки методу лікування попередні докази, які використовуються для уточнення підходу до лікування, представляють історії хвороби, дослідження одного випадку і думки експертів. Якщо лікування виявляється перспективним, неконтрольоване відкрите випробування рекомендується для виявлення потенційної ефективності лікування. Це експериментальне випробування закладає основу для більш точно визначеного випробування.

Звужена частина пісочного годинника представляє стадію, коли проводиться точно визначене РКВ для встановлення ефективності. У дослідженні охорони здоров'я РКВ вважаються золотим стандартом для встановлення ефективності лікування у зв'язку зі здатністю неупереджено розрізняти між результатами лікування і результатами груп, які не отримували лікування. Таким чином, нове лікування порівнюється з групою порівняння, яка може отримувати інше активного лікування, і, якщо етично допустимо, з іншими компараторами, такими як плацебо, з контролем уваги, звичайною допомогою або відсутністю лікування. Це дозволяє дослідникам зробити висновок, що новий метод лікування кращий, ніж відсутність активного лікування і такий же хороший, або кращий, ніж інше визнане лікування. Обговорення РКВ в деталях і його ролі в оцінці психосоціального лікування виходить за рамки цієї глави. РКВ розглядаються і критикуються докладніше в іншому місці (Westen *et al.,* 2004;. Stirman *et al.,* 2005;. De Los Reyes & Kazdin, 2008; Kazdin, 2008; Rawlins, 2008).

---

[42] Посібник з лікування описує, як проводити втручання. Як правило, він містить опис розладу і/або проблеми, яку необхідно лікувати і конкретну популяцію, для якої втручання було розроблене. У ньому викладаються теоретичні обґрунтування втручання і визначаються необхідні знання та навички для грамотного проведення втручання грамотно. У багатьох посібниках випадках також вказати частоту, інтенсивність і тривалість втручання. Настанови зазвичай містять суміш індикативних, а також директивних елементів, оскільки ефективне впровадження більшості втручань включає елемент клінічної оцінки.



Модель пісочного годинника дослідження психологічного лікування

Клінічне спостереження, експериментальне дослідження; теоретична розробка; експериментальні + дослідницькі + неконтрольовані випробування + серії випадків

РКВ

Дослідження моделей послуг

Реальні світові дослідження

Рис 5: Модель пісочного годинника

Заключний етап розробки методу лікування зображений в нижній частині пісочного годинника. Встановивши, що терапія ефективна, ця фаза розробки методу лікування ставить запитання, чи таке лікування можливе в реальних умовах, де компетентність терапевта може бути різною, проведення лікування менш відповідним і контексти лікування більш різноманітними? Коротше кажучи, коли висока внутрішня валідність, очікувана в РКВ, буде можлива в зовнішній валідності, чи втримаються результати? Чи є лікування прийнятним і доступним? Чи може терапевт легко вчитися, чи терапія підходить для рутинної практики, і чи вона прийнятна для клієнта і терапевта? Інші дизайни досліджень, і регулярний збір даних може бути придатним, щоб відповісти на важливі питання на даному етапі. Нарешті, з накопиченням доказової бази систематичні огляди літератури та мета-аналізи можуть мати сенс щодо збільшення баз даних і висновків про те, які фактори можуть пом'якшити або опосередкувати ефекти лікування. Ці дослідження також ведуть до наступних фаз клінічних досліджень.

Етапи розробки методів лікування, показані в моделі пісочного годинника, потребують значних ресурсів і часу, і це може пояснити більш обмежену доказову базу з психологічних та психосоціальних втручань в порівнянні з фармакологічними втручаннями. Це означає, що багато методів лікування не проходили перевірку їх ефективності. Візьмемо, наприклад когнітивно-поведінкову терапію, робота з її розробки проводилася в 1960-х і 1970-х роках; посібник було опубліковано в 1979 (Beck *et al.,* 1979).: перше РКВ було опубліковано в кінці 1970-х і початку 1980-х років (Rush *et al.,* 1977; Kovacs *et al.,* 1981; Rush *et al.*, 1981); перший мета-аналіз був проведений в 1990 році (Robinson *et al.*, 1990), а дослідження з ефективності і економічної ефективності почали з'являтися в останнє десятиліття (Bower *et al.,* 2000; Byford *et al.,* 2003; Scott *et al.,* 2003).

В цілому, за останні 50 років відбулося значне розширення теорії і методів лікування депресії. Проте, лише відносно невелике число цих терапії пройшли повну емпіричну дорозі і продемонстрували, що вони є ефективними і може бути економічно ефективних методів лікування NHS.

6.3.1 Останні систематичні огляди психосоціальних методів лікування депресії

У рамках розробки оновлення даної настанови ГРН і технічна команда розглянули та оцінили не тільки відповідні РКВ, але й розглянули останні мета-аналізи, які були опубліковані після попередньої настанови. Метою було інформування про огляди, проведені для даної настанови і забезпечення кращого розуміння контексту. Як видно з резюме, наведеного нижче, хоча мета-аналіз може бути потужним інструментом для синтезу результатів декількох досліджень, він не без проблем. Найбільш частими проблемами в інтерпретації мета-аналізів є характер досліджень, відібраних для включення, підхід до синтезу даних і спосіб інтерпретації результатів.

З останніх мета-аналізів, виявлених в ході розробки даної настанови, сім вважаються особливо важливими, і вони коротко викладені нижче. Всі мета-аналізи оцінювалися на якість, а посилання з включених досліджень перевірялися, щоб переконатися в тому, що вони, в разі потреби, можуть розглядатися для огляду в цій настанові.

Один мета-аналіз порівнював ефективність психологічних і фармакологічних

втручань у лікуванні дорослих з депресивними розладами (Cuijpers *et al.,* 2008a). Три мета-аналізи аналізували ефективність психодинамічної психотерапії при деяких психічних розладах, включаючи депресію (Leichsenring *et al.,* 2004. Abbass *et al.,* 2008; Leichsenring & Rabung, 2008). Наступний мета-аналіз розглядав різні типи психологічних методів лікування і аналізував їх ефективність в лікуванні депресії (Cuijpers *et al.,* 2008b). Ekers *et al.*, (2007) розглядали ефективність поведінкової активації в лікуванні депресії. Нарешті, Кокранівський огляд (Mead *et al.*, 2008) оцінювали ефективність фізичних вправ в лікуванні депресії.

Cuijpers і колеги (2008a) дійшли висновку, що фармакологічні і психологічні втручання можуть бути еквівалентними при важкій депресії, а фармакологічні втручання можуть бути більш ефективними, ніж психологічні втручання при дистимії, (див. Глава 13 стосовно огляду втручань при підпорогових депресивних симптомах). Це в значній мірі підтримують наявні дані. Проте, ці дані можуть свідчити про те, що дані з медикаментозних втручань сильніші, ніж з психологічних. Cuijpers і колеги (2008b) дійшли висновку, що немає великої різниці в ефективності між психологічним лікуванням легкої і помірної депресії, включаючи когнітивно-поведінкову терапію, вирішення проблем, поведінкову активацію,[43] міжособистісну терапію, короткотривалу психодинамічну психотерапію, навчання соціальним навичкам і ненаправлену підтримуючу терапію. Проте, більш точним висновком є те, що Cuijpers і колегам (2008a) не вдалося знайти такої різниці, а лише вдалося встановити, що її не існує. Це спирається на два основні питання: по-перше, випробування, які вони переглядали, щодо перевірки різниці у ефективності, не встановили еквівалентності (див. Piaggio і колеги [2006] з більш повного обговорення цього питання), по-друге, характер переглянутих розладів (проблеми з фізичним здоров'ям, недоумство і післяродова депресія), і характер порівнюваних втручань (втручання високої та низької інтенсивності були згруповані разом) серйозно обмежують здатність цих даних підтримати висновки.

[43] Ці три втручання можуть розглядатися як такі, що належать до когнітивної і поведінкової терапії.

Leichsenring і колеги (2004), Leichsenring і Rabung (2008) і Abbass і колеги (2008) дійшли висновку, що психодинамічна психотерапія є ефективною в лікуванні широкого спектру психічних розладів (в наслідку депресії). Leichsenring і Rabung (2008) розглянули довготривалу психодинамічну психотерапію в порівнянні з короткотривалою формою психотерапії. Leichsenring і колеги (2004) і Abbass і колеги (2008) оцінювали ефективність короткотривалої психодинамічної психотерапії в порівнянні з контрольними групами, починаючи з медикаментозного лікування і до психотерапевтичної підтримки. Проте, слід зазначити, що ці огляди містять дуже мало досліджень з депресії (всього три в трьох оглядах, з яких можна було витягти дані). Оскільки є дуже мало досліджень, які стосуються депресії, це істотно обмежує обгрунтованість висновків для цієї настанови. Наприклад, у дослідженні Knekt і колег (2008) короткотривалої і тривалої психодинамічної версії психотерапії амбулаторних хворих з порушеннями настрою або тривожними розладами тільки у 65,8% були епізоди рецидиву депресивних розладів. Вони повідомили про повільні темпи одужання в групі психодинамічної психотерапії, тому важко визначити чи є довготривала користь від психодинамічної психотерапії або тривалого контакту з психотерапевтом протягом цього часу. Крім того, у дослідженні була велика кількість пацієнтів, які отримували допоміжне лікування протягом того ж періоду, що впливає на інтерпретацію даних.

Огляд Ekers і колег (2007) дійшов висновку, що поведінкова активація є ефективним методом лікування депресії, що показала кращі результати, ніж підтримуюче консультування і короткотривала психотерапія. Проте, їх висновок повинен інтерпретуватися з обережністю з наступних причин: їх аналіз включав дані випробувань, які включали підпорогові симптоми; вони включали дані з активації поведінки високої і низької інтенсивності, дослідження, які були

включені, не всі проходили експертну оцінку і не відповідали критеріям якості, встановленим для даної настанови. Активація поведінки високої і низької інтенсивності та інші психологічні втручання розглядаються окремо в цій настанові. В огляді Ekers і колег (2007) і низці інших оглядів ці втручання об'єднані в мета-аналізи, що знову ж таки призводить до того, що необхідно з обережністю інтерпретувати результати.

Mead і його колеги (2008) зробили висновок, що фізична активність повинна рекомендуватися людям з депресивними симптомами і тим, хто відповідає діагностичним критеріям депресії, але зазначили, що ефекти менш переконливі для тих, у кого встановлений діагноз депресії. Вони не уточнювали деталі щодо конкретних форм (тобто, аеробні, анаеробні, змішані і т.д.), незалежно від групи або людини або тривалості вправ через відсутність переконливих доказів. Вони стверджують, що припинення фізичних вправ може відігравати суттєву роль, краще рекомендувати фізичну активність, яка буде приємною для людини.

6.3.2 Підвищення доступності психологічної та психосоціальної терапії в медичних закладах

Попередня настанова з депресії (NICE, 2004a) зіграла вагому роль у переформуванні типів психологічної та психосоціальної терапії у людей з депресією. Зокрема мало місце збільшення доступності до терапії на основі доказової медицини, зокрема, у людей із загальними порушеннями психічного здоров'я (Mead). Разом з настановою NICE і доказовою базою низка факторів, визначає, чи психологічна або психосоціальна терапія стає доступною в NHS. По-перше, попит і очікування населення впливають на уповноважених служби. Групи користувачів вже давно висловилися за необхідність психологічних і психосоціальних підходів, що вплинуло на введення їх на національному і регіональному рівні. Високі прямі і непрямі витрати, пов'язані з депресією, страждання людей з депресією і їх сімей також були враховані. Психосоціальний і психологічний вплив, зокрема, методів терапії високої інтенсивності, які включають терапію віч-на-віч впродовж тривалих періодів часу, є такими, що потребують ресурсів. NHS, як і всі системи охорони здоров'я, має обмежені ресурси, і, отже, є стимулом для пошуку методів лікування, які, є економічно ефективними наскільки це можливо. Це було одним із стимулів для розробки менш інтенсивних методів терапії, а також інноваційних форматів їх проведення, таких як групова робота. Нарешті, стало більш зрозумілим і сформованим відповідним чином (див. розділ 5) ставлення до депресії в NHS і моделі надання допомоги.

6.3.3 Покращення ініціатив з доступу до психологічної терапії, наприклад підвищення доступності до методів терапії на основі доказової медицини

Програма IAPT (Department of Health, 2007) підтримує трасти первинної допомоги в Англії щодо впровадження настанови NICE для людей з депресією і розладами тривоги (подібні програми здійснюються в Шотландії і Північній Ірландії). Метою є полегшити депресію і тривогу з використанням рекомендованих NICE процедур і допомогти людям повернутися до повноцінної соціальної та професійної діяльності. Розробка IAPT була обумовлена визнанням того, що рекомендоване NICE лікування не було таким доступним, як воно повинно бути, і прагне виправити цей дисбаланс шляхом впровадження нового навчання та послуг в NHS.

Програма IAPT почалася в 2006 році з демонстраційних областей в Донкастері і Ньюемі, спрямованих на лікування дорослих працездатного віку. У 2007 році, ще 11 закладів почали досліджувати конкретну користь послуг вразливим групам населення. Розгортання IAPT на національному рівні в даний час ведеться і планується завершитись в 2013 році. Очікується, що це призведе до значного збільшення доступності психосоціальних та психологічних втручань на основі доказової медицини. Намір полягає в тому, щоб залучити £ 340 мільйонів додаткових коштів на підготовку 3600 лікарів і лікування ще 45000 пацієнтів на рік. Початковий акцент програми робиться на психологічних втручаннях високої і низької інтенсивності і когнітивно-поведінковій терапії, сфокусованих на направленні до нових послуг, в тому числі на можливість самостійно звертатися до них. Багато хто з тих, хто звертається до послуг, звичайно, мають хронічні захворювання і, в разі депресії, потребують не тільки лікування гострих станів, але і

допомоги в запобіганні рецидиву. Очікується, що у 2009 році інші втручання, такі як міжособистісна терапія, стануть частиною методів лікування, пропонованих IAPT.

Ще одна розробка з попередньої настанови, яка є частиною програми IAPT, є ступінчастість допомоги (див. Главу 5 для подальших подробиць), яка стала організуючим принципом надання послуг за програмою IAPT. Одним з елементів, пов'язаних з організацією психологічної терапії у програмі IAPT, є розрізнення між психологічними втручаннями високої інтенсивності (тобто офіційні і методи психологічного лікування, такі як КПТ, IPT або терапія парами, що надається підготовленими терапевтами) і втручаннями низької інтенсивності, такими як ККПТ, програми з фізичної активності та керована самодопомога, де парапрофесіонали допомагають полегшити або підтримати використання матеріалів з самодопомоги і не надавати терапію *per se*. Таке розрізнення між втручаннями високої і низької інтенсивності прийняте в даній настанові і є основою, на якій ґрунтуються глави 7 і 8.

6.4 КОНТЕКСТУАЛЬНІ ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ

Рекомендації в цій настанові багато в чому засновані на синтезі даних випробувань груп пацієнтів з депресією, тому вони неминуче дають рекомендації для середнього пацієнта. Цей підхід узгоджується з позицією, зайнятою у всіх настановах, і викладеною в главі 1 даної настанови, тобто клінічні настанови є керівництвом для лікарів, але не замінюють клінічну оцінку, яка часто включає рекомендації щодо потреб людини. На жаль, фактори, які можуть впливати на розробку практичних рекомендацій відповідно до індивідуальних потреб, в тому числі впливу на результати, погано зрозумілі, як з точки зору психологічних втручань, так і фармакологічних втручань (див. глави 9-12). Таким же чином, можна критикувати РКВ, а також деякі з припущень, які зазвичай є в клінічній практиці (Kazdin, 2008). Існує велика кількість наукової літератури з усунення факторів, які можуть впливати на вибір лікування і результати, але дослідження дали поки мало чого, що безпосередньо пов'язується з результатами психосоціальних і психологічних втручань. Розгляд цього виходить за рамки цієї глави, але деякі з ключових факторів, які можуть вплинути на прийняття рішення про лікування, обговорюється нижче. Зацікавлені читачі можуть звернутися до кількох робіт для більш детального огляду, наприклад, Lambert і Ogles (2004) і Roth і Pilling (2009).

6.4.1 Фактори, пов’язані з пацієнтом

Були розглянуті фактори, пов’язані з пацієнтом, які можуть потенційно вплинути на вибір лікування у, в тому числі демографічні, сімейний стан, соціальні фактори та культура, природа депресії, очікування і переваги, а також досвід попереднього лікування.

В основному кілька факторів послідовно прогнозують результати лікування, за винятком хронічного перебігу та тяжкості депресії, які вказують на зниження ефективності будь-якого лікування (наприклад, Sotsky *et al.*, 1991).

6.4.2 Фактори, пов’язані з терапевтом

Були розглянуті фактори, пов’язані з терапевтом, які можуть потенційно вплинути на вибір лікування, в тому числі демографічні, професійне тло, навчання, використання спостереження і компетенція. Два взаємопов'язані аспекти розглядаються нижче, а саме терапевтичний альянс і компетенція терапевта.

6.4.3 Терапевтичний альянс

Існують різні визначення терапевтичного альянсу, але в загальних рисах він розглядається як конструктивні відносини між психотерапевтом і клієнтом, які характеризуються позитивним ставленням і взаємною повагою, коли обидві сторони спільно працюють у напрямку зміни стану. Bordin (1979) пояснює, що альянс має три елементи, які включають взаємовідносини між лікарем і пацієнтом: узгодженість актуальності завдань (або методів), використовуваних у лікуванні, узгодженість цілей і результатів терапії, яких необхідно досягти, а також якість взаємозв’язку між лікарем і пацієнтом.

Відбулася серйозна дискусія щодо важливості терапевтичного альянсу як фактора у сприянні змін, при цьому деякі коментатори стверджують, що методи лікування переважають важливість альянсу. Це знайшло відображення в багатьох гуманістичних моделях, де самі терапевтичні відносини розглядаються як невід'ємна частина процесу змін, а методам відводиться другорядна роль (наприклад, Rogers, 1951). Невдала спроба проведення порівняння деяких випробувань, щоб продемонструвати різницю в результатах активних психологічних методів лікування (наприклад, Elkin, 1994), часто цитується на підтримку цього аргументу, що, як правило, називається ”гіпотезою дронт-птиці”*(щось застаріле)* (Luborsky *et al.*, 1975). Визначення і тлумачення еквівалентності користі терапії обговорюється (Ahn & Wampold, 2001; Stiles *et al.*, 2006), але також слід включати економічну та клінічну ефективність (NICE, 2008a).

Мета-аналітичні огляди представляють переконливі докази позитивної асоціації альянсу з кращими результатами з кореляцією близько 0,25 (наприклад, Horvath & Symonds, 1991; Martin *et al.*, 2000), висновок, який застосовується в гетерогенній групі випробувань (стосовно змінних, таких як тип терапії, стан пацієнтів, тип втручань, сходинки терапії, на якій застосовується втручання). Проте, послідовність, а не величина цієї кореляції є найбільш вражаючою, оскільки кореляція 0,25 показує, що вона може складати всього лише 6% різниці в результатах. Слід також зазначити, що на сам альянс може впливати процес лікування, наприклад Feeley і його колеги (1999) повідомили, що якість альянсу асоціювалася з ранньою зміною симптомів. Тому представляється розумним обговорити, в якій мірі потрібен хороший альянс для отримання позитивного результату втручання.

6.4.4 Компетентність терапевта

Дослідження взаємозв'язку між компетентністю терапевта і результатами показують, що всі терапевти дають різні результати, хоча деякі лікарі дають кращі результати (наприклад, Okiishi *et al.*, 2003). Існують докази того, що, чим більш компетентний лікар, тим кращі результати (Barber *et al.*, 1996, 2006;. Kuyken & Tsivrikos, 2009). Низка досліджень також прагнули більш точно вивчити взаємозв’язок між компетентністю психотерапевта і отриманими результатами, тобто, що робить терапевт, щоб досягти хороших результатів? Коротко розглянута низка досліджень.

В цьому розділі, який орієнтований в основному на когнітивно-поведінкову терапію та депресію, спирається на більш великий огляд Roth and Pilling (2009). У ранньому дослідженні Shaw і колеги (1999) розглянули компетентність при лікуванні 36 пацієнтів, яких лікували вісім терапевтів КПТ в рамках випробування з депресії Національного інституту психічного здоров'я Англії (Elkin *et al.*, 1989). Рейтинги компетентності визначалися за шкалою когнітивної терапії (ШКТ). Хоча проста кореляція ШКТ з результатами показує, що вона мало впливає на результат, регресійний аналіз показав більш конкретний набір асоціацій, зокрема, при контролі оцінок попередньої терапії депресії, дотримання і альянсу, загальна оцінка ШКТ склала 15% коливань в результатах.

Деяке розуміння того, що можуть пояснити такі асоціації, виникає з трьох досліджень групи DeRubeis (DeRubeis і Feeley, 1990; Feeley *et al.*, 1999; Brotman *et al.*, 2009). Всі дослідження використовували рейтингову шкалу спільного дослідження психотерапії (CSPRS: Hollon *et al.*, 1988), субшкали, в яких містяться елементи, характерні для КПТ. На основі факторного аналізу, пункти КПТ були розділені на дві підшкали, позначені як ”когнітивна терапія – конкретна“ і ”когнітивна терапія – абстрактна“. Конкретні методи можуть розглядатися як прагматичні аспекти терапії (такі як складання плану сеансів, визначення домашніх завдань або допомога клієнтам у визначенні та зміні негативних автоматичних думок). DeRubeis і Feeley (1990) і Feeley і його колеги (1999) виявили деякі докази щодо значного зв'язок між використанням ”конкретних“ методів КПТ і кращими результатами. Користь компетентності високого рівня, необхідної для основної практики, вивчалася найбільш детально в літературі з когнітивно-поведінкової терапії депресії. Загалом, тяжкість і супутні захворювання, особливо з патологією Axis II асоціювалися з гіршими результатами терапії, але згубний вплив цих факторів менший у висококваліфікованих терапевтів. DeRubeis і колеги (2005) виявили, що найбільш компетентні лікарі показували хороші результати навіть у пацієнтів з найбільш високими рівнями депресії. Kuyken і Tsivrikos (2009) виявили, що більш компетентні лікарі показують кращі результати пацієнта, незалежно від

ступеня супутніх захворювань пацієнта. У хворих з невротичними розладами (Kingdon *et al.*, 1996) та розладами особистості (Davidson *et al.*, 2004) більш високі рівні компетентності асоціювалися з кращим поліпшенням симптомів депресії. Хоча компетентність в психотерапії важко виміряти в повсякденній практиці, ступінь формальної підготовки (Brosan *et al.*, 2007) та досвід в цьому методі (James *et al.*, 2001) асоціюються з компетентністю та незалежно асоціюються з кращими результатами (Burns & Nolen-Hoeksema, 1992). Всі лікарі повинні мати рівень підготовки та досвід, достатні для забезпечення базового рівня компетентності в терапії, яку вони проводять, і максимально високий рівень підготовки та досвіду, бажані для тих терапевтів, які лікують пацієнтів з тяжкими, стійкими або складними проявами. У рутинній практиці в послугах, які надають психологічні та психосоціальні методи лікування депресії, терапевти повинні проводити регулярний контроль і моніторинг результатів.

Trepka і колеги (2004) вивчали вплив компетентності на основі аналізу результатів дослідження Cahill і колег (2003). Шість клінічних психологів (з досвідом від 1 до 6 років) лікували 30 пацієнтів з депресією з використанням когнітивно-поведінкової терапії з оцінкою компетентності за ШКТ. У вибірці тих, хто завершив лікування (N=21) кращі результати асоціювалися з загальною компетентністю за ШКТ (r=0,47); в повній вибірці така асоціація була тільки при ”конкретних навичках КПТ“ за субшкалою ШКТ. Використовуючи суворі вимірювання одужання (оцінка BDI не більш ніж одне SD від середніх величин без дистресу), дев'ять з 10 пацієнтів, які завершили лікування у більш компетентних терапевтів, одужали, в порівнянні з чотирма з 11 пацієнтів, які отримували лікування у менш компетентних лікарів. Ці результати залишаються навіть при аналізі контролю рівня терапевтичного альянсу.

Узгодження і контроль домашніх завдань є одним з безлічі ”певних“ навичок в КПТ, зазначених вище. Всі форми КПТ роблять акцент на роль домашнього завдання, тому що вони дають пацієнтам можливість перевірити їх очікування. Невелика кількість досліджень вивчали питання щодо того, чи виконання домашнього завдання пов'язується з кращими результатами, хоча ще менше досліджень вивчили поведінку терапевта, пов'язану з кращим дотриманням пацієнтом домашнього завдання. Kazantzis і колеги (2000) повідомляють про мета-аналіз 27 досліджень когнітивних і / або поведінкових втручань, які містили дані, що відносяться до зв'язку між виконанням домашніх завдань і результатами. У 19 дослідженнях пацієнтів лікували від депресії або тривожності, а в інших лікували цілу низку інших проблем.

З них 11 повідомляли про ефект домашнього завдання в лікуванні і 16 досліджень повідомляли про вплив дотримання лікування. Типи домашнього завдання різноманітні, так само як і те, яким чином дотримання контролюється. Загалом, була значуща, хоча скромна асоціація між результатом і призначенням домашніх завдань (r=0,36), а також між результатами і дотриманням виконання домашніх завдань (r=0,22). У той час, як Kazantzis і колеги (2000) показали, що домашнє завдання має більший вплив на пацієнтів з депресією, ніж з тривожними розладами, кількість випробувань, в яких проводиться порівняння, невелика, тому будь-які висновки є попередніми.

Bryant і колеги (1999) досліджували фактори, які ведуть до відповідальності щодо домашніх завдань у 26 пацієнтів з депресією, які отримували КПТ у чотирьох лікарів. Як і в інших дослідженнях, більша відповідальність щодо домашніх завдань асоціювалася з кращим результатом. Щодо поведінки терапевта, то не стільки навички терапевтів у КПТ (такі як вміле призначення домашньої роботи або обгрунтування домашніх завдань), які асоціювалися з дотриманням, скільки показники їх загальних терапевтичних навичок і, зокрема, чи вони перевіряли виконання домашніх завдань, призначених на попередньому сеансі. Є також деякі докази того, що дотримання збільшувалося, якщо лікарі перевіряли, як пацієнт відчував себе щодо заданого завдання і визначав потенційні труднощі в його виконанні.

У центрі уваги дослідження щодо альянсу і компетентності терапевта були втручання високої інтенсивності, але розумно очікувати, що вони потенційно мають однакове значення в ефективному наданні втручань низької інтенсивності.

Таблиця 18: Бази даних для пошуку і критерії включення/виключення щодо ефективності психотерапії

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Пошук до січня 2008
Оновлені пошуки	Липень 2008
Дизайн досліджень	РКВ
Популяції	Люди з діагнозом депресії за DSM, ICD або аналогічними критеріями або депресивними симптомами за шкалою депресії щодо підпорогових і інших груп
Лікування	Активація поведінки КПТ Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія Консультування Терапія подружжя Керована самодопомога Міжособистісна терапія Вирішення проблем Фізична активність Доцільна емоційна поведінкова терапія

6.5 БАЗИ ДАНИХ ПОШУКУ І КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ / ВИКЛЮЧЕННЯ

Для оновлення настанови був проведений новий систематичний пошук як опублікованих, так і неопублікованих РКВ. В таблиці 18 наведені електронні бази даних пошуку опублікованих досліджень (додаткову інформацію про стратегії пошуку можна знайти в Додатку 8).

6.6 РОЗГЛЯНУТІ ДОСЛІДЖЕННЯ[44]

Всього 139 досліджень, пов'язаних з клінічними доказами відповідали критеріям встановленим ГРН, з наданням даних стосовно 12934 учасників. Всі дослідження були опубліковані в рецензованих журналах у період з 1979 по 2009 роки. Крім того, 95 знайдених досліджень для оновлення цієї настанови були виключені з аналізу. Чотири дослідження, включені в попередню настанову були виключені з даної оновленої настанови (див. розділ 7.2.3, розділ 8.3.1 і розділ 8.6.1). Додаткову інформацію про включені і виключені досліджень можна знайти в додатку 17b[45].

[44] Тут і в інших місцях настанови кожне розглянуте дослідження надалі позначається "дослідження ID" за першим автором і датою публікації (якщо дослідження в друці або тільки представлене для публікації, тільки перший автор вказується). Дослідження ID у назві випадку стосується досліджень, включених в попередні настанови, а ID з великої літери відносяться до досліджень, знайдених і включених в дану оновлену настанову. Література з досліджень з попередньої настанови наведені в Додатку 18, а посилання на дослідження для оновлення наведені в Додатку 17b.

[45]Додаток 17b, а також Додатки 16b і 19b містять низку досліджень (таких, як BROWN2001, CONSTANTINO2008, MANBER2008 і PASSMORE2006), які не будуть в повній версії настанови. Ці дослідження не були виключені, тому що вони, як і раніше, не відповідали критеріям для огляду, але вони не заслуговують включення в повну настанову, оскільки вони не показали жодних чітких результатів.

7. ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

У цій главі розглядаються докази ефективності низки втручань низької інтенсивності, в тому числі комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії (ССВТ), керованої самодопомоги і програм фізичної активності в лікуванні депресії.

7.1 КОМП'ЮТЕРИЗОВАНА КОГНІТИВНО-ПОВЕДІНКОВА ТЕРАПІЯ

7.1.1 Вступ

Було розглянуто використання інформаційних технологій у проведенні психологічних методів лікування, наприклад самодопомоги по телефону (Osgood-Hynes *et al.,* 1998), через Інтернет (Christensen *et al.,* 2002) і комп'ютер (Proudfoot *et al.,* 2004). Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) в даний час є основним психологічним підходом до лікування, який став комп'ютеризованим. Ранні дослідження показують, що пацієнти вважають комп'ютеризоване лікування прийнятним і показують різні ступені клінічного одужання, аналогічні тим, хто отримував лікування віч-на-віч (Selmi *et al.,* 1990). Технологія, яка останнім часом стала доступною, призвела до розробки більш витончених комп'ютерних або інтернет-програм з КПТ. Вони стали темою оцінки технології (NICE, 2006a), яка охоплює як депресію, так і тривожні розлади. Огляд у цій настанові замінює і оновлює аспекти оцінки технології, пов'язані з депресією.

Програми комп'ютеризованої когнітивно-поведінкової терапії (ССВТ) залучають пацієнта в структуровану програму допомоги, зміст якої аналогічний і заснований на тих же принципах, що й лікування, яке проводить терапевт за стандартною програмою КПТ. Прямий внесок співробітників, як правило, обмежується введенням програми, коротким моніторингом і доступністю консультації. Більшість програм, які були розроблені для лікування цілої низки депресивних і/або тривожних розладів, часто представляють собою частину програми ступінчастої допомоги. Програми відрізняються за стилем, ступенем складності і змістом.

Визначення

ССВТ визначається в цій оновленій настанові як форма КПТ, яка надається за допомогою комп'ютера або за допомогою CD-ROM, DVD або Інтернету. Вона може використовуватися в якості первинного втручання з мінімальною участю психотерапевта або як збільшення програм за участю психотерапевта, де впровадження гнучкої ССВТ доповнює роботу терапевта. В огляді для цієї настанови акцент робиться на ССВТ в якості первинного втручання, а не як засіб збільшення лікування, яке надає терапевт

7.1.2 Розглянуті дослідження[46]

Були включені сім РКВ з даними про 1676 учасників. Дані були доступні для порівняння ССВТ з традиційною когнітивно-поведінковою терапією, груповою когнітивно-поведінковою терапією, он-лайн психіатричною освітою, інформаційним контролем, дискусійним контролем, контролем списку очікування і звичайним лікуванням (TAU).

Одне дослідження, PROUDFOOT2004A включало популяцію зі змішаною депресією і тривогою, депресією, субпороговою депресією або тривогою. У цьому дослідженні команда з огляду і ГРН підрахували, що тільки 39% популяції відповідали критеріям важкого депресивного розладу. Крім того, щодо людей з депресією і підпороговими симптомами розподіл за різними рівнями серйозності депресії (легка, середня і важка) не був пропорційним[47]. Докази, представлені тут для повного зразка і субаналіз був проведений тільки стосовно тих, хто відповідав діагностичним критеріям депресії. Важливо відзначити, що цей субаналіз вказує на ефект у людей з депресію, але результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки рандомізація в дослідження не була з розбивкою за діагнозом.

Дослідження WRIGHT2005 було виключене, оскільки ГРН не вважала, що втручання, яке надається, є таким же, як ССВТ в NHS (тобто, WRIGHT2005 зосереджується на ССВТ з розширенням втручання терапевта).

Резюме характеристик досліджень, включених в настанову, представлене в таблиці 19 з повними деталями у Додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень[48].

[46] IDs досліджень Великими літерами стосуються досліджень включених у оновлену настанову.

[47]Важка депресія: 39% були стратифіковані у групу ККПТ і тільки 33% на звичайне лікування; помірна депресія : 41% ККПТ і 56% звичайне лікування; середня депресія: 20% ККПТ і 11% звичайне лікування.

[48]Для цього огляду досліджень з попередньої настанови були повторно введені в бази даних досліджень для оновлення настанови в Додатку 17b.

7.1.3 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 20 і таблиці 21. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b, відповідно.

Таблиця 19: Резюме характеристик досліджень ККПТ

	ККПТ проти контролю	**ККПТ проти активного компаратора**
	7 RCTs (1412)	2 РКВ (548)
IDs дослідження	(1) ANDERSSON2005A (2) CHRISTENSEN2004A* (3) CLARKE2002 (4) CLARKE2005* (5) PROUDFOOT2004A (6) Selmi1990 (7) SPEK2007*	(1) CHRISTENSEN2004A* (2) SPEK2007*
N/% жінок /середній вік (роки)	(1) 117/74/36 (2) 347/71/36	(1) 368/71/36 (2) 191/63/55
	(3) 223/75/44 (4) 200/77/47 (5) 274/74/44 (6) 36/64/28 (7) 201/63/55	
Діагноз(середній початковий BDI)	(1) Сильна депресія (20.7) (2) Немає формального діагнозу; >= 12 KPDS (CES-D 21.5) (3) Депресія (25% Немає формального діагнозу) (CES-D 31.0) (4) Депресія (22% Немає формального діагнозу) (CES-D 30.5) (5) Депресія і/або тривога (25.0; депресія-тільки група 30.0) (6) 69% серйозна депресія; 11% помірна депресія; 19% проміжні депресивні порушення (22.5) (7) Немає формального діагнозу; < 12 EDS (18.4)	(1) Немає формального діагнозу; >= 12 KPDS (21.5) (2) Немає формального діагнозу; < 12 EDS (18.4)

Програма ККПТ	(1) Не повністю описано; only mention is that it is based on Beck's cognitive therapy (2) MoodGYM (3)–(4) Подолання депресії по Інтернету (5) Програмне забезпечення Beating the Blues (6) Не повідомляється (7) Подолання депресії	(1) MoodGYM (2) Подолання депресії
Підтримка ККПТ	(1) Зворотний зв'язок від терапевта по Email	(1) Телефон для безпосереднього використання сайту інтерв'юера
	(2) Телефон для безпосереднього використання сайту інтерв'юера (3) Email нагадування (4) Нагадування по телефону/поштовою карткою (5) Сприяння Nurse facilitating use at clinic (6) Підтримка доступна на початку і в кінці сеансів (7) Немає підтримки	(2) Немає підтримки
Компараторг	(1) Он-лайн дискусійна група (2) Щотижневі телефонні дискусії (3)–(4) вебсторінка інформації про здоров'я (5) TAU (6)–(7) Список очікування	(1) програма Голубі сторінки психологічної освіти (2) Групова CBT: сеанс з подолання депресії
Триваліст ь лікування	(1) 10 тижнів (2) 6 тижнів (3) В середньому = 32 тижні (4) В середньому = 16 тижнів (5) 8 тижнів (6) 6 тижнів (7) Не повідомляється	(1) 6 тижнів (2) 10 тижнів (в середньому)
Спостереження	(1) 6 місяців (2)6 і 12 місяців 3)–(4) не повідомляється (5) 2, 3, 5, 8 місяців (6) 2 місяців (7) 12 місяців	(1) 6 і 12 місяців (2) 12 місяців

Таблиця 20 Резюме профілів доказів з ККПТ проти контролю

	ККПТ проти контрольного списку очікування	**ККПТ проти TAU контролю**	**ККПТ проти дискусійного контролю**	**ККПТ проти Інформаційного контролю**	**ККПТ проти будь-якого контролю**
Достроковий вихід з дослідження	ВР 0,82 (ДІ від 0,57 до 1,16)	ВР 1,35 (ДІ від 0,95 до 1,93)	ВР 2,23 (ДІ від 1,51 до 3,28)	Не повідомляється	Не повідомляється

з будь-якої причини					
Якість	Низька	Низька	Висока	–	–
Кількість досліджень; учасників	K = 1; n = 202	K = 1; n = 274	K = 2; n = 477	–	–
Номер ”форест-плот“	ККПТ 01,01	ККПТ 01,01	ККПТ 01,01	–	–
Кінцева самооцінка депресії	SMD –0,27 (ДІ від –0,54 до 0,01)	SMD –0,62 (ДІ від –0,91 до –0,33) На 3 міс: SMD –0,40 (ДІ–0,70 до –0,11) На 5 міс: SMD –0,42 (ДІ від –0,73 до –0,11) На 8 міс: SMD –0.56 (ДІ від –0,85 до –0,27)	В кінцевій точці SMD –0,61 (ДІ від –1,22 до 0) На 6 міс: SMD –0,20 (ДІ від –0,46 до 0,06) На 12 міс: SMD –0,23 (ДІ від –0,43 до –0,04)	SMD –0,23 (ДІ від –0,43 до – 0,02)	SMD –0,40 (ДІ від –0,58 до –0,22)
Якість	Низька	Низька Помірна Помірна Помірна	Низька Низька Висока	Висока	Висока
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 202	K=l; n=195 K= l; n=178 K=1; n=164 K= l; n= 186	K = 2; n = 380 K = 1, n = 237 K = 2; n = 420	K = 2; n = 369	K = 7;n= 1146
Номер ”форест-плот“	ККПТ 01,02	ККПТ 01,02 ККПТ 01,03 ККПТ 01,03 ККПТ 01,03	ККПТ 01,02 ККПТ 01,03 ККПТ 01,03	ККПТ 01,02	ККПТ 01,02

Таблиця 21: Резюме профілів доказів з СВВТ проти активного компаратора

	СВВТ проти психоосвітнього контролюl	**ККПТ проти групи СВТ контролю**
Достроковий вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 1,67 (ДІ від 1,08 до 2,59) (25% versus 15%)	ВР 0,9 (ДІ від 0,56 до 1,12) (34% проти 43%)
Якість	Помірна	Низька
Кількість досліджень; учасників	K=1; n=347	K=1; n=201
Номер ”форест-плот“	ККПТ 04,02	ККПТ 04,02
Оцінка депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,03 (ДІ від –0,27 до 0.2)	SMD 0,06 (ДІ від –0,22 до 0,34)
якість	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1; n = 276	K = 1; n = 201
Номер ”форест-плот“	ККПТ 05.02	ККПТ 05.02
	6 міс спостереження	**12 міс спостереження**
Оцінка депресії при спостереженні за самооцінкою	SMD 0,05 (ДІ від –0,21 до 0,31)	SMD –0,02 (ДІ від –0,22 до 0,17)
якість	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K=1; n=221	K=2; n=402
Номер ”форест-плот“	ККПТ 06.02	ККПТ 06.02

7.1.4 Резюме клінічних доказів

Сім досліджень включали порівняння ССВТ з контрольними групами. Контрольні групи були різні: контрольний список очікування, лікування, як зазвичай, інформаційний контроль та дискусійний контроль. Два інших дослідження також порівнювали ССВТ з активним компаратором: CHRISTENSEN2004A в порівнянні з ССВТ з сайтом психіатричної освіти, а SPEK2007 порівнював ССВТ з групою СВТ (надається терапевтом). Пацієнти у випробуваннях, включених в огляд, були переважно з груп легкого і помірного спектру симптомів депресії (середні початкові бали BDI від 18 до 25). Приблизно половина (53%) відповідали діагностичним критеріям, а інші не мали офіційного діагнозу.

Коли дослідження, які включали неактивну контрольну групу, аналізувались разом, результати щодо оцінки депресії в кінцевій точці вказували на значущий розмір ефекту від незначного до середнього (SMD –0,40, 95% ДІ від –0,58 до –0,22), на користь ССВТ у пацієнтів з різною тяжкістю депресивних симптомів.

Щодо ефективності ССВТ при контролі, докази були більш обмеженими. Дані двох досліджень (CHRISTENSEN2004A і SPEK2007), які порівнювали ССВТ з активним контролем, показали, що на 12 місяці спостереження ССВТ мала дуже малий ефект у зменшенні балів депресії за самооцінкою (SMD –0,02, 95% ДІ від – 0,22 до 0,17), проте, цей результат не був клінічно значущим. В одному дослідженні, PROUD-FOOT2004, повідомлялися результати ССВТ в популяції з депресією і тривогою. Результати показують, що ССВТ мала значущий невеликий/середній ефект (SMD –0,40, 95% ДІ від –0,70 до –0,11) в зниженні балів депресії за самооцінкою порівняно зі звичайним лікуванням на 3 місяці спостереження; значущий невеликий/середній ефект (SMD –0,42, 95% ДІ від –0,73 до –0,11) на 5 місяці спостереження і суттєвийсередній ефект (SMD –0,56, 95% ДІ від –0,85 до –0,27) на 8 місяці спостереження. Проте, коли були вилучені популяції зі змішаною депресією і тривогою і тільки з тривогою, суб-аналіз показав, що немає достатніх доказів, щоб визначити суттєвий вплив ССВТ (в кінцевій точці: –0,35, 95% ДІ –0,90, 0,19; на 3 місяці : SMD 0,10; 95% ДІ –0,45, 0,65, і на 5 місяці: SMD 0,39, 95% ДІ –0,21, 0,99).

Крім того, коли ССВТ порівнювали з активним контролем (психологічна освіта та групова СВТ) і результати розглядали в кінцевій точці, ніяких значущих клінічних відмінностей не було виявлено.

7.1.5 Економічні дані в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі, проведений для оновлення настанови, виявив два дослідження з ССВТ у людей з депресією у Великобританії (McCrone *et al.,* 2003; Kaltenthaler *et al.,* 2008). Докладна інформація про методи, використані для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1.

Робота McCrone і колег (2003) порівнювала пакет програмного забезпечення the Beating the Blues зі стандартною допомогою у людей з діагнозом депресії, змішаної депресії і тривоги або тривожних розладів, які лікували у Великобританії на первинному рівні медичної допомоги.

Дослідження засновувалося на РКВ (PROUDFOOT2004A). Слід зазначити, що це дослідження включало змішану популяцію з депресією і тривогою, тільки з тривогою і тільки з депресією. Вартість визначалася проспективно на вибірці пацієнтів, включених у РКВ. Показники користі, застосовані в економічному аналізі – це поліпшення показників BDI, вільні від депресії дні і якість життя і роки життя, скориговані за якістю (QALY); вони оцінювалися з використанням методу, описаного Lave і колегами (1998). Дослідження врахувало соціальну перспективу. Витрати включають: контакти з професіоналами охорони психічного здоров'я (психіатри, психологи, медсестри з психічного здоров'я, консультанти та інші лікарі); контакти з професіоналами первинної ланки охорони здоров’я (лікарі загальної практики, практичні медсестри, районні медсестри і користувачі послуг); контакти з лікарняними послугами (стаціонарне лікування з приводу психіатричних проблем і фізичного здоров'я, амбулаторна допомога, денний стаціонар з хірургії і невідкладної допомоги); допомога на дому, контакти з іншими службами (подологи, фізіотерапевти і дієтологи) і медикаментозне лікування (антидепресанти, анксиолітики і седативні

препарати). Вартість покупки ліцензії на використання програми the Beating the Blues (плюс накладні витрати) також розглянута. Вартість ліцензії комп'ютерної програми була отримана від виробника. Часовий відрізок аналізу був 8 місяців.

Результати були представлені у вигляді кривих прийнятності економічної ефективності (CEACs), які демонструють вірогідність того, що втручання буде економічно ефективним на різних рівнях готовності платити на одиницю ефективності (тобто, різні граничні пороги встановлює той, хто приймає рішення). CEAC показали, що вірогідність того, що програмне забезпечення Beating the Blues буде економічно ефективним в порівнянні зі стандартною допомогою складає більше, ніж на 80% при вартості £ 40 на одиницю зменшення балу за BDI. Щодо вільних від депресії днів CEAC показує, що, якщо суспільство платить £ 5 на один вільний від депресії день, то є 80% вірогідність того, що втручання буде економічно ефективним. При економічній ефективності 15.000 фунтів стерлінгів за QALY, вірогідність того, що програмне забезпечення Beating the Blues буде економічно ефективним, виявилася 99%. При готовності платити 5000 фунтів стерлінгів за QALY, вірогідність того, що втручання бути економічно ефективним, склала 85%.

Автори дійшли висновку, що програмне забезпечення Beating the Blues мало високу вірогідність бути економічно ефективним. Були відзначені наступні обмеження дослідження: аналіз чутливості був проведений тільки з вартості програми CCBT, оскільки це враховувало найбільш невизначений фактор. Ця вартість визначається використанням пропускних показників, які засновувалися на припущеннях щодо кількості пацієнтів, які можливо, будуть направлені з загальної практики. Ці пропускні показники були досить невизначеними через новий характер CCBT в NHS. Дослідження можуть мати користь від більш ретельного вивчення цієї невизначеності за допомогою аналізу чутливості. Крім того, перспективи для суспільства була прийняті, який не рекомендуються NICE (2009a), а часовий горизонт всього 8 місяців, що може призвести до недооцінки потенційних витрат і користі втручання. Непрямий метод, яким оцінювали РЖСЯ, був також проблематичним, зокрема, показник корисності був вибраний з дослідження, яке поєднувало показники з різних опублікованих досліджень з використанням різних джерел і методів.

Економічний аналіз оцінки технологій в охороні здоров'я, проведений Kaltenthaler і колегами (2008), мав на меті оцінити низку пакетів програм з CCBT для лікування депресії. Розглянуті пакети програм включали Beating the Blues, Overcoming Depression and Cope. Ці пакети порівнювались зі звичайним лікуванням у первинній ланці охорони здоров'я за 18-місячний період часу. Досліджувана популяція включала пацієнтів від легкої до помірної, від середньої до важкої або важкої депресії. Різниця у економічній ефективності за важкістю депресії також вивчалася за допомогою аналізу підгрупи.

Така ж структура моделі була використана для оцінки всіх трьох програм з депресії. Модель дерева рішень порівнювала дві групи (CCBT і стандартну терапію). CCBT є одним з продуктів депресії, і порівнювалася з лікуванням, зазвичай отримуваним в первинній ланці охорони здоров'я. Пацієнти отримували CCBT або стандартне лікування протягом 2-місячного періоду. Пацієнти, які завершили лікування, бути розподілені на чотири категорії тяжкості депресії, залежно від успіху втручання: мінімальна, від легкої до помірної, від середньої до важкої і важка. Передбачалося, що тим, хто не завершить CCBT, буде запропоноване стандартне лікування, і це призвело до встановлення переходу між категоріями тяжкості захворювання. Передбачалося, що пацієнти 6 місяців будуть перебувати у своєму новому стані тяжкості після лікування. В кінці 6-місячного періоду, який тривав 8 місяців після початку лікування, пацієнти, у яких було покращення, залишилися такими ж або у них виникав рецидив. Якщо у них був рецидив, то на 10 місяці після початку лікування їм пропонувався інший курс CCBT або звичайне лікування, як в групі CCBT. У другому циклі пацієнти переходили між категоріями за тяжкістю депресії, як вказувалося раніше, впродовж наступних 2 місяців, а потім стабілізувалися на решту 6 місяців моделі. Якщо у них не було рецидивів, вони залишилися в після лікувальній категорії тяжкості. Якщо у них не було поліпшення в першій категорії (вони були в помірній або важкій категорії), вони також залишилися в тій же категорії тяжкості.

Оцінки ефективності щодо вірогідності переходу були отримані з опублікованих і неопублікованих випробувань з кожного з подуктів. Програмне забезпечення Beating the Blues було єдиним продуктом, заснованим на РКВ. Автори мали на меті знайти показники корисності для депресії, пов'язані з BDI, первинним результатом в дослідженнях ССВТ. Показники корисності були отримані з даних нещодавно опублікованого британського РКВ Richards і його колег (2003) контрольованої самодопомоги КПТ в первинній ланці медичної допомоги. Це дослідження включало EQ-5D та CORE (Evans *et al*, 2000). CORE є опитувальником психологічного стресу, який був відображений в BDI. Функція відображення була підібрана до цих даних, щоб забезпечити дані BDI стосовно кожного випадку. На основі оцінок BDI Kaltenthaler і колеги (2008) в цьому наборі даних розподілили пацієнтів на такі категорії: ті, хто мав мінімальну (BDI оцінка <9), легку (BDI оцінка від 10 до 18), середньої тяжкості (BDI оцінка від 19 до 29) і важку (BDI оцінка від 30 до 63) депресію, а потім пов'язали кожну категорію з середньою оцінкою EQ-5D на основі відповідей людей в кожній з категорій. Діапазон оцінок аналогічний оцінкам інших досліджень.

Дослідження встановило перспективу для послуг охорони здоров'я. Витрати включали витрати на втручання, а також інші витрати на обслуговування, в залежності від ступеня тяжкості депресії. Вартість кожного втручання включала ліцензійні збори, комп'ютерну техніку, скринінг пацієнтів, клінічну підтримку, накладні витрати і навчання обслуговуючого персоналу. Кожен продукт має тарифи і всі продукти пропонують фіксовану плату за покупку на рівні загальної практики. Ліцензійний збір фіксований, тому вартість на одного пацієнта залежить від кількості пацієнтів, які вірогідно будуть його використовувати. Автори зробили припущення про рівні витрат, використовуваних для оцінки вартості на одного пацієнта за допомогою програми та про кількість пацієнтів, які можуть бути включені з загальної практики. Наприклад, за програмою Beating the Blues було підраховано, що 100 пацієнтів могли б відгукнутися щороку в 1- 5 практиках лікарів загальної практики. Це засновувалося на таких припущеннях: є 10 000 пацієнтів на практику, 1000 з них мають депресію, і 10% з них будуть проходити лікування щороку. Існує значна невизначеність щодо цих припущень, і це є одним з основних факторів вартості.

Програма Beating the Blues виявилася більш ефективною і більш дорогою, ніж лікування, як зазвичай. Додаткові витрати на QALY програми Beating the Blues порівняно з лікуванням, як зазвичай, склали £ 1801, за програмою Core £ склали £7139, а за Подоланням депресії склали £ 5391. Вірогідність затвердження програми Beating the Blues порівняно з лікуванням, як звичай на рівні £30 000 була 86,8%, 62,6% для Core і 54,4% для Подолання депресії. Аналіз підгруп не виявив ніяких відмінностей в групах різної тяжкості.

Всі три пакети програм для лікування депресії показали коефіцієнт ефективності додаткових витрат (ICER) значно нижчий порогу ефективності витрат £ 20,000/QALY. Проте, програма Beating the Blues була єдиним пакетом, який буде оцінюватися в контексті РКВ з контрольною групою, а також була пакетом, який продемонстрував високу ймовірність бути економічно ефективним при £ 30,000/QALY. Згодом програма Beating the Blues була єдиним пакетом, рекомендованим для оцінки медичної технології.

Одним з обмежень економічної моделі стало те, що низка параметрів, таких як дотримання і рецидиви, засновувалися на припущеннях через відсутність відповідних даних. Наприклад, показники рецидивів при КПТ, яку проводить терапевт, були використані в якості оцінки показників рецидивів ССВТ. Автори виділили це як сильне припущення, що потребує перевірки і потребує деякої обережності при розгляді результатів Kaltenthaler і колег (2008). Крім того, хоча модель передбачає більш реалістичні рівні пропускної здатності, залишається велика кількість невизначеності щодо витрат, пов'язаних з ліцензією на одного пацієнта. Це пов'язано з невизначеністю щодо пропускної спроможності людей, які отримують ССВТ. Залишаються мізерні докази щодо ймовірності застосування на практиці.

РЖСЯ оцінювалися за даними популяції пацієнтів, які отримували КПТ. Це дослідження проводилося у Великобританії і, отже, може бути репрезентативним для тих пацієнтів, які користуються NHS. Проте, первинні дані, які використовують загальні виміри на перевагах відповідної популяції, є ідеальними.

Резюме здоров'я економічних даних

Програма Beating the Blues виявилася більш економічно ефективною, ніж стандартне лікування. На основі даних клінічної та економічної ефективності Kaltenthaler і колег (2008) програма Beating the Blues рекомендувалася NICE (2006a) як належне лікування пацієнтів з депресією.

З моменту публікації оцінки технології з ССВТ ніяких нових даних РКВ з Beating the Blues не з'явилося і не було ніяких нових опублікованих економічних оцінок у Великобританії, пов'язаних з Beating the Blues або іншими пакетами програм з ССВТ. Проблема браку даних, згадана у Kaltenthaler і колег (2008) залишається, а стосовно програми Beating the Blues з тих пір немає ніяких даних про відповідність лікування, частоту рецидивів або кошторис витрат. Таким чином, економічний аналіз Beating the Blues не може бути оновлений. Крім того, аналіз тільки одного виду депресії (деякі з учасників випробування PROUDFOOT2004A мали діагноз тривоги), проведений в рамках цього огляду, показує необхідність дотримання обережності в інтерпретації результатів випробування. Хоча більше ніяких подальших аналізів економічної ефективності не було виявлено, була знайдена низка додаткових випробувань ССВТ, а дані клінічної ефективності, розглянуті з цих випробувань показують, що інші пакети ССВТ (як CD-ROM і веб-сторінки) можуть бути такими ж ефективними, як і Beating the Blues. Результати засновувалися на непрямих доказах, оскільки прямих порівняльних випробувань не було визначено. Крім того, клінічні випробування використовували різні компаратори і виміри результатів, що вказує на необхідність бути обережними у прийнятті будь-які висновків про відносну ефективність пакетів ССВТ. Проте, порівняння величини ефекту в кожному конкретному випадку означає, що різні пакети ССВТ можуть пропонувати аналогічну користь людям з депресією, порівняно з базовим лікуванням, таким як контрольний список очікування і лікування, як зазвичай.

Що стосується витрат, інші пакети ССВТ, розглянуті в клінічному огляді, швидше за все, нижчі у порівнянні з Beating the Blues. Основну вартість компонентів Beating the Blues складала плата за ліцензію, відповідно до економічного аналізу оцінки технології; ліцензійний збір за програму Beating the Blues склав 73% від загальної вартості втручання (див. Додаток 15 цієї оновленої настанови і стор. 159 оцінки технології [NICE, 2006a]). З іншого боку, безкоштовні пакети, такі як MoodGYM, не потребують плати і, отже, витрати на втручання значно знижуються. Крім того, там, де пацієнти можуть отримати доступ до програми ССВТ через Інтернет або в інших місцях, ніж у лікаря загальної практики (наприклад, вдома або в публічній бібліотеці), витрати на надання цього втручання додатково зменшуються, оскільки вони не включають витрат на апаратуру та накладні витрати. Якщо веб-програми пропонуються на рівні лікаря загальної практики, який надає дану послугу, то витрати на обладнання, накладні витрати і нагляд, лягають на практику. Витати на обладнання та накладні витрати є фіксованими і будуть такими ж, як і для безкоштовних і ліцензійних програм. Крім того, РКВ деяких веб-програм описують мінімальні вимоги до нагляду, наприклад випробування MoodGYM Christensen і його колег (2004) описали 6-10-ти хвилині телефонні контакти інтерв'юерів з учасниками для надання допомоги у використанні сайту.

Крім витрат на втручання повинні бути оцінені інші витрати на лікування людей з депресією. Проте, якщо різні пакети дають в результаті аналогічні поліпшення у людей з депресією, як це показали результати клінічного огляду, цілком можливо, що інші витрати на обслуговування, пов'язані з наданням ССВТ, аналогічні для всіх пакетів. Оцінка технології показала, що програма Beating the Blues більш економічно ефективна, ніж звичайне лікування. Якщо інші пакети ССВТ такі ж ефективні, як і Beating the Blues (як зазначено в клінічному огляді) і мають нижчу вартість втручання, то вони могли б бути і більш економічно ефективним, ніж звичайне лікування.

Переваги користувачів послуг є важливими, проте, є мало опублікованих доказів з ССВТ. Люди бажають використовувати ССВТ вдома, деякі вважають отримувати її у лікаря загальної практики, а люди з обмеженими фізичними можливостями можуть цінувати гнучкість, яку ССВТ пропонує. Широкий спектр можливостей доступу до ССВТ може підтримувати більш широкий вибір послуг для користувачів.

7.2 КЕРОВАНА САМОДОПОМОГА

7.2.1 Вступ

Загалом, керована самодопомога сприймається як щось більше, ніж просто рекомендувати пацієнтам почитати літературу (ця більш проста альтернатива, як правило, називається чистою самодопомогою) і часто засновується на когнітивному або поведінковому психологічному підході. Контакти з професіоналами охорони здоров'я обмежені і, як правило, носять підтримуючий або стимулюючий характер. Вони потенційно економічно ефективні для пацієнтів з легкими порушеннями, і можуть сприяти більш ефективному розподілу цільових ресурсів. Більшість літератури з керованої самодопомоги прийшло зі США. У США існує понад 2000 різних посібників з самодопомоги, але представляти рекомендації з певних посібників з самодопомоги не входить в рамки даної настанови. Див Richardson і колеги (2008) стосовно огляду загальнодоступних матеріалів з керованої самодопомоги у Великобританії.

Керована самодопомога, зокрема, письмові матеріали, мають деякі очевидні обмеження, такі як уміння читати і розуміти мову. Наприклад, 22% населення США є функціонально неписьменними, а 44% не буде читати книгу в будь-якому віці (NCES, 1997). З іншого боку, багато пацієнтів не зацікавлені у застосуванні ліків, антидепресантів через їх непереносимість, взаємодію ліків, вагітність, годування груддю, особистих переваг, і багато пацієнтів з цілком зрозумілих причин стурбовані формальним діагнозом депресії, записаним в їх медичній картці. Для таких людей керована самодопомога може бути більш доступною і прийнятною формою терапії. Члени родини також можуть бути залучені в розуміння природи і перебігу депресії через матеріали, що надаються. Більшість програм керованої самодопомоги у вигляді книг. Цей огляд обмежуться дослідженнями таких програм.

Визначення

Для цілей настанови керована самодопомога визначається як самокероване втручання, призначене для лікування депресії, яке використовує цілу низку книг або інших посібників з самодопомоги, отриманих з втручань, заснованих на доказовій медицині і розроблених спеціально для цієї цілі. Професіонал охорони здоров'я (або парамедик, наприклад, допоміжний персонал в області психічного здоров'я) полегшує використання цього матеріалу шляхом впровадження, моніторингу та аналізу результатів такого лікування. Це втручання не має інших терапевтичних цілей і буде більш обмеженим, як правило, не менше трьох контактів і не більше, ніж шість. Gellatly і колеги (2007) вважають, що керована інструктором самодопомога повинна тривати не більше 3 годин.

7.2.2 Розглянуті дослідження [49]

Шістнадцять досліджень були визначені і включені в огляд керованої самодопомоги і тільки дев'ять з них були виявлені і включені в попередню настанову (NICE, 2004a), тому огляд був переглянутий. Два дослідження, включені в оригінальний огляд (Bowman1995, Wollersheim1991), були виключені у переглянутому огляді для цієї настанови, тому що вони більше не відповідали критеріям включення: в дослідженні Bowman1995, відсіяні пацієнти були замінені, а в дослідженні Wollersheim1991 було менше десяти учасників з кожного стану. Шістнадцять із знайдених нових досліджень також були виключені. Основними причинами виключення було те, що вони були не РКВ і учасники не відповідали діагностичним критеріям.

[49] Ідентифікатори досліджень у назві випадку посилаються дослідження, включені в попередні настанови, а ідентифікатори досліджень великими літерами посилаються на дослідження, включені в дану оновлену настанову. Посилання на дослідження з попередньої настанови представлені в Додатку 18.

Включені дослідження були згруповані в залежності від характеру підтримки, запропонованої пацієнтам. Дані були доступні для вивчення наступних стратегій в порівнянні зі списком очікування або звичайним лікуванням:

- індивідуальна керована самодопомога
  - з частою підтримкою лікаря/інструктора (від 10 до 50 хвилин за сеанс)
  - з частою, але мінімальної тривалості підтримкою (не більше 2 годин всього)
- групова керована самодопомога/психологічна освіта

• самодопомога за підтримкою пошти. Резюме характеристик включених досліджень наведені у Таблиці 22 з повними подробицями в Додатку 17b, який також включає деталі щодо виключених досліджень.

7.2.3 Клінічні докази з керованої самодопомоги

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів, представлені в Таблиці 23. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест-плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

7.2.4 Резюме клінічних доказів

У цілому дані показують, що керована самодопомога має благотворний вплив на людей як з легкою депресією, так і з подпороговою депресією. Тільки два дослідження порівнювали керовану самодопомогу з частим і тривалим навчанням з контрольною групою (Brown1984 включає порівняння списку очікування і LOVELL2008 включає звичайне лікування як порівняння). Існує недостатньо доказів, щоб показати чіткий ефект обох груп. Хоча ефект кращий з індивідуальною керованою самодопомогою з підтримкою, результати не суттєві і ДІ широкі у порівнянні з контрольним списком очікування (BDI оцінки: SMD –0,28, 95% ДІ –1,08, 0,53) і, аналогічно, при порівнянні зі звичайним лікуванням (BDI оцінки: SMD –0,27, 95% ДІ –0,88, 0,34).

Проте, є чіткі докази з п'яти досліджень, які показують, що індивідуальна керована самодопомога з частою, але мінімальної тривалості підтримкою має великий вплив на зниження депресивних симптомів за самооцінкою у порівнянні з контрольним списком очікування (SMD –0,98, 95% ДІ –1,50, –0,47). Одне дослідження, WILLIAMS2008, повідомляє аналогічні результати при порівнянні індивідуальної керованої самодопомоги з частою, але мінімальної тривалості підтримкою, порівняно зі звичайним лікуванням в кінцевій точці (SMD –0,49, 95% ДІ –0,77, –0,21) і на 12 місяці спостереження (SMD –0,42, 95% ДІ –0,70, –0,14).

Два дослідження, включали групи керованої самодопомоги, але даних недостатньо і ДІ занадто широкі, щоб досягти якихось чітких висновків.

Три дослідження вивчали ефективність самодопомоги за підтримки поштою. Одне середнього розміру дослідження повідомляло BDI бали в кінцевій точці, що вказують на середній ефект (SMD –0,57, 95% ДІ –1,02, –0,12). Потім на 6 місяці два дослідження показали незначний ефект (SMD –0,32, 95% ДІ –0,62, –0,02). Результати в більш короткі періоди спостереження (1- і 3-місячне спостереження) не були значущими, з широким ДІ. Важливо відзначити, що в одному з досліджень, STICE2007, близько 50% включеної популяції були у віці 15 років.

7.2.5 Економічні докази в охороні здоров’я й міркування

Систематичний пошук економічної літератури в охороні здоров'я не виявив доказів ефективності витрат на програми індивідуальної або групової керованої самодопомоги для людей з підпороговою або від легкої до помірної депресії. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку економічної літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

Огляд клінічних доказів, описаних вище втручань, які складаються від трьох до десяти сеансів (як правило, від чотирьох до шести сеансів) на обмежений 9-12-тижневий період. Втручання може проводитися професіоналом охорони психічного здоров'я чи парамедичним працівником з сеансом, який зазвичай триває від 15 до 30 хвилин.

Загальна вартість індивідуальної або групової керованої самодопомоги включає витрати на персонал, а також письмові посібники з самодопомоги. На думку ГРН це втручання може проводитися працівником, який проводить терапію низької інтенсивності (в основному парамедики). Витрати на працівника терапії низької інтенсивності на даний момент не відомі, але, за оцінками, порівняні з витратами на медсестру психічного здоров’я в AfC Band 5, і таким чином, були використані для оцінки загальних витрат на персонал. Витрати на одну медсестру AfC Band 5 становили £ 51 за годину контакту з пацієнтом у 2007/08 р. (Curtis, 2009). Ці витрати включають заробітну плату, накладні витрати і капітальні накладні витрати плюс будь-які кваліфікаційні витрати. Крім того, на додаток до лікування кожен пацієнт отримує примірник посібника з

самодопомоги; буклет *A Recovery Programme for Depressiony* Lovell and Richards (2008), який в даний час коштує £ 4,00, був використаний в якості прикладу для розрахунку вартості.

На основі розрахованого часу співробітників, пов'язаного з проведенням індивідуальних керованих програм самодопомоги, як описано вище, вартість AfC Band 5 (за вартістю допомоги медсестри охорони здоров'я), середня вартість програми становить від £42 до £259 на людину за цінами 2007/08 років. Якщо керована самодопомога проводилась на груповій основі, передбачається, що ресурси, необхідні для реалізації програми будуть ідентичні, за винятком того, що кожен пацієнт буде одержувати примірники посібників з самодопомоги. Припускаючи, що групи включають п'ять-шість чоловік, середня вартість програми буде між £ 28 і £ 71 на людину за цінами 2007/08 років.

На основі даних витрат в охороні здоров'я важко оцінити, наскільки керована самодопомога буде економічно ефективним втручанням для людей з підпороговою або від легкої до помірної депресії. Клінічні докази свідчать про те, що індивідуальна керована самодопомога є ефективною у зниженні балів депресії за даними самооцінки в порівнянні з контрольним списком очікування або звичайним лікуванням. Проте, важко оцінити, наскільки ці клінічні поліпшення можуть бути переведені на загальне поліпшення якості життя (ЯЖ), які можуть використовуватися в аналізі ефективності витрат. Економічна ефективність індивідуальної самодопомоги також залежить від зниження використання ресурсів, а не тільки від вартості послуг з надання втручання.

Таблиця 22: Резюме характеристик досліджень керованої самодопомоги

	Індивідуальна керована самодопомога (з підтримкою)	**Індивідуальна керована самодопомога (мінімальна підтримка)**	**Групова керована самодопомога (психологічна освіта)**	**Самодопомога (з підтримкою по пошті)**
Кількість випробувань	2 РКВ (89)	10 РКВ (904)	3 РКВ (495)	3 РКВ (368)
IDs дослідження	(1) Brown 1984* (2) LOVELL2008	(1) Beutler1991 (2) Brown 1984* (3) FLOYD2004 (4) Jamison1995 (5) Lundreville1997 (6) Schmidt1983* (7) Scogin1987 (8) Scogin1989 (9) WILLEMSE2004 (10) WILLEMSE2004	(1) BROWN 1984 (2) HANSSOM2008 (3) Schmidt1983*	(1) GEISNER2006 (2) SALKOVSKIS2006 (3) STICE2007
n/% жінок/ середній вік	(1) 30/55/37 (2)59/73/38	(1) 63/7047 (2) 30/5537 (3) 46/76/68 (4) 80/84/40 (5) 23/8740 (6) 34/86/42 (7) 29/7970 (8)67/85/68 (9) 216/66/42 (10) 281/68*41	(1) 120/93/NA (2) 319/73/44 (3) 32/86/42	(1) 177/70/19 (2) 96/80/40 (3)95/70/18
Критерії включення/ діагноз	(1)MDD (2)GP діагноз+ BDI >14	(1)MDD (2)MDD/підпорогові депресивні симптом проміжні депресивні розлади (3)-(4) MDD (5) 74% MDD/26% незначні депресивні	(1) Немає формального діагнозу BDI>=10 (70%) (2) Депресія (3) BDI>=10	(1) Немає формального діагнозу BDI>=14 (2) Немає формального діагнозу BDI>=10 (3) Немає формального діагнозу

		розлади (6) Немає формального діагнозу; BDI>10 (7)-(8) Немає формального діагнозу; HAMD >=10 (9) Підпорогова депресія (10) Немає формального діагнозу; BDI>=10		ES-D>=20
Втручання	(1) Подолання депресії (CWD) з ідивидуальною підтримкою (2) Керована індивідуальна самодопомога	(1)Самокерована терапія) (2) CWD (3)-(5) Бібліотерапія (Самопочуття добре) (6) Бібліотерапія (посібник з самодопомоги (7)-(8) Бібліотерапія (Самопочуття добре) (9) Терапія з мінімальними контактами (на основі курсу CWD) (10) керована самодопомога)	(1) Семінари з психологічної освіти (2) Контакти з психологічної освіти (3) групи з самодопомоги (великі)	(1) Персоналізований зворотний зв'язок і брошури зі стратегіями подолання депресії поштою (2) Індивідуалізований посібник (3) Бібліотерапія (Самопочуття добре)
Контроль	(1) список очікування (2) TAU	(1) Групова КПТ/акцентована експресивна психотерапія (2)-(8) список очікування (9)-(10) TAU	(1) список очікування (2) TAU (3) список очікування	(1)-(3) Список очікування
Тривалість лікування	1) 8 тижнів (2) 12 тижнів (в середньому)	(1) 20 тижнів (2) 8 тижнів (3) 4-12 тижнів (4)-(5) 4 тижні 6) 8 тижнів 7) 4 тижні 8) 1 місяць 9) 60 днів (в середньому) 10) 120 днів (в середньому)	1) 1 день (в середньому) (2) 6 тижнів (в середньому) (3) 8 тижнів	(1)-(2) Не повідомляється (3) 30 днів (в середньому)
Спостереження	1) 1 і 6 місяців (2) Не повідомляється	(1) 3 місяці (2) 1 і6 місяців (3)-(4) 3 місяці (5) 6 місяців (6) 10 тижнів (7) місяць (8) 6 місяців (9)-(10) 12 місяців	(1) 3 місяці (2) Не повідомляється (3) Не повідомляється	(1) 4 тижні (2) 4 тижні; 12 тижнів і 6 місяців (3) : місяців

Таблиця 23: Резюме профілів доказів керованої самодопомоги

	Індивідуальна керована самодопомога (з підтримкою)		**Індивідуальна керована самодопомога (з мінімальною підтримкою)**		**Групова керована самодопомога (психологічна освіта)**		**Самодопомога (з підтримкою поштою)**
	проти списку очікування	**проти TAU**	**проти списку очікування**	**проти TAU**	**проти списку очікування**	**проти TAU**	**проти списку очікування**
Достроковий вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,50 (0,05 до 4,94)	ВР 7,24 (0,95 до 55,26)	ВР 1,71 (0,62 до 4,69)	ВР 10,77 (0,00 до 31281,62)	Не оцінювана	ВР 20,16 (1,08 до 4,34	ВР 1,75 (0,67 до 4,56)
Якість	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=1 n=30	К=1 n =59	К=6 n =227	К=2 n =497	К=1 n =21	К=1 n =319	К=3 n =368
Номер діаграми ”форест-плот“	GSH 04.01	GSH 02.01	GSH 01.01	GSH 03.01	GSH 05.01	GSH 06.01	GSH 07.01
Самооцінка депресії в кінцевій точці	SMD -0.28 (-1.0.8 до 53)	SMD -0.28 (-0.88 до 0.34)	SMD -0.98 (-1.50 до 0.47)	SMD -0.49 (–0.77 до –0,21)	SMD -0.67 (-1.56 до 0,21) На 12 міс.: SMD -0.42 (-0.70 до –0.14)	SMD -0.28 (-1.0.8 до 53) На 3 міс.: SMD -0.51 (-1.0.5 до 0.03)	SMD -0.57 (-1.0.2 до 0.12) На 1 міс.: SMD -0.08 (-0.30 до 0.13) На 3 міс.: SMD -0.02 (-0.38 до 0.42) На 6 міс.: SMD -0.32 (-0.62 до 0.02)
Якість	Низька	Низька	Помірна	Помірна Помірна	Низька Низька	Помірна	Помірна Помірна Низька Висока
Кількість досліджень; учасників	К=1 n=24	К=1 n=42	К=5 n=159	К=1 n=204 К=1 n=204	К=1 n=21 К=1 n=55	К=1 n=122	К=1 n=95 ; К=3 n=358 К=1 n=96; К=2 n=191
Номер діаграми ”форест-плот“	GSH 04.02	GSH 02.02	GSH 01.02	GSH 03.02; GSH 03.03	GSH 05.02 GSH 05.04	GSH 06.02	GSH 07.02; GSH 07.03 GSH 07.04 GSH 07.05
Оцінка депресії лікарем в кінцевій точці	Не повідомляється	Не повідомляється	SMD -1.54 (-1.90 до 1.18)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	–	–	Висока	–	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	–	–	К=4 n=159	–	–	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“	–	–	GSH 01.04	–	–	–	–

7.3 ПРОГРАМИ З ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ[50]

7.3.1 Вступ

Впродовж кількох десятиліть вплив фізичної активності на психічне здоров'я був предметом дослідження. Збільшується кількість літератури, в першу чергу із США, з вивчення впливу фізичної активності на лікування депресії. Аеробні форми фізичної активності, особливо біг підтюпцем або біг досліджувалися найчастіше. В останнє десятиліття схеми "вправ за рецептом" стали популярними в первинній ланці охорони здоров'я у Великобританії (Biddle *et al.*, 1994), багато з яких включають в себе депресію, як критерій для направлення.

Настанови зі схем направлень на фізичну активність були запроваджені Департаментом охорони здоров'я (2001; Mead *et al.*, 2008). Були запропоновані кілька механізмів, якими фізична активність впливає на депресію. У розвинених країнах світу регулярна фізична активність розглядається як чеснота, пацієнт з депресією, який регулярно займається фізичною активністю може в результаті отримати позитивний зворотний зв'язок від інших людей і підвищити почуття власної гідності. Фізична активність може виступати в якості відволікання від негативних думок і освоєння нових навичок може бути важливим (Lepore, 1997; Mynors-Wallis *et al.*, 2000). Соціальний контакт може мати велику користь, а фізична активність може мати фізіологічні ефекти, такі як зміни концентрації ендорфіну і моноамінів (Thoren *et al.*, 1990; Leith, 1994).

Визначення

Для цілей настанови фізична активність була визначена як структурована фізична активність з рекомендованою частотою, інтенсивністю і тривалістю при її використанні для лікування депресії. Її можна здійснювати індивідуально або в групі. Фізична активність може бути розділена на аеробні форми (підготовка серцево-дихальної ємності) і анаеробних форм (підготовка м'язової сили/витривалості та гнучкості/координації/релаксації) (American College of Sports Medicine, 1980) На додаток до виду фізичної активності повинні бути описані частота, тривалість та інтенсивність.

[50] Термін був використаний в попередній настанові.

7.3.2 Дослідження, розглянуті з усіх порівнянь[51]

Всього було знайдено 59 РКВ, 25 з яких були включені і 32 були виключені. Основними причинами для виключення досліджень було те, що це були не РКВ, не включали втручання фізичної активності, роботи, які не повідомляють дані про результати або випробування, які не включаючи учасників з депресією.

[51] У наступних розділах програм фізичної активності IDs досліджень у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову, а IDs досліджень великими літерами стосуються знайдених досліджень і включених в дану оновлену. Настанову. Посилання на дослідження з попередньої настанови наведені в Додатку 18.

Двадцять п'ять досліджень були включені в огляд. З них дев'ять (Bosscher1993, Fremont1987, Greist1979, Herman2002, Klein1985, McCann1984, McNeil1991, Singh1997, Veale1992) також були включені в попередню настанову.

Дані були доступні для порівняння фізичної активності з нефізичною активністю у контролі, списком очікування або таблетками плацебо, психотерапією, фармакотерапією, різними комбінаціями лікування і різними видами фізичної активності. Оскільки було багато видів фізичної активності у включених дослідженнях, ГРН розділила їх на аеробні (наприклад, біг) і не аеробні (наприклад, тренування з опором). Тут представлені зведені дані, оскільки початковий розгляд доказів показав невелику різницю між аеробною і неаеробною фізичною активністю. Було недостатньо досліджень, які б розглядали конкретні види активності окремо. ГРН вважає, що нагляд був важливим фактором в успіху програм фізичної активності, і тому цей фактор також був включений в аналіз. Оскільки не було представлено достатньої кількості даних, результати дихотомічної ефективності не були витягнуті, оскільки вони повідомлялися лише у невеликій кількості досліджень. Дослідження, описані нижче, зосереджувалися на порівняннях, де істотні дані були доступні. Наступні порівняння не повідомляються тут: фізична активність у порівнянні з

іншими видами фізичних вправ, а також деякі комбінації стратегій (в тому числі фізична активність плюс світлова терапія) в порівнянні з нефізичною активністю в контролі або лише з фізичною активністю.

Через велику кількість резюме таблиці характеристик досліджень і резюме профілів доказів фізичної активності, короткі резюме клінічних доказів йдуть з кожною таблицею.

7.3.3 Фізична активність в порівнянні з відсутністю фізичної активності у контролі, таблетками плацебо і списком очікування

Розглянуті дослідження

Сімнадцять досліджень порівнювали фізичною активністю з її відсутністю в контролі. Група з огляду спочатку проаналізувала загальні дані групової та індивідуальної фізичної активності і порівняла їх з відповідними контрольними групами. Потім провели субаналіз з окремим розглядом групової та індивідуальної фізичної активності. Резюме характеристик включених досліджень наведені у таблиці 24 з повними деталями у Додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 25 і таблиці 26. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16b і Додатку 19b, відповідно.

Резюме клінічних доказів

Фізична активність була більш ефективною в зниженні підпорогових симптомів і легких симптомів депресії, ніж у контрольній групі без фізичної активності, хоча ефект знижувався під час спостереження (див. Таблицю 25 і Таблицю 26).

Таблиця 24: Резюме характеристик досліджень РКВ фізичної активності порівняно з відсутністю фізичної активності в контролі, плацебо і списком очікування

	Група		Індивідуально		Індивідуально	
	Аеробіка під спостереженням	**Спостереження не аеробних вправ**	**Аеробіка під спостереженням**	**Спостереження не аеробних вправ**	**Аеробіка без спостереження**	**Не аеробні вправи без спостереження**
Кількість РКВ (кількість учасників)	5 (326)	5 (252)	4 (350)	–	2 (404)	1 (308)
ID дослідження	(1) BERLIN 2003* (2) BLUMEN-THAL2007t (3) HABOUSH 2006 (4) McCannl984 (5) TSANG2006 (6)Vealel992	(1) BUTLER2008* (2)MATHER2002 (3) Singh l997 (4)SINGH1997A (5) SINGH2005D*	(1) DUNN2005 (2) HOFFMAN2008 (3) KNUBBEN 2007 (4)McNeill991		(1) BLUMEN-THAL2007t (2) HOFFMAN2008	(1) SIMS2006
N/%жінок/ середній вік	(1) 55/55/40 (2) 202/76/52 (3) 20/65/69 (4) 47/100/не повідомляється (5) 82/81/82 (6) 124/64/36	(1) 46/74/50 (2) 86/69/65 (3) 32/63/71 (4) 32/53/71 (5) 60/55/69	(1) 80/75/36 (2) 202/76/52 (3) 38/55/50 (4) 30/?/73		1) 202/76/52 (2) 202/76/52	(1) 38/55/74

Діагноз (середня початкова оцінка)	(1) BDI> = 14 (BDI 25.0) (2) MDD/ Підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 30.5) (3) HRSD >= 10 (HRSD 18.13) (4)BDI>= 11 (5) Ознаки депресії /депресія/дистимії (GDS 5.8) (6)CI >= 17 (не повідомляється	(1) Дистимія/ депресія/підпорогові депресивні симптоми/помірний депресивний епізод (не повідомляється) (2) Порушення настрою (HRSD 17.1) (3) MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 19.9) (4) сильна депресія/ підпорогові депресивні симптоми/дистимії (BDI 19.3) (5) Сильна депресія/MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (HRSD 19.1)	(1) Помірний депресивний епізод симптоми/дистимії (не повідомляється) (HRSD 19.4) (2) MDD/ Підпорогові депресивні симптоми/ дистимія (не повідомляється) (3) Помірний депресивний епізод (CES-D 38.4) (4) BDI>=12 і <=24 (не повідомляється)		(1) MDD/ Підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 30.5) (2) MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (не повідомляється)	(1)GDS> = 11 (GDS 12.4)
Фізична активність	(1) Водна аеробіка (2)Ходьба/біг підтюпцем (3) Бальні танці (4) Аеробні вправи (5) система циган (6) біг	(1) Йога (2)-(4) тренування на опір (5) тренування на опір високої або низької інтенсивності	(1) Рухома доріжка/їзда на велосипеді прирізній інтенсивності/частоті (2) аеробіка (30 рухома доріжка (4) Ходьба		(1) Ходьба/ біг підтюпцем (2) аеробіка	(1) Тренування на опір
Контроль	(1) ніякого лікування (2) Таблетки плацебо (3) Список очікування (4) Ніякого лікування	(1)-(4) Освіта (5) Допомога лікаря загальної практики	(1) Розтягування (2) Таблетки плацебо (3) Розтягування (4) Список очікування		(1)-(2) Таблетки плацебо	(1) Консультації з контролю
Тривалість лікування	(1) 72 тижні (2) 16 тижнів (3) 12 тижнів (4) 10 тижнів (5) 16 тижнів (6) 12 тижнів	(1) Не повідомляється (2) 10 тижнів (3) 20 тижні (4)10 тижні (5) 8 тижнів	(1) 12 тижнів (2) 16 тижнів (3) 10днів (4) 6 тижні		(1)-(2) 16 тижнів	(1) 10 тижнів
Спостереження	(1)- (2) Не повідомляється (3) 3 мвсяці (4) Не	(1) Не повідомляється (2) 34 тижні (3) 6 тижнів (4)-(5) Не повідомляється	(1) - (4) Не повідомляється		(1)-(2) Не повідомляється	(1) 6 місяців

	повідомляється (5) 8 тижнів (6) Не повідомляється					

Таблиця 25: Резюме профілів доказів з фізичної активності порівняно з фізичною активністю в контролі

	Нагляд	**Спостереження**	**Без нагляду**	**Спостереження**
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –1,26 ДІ –2,12 до –0,41	24 тижні: SMD 0,15 (ДІ –0,67 до –0,97) 34-36 тижнів: : SMD 0,38 (ДІ –0,75 до –0,01)	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Помірна	24 тижні: низька 34-36 тижнів:	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=5; n=213	24 тижні: низька К=1; n=23 34-36 тижнів: К=2; n=113	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	РА 01.10	РА 02.01	–	–
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за самооцінкою			SMD 0,42 (ДІ –0,37 до 1,23	SMD 0,1 (ДІ –0,6 до 0,8
Якість	Помірна	4 тижні: Помірна 8 тижнів: Помірна 34 тижні низька	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=7; n=368	4 тижні: К=1; n=82 8 тижнів: К=1; n=82 34 тижні К=1; n=86	К=1; n=26	К=1; n=32
Номер діаграми ”форест плот“	РА 03.01	РА 04.01	РА05.01	РА05.01
Припинення лікування з буд-якої причини		Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=3; n=195	–	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	РА05.01	–	–	–

Таблиця 26: Резюме профілів доказів з фізичної активності порівняно з контролем (таблетки плацебо або список очікування)

	Контрольована фізична активність в порівнянні з таблетками плацебо	**Неконтрольована фізична активність порівняно з таблетками плацебо**	**Контрольована фізична активність в порівнянні зі списком очікування**	**Контрольована фізична активність в порівнянні зі списком очікування при контролі (12 тижнів)**
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –0.27 (CI –0.67 to 0.12)	SMD –0.12 (CI –0.50 to 0.27)	SMD –0.49 (CI –1.35 to 0.36)	SMD –0.34 (CI –1.24 to 0.57)
Якість	Низька	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1; n = 100	K = 1; n = 102	K = 1; n =22	K = 1; n = 19
Номер діаграми ”форест плот“	PA 07.02	PA 08.02	PA 10.03	PA 11.03
Припинення лікування з буд-якої причини	BP 0,64 (CI 0.33 to 1.23)	BP 0,2 (CI 0.06 to 0.65)	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Помірна	Помірна	–	–
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 170	K = 1; n = 102	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	PA05.01	PA 09.02		

7.3.4 Фізична активність в порівнянні з антидепресантами

Розглянуті дослідження

Три дослідження порівнювали фізичну активність з сертраліном. Ці дослідження класифікувалися залежно від того, чи проводилося спостереження за фізичною активністю, і чи фізична активність проводилася в групах або індивідуально. Резюме характеристик включених досліджень наведені в Таблиці 27 з усіма подробицями в Додатку 17b, яка також включає деталі виключених досліджень.

Клінічні докази

Дані з важливих підсумків і загальна якість доказів представлені в Таблиці 28. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16b і Додатку 19b, відповідно.

Резюме клінічних доказів

Дані, які порівнюють фізичну активність з сертраліном були в значній мірі непереконливими, оскільки отримані тільки з трьох невеликих досліджень, хоча і були деякі свідчення того, що неконтрольована фізична активність може бути більш ефективною, ніж антидепресанти в зниженні симптомів підпорогової і помірної депресії. Люди, які приймають антидепресанти, швидше за все, припиняють лікування на ранньому етапі через побічні ефекти (див. Таблицю 28).

Таблиця 27: Резюме характеристик досліджень з фізичної активності в порівнянні з антидепресантами

	Групові		**Індивідуальні**	
	Контрольована аеробіка	**Неконтрольована аеробіка**	**Контрольована аеробіка**	**Неконтрольована аеробіка вправи**
Кількість РКВ (кількість учасників)	2 (358)	1 (202)	1 (202)	1 (202)
ID досліджень	(1)BLUMENTHAL2007* (2) Herman2002	(1)BLUMENTHAL2007*	(1) HOFFMAN2008*	(1) HOFFMAN2008*
N/%жінок/ середній вік	(1) 202/76/52 (2) 156/73/57	(1) 202/76/52	(1) 202/76/52	(1) 202/76/52
Діагноз (середня початкова оцінка)	(1) MDD/підпорогові депресивні симптоми/ (BDI 30,5) (2) MDD/підпорогові депресивні симптоми/ дистимія (BDI 22,5)	MDD/підпорогові депресивні симптоми/ дистимія (BDI 30,5)	MDD/підпорогові депресивні симптоми/ дистимія (не повідомляється)	MDD/підпорогові депресивні симптоми/дистимія /(не повідомляється)
Фізична активність	(1)-(2) Ходьба/ біг підтюпцем	1) Ходьба/ біг підтюпцем	Аеробіка	Аеробіка
Контроль	(1)-(2) Сертралін	1) Сертралін	1) Сертралін	1) Сертралін
Тривалість лікування	(1)-(2) 16 тижнів	(1) 16 тижнів	(1) 16 тижнів	(1) 16 тижнів
Спостереження	(1) Не повідомляється 24 тижні)	1) Не повідомляється	1) Не повідомляється	1) Не повідомляється

Таблиця 28: Резюме профілів доказів з фізичної активності порівняно з антидепресантами

	Контрольована аеробіка	**Неконтрольована аеробіка**
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –0,75 (ДІ –1,79 до 0,28)	SMD –1,03 (ДІ –1,44 до –0,61)
Якість	Низька	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 201	K = 1; n = 102
Номер діаграми ”форест плот“	PA 12.04	PA 14.04
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,19 (ДІ –0,58 до 0,20)	Не повідомляється
Якість	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	K= 1; n= 101	–
Номер діаграми ”форест плот“	PA 13,04	–
Припинення лікування з буд-якої причини	ВР 1,59 (ДІ 0,87 до 2,9) (23,1% versus 14.4%)	ВР 0.4 (ДІ 0,11 до 1,45) (5,7% порівняно з 14,3%)
Якість	Помірна	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 201	K = 1; n = 102
Номер діаграми ”форест плот“	PA 15.04	PA 15.04
Припинення лікування через побічні ефекти	ВР 7,41 (ДІ 1,4 до 39,23) (19.2% проти 6.2%)	ВР 2.77 (ДІ 0,3 до 25,78)
Якість	Помірна	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 2; n = 149	K = 1; n = 102
Номер діаграми ”форест плот“	PA 16.04	PA 16.04

7.3.5 Фізична активність в порівнянні з психосоціальними та психологічними втручаннями

Розглянуті дослідження

Чотири дослідження порівнювали фізичну активність з психосоціальними або психологічними втручаннями. Резюме характеристик включених досліджень наведені в Таблиці 29 з повними деталями у Додатку 17b, який також включає деталі з виключених досліджень.

Таблиця 29. Резюме характеристик досліджень з фізичної активності в порівнянні з психосоціальними та психологічними втручаннями

	Групові		**Індивідуальні**	
	Контрольована аеробіка	**Неконтрольована не аеробні вправи**	**Контрольована аеробіка**	**Неконтрольовані не аеробні вправи**
Кількість РКВ (кількість учасників)	2 (89)	1 (46)	2 (104)	–
IDs досліджень	(1)Fremont1987 (2) Greist 1979	(1) BUTLER2008*	(1) Klein1985 (2) McNeil1991	–
N/%жінок/ середній вік	(1) 61/74/неясно (2) 28/54/24	(1) 46/74/50)	(1) 74/72/30 (2) 30/&/73	–
Діагноз (середня початкова оцінка)	(1) BDI= 9-30 (не повідомляється) (2)RDC для м'якої депресії і оцінка депресії SCL-90 при 50 му перцентилі або вище	(1) Дистимія/депресія / підпорогові депресивні симптоми/дистимії/помірний депресивний епізод (не повідомляється	(1) Значні/підпорогові депресивні симптоми (не повідомляється) (2) BDI>=12 і <=24 (не повідомляється)	–
Фізична активність	(1) Біг (2) Біг	(1) Йога	(1) Біг (2) Ходьба	–
Контроль	(1) Когнітивні методи -(2) Психотерапія впродовж обмеженого часу	(1) Гіпноз	(1) Групова терапія (2) Соціальні контакти	–
Тривалість лікування	(1) 10 тижнів (2) 10 тижнів	(1) Не повідомляється	(1) 12 тижнів (2) 6 тижнів	–
Спостереження	(1) 2 і 4 місяці (2) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) 1,3, 9 місяців (2) Не повідомляється	–

Таблиця 30. Резюме профілів доказів з фізичної активності проти психосоціальних і психологічних втручань

	Аеробіка під наглядом	**Спостереження**	**Не аеробні вправи під наглядом**	**Спостереження**
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	Не повідомляється	Не повідомляється	SMD 0,80 (ДІ –0,04 до 1, 64	36 тижнів: SMD –0,17 (ДІ –0,94 до 0,60)
Якість	–	–	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	–	–	К=1 n=24	К=1 n=26
Номер діаграми ”форест плот“	–	–	РА 17.05.01	РА 17.05.01
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD - 0,23 (ДІ –0,68 до 0,21	8 тижнів: SMD –0,09 (ДІ –0,79 до 0,62 16 тижнів: SMD –0,41 (ДІ –1, 18 до 0,37 34 тижні: SMD –0,63 (ДІ –1,59 до 0,33	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Помірна	8 тижнів: Низька 16 тижнів: Низька 34 тижні низька	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=3; n=79	4 тижні: К=1; n=82 8 тижнів: К=1; n=82 34 тижні К=1; n=86	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	РА 18, 05	РА 19, 05		
Припинення лікування з буд-якої причини	ВР 1,2 (ДІ 0,14 до 10,58 (20%) проти 16,7%	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=1; n=16	–	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	РА 20.05	–	–	–

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальної якості доказів представлені в Таблиці 30. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16b і Додатку 19b, відповідно.

Резюме клінічних доказів

Даних з чотирьох досліджень, які порівнюють фізичну активність з низкою психосоціальних та психологічних втручань недостатньо, щоб визначити чітку картину щодо ефективності фізичної активності (див. Таблицю 30).

7.3.6 Фізична активність плюс антидепресанти в порівнянні з антидепресантами

Розглянуті дослідження

Два дослідження порівнювали фізичну активність і антидепресанти з антидепресантами. Резюме характеристик включених досліджень наведені в Таблиці 31 з повними деталями у Додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

Таблиця 31. Резюме характеристик досліджень з фізичної активності + антидепресантів в порівнянні з антидепресантами

	Групові
	Аеробна фізична активність під контролем + фізична активність + антидепресанти проти антидепресантів
Кількість РКВ (кількість учасників)	2 (186)
IDs досліджень	(1) Herman2002 (2) PILU2007
N/%жінок/ середній вік	(1) 156/73/57 (2) 30/100/неясно
Діагноз (середня початкова оцінка)	(1) Серйозний депресивний розлад (BDI 22,5) (2) MDD/підпорогові депресивні симптоми/дистимії (HAM-D 19.9)
Фізична активність	(1) Біг + сертралін (2) Біг + антидепресант (використовувані ліки)
Контроль	(1) Сертралін (2) Комбінація антидепресантів (використовувані ліки)
Тривалість лікування	(1) 16 тижнів (2) 32 тижні
Спостереження	(1) 24 тижні (2) Не повідомляється

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальної якості доказів представлені в Таблиці 32. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16b і Додатку 19b, відповідно

Таблиця 32. Резюме профілів доказів з фізичної активності + антидепресанти проти антидепресантів

	Аеробна фізична активність під контролем + антидепресанти проти комбінації антидепресантів	**Аеробна фізична активність під контролем + антидепресанти антидепресантів**
Середні бали депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –1,04 (ДІ –1,85 до –0,23)	SMD –0,08 (ДІ –0,47 до 0,31)

Якість	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K= 1; n = 30	K = 1; n = 103
Номер діаграми ”форест плот“	PA 21.09	PA 21.09
Середні бали депресії в кінцевій точці за самооцінкою	Не повідомляється	SMD 0,08 (ДІ –0,31 до 0,47)
Якість	–	Помірна
Кількість досліджень; учасників	–	K = 1; n = 103
Номер діаграми ”форест плот“	–	PA22 09.02
Припинення лікування з будь-якої причини	Не повідомляється	BP1,37 (ДІ 0,58 до 3,26) (20% проти 14,6%)
Якість	–	Низька
Кількість досліджень; учасників	–	K = 1; n = 103
Номер діаграми ”форест плот“	–	PA 23.09
Припинення лікування через побічні ефекти	BP 0,87 (ДІ 0,27 до 2,83) (9.1% проти 10,4%)	Не повідомляється
Якість	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	K = 1; n = 103	–
Номер діаграми ”форест плот“	PA 24.09	–

Резюме клінічних доказів

В одному дослідженні виявлено, що фізична активність плюс антидепресант більш ефективно зменшують бали депресії, ніж комбінація з двох антидепресантів. В ньому не виявлено ніякої різниці між комбінованим лікуванням порівняно з одним антидепресантом. Оскільки було тільки одне дослідження з кожного порівняння, важко зробити якісь висновки (див. Таблицю 32).

7.3.7 Субаналіз групових проти індивідуальних програм фізичної активності

Розглянуті дослідження

З метою вивчення непрямої ефективності групових програм фізичної активності в порівнянні з програмами індивідуальної фізичної активності було проведено субаналіз. Він проводився шляхом порівняння програм групової фізичної активності з відсутністю контролю фізичної активності, а також порівняння між індивідуальною фізичною активністю і відсутністю контролю фізичної активності. ГРН вирішила провести це непряме порівняння, враховуючи, що вартість програм індивідуальної фізичної активності значно більша, ніж групової. Крім того, на основі попередніх результатів фізичної активності, не було чіткої користі індивідуальної порівняно з груповою фізичною активністю. Резюме характеристик включених досліджень наведено в Таблиці 33 з повними деталями у Додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в Таблиці 34 та Таблиці 35. Повні профілі доказів та пов'язані з ними лісові ділянки можуть бути знайдені в Додатку 16b і 19b додаток, відповідно.

Резюме клінічних доказів

Інтенсивність багатьох програм фізичної активності (наприклад, три контрольовані сеанси на тиждень протягом 12-тижневого періоду) піднімає питання про економічну ефективність індивідуальних програм фізичної активності. Для вивчення цього було проведено аналіз групових програм. Непряме порівняння можна зробити з Таблиці 34 і Таблиці 35.

Таблиця 33: Резюме характеристик індивідуальних і групових програм фізичної активності

	Програми групової фізичної активності проти відсутності фізичної активності в контролі, плацебо ф списком очікування		**Програми індивідуальної фізичної активності проти відсутності фізичної активності в контролі**	
	Контрольована аеробіка	**Контрольовані не аеробні вправи**	**Контрольована аеробіка**	**Неконтрольовані не аеробні вправи**
Кількість РКВ (кількість учасників)	5 (326)	5 (252)	2 (118)	1 (38)
IDs досліджень	(1) BERLIN2003* (2) BLUMENTAL (3)HABOUSH2006 (4) McCann 1984 (5)TSANG2006 (6) Veale 1992	(1) BUTLER2008* (2) MATHER2002 (3) Singh 1997 (4) SINGH 1997 A (5) SINGH 1995 D	(1) DUNN2005 (2) KNUBBEN2007	(1) SIMS2006
Кількість/% Жінок/середній вік	(1) 55/55/40 (2) 202/76/52 (3) 20/65/69 (4) 47/100/не повідомляється (5) 82/81/82 (6) 124/64/36	(1) 46/74/50 (2) 86/69/65 (3) 32/63/71 (4) 32/53/71 (5) 60/55/69	(1) 80/75/36 (2) 38/55/50	(1) 38/55/74
Діагноз (середні початкові бали)	(1)BDI>=14 (BDI25,0) (2) MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 30,5) (3) HRSD>=10 (HRSD 18,13) (4) BDI>=11 (5) 45% депресія, 52% немає формального діагнозу, 3% дистимії (6) CIS>=17 (не повідомляється	(1) Дистимія/депресія/ підпорогові депресивні симптоми/ м'який депресивний епізод (не повідомляється) (2) Порушення настрою (HRSD 17,1) (3) MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 19,9) (4) Серйозна депресія/ підпорогові депресивні симптоми/дистимія (BDI 19,3) (5) Серйозна депресія/MDD/ підпорогові депресивні симптоми/дистимії (HRSD 19,1)	(1) Помірний депресивний епізод (HRSD 19,4) (2) Помірний депресивний епізод (CES-D 38,4)	(1) GDS>=11 (GDS 12,4
Фізична активність	(1) Водна аеробіка (2) Ходьба/біг підтюпцем	(1) Йога (2)-(4) Тренування на опір	(1) Рухома доріжка/велосипед з різною інтенсивністю/частотою	(1) тренування на опір

	(3) Бальні танці (4) Аеробні вправи (5) Цигун (6) Біг	(5) Вправи на опір високої і низької інтенсивності	(2) Рухома доріжка	
Компаратор	(1) Немає лікування (2) Таблетки плацебо (3) Список очікування (4) Немає лікування (5) Читання газет (6) Немає лікування	(1)-(4) Освітні заходи (5) допомога лікаря загальної практики	(1)-(2) Розтягання	(1) Консультування з контролю
Тривалість лікування	(1) 72 тижні (2) 16 тижнів (3) 12 тижнів (4) 10 тижнів (5) 16 тижнів (6) 12 тижнів	(1) Не повідомляється (2)-(4) 10 тижнів (5) 8 тижнів	(1) 12 тижнів (2) 10 днів	(1) 10 тижнів
Спостереження	1)-(2) Не повідомляється (3) 3 місяці (4) Не повідомляється (5) 8 тижнів (6) Не повідомляється	(1) Не повідомляється (2) 34 тижні (3) 6 тижнів (4)-(5) Не повідомляється	(1)-(2) Не повідомляється	(1) 6 місяців

Таблиця 34. Програми групової фізичної активності проти відсутності фізичної активності в контролі

	Аеробіка під наглядом	**Спостереження**	**Не аеробні вправи під наглядом**	**Спостереження**
Середні бали депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	Не повідомляється	Не повідомляється	SMD –0,77 (ДІ –1,08 до – 0,45	24 тижнів: SMD 0,15 (ДІ –0,67 до 0,97)
Якість	–	–	Помірна	Низька Висока
Кількість досліджень; учасників	–	–	К=4; n=183	К=1; n=23 К=2 n=113
Номер діаграми ”форест плот“	–	–	РА 25,19.01.01	РА 26, .02.01 РА 26, .02.02
Середні бали депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD - 0,94 (ДІ –1,29 до -0,59)	–	–	–
Якість	Висока			
Кількість досліджень; учасників	К=1; n=39			
Номер діаграми ”форест плот“	РА 27,19	РА 29,19	РА 27,19	РА 29,19
Зміни балів депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD - 0,61 (ДІ –1,26 до 0,03)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	К=1; n=39			
Номер діаграми ”форест плот“	РА 28.19	–	–	–
Припинення лікування з будь-якої причини	ВР 1,24 (ДІ 0,56 до 2,79) (20,3% проти 15,7%)	Не повідомляється	ВР 2,0 (ДІ 0,20 до 20,33) (10% проти 5%)	Не повідомляється
Якість	Помірна	–	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	К=2; n=115	–	К=1; n=40	
Номер діаграми ”форест плот“	РА 30.19	–	РА 30.19	–
Припинення лікування через побічні ефекти	Не повідомляється	Не повідомляється	ВР 5,0 (ДІ 0,26 до 98,00) (10% проти 0%)	Не повідомляється
Якість	–	–	низька	–
Кількість досліджень; учасників	–	–	К=1; n=40	–
Номер діаграми ”форест плот“	–	–	РА 31.19	–

Таблиця 35. Індивідуальна фізична активність проти відсутності фізичної активності в контролі

	Аеробіка з спостереженням	**Неаеробні вправи без спостереження**	**Спостереження**
Середні оцінки депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –1,16 (ДІ –1,94 до –0.37)	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Moderate	–	–
Кількість досліджень; учасників	K= 1; n = 30	–	–
Номер діаграми ”форест плот“	PA 32.20	–	–
Середні бали депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,87 (ДІ –1,54 до –0,20)	SMD 0,42 (CI –0,37 до 1,21)	24 тижні: SMD 0,10 (ДІ –0.60 до 0,80)
Якість	Помірна	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K= 1; n = 38	K = 1; n = 26	K= 1; n = 32
Номер діаграми ”форест плот“	PA 33.20	PA 33.20	PA 34. 20

У цілому, дані показують, що групова фізична активність ефективна в лікуванні підпорогової і легкої депресії. При порівнянні з відсутністю фізичної активності в контролі докази свідчать, що групова контрольована неаеробна фізична активність має значний вплив у пацієнтів з підпороговою депресією на зниження балів депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря (SMD -0,77, 95% ДІ -1,08 , -0,45) і на 34 до 36 тижні спостереження (SMD -0,38, 95% ДІ -0,75, -0,01). Контрольована групова аеробна фізична активність позитивно впливає на зниження балів депресії в кінцевій точці за самооцінкою (SMD -0,94, 95% ДІ -1,29, -0,59) на 4 тижні спостереження (SMD -1,58, 95% ДІ -2,09 , -1,08) і на 8 тижнів (SMD -1,06, 95% ДІ -1,53, -0,59). Контрольована групова неаеробна фізична активність позитивно впливає на зниження балів депресії в кінцевій точці за самооцінкою (SMD -0,54, 95% ДІ -0,84, -0,24), і на 34 тижні спостереження (SMD -0,24, 95% -0,67 CI, 0,18). Див. Таблицю 34 і Таблицю 35.

7.3.8 Резюме клінічних доказів з фізичної активності - усі порівняння

Докази представлені з відносно великих наборів даних з 25 досліджень і понад 2000 учасників, тому складно їх інтерпретувати. Це пов'язано з низкою факторів, включаючи зміни в популяціях, в які увійшли змішані групи пацієнтів з легкою депресією, дистимією і симптомами підпорогової депресії. Учасники, які були включені в дослідження в даному огляді, які відповідали критеріям сильного депресивного розладу, були взяті переважно з груп легкої або помірної депресії (середні початкові бали BDI між 18 і 25). Крім того, природа втручань фізичної активності була також різноманітною, як, втім, і компаратори. Деякі компаратори були також потенційно проблемними з одним дослідженням, в якому комбінація антидепресантів служила в якості компаратора в популяції з діагнозом дистимії і симптомів підпорогової депресії (PILU2007).

Незважаючи на ці проблеми, дані свідчать про те, що фізична активність є більш ефективною у зниженні симптомів депресії, ніж відсутність фізичної активності в контролі (лікар з найвищим рейтингом балів: SMD -1,26, 95% ДІ -2,12, -0,41; самооцінка оцінки: -0,83; 95% ДІ -1,31, -0,34), хоча ефект був скорочений на наступних (лікар з найвищим рейтингом балів на 24 тижнів: SMD 0,15, 95% ДІ -0,67, 0,97, і на 34-36 тижнях: SMD -0,38; 95% ДІ -0,75, -0,01, а для самооцінки, оцінки в 4 тижні: SMD -1,58, 95% ДІ -2,09, -1,08; на 8 тижнів: SMD -1,06, 95% ДІ -1,53, -0,59 і в 34 тижнів: SMD -0,24, 95% ДІ -0,67, 0,18). Дані порівняння фізичної активності з антидепресантами не показують суттєвої різниці, проте, ДІ були широкі (для оцінок лікарями: SMD -0,75, 95% ДІ -

1,79, 0,28 і для самооцінки: SMD -0,19, 95% ДІ -0,58, 0,20), тому немає достатніх доказів, щоб виявити будь-який диференційний ефект. Як і очікувалося, люди, які приймають антидепресанти, швидше за все, припинять лікування на ранньому етапі (ВР 1,59, 95% ДІ 0,87, 2,9). Ефективність фізичної активності в порівнянні з таблетками плацебо отримана тільки з двох дослідженнях. ДІ цього набору даних були широкими і немає достатніх доказів, на яких можна зробити будь однозначний висновок. Дані фізичної активності в порівнянні з психосоціальними та психологічними втручаннями при депресії не показують будь-якої важливої різниці, але знову ж таки результати було важко інтерпретувати через широкі ДІ (з самооцінки: SMD -0,23, 95% ДІ -0,68, 0,21).

Ці дослідження показують користь фізичної активності в лікуванні пацієнтів з симптомами підпорогової депресії, легкої та помірної депресії, а саме, користь групової фізичної активності. Фізична активність також має користь і в інших аспектах здоров'я, крім просто поліпшення симптомів депресії. На додаток до ефективності групової фізичної активності, ГРН розглянула потенційно обмежену ефективність індивідуальної фізичної активності (з високим рівнем контактів: до трьох занять на тиждень впродовж 10-12-тижневого періоду). При відсутності чітких і прямих показань користі конкретного виду фізичної активності (наприклад, анаеробна проти аеробної), ГРН висловила думку, що переваги пацієнта повинні бути суттєвим фактором у визначенні природи фізичної активності.

Подальші дослідження порівнювали ефективність одного виду фізичної активності з іншим або комбінації видів активності. Результати не дають чіткої картини на користь якого-небудь лікування (див. Додаток 19б).

7.3.9 Економічні докази в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі в охороні здоров'я не виявив даних з економічної ефективності структурованих програм фізичної активності у людей з симптомами підпорогової депресії або легкої до помірної депресії. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

Клінічні докази в огляді літератури описували втручання, виконувані індивідуально або в структурованих групах під наглядом компетентного лікаря або методиста з фізичної активності. Програма, як правило, включає два-три сеанси на тиждень тривалістю від 45 хвилин до 1 години впродовж від 10 до 14 тижнів.

Цілком імовірно, що сеанси будуть проходити під контролем методиста з фізичної активності (професіонал або парамедик NHS з досвідом роботи в цій області) зі ступенем бакалавра або магістра. Вартість сеансу методиста з фізичної активності в даний час відсутня. Таким чином, передбачається, що такі працівники будуть працювати за тарифною шкалою 4 або 5, що буде приблизно дорівнювати заробітній платі медсестри психіатричного відділення. Вартість за годину контакту з пацієнтом медсестри становить £ 51 за цінами 2007/08 року (Curtis, 2009). Ця вартість включає заробітну плату, витрати, накладні витрати і капітальні витрати плюс доплати за кваліфікацію.

На підставі розрахункового часу співробітників, які проводять і контролюють програми фізичної активності, як описано вище, за вартістю сеансу медсестри психічного здоров'я, середня вартість програми фізичної активності на індивідуальному рівні буде від £ 765 до £ 2142 на людину за цінами 2007/08 року. Якщо програма фізичної активності виконувалась на основі структурованої групи, передбачається, що ресурси, необхідні для виконання програми будуть однаковими. Якщо групи будуть по п'ять-шість осіб, середні витрати на програму будуть складати від £ 128 до £ 428 на людину за цінами 2007/08 років.

На основі цих витрат охорони здоров'я важко оцінити, наскільки програми фізичної активності будуть економічно ефективним втручанням при підпороговій або від легкої до помірної депресії. Клінічні докази свідчать про те, що як індивідуальні, так і структуровані групові втручання фізичної активності ефективні в зниженні симптомів депресії в порівнянні з відсутністю контролю фізичної активності. Проте, важко оцінити, наскільки це клінічне поліпшення може вплинути на загальне поліпшення HRQoL пацієнта, яке може бути використане в аналізі ефективності витрат.

Відносна економічна ефективність програм індивідуальної або групової фізичної активності також залежить від впливу використання ресурсів, пов'язаного не тільки з вартістю послуг на проведення втручання. Тому важко встановити, чи програми індивідуальної фізичної активності є більш або менш клінічно ефективними, ніж програми групових втручань. Проте, враховуючи низькі витрати на структуровані групові програми фізичної активності, цілком можливо, що вони є більш економічно ефективними, ніж індивідуальні програми у пацієнтів з підпороговою або легкою та помірною депресією.

7.4 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ – ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Низка втручань низької інтенсивності (ККПТ, керованої самодопомоги і групових програм фізичної активності) були визначені як ефективні втручання з приводу підпорогових депресивних симптомів, легкої та помірної депресії. Є мало досліджень, які дозволяють безпосередньо порівняти клінічну або економічну ефективність кожного з втручань. В результаті ГРН висловила думку, що рішення про те, які втручання необхідно пропонувати, значно орієнтовані на вподобання людей з депресією, і це відображено в рекомендаціях. Ці дані також не підтверджують думку, що будь-який конкретний метод (наприклад, аеробна проти анаеробної фізичної активності, Інтернет в порівнянні з ККПТ) будь-якого втручання низької інтенсивності мав певні переваги над іншими, крім того, що керована самодопомога і ККПТ повинні засновуватися на когнітивно-поведінкових принципах і що фізична активність повинна здійснюватися в груповому форматі. Всі втручання потребують деякої форми підтримки або нагляду, щоб бути повністю ефективним. ГРН була також стурбована тим, що ефективне проведення втручання може бути скомпрометоване відмінностями стилю та змісту проведення втручання, і спираючись на існуючі дані випробувань, були дані конкретні рекомендації щодо змісту втручань.

На основі економічних даних різні пакети ККПТ були визнані економічно ефективними в порівнянні зі стандартною допомогою або лікуванням підпорогових депресивних симптомів або легкої та помірної депресії (McCrone *et al.,* 2003; Kaltenthaler *et al.,* 2008). Ніяких доказів з економічної ефективності будь-яких втручань з керованої самодопомоги або фізичної активності з приводу підпорогових депресивних симптомів томів або від легкої до помірної депресії не було виявлено в систематичному огляді економічної літературі в охороні здоров'я. Простий аналіз витрат у поєднанні з обмеженими клінічними доказами свідчать про те, що втручання з керованої самодопомоги можуть бути економічно ефективними в порівнянні з контрольним лікуванням або лікуванням як зазвичай, і що кращим способом проведення втручань з фізичної активності є групе.

7.5 РЕКОМЕНДАЦІЇ

Психосоціальні втручання низької інтенсивності

7.5.1.1 У людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або від легкої до помірної депресії необхідно розглянути можливість проведення одного або кількох з наступних втручань на основі переваг людини:

• індивідуальна керована самодопомога, заснована на принципах когнітивно-поведінкової терапії (КПТ)

• комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія (ККПТ) [52]

• структурована групова програми фізичної активності.

Проведення психосоціальних втручань низької інтенсивності

7.5.1.2 Індивідуальні керовані програми самодопомоги, засновані на принципах когнітивно-поведінкової терапії (у тому числі і активації поведінки та методи вирішення проблем) у людей з постійними підпороговими депресивними симптомам або від легкої до помірної депресії, повинні:

• включати надання письмових матеріалів (або альтернативні засоби для забезпечення доступу)

• проводитися кваліфікованим лікарем, який зазвичай сприяє проведенню програм самодопомоги і контролює прогрес та результати

• складатися з шести-восьми сеансів (віч-на-віч і по телефону) зазвичай впродовж від 9 до 12 тижнів, у тому числі спостереження.

---

[52] Ця рекомендація (і рекомендацію 1.4.2.1 в клінічній настанові 91 [NICE, 2009c]) оновлює рекомендації з депресії тільки в розділі 'Комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія депресії та тривоги (огляд) (оцінка технологій NICE 97 [NICE, 2006a]).

7.5.1.3 ККПТ у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресію слід:

• надавати через окремий комп'ютер або веб-програми

• включати пояснення моделі КПТ, ставити завдання в період між сеансами і здійснювати моніторинг думок, поведінки та результатів

• спиратися на кваліфікованого лікаря, який зазвичай полегшує виконання програм та оцінює прогрес і результати

• зазвичай проводити впродовж від 9 до 12 тижнів, у тому числі спостереження.

7.5.1.4 Програми фізичної активності для людей з постійними підпороговими депресивними симптомами або від легкої до помірної депресії повинні:

• проводитися в групах за підтримки компетентного лікаря

• складатися зазвичай з трьох сеансів на тиждень середньої тривалості (від 45 хвилин до 1 години) впродовж від 10 до 14 тижнів (в середньому 12 тижнів).

Гігієна сну

7.5.1.5 Слід запропонувати людям з депресією рекомендації з гігієни сну, якщо це необхідно, у тому числі:

• встановити час сну і неспання

• уникати надлишкового харчування, паління або вживання алкоголю перед сном

• створити належні умови для сну

• виконувати регулярно фізичні вправи[53].

---

[53] Докази для цієї рекомендації не оновлювалися з часу попередньої настанови. Будь-які зміни у формулюваннях були внесені тільки для уточнення.

8. ПСИХОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ВИСОКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

У даному розділі розглядаються втручання високої інтенсивності, які були визначені в пошуках для оновлення настанови і групуються у відповідності з визначеннями, розробленими для попередньої настанови (NICE, 2004a). Хоча в деякій мірі когнітивно-поведінкова терапія, поведінкова активація, терапія вирішення проблеми та терапія подружжя[54] мають спільну теоретичну базу, вони розглядаються окремо.

[54]П’ять з шести досліджень, включених в терапії пар було засновано на поведінкової моделі.

8.1 КОГНІТИВНО-ПОВЕДІНКОВА ТЕРАПІЯ

8.1.1 Вступ

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) з приводу депресії була розроблена Аароном Т. Беком в 1950-х і була введена в практику в кінці 1970-х (Beck *et al.,* 1979). Її початковий акцент був зроблений на стиль усвідомленого мислення і міркування людей з депресією, які стали результатом роботи Бека і були покладені в основу когнітивних схем і переконань. Когнітивна модель описує, як при депресії люди зосереджуються на негативних думках про себе, світ і майбутнє. Терапія застосовує просвітницький підхід, при якому на основі співробітництва людина з депресією вчиться розпізнавати свої негативні моделі мислення і по-новому оцінювати свої думки. Цей підхід також вимагає, щоб люди практикувалися в переоцінці своїх думок і нових моделей поведінки (так звані домашні завдання). Такий підхід не робить акценту на неусвідомлених конфліктах або пропозиції інтерпретації як в психодинамічній психотерапії. Як і будь-яка психологічна допомога, когнітивно-поведінкова терапія не є статичною, вона розвивається і змінюється. З’явилися важливі розробки з методики терапії (Beck, 1997) для усунення переконань, що лежать в їх основі, більш безпосередньо і які застосовувалися до певних проявів, зокрема таких як стійкі залишкові депресивні симптоми, які роблять людей більш уразливими до рецидивів (Paykel *et al.,* 1999; Scott *et al.,* 2000; Moore & Garland, 2003; Watkins *et al.,* 2007).

Настанова посилається на ”когнітивно-поведінкову терапію“, щоб показати еволюцію КПТ з приводу депресії протягом кількох десятиліть.

Визначення

Для цілей цього огляду когнітивно-поведінкова терапія визначається як дискретне, обмежене в часі, структуроване психологічне втручання, яке походить від когнітивно-поведінкової моделі афективних розладів, коли пацієнт:

- працює в тісній співробітництві з лікарем, щоб визначити типи та наслідки думок, переконань і інтерпретувати симптоми, стан почуттів та / або проблемних областей
- розвиває навички у виявленні, моніторингу та протидії проблематичним думкам, переконанням і інтерпретаціям, пов'язаних з цільовими симптомами/ проблемами
- оволодіває різними навичками подолання відповідних цільових думок, переконань і/або проблемних областей.

У більшості досліджень індивідуальної КПТ посібник використовував Beck’s Cognitive Therapy of Depression (1979), який пропонує від 16 до 20 сеансів для лікування і профілактики рецидивів.

Групова когнітивно-поведінкова терапія

Були також включені випробування з групової КПТ, які переважно використовують підхід ”Подолання депресії“ (Kuehner, 2005; Lewinsohn *et al.*, 1989). Цей підхід має сильний компонент психологічної освіти, спрямований на навчання людей методам і стратегіям подолання проблем, пов'язаних з депресією. Ці стратегії включають поліпшення соціальних навичок, подолання негативних думок, збільшення приємної діяльності, навчання та відпочинку. Вони включають 12 занять тривалістю по 2 години впродовж 8 тижнів з груповими сеансами два рази на тиждень впродовж перших 4 тижнів. Ці групи добре структуровані (Lewinsohn *et al.,* 1984; Lewinsohn *et al.,*

1986) і зазвичай складаються з шести-десяти дорослих з двома лідерами групи. Також проводяться сеанси одно- і шестимісячного спостереження і додаткові сеанси для запобігання рецидиву.

Когнітивна терапія на основі уважності

Когнітивна терапія на основі уважності (MBCT) була розроблена з особливим акцентом на запобігання рецидивів /рецидивів депресії (Segal *et al.,* 2002). MBCT – це 8-тижнева групова програма з кожним сеансом тривалістю 2 години, і чотири сеанси спостереження впродовж року після закінчення терапії. MBCT з групами по 8-15 пацієнтів має потенціал допомогти багатьом людям.

MBCT – це програма групового навчання навичкам, яка дозволяє пацієнтам отримати навички у запобіганні рецидиву депресії (Segal *et al.,* 2002). Ця програма заснована на усвідомленій когнітивній терапії з доведеною ефективністю в поліпшенні стресу у людей з хронічними захворюваннями (Baer, 2003; Kabat-Zinn, 1990) (Beck *et al.*, 1979), когнітивно-поведінковій терапії гострої депресії, яка продемонструвала ефективність у запобіганні рецидиву депресії. (Hollon *et al.*, 2005). MBCT призначена для того, щоб люди ставали більш обізнаними про фізичні відчуття, думки і почуття, пов'язані з рецидивом депресії і ставилися конструктивно до цього досвіду. Вона грунтується на теоретичній і емпіричній роботі, демонструючи, що рецидив депресії асоціюється з відновленням автоматичних режимів мислення, почуттів і поведінки, які є контр-продуктивними у сприянні та підтриманні рецидивів депресії (наприклад, самостійне критичне мислення та уникнення) (Lau *et al.*, 2004). Учасники навчаються розпізнавати ці ”автопілоти“, виходити з них і відповідати на здорові способи, переходячи в режим, в якому вони відходять від негативних думок і відчуттів (наприклад, дізнавшись, що ”думки не факти“). На останніх етапах курсу лікування у пацієнтів розвивається ”план дій“, який визначає стратегію відповіді, коли вони дізнаються про ранні ознаки рецидиву (Williams, JM *et al.*, 2008).

8.1.2 Розглянуті дослідження [55]

Всього булознайдено 68 досліджень, з яких було включено 46 РКВ; 24 дослідження були знайдені в оновлених пошуках і 22 згадані також в попередній настанові. Крім того, 22 дослідження були виключені в цьому оновленому пошуку. Основними причинами виключення були: дослідження з популяціями, у яких не був встановлений діагноз депресії, автори замінили відсів або більше 50% учасників вибули з дослідження.

Резюме характеристик включених досліджень представлені в Таблиці 36, Таблиці 37 і Таблиці 38 з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі виключення досліджень.

8.1.3 Клінічні докази з когнітивно-поведінкової терапії

Докази з важливих результатів і загальної якості доказів представлені в Таблицях 39, 40 і 41. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест-плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

---

[55] Тут і в інших місцях настанови кожне розглянуте дослідження для огляду надалі іменується “ID дослідження“, яке складається з першого автора і дати публікації (якщо дослідження в друку або представлене для публікації, коли використовується тільки перший автор). ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настанову, а дослідження великими літерами відносяться до досліджень знайдених і включених в дану оновлену настанову. Література з досліджень з попередньої настанови наведена в Додатку 18, а посилання на дослідження для оновлення наведені в Додатку 17b.

Таблиця 36. Резюме характеристик досліджень когнітивно-поведінкової терапії

	КПТ проти антидепресантів	**КПТ проти компаратора**	**КПТ проти раціональної емоційної поведінкової терапії**	**КПТ проти поведінкової активації**	**КПТ проти міжособистісної терапії**	**КПТ проти короткотривалої Психодинамічної психотерапії**	**КПТ (первинна допомога) проти Допомоги лікаря загальної практики**
Кількість випробувань (всього учасників	18 РКВ (1982)	6 РКВ (549)	1 РКВ (180)	3 РКВ (216)	4 РКВ (502)	2 РКВ (383)	3 РКВ (202)
IDs досліджень	(1)BAGBY2008 (2) Blackburnl981 (3) Blackburnl997 (4) DAVID2008 (5) DERUBEIS2005 (6) DIMIDJIAN2006 (7 Elkinl989 (8) Hautzinger (in-pats) (9) Hautzingerl996 (10) Jarret 1999 (11) Keller2000 (12) LAIDLAW2008 (13) MARSHALL 2008 (14) Miranda2003 (15) Murphy 1984 (16) Murphy 1995 (17) Scott 1997 (18) Thompson2001	(1) Beach1992 (2) DERUBEIS2005 (3) DIMIDJIAN2006 (4) Elkinl989 (5) Jarret 1999 (6) Selmi 1990	(1) DAVID 2008	(1) DIMIDJIAN 2006 (2) Gallagher 1982 (3) Jacobson 1996	(1) Elkinl989 (2) Freeman2002 (3) LUTY2007 (4) MARSHALL 2008	(1) Gallgher-Th1994 (2) Shapiro 1994	(1) Freeman2002 (2) Scott 1992 (3) Scott 1997

Кількість-% жінок	(1) 175/63 (2) Не відомо (3) 31/58 (4) 113/66 (5) 141/59 (6) 159/66 (7) 168/170 (8)113/63 (9) 113/63 (10) 51/71 (11) 445/65 (12) 29/73 (13) 70/69 (14) 267/100 (15) 52/74 (16) 37/70 (17) 32/67 (18) 67/67	(1) 45/100 (2) 141/59 (3) 159/66 (4) 168/70 (5) 48/67 (6) 23/64	(1) 113/66	(1) 159/66 (2) 23/77 (3) 110/72	(1) 168/70 (2) 96/61 (3)-(4) 70/69	(1) 60/92 (2) 61/52	(1) 96/61 (2) 91/75 (3) 32/67
Середній вік	(1) 42 (2) 43 (3) 40 (4) 37 (5)-(6) 40 (7) 35 (8)-(9) 40 (10) 39 (11) 43 (12) 76 (12) Немає інформації (13) 33 (14) 29 (15) 41 (16) 39 (17) 67 (18) 67	(1) 39 (2)-(3) 40 (4) 35 (5) 40 (6) 28	(1) 37	(1) 40 (2) 68 (3) 30	(1) 35 (2) 37 (3) 35 (4) Немає інформації	(1) 62 (2) 41	(1) 37 (2) 32 (3) 41

Діагноз	(1) 100% сильний депресивний епізод (2) 100% MDD (3) 100% епізод депресії (4) -(7) 100% MDD (8)-(9) 80% MDD, 20% дистимія (10)-(18) 100% MDD	(1) 91% депресивний епізод, 9% дистимія (2)-(5) 100% MDD (6) 100% сильна або переміжна депресія або підпорогові депресивні симптоми	(1) 100% MDD	(1)-(3) 100% MDD	(1) 100% MDD (2) 46% порушення настрою, 20% тривога і 34% супутні діагнози (3)-(4) 100% MDD	(1) 100% RDC Депресія (2) Сильний депресивний епізод	(1) 46 % порушення настрою, 20% порушення настрою і 34 супутні діагнози (2)-(3) 100% MDD
Компаратор	(1) CI33Cs (2) Амітриптілин/ кломіпрамін (3) Антидепресанти на вибір лікаря (4) Флуоксентин (40-60 мг /день) (5) Пароксентин 38 мг/день (6) Пароксентин (7) Іміпрамін (200-300 мг/день) (8)-(9) Амітриптілин (150 мг/день) (10) Фенелзин (085 мг/кг) (11) Нефадозон (300-600 mg/day) (12) Дезипрамін (90 мг/день) (13) Антидепресанти (немає деталей) (14) Пароксентин (10-50 мг) (15) Нортифілен (25 мг) (16) Дезипрамін (150-300mg) (17) TAU (18) Дезипрамін	(1) Список очікування (2)-(3) Плацебо (4) Плацебо + клінічне ведення (5) Плацебо (6) Список очікування	(1)Антидепресанти	(1)-(3) Поведінкова активація	(1)-(4) IPT	(1)-(2) короткотермінова психодинамічна психотерапія	(1)-(2) Лікування у лікаря загальної практики (3) Лікування у лікаря загальної практики, звичайне лікування

	(90 мг/день)						
Тривалість лікування	(1) 16-20 тижнів (2) Максим. 20 тижнів (3) 16 тижнів (4) 14 тижнів (5)-(7) 16 тижнів (8)-(9) 8 тижнів (10) 10 тижнів (11) 12 тижнів (12)) 18 тижнів (13) 16 тижнів (14) 8 тижнів (15) 12 тижнів (16) 16 тижнів (17) 6 тижнів (18) 8-12 тижнів	(1) 15 тижнів (2)- (4) 16 тижнів (5) 10 тижнів (6) 6 тижнів	(1) 14 тижнів	(1) 16 тижнів (2) 12 тижнів (3) 20 сеансів	(1) –(2) 16 тижнів (3) до 16 тижнів (4) 16 тижнів	(1) 16 тижнів (2) 8 або 16 тижнів	(1) 20 тижнів (2) 16 тижнів (3) 6 тижнів
Спостереження	(1)-(2) Не повідомляється (3) 24 місяці (4) 6 місяців (5- (6) Не повідомляється (7) 18 місяців (8)-(9) 12 місяців) (10)- (11) (12) 6 місяців (13)-(16) Не повідомляється (17) 12 місяців (18) немає спостереження	(1) 12 місяців (2)-(3) Не повідомляється (4) 18 місяців (5) Не повідомляється (6) 2 місяці	(1) 6 місяців	(1) Не повідомляється (2) 12 місяців (3) 6 місяців	(1) 18 місяців (2)-(4) Не повідомляється	(1) 12 місяців (2) Не повідомляється	(1) 5 місяців (2) Не повідомляється (3) 12 місяців

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014р. Нефадозон в Україні не зареєстрований
Станом на 01.12.2014р. Фенелзин в Україні не зареєстрований
Станом на 01.12.2014р. Дезипрамін в Україні не зареєстрований
Станом на 01.12.2014р. Нортифілен в Україні не зареєстрований.

Таблиця 37: Резюме характеристик досліджень когнітивно-поведінкової терапії

	КПТ + антидепресанти проти антидепресантів	КПТ + антидепресанти проти КПТ	КПТ у людей похилого віку		
			КПТ проти антидепресантів	КПТ + антидепресанти проти антидепресантів	Групова КПТ проти контролю списку очікування
Кількість випробувань (всього учасників	9 РКВ (850)	6 РКВ (731)	2 РКВ (104)	1 РКВ (69)	9 РКВ (45)
IDs досліджень	(1) Blackburn1981 (2) FAVA 1998 (3) Hautzinger (in-pats) (4) Hautzinger 1996 (5) Keller 2000 (6) Miller 1989 (7) Murphy 1984 (8) Scott 1997 (9) Thompson 2001	(1) Blackburn1981 (2) Hautzinger (in-pats) (3) Hautzinger 1996 (4)) Keller 2000 (51) Murphy 1984 (6) Thompson 2001	(1) LAIDLAW2008 (2) Thompson 2001	(1) Thompson 2001	(1) WILKINSON2009
Кількість-% жінок	(1) Не відомо (2) 24/60 (3)-(4) 113/63 (5) 445/65 (6) 34/74 (7) 52/74 (8) 32/67 (9) 47/67	(1) Не відомо (2)- (3) 113/63 (4)) 445/65 (5) 52/74 (6) 47/69	(1) 29/73 (2) 67/67	(1) 67/67	(1) 28/62
Середній вік	(1) 43 (2) 47 (3)-(4) 40 (5) 44 (6)37 (7) 33 (8) 41 (9) 62	(1) 43 (2)-(3) 40 (4) 43 (5) 33 (6) 67	(1) 76 (2) 67	(1) 67	(1) 74
Діагноз	(1) 100% MDD (2) Ремісія після попереднього лікування (3)-(4) 80% MDD, 20% дистимія (5)-(9) 100% MDD	(1) 100% MDD (2—(3) 80% MDD, 20% дистимія) (4)-(6) 100% MDD	(1) –(2)100% MDD	1) 100% MDD	(1) Ремісія після депресивного епізоду
Компаратор	(1) Амітриптилін/	(1) 100% MDD	(1) TAU- допомого лікаря	(1) Дезипрамін (90	(1) TAU

	хлорипрамін (2) Низка антидепресантів (3)-(4) Амітриптилін (150 мг/день (5) Нефазодон (300-600 мг/день) (6) ТСА (7) Нортриптилін (25 мг) (8) TAU (9) Дезипрамін (90 мг/ день)	(2—(3) Амітриптилін (150 мг/день) (4) Нефадозон (300-600 мг/день) (5) Нортриптилін (25 мг) (6) Дезипрамін	загальноъ практики (2) Дезипрамін (90 мг/день)	мг/день)	
Тривалість лікування	(1) Максимум 20 тижнів (2) 20 тижнів (3) 8 тижнів (4) 4 тижні (5) 12 тижнів (6) 20 тижнів (7) 12 тижнів (8) 8 тижнів (9) 8-12 тижнів	(1) Максимум 20 тижнів (2)-(3) 8 тижнів (4)-(5) 12 тижнів (6) 8-12 тижнів	(1) 18 тижнів (2) 8-12 тижнів	(1) 8-12 тижнів	(1) 8 тижнів
Спостереження	(1) Не повідомляється (2) 24 місяці (3)-(4) 12 місяців (5)-(7) Не повідомляється (8) 12 місяців (9) Не повідомляється	(1) Не повідомляється (2)-(3) 12 місяців (4)-(6) Не повідомляється	(1) 6 місяців (2) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) 12 місяців

Коментар робочої групи:
Станом на 01.12.2014р. Нортриптилін в Україні не зареєстрований.

Таблиця 38 Резюме характеристик досліджень когнітивно-поведінкової терапії

	Групова КРТ проти інших групових методів терапії	**Групова КРТ проти списку очікування**	**Дослідження з профілактики рецидивів**				
			Групова КРТ проти TAU	**КРТ проти антидепресантів**	**КПТ + антидепресанти проти антидепресантів**	**MBCT проти антидепресантів**	**MBCT проти компаратора**
Кількість випробувань (всього учасників	3 РКВ (144)	5 РКВ (451)	1 РКВ (104)	1 РКВ (187)	1 РКВ (180)	1 РКВ (123)	1 РКВ (288)
IDs досліджень	(1) Beutler1991 (2) Bright 1999 (3) Covi1987	(1)ALLARTVANDAM2003 (2) Brown1984 (3) DALGARD2006 (4) HARINGSMA2006A (5) WONG2008	(1) BOCKTING 2005	(1)HOLLON2005	(1) PERLIS2002	(1)KUYKEN2008	(1) CRANE2008 (2) MA2004
Кількість-% жінок	(1) 40/63 (2) 70/71 (3) 42/60	(1) 65/57 (2)44/55 (3) 118/176 (4) 76/55 (5)75/78	(1) 137/73	(1) Не повідомляється	(1) 72/55	(1)94/76	1) Не повідомляється (2) 457/76 (3) 110/76
Середній вік	(1) 47 (2) 46 (3) 44	(1) 48 (2) 37 (3) 47 (4) 64 (5) 37	(1) 44	1) Не повідомляється	(1) 40	(1) 49	(1) 45 (2) 44 (3) 43
Діагноз	(1) 100% MDD (2) 100% MDD Або дистимії (3) 100% MDD	(1) 5% дистимія, 95% без діагнозу, але BDI ≥10 (2) 44% MDD (RDC), 44% переміжних депресивних порушень(RDC), 11% незначних депресивних порушень (RDC) (3) 100% однополярної депресії (4) 60% MDD,40% MDD + тривога (5) 100% депресія	(1) Ремісія депресії >10 тижнів	(1) Відповідь на попереднє лікування	(1) Ремісія MDD	(1) Ремісія MDD	(1) Ремісія депресії (2)-(3) Ремісія депресії
Компаратор	(1) Сфокусована експресивна психотерапія (2) Фізична	1) TAU (2) Список очікування (3) TAU (4)- (5) Список очікування	1) TAU	(1) Пароксетин (в середньому 38 мг/день)	(1) Флуоксетин (40 мг/день) + клінічне ведення		(1) Список очікування (2)-(3) TAU

	підтримуюча групова терапія (3) Групова психотерапія						
Тривалість лікування	(1) 20 тижнів (2) 10тижнів (3) 14 тижнів	(1) 12 тижнів (2)-(3) 8 тижнів (4)-(5) 10 тижнів	(1) 8 тижнів	(1) 12 тижнів	(1) 28 тижнів	(1) 8 тижнів	(1)-(3) 8 тижнів
Спостереження	(1) 3 місяці (2)-(3) не повідомляється	1) 12 місяців (4)-(5) Не повідомляється	(1) 24 місяці	(1) 24 місяці	(1) Не повідомляється	(1) 15 місяці	(1) 2-3 місяці (2)-(3) 12 місяців

Таблиця 39: Резюме профілів доказів з когнітивно-поведінкової терапії

	КПТ проти антидепресантів	**КПТ проти компаратора**		**КПТ проти раціональної поведінкової терапії**	**КПТ проти поведінкової активації**	**КПТ проти IPT**	**КПТ проти короткотривалої психодинамічної психотерапії**	**КПТ (первинна допомога) проти допомоги лікаря загальної практики**
		КПТ проти контрольного списку очікування	**КПТ проти плацебо + клінічна допомога**					
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,75 (0,63 до 0.91)	Не повідомляється	ВР 0,44 (0,12 до 1,61)	ВР 1,22 (0,40 до 3,77)	ВР 0.56 (0,24 до 1,33)	ВР 1,29 (0,91 до 1,85)	ВР 0,46 (0,17 до 1,23)	ВР 1,54 (0,97 до 2,46)
Якість	Висока	–	Помірна	Низька	Помірна	Помірна	Висока	Висока
Кількість досліджень; учасників	К=13 n=1480	-	К=2 n=193	К=1 n=113	К=2 n=108	К=3 n=405	К=1 n=66	К=3 n=208
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 15.05	–	CBT 03.02	CBT 84.19	CBT 37.17	CBT 81.18	CBT 07.03	CBT 13.04
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,06 (–0,24 до 0,12)	SMD–0,89 (– 1,45 до – 0,33)	SMD–0,15 (–0,51 до 0,21)	SMD 0 (–0,37 до 0,37)	На 8тижні: SMD–0,34 (–0,26 до 0,95)	SMD 0,21 (–0,01 до 0,41)	SMD 0,35 (– 1,30 до 0,61)	SMD–0,01 (–0,83 до 0,85)
Якість	Висока	Висока	Низька	Низька	Низька	Висока	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	К=8 n=480	К=2 n=54	К=1 n=121	К=1 n=113	К=1 n=43	К=3 n=383	К=1 n=57	К=2 n=120
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 17.05	CBT 01.04	CBT 04.02	CBT 86.19	CBT 74.02	CBT 82.18	CBT 08.03	CBT 14.04
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD 0,05 (–0,06 до 0,15)	HRSD >6: (–0,45 до – 0,33)	SMD–0,32 (–0,68 до 0,04)	SMD –0,03 (–0,40 до 0,34)	На 8тижні: SMD –0,03 (–0,62 до 0,57)	SMD 0,13 (–0,06 до 0,32)	Не повідомляється	SMD –0,33 (–0,74 до 0,08)
Якість	Висока	Низька	Низька	Низька	Низька	Низька	–	Висока
Кількість досліджень; учасників	К=13 n=1403	К=1 n=24	К=1 n=121	К=1 n=113	К=1 n=43	К=4 n=430	–	К=2 n=92
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 17.05	CBT 02.01	CBT 04.02	CBT 86.19	CBT 74.17	CBT 82.18	–	CBT 14.04

Таблиця 40: Резюме профілів доказів з когнітивно-поведінкової терапії

	КПТ + антидепресанти проти антидепресантів	**КПТ + антидепресанти проти КПТ**	**КПТ у людей похилого віку**		
			КПТ проти антидепресантів	**КПТ + антидепресанти проти антидепресантів**	**Групова КПТ + антидепресанти проти антидепресантів**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,81 (0,65 до 1,01)	ВР 1,00 (0,77 до 1,30)	ВР 0,57 (0,27 до 1,21)	ВР 0,92 (0,48 до 1,75)	ВР 0,84 (0,26 до 2,72)
Якість	Помірна	Помірна	Помірна	Низька	низька
Кількість досліджень; учасників	К=8 n= 831	К=5 n=710	К=2 n=108	К=1 n=69	К=1 n=45
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 31.07	CBT 45.09	CBT 56.12	CBT60.12	CBT62.12
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,38 (–0,62 до –0,14)	SMD –0,17 (–0,44 до 0,10)	SMD –0,31 (–0,69 до 0,07)	SMD –0,36 (–0,84 до –0,12)	На 6 місяці: BDI ≥12: ВР 1,69 (0,68 до 4,21)
Якість	Висока	Помірна	Помірна	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=6 n= 277	К=4 n= 219	К=2 n= 108	К=1 n= 69	К=1 n= 37
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 33.07	CBT 47.09	CBT 57.12	CBT 61.12	CBT62.12
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –0,46 (–0,612 до –0,31)	SMD –0,05 (–0,31 до 0,22)	SMD –0,41 (–0,79 до –0,03)	SMD –0,45 (–0,93 до –0,03)	На 6 місяці: MADRS ≥10: ВР 0,26 (0,03 до 2,14)
Якість	Висока	Помірна	Висока	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=7 n= 724	К=4 n= 22	К=2 n= 108	К=1 n= 69	К=1 n= 37
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 34.07	CBT 47.09	CBT 57.12	CBT 61.12	CBT62.12

Таблиця 41: Резюме профілів доказів з когнітивно-поведінкової терапії

	Групова КПТ проти інших методів групової терапії	**Групова КПТ проти списку очікування**	**Групова КПТ проти TAU**	**Дослідження з профілактики рецидиву**			
				КПТ проти антидепресантів	**КПТ + антидепресантів проти антидепресантів**	**MBCT проти антидепресантів**	**MBCT проти компаратора**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,94 (0,57 до 1,53)	ВР 1,34 (0,44 до 4,11)	ВР 2,47 (1,01 до 6,05)	ВР 1,20 (0,30 до 4,85)	ВР 0,96 (0,61 до 1.52)	ВР 0,034 (0.61до 1.52)	Не повідомляється
Якість	Помірна	Низька		Низька	Низька	Низька	-
Кількість досліджень; учасників	К=3 n= 158	К=4 n= 369	К=4 n= 369	К=4 n= 369	К=4 n= 369	К=4 n= 369	–
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 96.22	CBT 89.21	CBT 70.16	CBT 65.14	CBT 68.15	CBT 103.24	–
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –0,17 (–0,61 до –0,26)	SMD –0,60 (–0,84 до –0,35)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	
Якість	Помірна	Висока	–	–	–	–	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=2 n= 83	К=4 n= 277					
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 97,22	CBT 90,21	–	–	–	–	CBT 102,23
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD –0,12 (–0,55 до 0,31)	Не повідомляється	Пацієнти з ≥ 5 попередніх епізодів: SMD–0,08 (054 до 0,039)	Не повідомляється	SMD–0,18 (–0,52 до 0,16)	Рецидив ВР 0,80 (0,57 до 1,11)	Рецидив: пацієнти з ≥3 епізодами: ВР 0,46 (027 до 0,79)
Якість	Помірна	–	Низька	–	Низька	Низька	Помірна
Кількість досліджень; учасників	К=2 n= 83	–	К=1 n= 71	–	К=1 n= 132	К=1 n= 123	К=1 n= 55
Номер діаграми ”форест-плот“	CBT 97.22	–	CBT 72,16	–	CBT 69,15	CBT66,14	CBT64,13

8.1.4 Резюме клінічних доказів з когнітивно-поведінкової терапії

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з антидепресантами

Шістнадцять досліджень (n=1793) повідомляли про ефективність когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з антидепресантами. Шість з цих досліджень були знайдені в пошуку для оновлення настанови і десять були включені в попередню настанову. Результати балів депресії після лікування (BDI: SMD –0,06, 95% ДІ –0,24 до 0,12; HRSD: SMD 0,05; ДІ від –0,06 до 0,15) і на 1 місяці спостереження (BDI: SMD –0,02; 95% ДІ від –0,68 до 0,65; HRSD: 0,08, 95% ДІ – 0,59 до 0,74) істотно не відрізнялися, і це, поряд з відносно вузькими ДІ показує широку еквівалентність між когнітивно-поведінковою терапією та антидепресантами. Проте, на 12 місяці спостереження дані з трьох випробувань (Hautzinger [запатентовано], Hautzinger1996 і Blackburn1997, N=137) показують, що на КПТ значний вплив має середовище (BDI –0,41, 95% ДІ –0,76, –0,07; HRSD: SMD –0,50, 95% ДІ –0,84, –0,15) порівняно з антидепресантами. Щодо раннього виходу з дослідження, вищий ризик припинення лікування (ВР 0,75, 95% ДІ 0,63, 0,91) спостерігався в групі антидепресантів. Випробування з 1-річного спостереження DIMIDJIAN2006 показує, що люди, які отримували когнітивно-поведінкову терапію були менш схильні до рецидивів після лікування, ніж ті, які раніше отримували антидепресанти (ВР 0,82, 95% ДІ 0,60, 1,11).

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з компаратором (контрольнй список очікування)

Чотири дослідження низької якості (два повідомлялися в попередній настанові: Beach1992 і Selmi1990, і два знайдені в пошуку оновлення: DERUBEIS2005 і DIMID-JIAN2006) порівнювали ефективність когнітивно-поведінкової терапії з контрольним списком очікування Ефективність когнітивно-поведінкової терапії у лікуванні депресії була значущою (SMD –0,89, 95% ДІ –1,45; –0,33) при самооцінці і показала ефективність за оцінками депресії лікарем (ВР=0,45, 95% ДІ 0,23, 0,91).

Комбінація когнітивно-поведінкової терапії + антидепресанти в порівнянні з антидепресантами

Дев'ять досліджень порівнювали комбіновану когнітивно-поведінкову терапію плюс антидепресанти з монотерапією антидепресантами. Тільки одне з цих досліджень (FAVA1998[56]) було знайдено в пошуках для оновлення цієї настанови. Комбінація КПТ та антидепресантів мали більш низький ризик припинення лікування в порівнянні з антидепресантами (ВР 0,81; 95% ДІ 0,65, 1,01). Існує доказ того, що комбінована терапія імає помірний ефект в зниженні балів депресії за самооцінкою (SMD –0,38, 95% ДІ –0,62, –0,14) і балів депресії за оцінкою лікаря (SMD –0,46, 95% ДІ –0,61, –0,31). На 6 і 12 місяцях спостереження, проте, дані були обмеженими (BDI на 6 місяців: SMD 0,35, 95% ДІ –0,69, 1,40; HRSD на 6 місяці: SMD 0,50, 95% ДІ –0,53, 1,53; BDI на 12 місяців: SMD –0,29, 95% ДІ –0,70, 0,12; HRSD на 12 місяці: SMD –0,29, 95% ДІ –0,64, 0,07), що внесло деяку невизначеність щодо відносної довготривалої ефективності комбінації цих двох методів лікування.

Комбінація когнітивно-поведінкової терапії + антидепресанти у порівнянні з когнітивно-поведінковою терапією

Шість досліджень, включених у попередню настанову, включали порівняння комбінованої терапії з когнітивно-поведінковою терапією самостійно. На відміну від даних з комбінації КПТ і антидепресантів в порівнянні лише з антидепресантами, не вдалося визначити користь від додавання антидепресантів до КПТ (BDI після лікування: SMD –0,17, 95% ДІ –0,44, 0,10; BDI на 1 місяці спостереження: SMD –0,29, 95% ДІ –0,94, 0,36; HRSD на 1 місяці спостереження: SMD –0,08, 95% ДІ –0,72, 0,57). Це може свідчити про те, що, хоча дані когнітивно-поведінкової терапії та антидепресантів підтримують комбіноване лікування, клінічна користь все ще може бути отримана з когнітивно-поведінкової терапії в якості монотереапії.

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з компаратором (плацебо плюс клінічне ведення)

З двох досліджень отримано мало доказів підвищення ефективності когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з плацебо плюс клінічне ведення (також повідомлялося в попередній

настанові: Elkin1989 і Jarrett1999 N=193). В групі плацебо відзначалося припинення лікування більшої кількості пацієнтів, але ефект був невеликий (ВР 0,44, 95% ДІ 0,12, 1,61) не було значним і, отже, не кінцевий. Спостерігався невеликий вплив на зниження балів депресії в кінцевій точці на користь КПТ (за самооцінкою: SMD –0,15, 95% ДІ –0,51, 0,21 і за оцінкою лікаря: SMD –0,32, 95% ДІ –0,68, 0,04) при порівнянні з плацебо плюс клінічне ведення. Проте, результати не були значущими і ДІ були досить широкими, так що докази не є кінцевими.

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з іншими методами лікування депресії (активація поведінки і міжособистісна терапія)

Є три дослідження, в яких порівнювали когнітивно-поведінкову терапію з поведінковою активацією в лікуванні депресії (DIMIDJIAN2006, Gallagher1982, JACOBSON1996). Проте, порівняння в дослідженні Gallagher1982 включали когнітивну терапію відповідно до підходу Beck і його колег (1979) і Emery (1981) і порівнювали з поведінковою терапією за підходом Lewinsohn (1975). Крім того, дослідження Gallagher1982 повідомляє тільки дані припинення лікування рано. Ніяких клінічно важливих відмінностей між КПТ і активацією поведінки (BDI в кінцевій точці: 0,34, 95% ДІ –0,26, 0,95; HRSD в кінцевій точці: –0,03, 95% ДІ – 0,62, 0,57). З цих даних не представляється можливим робити які-небудь чіткі висновки про відносну ефективність лікування. Однорічне спостереження у дослідження DIMIDJIAN2006 означає, що люди, які отримували когнітивну терапію були менш схильні до рецидивів після лікування, ніж ті, які раніше отримували антидепресанти (ВР 0,82, 95% ДІ, 0,60, 1,11).

Чотири дослідження включали порівняння когнітивно-поведінкової терапії з міжособистісною терапією (Elkin1989, Freeman2002, LUTY2007, MARSHALL2008). Знову ж таки, не було жодних клінічно значущих відмінностей між КПТ і міжособистісною терапією (BDI в кінцевій точці: 0,21, 95% ДІ –0,01, 0,41; HRSD в кінцевій точці: 0,13, 95% ДІ –0,06, 0,32). Це свідчить про те, що міжособистісна терапія може бути такою ж ефективною, як і когнітивно-поведінкова терапія при депресії.

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з іншими методами психотерапії, які не призначені саме для депресії

Визначено три дослідження, які розглядали ефективність когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з іншими методами лікування, не призначеними для лікування саме депресії. Два дослідження (Gallagher-Th1994 і Shapiro1994) порівнювали КПТ з короткотривалою психодинамічною психотерапією. В одному дослідженні (Rosner1999) порівнювалась КПТ з гештальт психотерапією[57]. Докази вказують на відсутність клінічно значущих відмінностей при порівнянні КПТ з короткостроковою психодинамічною психотерапією в зниженні депресії (BDI в кінцевій точці: SMD –0,35, 95% ДІ –1,30, 0,61) з гештальт-психотерапією (BDI в кінцевій точці: SMD 0,17; 95% ДІ –0,56, 0,91). З цих даних не представляється можливим зробити які-небудь чіткі висновки про відносну ефективність лікування.

Когнітивно-поведінкова терапія (первинна допомога) в порівнянні з допомогою лікаря загальної практики

Три випробування, включені в попередню настанову, включали порівняння між КПТ в первинній ланці охорони здоров'я з допомогою лікаря загальної практики. Дослідження були різної тривалості: дослідження Freeman2002 складалося з 16 сеансів за 5-місячний період, Scott1992 тривалістю 16 тижнів і Scott1997 6 тижнів. Щодо дострокового виходу з досліджень з будь-якої причини дані свідчать про те, що більш високий ризик припинення лікування у групі когнітивно-поведінкової терапії (первинна допомога) (ВР 1,54, 95% ДІ 0,97, 2,46). Ці докази важко інтерпретувати, оскільки багато пацієнтів в групі допомоги лікаря загальної практики, можливо, були на антидепресантах і тривалість лікування була коротша, ніж у групах когнітивно-поведінкової терапії. В кінці лікування бали депресії за самооцінкою (SMD 0,01, 95% ДІ –0,83, 0,85) значно не відрізнялися, як і бали за оцінкою лікаря (SMD –0,33, 95% ДІ –0,74, 0,08).

Групова когнітивно-поведінкова терапія

Три дослідження, включені в попередню настанову, досліджували ефективність групової когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з іншими методами психотерапії (Bright1999, Covi1987, Klein1984) і ніяких нових досліджень, які б вивчали це, не було виявлено для оновлення настанови[58]. Результати не показують істотної різниці в ризику припинення лікування (ВР 0,94, 95% ДІ 0,57, 1,53) або балів депресії після лікування (BDI: SMD –0,17, 95% ДІ –0,61, 0,26; HRSD: SMD –0,12 , 95% ДІ –0,55, 0,31). Проте, коли були проаналізовані бали депресії за самооцінкою за граничними балами BDI > 9, відзначена значна різниця на користь групової КПТ (ВР 0,60, 95% ДІ від 0,46 до 0,79).

Подальший аналіз проводився щодо порівняння групової когнітивно-поведінкової терапії з контрольним списком очікування або лікуванням, як зазвичай. Чотири дослідження оцінювали програму подолання депресії (див. вище) (ALLARTVANDAM2003, BROWN1984, DALGARD2006, HARINGSMA2006). Докази вказують на відсутність клінічно значущої різниці щодо ризику припинення лікування (ВР 1,34, 95% ДІ від 0,44 до 4,11). Існував помірний вплив групової КПТ в зниженні балів депресії в кінцевій точці (SMD -0,60, 95% ДІ -0,84, -0,35) і на 6 місяці спостереження (SMD -0,40, 95% ДІ -0,83, 0,02). Тому групова КПТ (зокрема, подолання депресії) є ефективним методом лікування людей з помірною депресією.

Когнітивна поведінкова терапія у літніх людей

Три дослідження вивчали ефективність когнітивно-поведінкової терапії депресії у літніх людей. LAIDLAW2008 і Thompson2001 порівнювали КПТ з антидепресантами. Дослідження Thompson2001 також включало порівняння

[57] З причин стислості цей аналіз не включено в таблицю резюме доказів, але його можна знайти в Додатках 16b і 19b. Характеристики досліджень наведені в Додатку 17b.

[58] Там же.

Комбінації когнітивно-поведінкової терапії плюс антидепресанти з антидепресантами в монотерапії. Дослідження WILKINSON2009 вивчало ефективність групової когнітивно-поведінкової терапії в профілактиці рецидиву в порівнянні з контрольним списком очікування.

Докази були не остаточними щодо виходу з дослідження достроково. В оцінках депресії клініцистом був помірний вплив на користь КПТ (SMD -0,41, 95% ДІ -0,79, -0,03). Проте, результати не були значущими щодо даних спостереження (на 3 місяці: SMD -0,35, 95% ДІ -0,78, 0,07 і через 6 місяців: -0,15, 95% ДІ -0,74, 0,44). Отримані результати свідчать про ефективність когнітивно-поведінкової терапії у дорослих працездатного віку, які можуть бути використані і у людей літнього віку, але потрібна деяка обережність при інтерпретації результатів.

У комбінованому лікуванні КПТ плюс антидепресанти в порівнянні з антидепресантами в якості монотерапії різниця в ризику дострокового виходу з випробування була незначною або навіть ніякою між двома групами (ВР 0,92). Були помірні ефекти на користь комбінованого лікування як за самооцінками (SMD -0,36, 95% ДІ -0,84 до 0,12), так і за оцінками балів депресії лікарем (SMD -0,45, 95% ДІ -0,93 до 0,03). Слід зазначити, що ДІ для обох ефектів просто перетнули лінію ”ніякого ефекту“, так що ці результати слід інтерпретувати з обережністю. Докази з одного випробування (WILKINSON2009, n=43), в якому порівнювали групову КПТ плюс антидепресанти з антидепресантами в якості монотерапії депресії у літніх людей, не мають істотного значення (BDI> 12 на 6 місяці: ВР 1,69, 95% ДІ, 0,68, 4,21; шкала депресії Монтгомері-Асберга [MADRS] > 10 на 6 місяці: ВР 0,26; 95% ДІ, 0,03, 2,14), і це заважає зробити однозначний висновок.

Когнітивн-поведінкова терапія — профілактика рецидивів

Цей розділ об'єднує дослідження впливу профілактики рецидивів в різних областях (групової КПТ, індивідуальної когнітивно-поведінкової терапії, комбінації когнітивно-поведінкової терапії плюс антидепресантів і МВСТ). Низка досліджень вивчали питання про профілактику рецидиву і розробили низку різних підходів до популяції виявлених пацієнтів і специфічних підходів КПТ. Підходи включали збільшення тривалості КПТ, специфічні групові підходи, включаючи програми

для тих, у кого були залишкові симптоми (BOCKTING2005) і MBCT. Загалом, сім знайдених досліджень (n=957), які розглядали профілактику рецидивів у людей, які отримували КПТ, включені в оновлену настанову. Три з цих досліджень порівнюють КПТ з антидепресантами.

Групова когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні зі зазвичайним лікуванням Докази з одного дослідження (BOCKTING2005) вказують на високий ризик дострокового припинення лікування в групах КПТ, ніж при звичайному лікуванні (ВР 2,47, 95% ДІ 1.01, 6.05). Існує недостатньо доказів (одне дослідженні і широкі ДІ) для визначення порівняльної ефективності між двома групами щодо показників рецидивів або ремісії на 68 тижні. Крім того, докази свідчать про незначну різницю в самооцінці депресії у пацієнтів з п'ятьма або більше попередніми епізодами депресії (SMD -0,08, 95% ДІ -0,54, 0,39). Важливо відзначити, що дослідження, яке повідомляє про це порівняння, засноване на низці аналізів *post-hoc* і результати слід інтерпретувати з обережністю.

Когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з клінічним веденням (не показано в таблицях)

Два дослідження (FAVA1998 і PAYKEL2005) порівнювали ефективність індивідуальної когнітивно-поведінкової терапії з клінічним веденням (з антидепресантами) в рамках програми профілактики рецидиву. Вони повідомляють про значну різницю на користь індивідуальної КПТ щодо рецидивів у порівнянні з клінічним веденням (ВР 0,54, 95% ДІ 0,37, 0,79). Крім того, одне з двох досліджень, PAYKEL2005, повідомляє про ремісію на 68 тижні (ВР 1,30, 95% ДІ 0,94, 1,80). Проте, дані на 68 тижні слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи, що є тільки одне дослідження і широкі ДІ. Два дослідження, зазначені вище, не вказані в таблицях характеристик досліджень або в резюме профілів доказів в цій главі, в інтересах стислості і враховуючи, що ці дослідження показують результати,які відрізняються від результатів зазначених в таблицях. Ці дослідження, проте, є в таблицях характеристик досліджень в Додатку 17b і Додатку 19b.

Комбінована когнітивно-поведінкова терапія + антидепресанти в порівнянні з антидепресантами

Коли комбіновану КПТ плюс антидепресанти порівнювали з антидепресантами в якості монотерапії, ніяких істотних відмінностей щодо ризику дострокового припинення лікування (ВР 0,96, 95% ДІ 0,61, 1,52) або рецидивів (ВР 0,80, 95% ДІ 0,22, 2,85) не було.

Когнітивна терапія, заснована на уважності

Чотири дослідження (CRANE2008, KUYKEN2008, MA2004, Teasdale2000) оцінювали ефективність групового лікування MBCT в профілактиці рецидиву. Два дослідження (MA2004, Teasdale2000) порівнювали комбіноване лікування групової MBCT з лікуванням лікаря загальної практики. Дані свідчать про більш високий ризик для припинення лікування в групі комбінованого лікування (ВР=19,11, 95% ДІ 2,58, 141,35), але значно нижчий ризик рецидивів (ВР 0,74, 95% ДІ 0,57, 0,96). Що стосується зниження частоти рецидивів, групова MBCT в порівнянні з антидепресантами показала невеликий і середній вплив групової MBCT у зниженні балів депресії на 1 місяці (BDI: SMD -0,37, 95% ДІ -0,72, -0,01; HRSD: SMD -0,31 , 95% ДІ -0,66, 0,05) і на 15 місяці спостереження (BDI: SMD -0,34, 95% ДІ -0,69, 0,02; HRSD: SMD -0,23, 95% ДІ -0,59, 0,12).

8.1.5 Економічні дані в охороні здоров'я й міркування

В систематичному огляді літератури були визначені два дослідження, які оцінювали економічну ефективність когнітивно-поведінкової терапії у людей з депресією (Kuyken *et al.*, 2008; Scott *et al.*,2003). Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку літератури з економіки в охороні здоров'я описані в главі 3, розділ 3.6.1. Таблиці доказів усіх економічних досліджень в охороні здоров’я представлені в Додатку 15.

Kuyken і колеги (2008) оцінювали ефективність витрат на MBCT в порівнянні з антидепресантами у 123 пацієнтів з історією депресії, які беруть участь в РКВ первинної допомоги. Часовий діапазон аналізу був 15 місяців, і як послуги охорони здоров'я, так і соціальні перспективи були враховані в окремих аналізах. Витрати включали всю стаціонарну допомогу,

медичної допомогу громади та соціальні послуги, а також втрати, пов’язані з втратою продуктивності в результаті відсутності на роботі. Вимірювання результатів, використовуваних в аналізі ефективності витрат була середня кількість рецидивів/уникнутих рецидивів і середня кількість днів без депресії. За 15 місяців спостереження не було ніяких істотних відмінностей у загальній середній вартості між MBCT і лікуванням антидепресантами (US $ 3370 проти $ 2915, p = 0,865). З перспектив NHS і індивідуальних соціальних послуг (PSS) ICER було $ 429 на рецидив /попереджений рецидив і $ 23 на день без депресії. З соціальної точки зору ICER було $ 962 на рецидив/попереджений рецидив і $ 50 на вільний від депресії день. Автори показали, що додаткові витрати на MBCT можуть бути виправдані в плані поліпшення частки пацієнтів, у яких виник рецидив.

Scott і його колеги (2003) оцінювали ефективність витрат на когнітивну терапію з додаванням антидепресантів і клінічне ведення в порівнянні з антидепресантами і клінічне ведення самостійно у РКВ Великобританії з 154 пацієнтами з частковою ремісією депресії. Дослідження проводили як в місцевих клініках, так і вдома у учасників. Часовий діапазон аналізу був 68 тижнів (у тому числі 20 тижнів лікування). Дослідження оцінювало витрати NHS, включаючи лікування, клінічне лікування, стаціонарне лікування, первинну медичну допомогу, групову терапію і терапію подружжя та ліки за цей період. Первинні результати, використовувані при аналізі – це рецидиви в обох групах лікування. В цілому, витрати на групу когнітивної терапії були значно вищими, ніж витрати на стандартне клінічне лікування, з середньою різницею в розмірі £ 779 на людину (p <0,01). ICER когнітивної терапії в порівнянні зі стандартною терапією склало £ 4328 на попереджений рецидив або £ 12,50 на додатковий день без рецидиву. Автори дійшли висновку, що у пацієнтів з депресивними симптомами, стійкими до стандартної терапії, додаткова когнітивна терапія була більш дорогою, але більш ефективно, ніж інтенсивне клінічне лікування.

8.2 ПОВЕДІНКОВА АКТИВАЦІЯ

8.2.1 Вступ

Поведінкова активація з приводу депресії була розвинута з теорії навчання, що позиціонує два види навчання: оперантне або інструментальне навчання і класичне навчання. Хоча теорії класичного навчання з депресії були висунуті (наприклад, Wolpe, 1971) з рекомендаціями щодо лікування (Wolpe, 1979), ніяких клінічних випробувань з цього підходу не було. Оперантне або інструментальне навчання ставить за основу те, що депресивна поведінка засвоюється через передбачувану поведінку. При поведінковій терапії депресія розглядається як результат низького рівня позитивного посилення і підтримується за рахунок негативного посилення. Найчастіше пацієнти використовують уникнення щоб звести до мінімуму негативні емоції і ситуації, які вони вважають будуть неприємними. Поведінкова терапія зосереджується на активації поведінки, спрямованої на заохочення поведінки, орієнтованої на корисне завдання, а також на вихід з моделі негативного впливу. Цей підхід був розроблений Lewinsohn (1975). В останні роки спостерігається відновлення інтересу до активації поведінки (наприклад, Jacobson *et al.,* 2001; Hopko *et al.,* 2003), яка тепер відома, як самостійна терапія, хоча вона завжди була частиною когнітивної поведінкової терапії при депресії (Beck *et al.,* 1997).

Визначення Поведінкова активація визначається як дискретне, обмежене в часі, структуроване психологічне втручання, отримане від поведінкової моделі афективних розладів і де лікар і пацієнт:

• спільно працюють у виявленні наслідків поведінки на поточні симптоми, відчуття та/або проблемні області

• прагнуть зменшення симптомів і проблемної поведінки за допомогою поведінкових завдань, пов'язаних зі зниженням уникнення, графіка активності, початком позитивного посилення поведінки.

8.2.2 Розглянуті дослідження[59]

Знайдено шість досліджень, які порівнювали поведінкову активацію. З них чотири були знайдені в пошуках для оновлення настанови і два були з попередньої настанови. Два інших

виявлених дослідження були виключені: CULLEN2006 через відсутність даних, які можливо витягнути[60] і Thompson 1987, тому що було незрозуміло, які номери пацієнтів були використані в таблиці вимірювань результатів та дані відсіву не повідомлялися. Порівняння між поведінковою активацією і когнітивно-поведінковою терапією можна знайти в попередньому розділі (див. розділ 8.1). Одне дослідження, McLean1979 включало порівняння психотерапії. Дослідження HOPKO2003 порівнювало поведінкову активацію з контролем уваги (контроль був такої ж тривалості контакту в групі, але ніякої терапії не було) в стаціонарних умовах. Наступне дослідження, DIMIDJIAN2006, проводило порівняння між поведінковою активацією і антидепресантами, а також порівняння між поведінковою активацією і плацебо.

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 42, з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень. Дослідження, які порівнюють когнітивно-поведінкову терапію та поведінкову активацію наведені в розділі 8.1, і тому не були включені в Таблицю 42.

[59] ID досліджень у назві випадку див. дослідження, включені в попередню настанову і IDs досліджень великими літерами відносяться до досліджень знайдених і включених в дану оновлену настанову. Література з досліджень з попередньої настанови наведена в Додатку 18. [60]Команда з огляду літератури контактувала з авторами досліджень, але не отримала даних.

Таблиця 42: Резюме характеристик досліджень з поведінкової активації

	Поведінкова активація проти плацебо	**Поведінкова активація проти компаратора**	**Поведінкова активація проти антидепресантів**
Кількість випробувань (Всього учасників)	1 РКВ (96)	2 РКВ (136)	1 РКВ (159)
IDs досліджень	(1) DIMIDJIAN2006	(1) HOPKO2003 (2) McLean1979	(1) DIMIDJIAN2006
N/% жінок	(1) 159/65	(1) 5/36 (2) 111/72	(1) 159/65
Середній вік	(1) 40	(1) 30 (2) 39	(1) 40
Діагноз	(1) 100% сильної депресії	(1)–(2) 100% сильної депресії	(1) 100% major depression
Компаратор	(1) плацебо	(1) підтримуюча психотерапія (2) Психодинамічна психотерапія	(1) 35.17 мг/день paroxetine
Тривалість лікування	(1) 16 тижнів	(1) 2 тижні (2) 10 тижнів	(1) 16 тижнів
Спостереження	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється (2) 3 місяці	(1) Не повідомляється

8.2.3 Клінічні докази

Оскільки що є відносно невелика кількість досліджень з активації поведінки, таблиця резюме профілю доказів не була включена тут. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатках 16b і 19b, відповідно.

8.2.4 Резюме клінічних доказів

Поведінкова активація в порівнянні з когнітивно-поведінковою терапією

Дослідження, які порівнюють поведінкову активацію і когнітивно-поведінкову терапію представлені в таблицях профілів доказів – див "когнітивно-поведінкова терапія в порівнянні з іншими методами лікування депресії (поведінкова активація і міжособистісна терапія). Таким чином, було включено три дослідження (DIMID-JIAN2006, Gallagher198261 і JACOBSON1996). Gallagher1982 повідомляє дані тільки про передчасний вихід з дослідження.

[61]Когнітивна терапія на основі Beck and colleagues (1979) and Emery (1981 і в порівнянні з поведінковоюї терапією на основі Lewinsohn (1975).

Не було ніяких клінічно важливих відмінностей між КПТ і поведінковою активацією (BDI в кінцевій точці: 0,34, 95% ДІ -0,26, 0,95; HRSD в кінцевій точці: -0,03, 95% ДІ -0,62, 0,57). З цих даних не представляється можливим зробити які-небудь чіткі висновки про відносну ефективність лікування.

Поведінкова активація в порівнянні з плацебо

Тільки одне дослідження (DIMIDJIAN2006) включало порівняння активації поведінки з плацебо. Наявні дані свідчать про відсутність істотної різниці між методами лікування щодо ризику припинення лікування (ВР 1,23, 95% ДІ 0,33, 4,64). Крім того, не було ніякої суттєвої різниці між групами лікування щодо зниження балів депресії (самооцінка, BDI: SMD 0,07, 95% ДІ –0,61, 0,75 і оцінка лікаря, HRSD: SMD 0,06; 95% ДІ –0,62, 0,73). Ці результати засновуються на одному середнього розміру дослідженні та з урахуванням його широких ДІ тому важко зробити якісь певні висновки з цих доказів.

Поведінкова активація в порівнянні з іншими втручаннями

Одне дослідження McLean1979 порівнювало поведінкову активацію з контролем уваги. Дослідження використовувало короткотривалу психотерапію (сеанси протягом 1 години впродовж 10 тижнів) , потім дослідження Marmor (1973, 1975) і Wolberg (1967), метою яких було зрозуміти психодинамічні сили, які призвели пацієнта до депресії. З цього дослідження можуть бути взяті тільки дані щодо дострокового виходу з дослідження і їх результати вказують на підвищений ризик дострокового виходу з дослідження в групі контролю (ВР 0,17, 95% ДІ, 0,04, 0,71). Слід зазначити, що ці дані засновані на одному дослідженні і ДІ широкі.

Друге дослідження, HOPKO2003. порівнювало активацію поведінки з підтримуючим лікуванням (три рази на тиждень 20 хвилин впродовж 14 днів), яке було ненаправленим обговоренням з лікарем, в якому пацієнту пропонувалося поділитися своїм досвідом. Результати після лікування були на користь активації поведінки (BDI: SMD –0,69, 95% ДІ -1,52, 0,14). Проте, цей результат не є значним, тому його слід інтерпретувати з обережністю.

Поведінкова активація в порівнянні з антидепресантами

Існують обмежені докази з одного дослідження (DIMIDJIAM2006) щодо впливу поведінкової активації в лікуванні депресії при порівнянні з антидепресантами. Ці обмежені дані, здається, вказують на низький ризик виходу з дослідження пацієнтів на антидепресантах, порівняно з пацієнтами в групі поведінкової активації (ВР 0,31, 95% ДІ 0,12, 0,83). Щодо балів депресії, результати не були значущими, але схилялися на користь групи пацієнтів на антидепресантах з діагнозом депресії середньої тяжкості (бали за самооцінкою: SMD 0,15, 95% ДІ – 0,47, 0,78 і за оцінкою лікаря: SMD 0,14; 95 % ДІ –0,49, 0,77) і у осіб з високою тяжкістю (бали за самооцінкою: SMD 0,24, 95% ДІ –0,29, 0,76 і за оцінкою лікаря: SMD –0,04, 95% ДІ –0,56, 0,49). Здається, практично немає різниці між поведінковою активацією і антидепресантами з точки зору частоти рецидивів впродовж 1 року (ВР 1,04, 95% ДІ 0,49, 2,21).

8.2.5 Економічні дані в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі джерел з економічної ефективності активації поведінки у людей з депресією не виявив ніяких доказів. Докладна інформація про методи, які

використовуються для систематичного пошуку економічній літературі описана в главі 3, розділ 3.6.1.

8.3 ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ

8.3.1 Вступ

Вже давно визнано, що депресія асоціюється з соціальним вирішенням проблем (Nezu, 1987). Причини цього можуть бути різними і бути пов'язані з впливом депресивного стану, відсутністю знань і роздумів. Як наслідок, допомага пацієнтам вирішувати проблеми та розвивати навички вирішення проблем була в центрі уваги терапевтичного втручання і розробки методів терапії (Nezu et al., 1989). Останнім часом виник інтерес до розробки методів вирішення проблем депресії в первинній ланці охорони здоров'я (Barrett et al., 1999; . Dowrick et al., 2000).

Визначення

Терапії з вирішення проблем є дискретним, обмеженим в часі, структурованим психологічним втручанням, яке спрямоване на навчання щодо подолання проблемних областей і де лікар і пацієнт працюють спільно, щоб визначити пріоритети та ключові проблеми, щоб вирішити проблеми і розробити відповідну поведінку у вирішенні проблеми.

8.3.2 Розглянуті дослідження[62]

Жодне з найдених в пошуках досліджень для оновлення настанови не були включені. Два дослідження, які були знайдені і вилучені через те, що одне дослідження не повідомляло даних про результати (AREAN2008), а інше дослідження мають розмір вибірки менше десяти (NEZU1986). Про три дослідження повідомлялося в попередній настанові, але тільки два з них включені в оновлення (Mynors-Wallis1995; Mynors-Wallis2000). Дослідження Dowrick і колег (2000), яке було включене в попередню настанову, була виключене з цього оновлення, тому що не всі пацієнти відповідали критеріям депресії (<80%).

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 43, з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі щодо виключених досліджень.

[62] Ідентифікатори досліджень у назві випадку, включених в попередні настанови і ідентифікатори досліджень великими літерами відносяться до досліджень, знайдені і включених в дану оновлену настанову. Бібліографія з досліджень, включених в попередню настанову, наведена в Додатку 18.

Таблиця 43 Резюме характеристик досліджень з вирішення проблем

	Вирішення проблем проти плпцебо	**Вирішення проблем проти антидепресантів**	**Вирішення проблем + антидепресанти проти антидепресантів**	**Вирішення проблем (лікар загальної практики) проти вирішення проблем (медсестра)**
Кількість випробувань (всього учасників)	1 РКВ (70)	2 РКВ (135)	1 РКВ (74)	1 РКВ (80)
IDs досліджень	(1) Mynors-Wallis1995	(1) Mynors- Wallis1995 (2) Mynors-Wallis2000	(1) Mynors-Wallis2000	(1) Mynors-Wallis2000
N/% жінок	(1) 70/77	(1) 70/77 (2) 116/77	(1) 116/77	(1) 116/77
Середній вік	(1) 37	(1) 37 (2) 35	(1) 35	(1) 35

Діагноз	(1) 100% RDC MDD	(1) 100% RDC MDD (2) 100% депресія	(1) 100% депресія	(1) 100% депресія
Компаратор	(1) Плацебо	(1) Амітриптилін (150 мг/день) (2) Флувоксамін/	(1) Флувоксамін/ пароксетин	(1) Вирішення проблем, яке надає медсестра (в порівнянні з лікарем загальної практики)
Тривалість лікування	(1) 12 тижнів	(1)–(2) 12 тижнів	(1) 12 тижнів	(1) 12 тижнів
Спостереження	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється (2) 12 місяців	(1) 12 місяців	(1) 12 місяців

8.3.3 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 44. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b, відповідно.

8.3.4 Резюме клінічних доказів

Було виявлено тільки два дослідження, які відповідали критеріям включення з вирішення проблем і тільки одне дослідження (Mynors-Wallis1995) вказувало, що це втручання мало значний ефект на зниження балів депресії (за оцінкою лікаря: SMD –0,66, 95% ДІ –1,21, –0,12; за самооцінкою: SMD –0,69, 95% ДІ –1,24, –0,14) у порівнянні з плацебо. Цей ефект також був відзначений для дихотомічних балів: за оцінкою лікаря (ВР 0,55; 95% ДІ 0,33, 0,89) і за самооцінкою (ВР 0.62, 95% ДІ 0,39, 0,99). Подальше дослідження (Dowrick2000) вказує на значне зменшення кількості людей з діагнозом депресивних симптомів і симптомів підпорогової депресії після 6 місяців лікування (ВР 0,83, 95% ДІ 0,68, 1,02) у порівнянні з плацебо. Проте, це випробування не відповідало критеріям включення в настанову через те, що 80% або більше пацієнтів не відповідали критеріям діагнозу депресії і, отже, не включені в таблицю вище.

Таблиця 44: Резюме профілів доказів з вирішення проблем

	Вирішення проблем проти плацебо	**Вирішення проблем проти антидепресантів**	**Вирішення проблем + антидепресанти проти антидепресантів**	**Вирішення проблем (лікар загальної практики) проти вирішення проблем**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,11 (0,03 до 0.44)	ВР 0,88 (0.18 to 4.20)	ВР 1,03 (0,37 до 2,89)	ВР 1,64 (0,80 до 3,34)
Якість	Помірна	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 60	K = 2, n = 177	K= 1, n = 71	K= 1, n = 80
Номер діаграми ”форест-плот“	PS 01.01	PS 08.02	PS 16.03	PS 22.04
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD -0,69 (-1.24, -0.14) BDI >8: ВР 0,62 (0,39 до 0,99)	SMD -0,11 (-0,46 до 0,25) BDI >8: ВР 0,67 (0,41 до 1,09)	SMD -0,24 (-0,73 до 0,24)	SMD -0,07 (-0,54 до 0,40)
Якість	Помірна Помірна	Помірна Низька	Низька	Низька

Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 60	K = 2, n = 124	K= 1, n = 65	K= 1, n = 70
Номер діаграми ”форест-плот“	PS 04.01 & PS 06.01	PS 11.02 & PS 13.02	PS 19.03	PS 26.04
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD -0,66 (-1,21, -0,2) HRSD >7: ВР 0,55 (0,33 до 0,89)	SMD 0,10 (-0,25 до 0,45) HRSD >7: ВР 1,43 (0,85 до 2,39)	SMD 0,18 (-0,30 до 0,67) HRSD >7: ВР 1,20 (0,65 до 2,22)	SMD -0,02 (-0,49 to 0,44) HRSD >7: ВР 1,05 (0.66 до 1,67)
Якість	Помірна Помірна	Помірна Низька	Низька Низька	Низька Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 60	K = 2, n = 124	K= 1, n = 71	K= 1, n = 80
Номер діаграми ”форест-плот“	PS 03.01 & PS 05.01	PS 10.02 & PS 12.02	PS 19.03 & PS 18.03	PS 26.04 & PS 24.04

Не було ніякої різниці, коли вирішення проблем порівнювали з антидепресантами або коли комбіновану терапію з вирішення проблем та антидепресантів порівнювали з монотерапією антидепресантами, але невизначеність цих результатів не дозволяє зробити висновки.

8.3.5 Економічні дані в охороні здоров’я й міркування

В систематичному огляді літератури було виявлене одне дослідження, яке оцінювало ефективність витрат на вирішення проблем людей з загальними проблемами психічного здоров'я (у тому числі депресії і тривожних розладів) (Kendrick et al., 2006a). Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку економічної літератури в охороні здоров'я, описана в главі 3, розділ 3.6.1. Посилання на включені дослідження і таблиці доказів з економічних досліджень в охороні здоров’я представлені у вигляді таблиць доказів в Додатку 15.

Kendrick і його колеги (2006a) оцінювали ефективність витрат для вирішення проблем, що здійснює медсестра з психічного здоров'я (CMHNs) в порівнянні зі звичайною допомогою лікаря загальної практики і загальної допомоги CMHN. Заклад був на рівні первинної медичної допомоги, а популяція дослідження включало дорослих пацієнтів з новим епізодом тривоги, депресії або реакції на життєві труднощі (33% з первинним діагнозом депресії). Часовий горизонт аналізу був 26 тижнів. Оцінювані витрати у кожній групі лікування включали навчання медсестер і спостереження, первинну медичну допомогу, роботу соціального працівника та психіатра, а також стаціонарну допомогу плюс власні витрати пацієнта і втрати продуктивності через вільний від роботи час. Виміри результатів, використовувані в аналізі, були РЖСЯ, оцінювані за допомогою балів корисності, отримані з анкети EQ-5D. Загалом прямі витрати на медичне обслуговування та втрати продуктивності були вищими у групи вирішення проблем упродовж 26 тижнів в порівнянні з допомогою лікаря загальної практики або CMHN. В цілому, середня різниця вартості між групою з вирішення проблем і групою з медичною допомогою лікаря загальної практики склала £ 315 на пацієнта ($p < 0,001$). Немає суттєвих відмінностей балах корисності або РЖСЯ були між трьома групами лікування за 26 тижнів спостереження. Результати додаткових аналізів показали, що вирішення проблем і загальна допомога CMHN були кращими, ніж допомога лікаря загальної практики. Змішана популяція в цьому дослідженні обмежує його відповідність цій настанові.

8.4 ТЕРАПІЯ ПОДРУЖЖЯ

8.4.1 Вступ

Лікарі відзначають, що критична поведінка партнерів може викликати напад депресії, і/або підтримувати або підсилювати рецидив впродовж тривалого періоду (наприклад, Hooley & Teasdale, 1989), хоча інші дослідники ставлять під сумнів це (наприклад, Hayhurst et al., 1997). Також деякі дослідження розглядали відмінності щодо вразливості між чоловіками і жінками в

інтимних стосунках з фізичною агресією з боку партнера, який передбачає депресію у жінок. Труднощі щодо близькості і подолання конфлікту також пророкують депресію у чоловіків і жінок (Christian et al., 1994). Як і інші методи лікування, в останні роки також розроблялися методи терапії подружжя. Системна терапія подружжя прагне дати подружжю нові погляди на проблеми, які виникли (наприклад, депресивна поведінка), а також знаходження нових шляхів для стосунків (Jones & Asen, 1999). Інші розробки, такі як Jacobson і його колеги (1993) вжили більшого поведінкового підходу. При аналізі терапії подружжя в даній настанові увага приділялася не пошуку певного підходу, а терапії подружжя в цілому.

Визначення

Терапія подружжя визначається як обмежене у часі психологічне втручання, отримане з моделі процесів взаємодії у стосунках, де:

• втручання має на меті допомогти учасникам зрозуміти вплив їх взаємодій один на одного як фактору розвитку та/або підтримання симптомів і проблем

• метою є зміна характеру взаємодій таким чином, щоб учасники могли розвивати більш сприятливі і менш конфліктні стосунки.

8.4.2 Розглянуті дослідження[63]

В огляд терапії подружжя було включено шість РКВ. Два дослідження були знайдені в пошуках оновлення настанови (BODENMANN2008 і JACOBSON1993) і чотири були також включені в попередню настанову. Одне дослідження (Leff et al., 2000), яке було включене в попередню настанову, було виключене з оновлення, тому що більше 50% учасників випали з дослідження; це дослідження використовувало системний підхід на основі посібника Jones & Asen (1999).

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 45, з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

[63] Ідентифікатори досліджень у назві випадку, включених в попередні настанови і ідентифікатори досліджень великими літерами відносяться до досліджень, знайдені і включених в дану оновлену настанову. Бібліографія з досліджень, включених в попередню настанову, наведена в Додатку 18.

Таблиця 45: Резюме характеристик терапії подружжя

	Терапія подружжя проти контрольного списку очікування	**Терапія подружжя проти КПТ**	**Терапія подружжя проти ІРТ**	**Терапія подружжя + КПТ проти КПТ**	**Терапія подружжя + КПТ проти терапії подружжя**
Кількість випробувань (всього учасників)	2 РКВ (81)	4 РКВ (130)	2 РКВ (109)	1 РКВ (41)	1 РКВ (40)
IDs досліджень	(1) Beach1992 (2) O'Leary1990	(1) BODENMANN2008 (2) Emanuels-Zuurveen 1996 (3) JACOBSON1993 (4) O'Leary1990	(1) BODENMANN2008 (2) Foley1989	(1) JACOBSON 1993	(1) JACOBSON1993
N/% жінок	(1) 45/100 (2) 36/100	(1) 35/58 (2) 14/52 (3) 60/100 (4) 36/100	(1) 35/58 (2) 13/72	(1) 60/100	(1) 60/100
Середній вік	(1)-(2) 39	(1) 45 (2) 38 (3)-(4) 39	(1) 45 (2) 40	(1) 39	(1) 39

Діагноз	(1) 100% MDD, 9% дистимії (2) 89% MDD, 11% дистимія	(1) MDD або дистимія (2)-(3) 100% MDD (4) 89% MDD, 11% дистимія	(1) MDD або дистимії (2) 100% RDC MDD	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD
Компаратор	(1) –(2) Контрольний список очікування	(1) -(4) КПТ	(1)-(2) IPT	(1) КПТ	(1) КПТ
Тривалість лікування	(1) 15 тижнів (2) 16 тижнів	(1) 20 тижнів (2) 16 сеансів (3) 20 тижнів (4) 16 тижнів	(1) 20 тижнів (2) 16 тижнів	(1) 20 сеансів	(1) 20 сеансів
Спостереження	(1)-(2) 12 місяців (2) 12 місяців	(1) 18 місяців (2) Не повідомляється (3)-(4) 12 місяців	(1) 18 місяців (2) Не повідомляється	(1) 12 місяців	(1) 12 місяців

8.4.3 Клінічні докази

Дані важливих результатів і загальна якість доказів, представлені в таблиці 46. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

8.4.4 Резюме клінічних доказів

У п'яти з досліджень, включених в огляд, була використана модель поведінки, два інших дослідженнях використовували модель, засновану на міжособистісній терапії. Два дослідження (Beach1992 і O’Leary1990) показали досить великий ефект у зниженні балів депресії за самооцінкою після лікування (SMD –1,35, 95% ДІ –1,95, –0,75) в порівнянні зі списком очікування. У більшому наборі даних, де терапія подружжя порівнювалася з індивідуальною КПТ, не було ніякої суттєвої різниці у ризику припинення лікування (ВР 1,22, 95% ДІ 0,55, 2,71) або у балах депресії після лікування (BDI: SMD –0,10, 95% ДІ –0,58, 0,38; HRSD: –0,07, 95% ДІ –0,69, 0,55) або на 6 місяці спостереження (BDI: SMD –0,05, 95% ДІ –0,67, 0,57), що свідчить про те, що терапія подружжя має ефект, аналогічний ефекту КПТ. Є деякі ознаки зниження балів самооцінки депресії на 1 році спостереження (SMD –0,41, 95% ДІ –0,90 до 0,09), але це не зберігається впродовж 1,5 років спостереження (SMD – 0,08 95% ДІ –0,70, 0,54). Два дослідження (BODENMANN2008 і Foley1989) порівнювали терапію подружжя з міжособистісною терапією. Результати цих двох досліджень невеликого розміру мали широкі ДІ, і тому важко з впевненістю інтерпретувати порівняння двох методів лікування.

Таблиця 46: Резюме профілів доказів з терапії подружжя

	Терапія подружжя проти контрольного списку очікування	**Терапія подружжя проти КПТ**	**Терапія подружжя проти IPT**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	Не повідомляється	ВР 1,22 (0,55 до 2,71)	ВР 0,67 (0,22 до 2,04)
Якість	–	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	–	К=3, n=101	К=2, n=58
Номер діаграми ”форест-плот“	–	СТ О2.02	СТ 12.05
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD –1,35 (–1,95 до –0,75)	SMD –0,10 (–0,58 до 0,38)	SMD –0,06 (–0,68 до 0,56)
Якість	Висока	Помірна	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=2, n=54	К=2, n=67	К=1, n=40
Номер діаграми ”форест-	СТ О1.01	СТ О3.02	СТ 13.05

плот“			
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	Не повідомляється	SMD –0,07 (–0,69 до 0,55)	SMD –0,01 (–0,51 до 0,52)
Якість	–	Низька	Помірна
Кількість досліджень; учасників	–	К=1, n=40	К=2, n=58
Номер діаграми ”форест-плот“	–	СТ О3.02	СТ 13.05

8.4.5 Економічні дані й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі не виявив даних щодо ефективності витрат на лікування подружжя з депресією. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

8.5 МІЖОСОБИСТІСНА ТЕРАПІЯ

8.5.1 Вступ

Міжособистісна терапія (IPT) була розроблена Klerman і Weissman (Klerman *et al.,* 1984) з приводу депресії, хоча в даний час поширена і на інші розлади (Weissman *et al.,* 2000). IPT фокусується на поточних стосунках, а не на минулих, а також на міжособистісних процесах, а не на внутрішньопсихічних (таких, як негативні переконання або автоматичні думки, як при когнітивно-поведінковій терапії, або несвідомих конфліктах, як при психодинамічній психотерапії). Вона обмежена в часі і зосереджується на труднощах, які виникають в повсякденній підтримці відносин і подоланні труднощів під час епізоду депресії.

Основні клінічні задачі щодо допомоги пацієнтам навчитися пов'язувати свій настрій з їх міжособистісними контактами і визнати, що шляхом відповідного вирішення міжособистісних ситуацій, вони можуть одночасно поліпшити відносини і свій депресивний стан. На початку лікування пацієнт і терапевт згодні працювати з певної тематики, яка включає: міжособистісні зміни ролей, міжособистісні ролі/конфлікти, печаль і/або міжособистісні дефіцити. IPT підходить, коли у людини є ключова область труднощів, визначена для лікування (наприклад, печаль чи міжособистісні конфлікти). Її можна проводити як індивідуально сфокусовану терапію або як групову терапію (Wilfley *et al.,* 2000).

Характер сеансів терапії полягає, в основному, в полегшенні розуміння останніх подій в міжособистісних стосунках і вивченні альтернативних способів розв’язання міжособистісних ситуацій. Хоча немає явного акценту на ”домашнє завдання“, тобто акцент на внесення змін у міжособистісні стосунки, а також в період між сеансами можуть бути задані завдання у цьому напрямку.

Визначення

IPT визначається як дискретне обмежене в часі структуроване психологічне втручання, надане за міжособистісною моделлю афективних розладів, орієнтоване на міжособистісні проблеми, де лікар і пацієнт:

• спільно працюють у виявленні наслідків основних проблемних областей, пов'язаних з міжособистісними конфліктами, роллю переходів, горем і втратами, а також з соціальними навичками і їх впливом на поточні симптоми, почуття і/або проблеми

• прагнуть полегшити симптоми, навчившись справлятися або вирішувати ці міжособистісні проблеми.

8.5.2 Розглянути дослідження [64]

Було виявлено двадцять два випробування, 14 були включені і вісім були виключені. Найбільш поширені причини виключення були: випробування не повідомляли дані про результати, включали популяції без діагнозу депресії і використовували неясне контрольне втручання. З 14

досліджень, які були включені, шість були знайдені в нових пошуках для оновлення настанови і вісім були також включені в попередні настанови. Три дослідження включали порівняння ІРТ з КПТ і ці результати представлені в розділі 8.1. З 14 включених в огляд досліджень три вивчали ІРТ як продовження лікування; два дослідження розглядали ІРТ в якості 3-річної підтримуючої терапії, а також чотири дослідження розглядали ІРТ у людей літнього віку. Важливо відзначити, що одне дослідження, Reynolds1999, представляє собою випробування у людей літнього віку в 4 режимах, в тому числі ІРТ як активного лікування, потім продовження лікування, і, нарешті, тих, хто одужав, рандомізували для отримання ІРТ, як підтримуючого лікування. У цій настанові продовження лікування визначається як лікування, яке проводиться після того, як гострі симптоми йдуть на спад, коли у пацієнта відзначається суттєве покращення, і метою є досягнення ремісії або значне поліпшення симптомів та відновлення нормальної функції. Підтримуюча терапія проводиться, коли епізод закінчився або значно покращився, пацієнт стабільний, але лікування триває, щоб уникнути рецидиву.

Резюме характеристик досліджень, включених у настанову представлені в таблиці 47, 48, 49 і 50 з повними подробицями у Додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

---

[64] Ідентифікатори досліджень у назві випадку, включених в попередні настанови і ідентифікатори досліджень великими літерами відносяться до досліджень, знайдені і включених в дану оновлену настанову. Бібліографія з досліджень, включених в попередню настанову, наведена в Додатку 18.

Таблиця 47: Резюме характеристик досліджень з IPT

	IPT проти плацебо	**IPT проти допомоги лікаря загальної практики (включно антидепресанти**	**IPT проти IPT + антидепресанти**	**IPT + антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT прти антидепресантів**
Кількість випробувань (всього учасників)	1 РКВ (123)	4 РКВ (391)	2 РКВ (78)	4 РКВ (299)	3 РКВ (347)
IDs досліджень	(1) Elkin1989	(1) Freeman2002 (2) MARSHALL2008 (3) Schulberg1996 (4) SWARTZ2008	(1) Reinolds1999 (2) Weissman1992	(1) BLOM2007 (2)de Mello2001 (3) Reynolds1999 (4)SCHRAMM2007	(1) Elkin1989 (2) Reinolds1999 (3)Schulberg1996
N/% жінок	(1) 168/70	(1) 96/61 (2) 70/69 (3) 229/83 (4) 47/100	(1) 80/75 (2) 25/71	1) 96/63 (2) 28/80 (3) 80/75 (4) 81/65	1) 168/70 (2) 80/75 (3) 229/83
Середній вік	(1) 35	1) 37 (2) Не повідомляється (3) 38 (4) 42	(1) 68 (2) 70	(1)-(2) 35 (3) 70 (4) 41	(1) 35 (2) 70 (3) 38
Діагноз	(1) 100% RDC MDD	(1)–(4) 100% MDD	(1) 100% MDD (2) 100% помірний/сильний MDD	(1) 100% MDD (2) 100% дистимія (3)–(4) 100% MDD	(1) 100% RDC MDD (2)–(3) 100% MDD
Компаратор	(1) Плацебо	(1)-(4) Допомога лікаря загальної практики	(1) Нортриптилін (2)Альпразолам (2,2 мг/день) або іміпрамін (97,5 мг/день)	(1) Нефазодон (2) Моклобемід (150-300 мг/день) (3) Нортриптилін (4) Сертралін (90 мг/день)	(1) Іміпрамін (150 мг/день) (2) Нортриптилін (3) Нортриптилін (190-270 мг/день)
Тривалість лікування	(1) 16 тижнів	(1) 5 місяців (2) 16 тижнів (3) 4 місяці (4) Не повідомляється	(1) 16 тижнів (2) 6 тижнів	1) 14 тижнів (2) 6 місяців (3) 16 тижнів (4) 5 тижнів	(1)-(2) 16 тижнів (3) 4 місяці
Спостереження	(1) не повідомляється	(1) 5 місяців (2) Не повідомляється (3) 4 місяці (4) 9 місяців	(1)-(2) Не повідомляється	1) Не повідомляється (2) 5 місяців (3) Не повідомляється (4) 12 місяців	(1)-(2) Не повідомляється (3) 4 місяці

Таблиця 48: Резюме характеристик досліджень IPT як продовження лікування (до 6 місяців

	IPT як продовження лікування				
	IPT проти антидепресантів	**IPT проти TAU**	**IPT + антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT + антидепресанти проти IPT + плацебо**	**IPT + плацебо проти медикаментозного лікування + плацебо**
Кількість випробувань (всього учасників)	1 РКВ (184)	1 РКВ (185)	1 РКВ (35)	1 РКВ (43)	1 РКВ (50)
IDs досліджень	(1) Schulberg1996	(1) Schulberg1996	(1) de Mello2001	(1) Reynolds1999 (	(1) Reynolds1999
N/% жінок	(1) 229/83	(1) 229/83	(1)28/80	(1) 80/75	(1) 80/75
Середній вік	(1) 38	1) 38	(1) 35	(1) 70	(1) 70
Діагноз	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD Дистимія	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD
Компаратор	(1) Нортриптилін (190-270 мг/день)	(1) TAU	(1) Моклобемід (150-300 мг/день)	(1) Нортриптилін	(1) Плацебо
Тривалість лікування	(1) 4 місяці	(1) 4 місяці	(1) 6 місяців	(1) 16 тижнів	(1) 16 тижнів
Спостереження	(1) 4 місяці	(1) 4 місяці	(1) 5 місяців	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється

Таблиця 49: Резюме характеристик досліджень IPT як підтримуючого лікування (3 роки)

	IPT як підтримуюче лікування (3 роки)						
	IPT проти IPT + антидепресанти	**IPT + антидепресанти проти IPT + плацебо**	**IPT проти антидепресантів**	**IPT проти плацебо**	**IPT + антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT + антидепресанти проти медикаментозного лікування + плацебо**	**IPT проти IPT + плацебо**
Кількість випробувань (всього учасників)	1 РКВ (51)	2 РКВ (94)	1 РКВ (54)	1 РКВ (49)	2 РКВ (99)	2 РКВ (99)	1 РКВ (52)
IDs досліджень	(1) Frank1990	(1) Frank1990 (2) Reynolds1999B	(1) Frank1990	(1) Frank1990	(1) Frank1990 (2) Reynolds1999B	(1) Frank1990 (2) Reynolds1999B	(1) Frank1990
N/% жінок	(1) 98/77	(1) 98/77 (2) 80/75	(1) 98/77	(1) 98/77	(1) 98/77 (2) 80/75	(1) 98/77 (2) 80/75	(1) 98/77
Середній вік	(1) 40	(1) 40 (2) 68	(1) 40	(1) 40	(1) 40 (2) 68	(1) 40 (2) 68	(1) 40
Діагноз	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%)	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%); 14 % біполярні (2) Одужання після продовження лікування	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%) 14 % біполярні	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%) 14 % біполярні	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%) 14 % біполярні (2) Одужання після продовження лікування	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%) 14 % біполярні (2) Одужання після продовження лікування	(1) 10 тижнів ремісія MDD (100%) 14 % біполярні
Компаратор	(1) Іміпрамін (150-300 мг/день)	(1) Іміпрамін (150-300 мг/день) (2) Нортриптилін	(1) Іміпрамін (150-300 мг/день)	(1) Плацебо	1) Іміпрамін (150-300 мг/день) (2) Нортриптилін	1) Іміпрамін (150-300 мг/день) (2) Нортриптилін	(1) Плацебо
Тривалість лікування	(1) 3 роки	(1)-(2) 3 роки	(1) 3 роки	(1) 3 роки	(1)-(2) 3 роки	(1)-(2) 3 роки	(1) 3 роки
Спостереження	(1) Не повідомляється	(1)-(2) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1)-(2) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється

Таблиця 50: Резюме характеристик досліджень IPT у людей похилого віку

	IPT у людей похилого віку				
	IPT проти IPT + антидепресантів	**IPT + антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT проти антидепресантів**	**IPT проти стандартного лікування (Нідерланди)**	**IPT як підтримуюче лікування (2/3 роки)**
Кількість випробувань (всього учасників)	3 РКВ (141)	1 РКВ (46)	1 РКВ (45)	1 РКВ (143)	2 РКВ (223)
IDs досліджень	(1) Reyolds1999 (2) REYNOLDS2006 (3) Weissmann1992	(1) Reynolds1999	(1) Reynolds1999	(1) VAN SCHAIK2006	(1) Reynolds1999 (2) REYNOLDS2006
N/% жінок	(1) 80/75 (2) 129/66	(1) 80/75	(1) 80/75	(1) 99/69	(1) 80/75 (2) 129/66
Середній вік	(1) 68 (2) 77 (3) 25/71	(1) 68	(1) 68	(1) 68	(1) 68 (2) 77
Діагноз	(1)-(2) 100% MDD (3) 100% помірні/сильні MDD	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD	(1) 100% депресивний розлад	(1)-(2) 100% MDD
Компаратор	(1) Нортриптилін (2) Пароксетин (10-40 мг/день) (3) Алпразолам (2,2 мг/, день, Іміпірамін (98 мг/день)	(1) Нортриптилін	1) Нортриптилін	(1) Допомога лікаря загальної практики	1) Нортриптилін, плацебо (2) Пароксетин (10-40 мг/день), плацебо, клінічне ведення
Тривалість лікування	(1) 16 тижнів (2) 2 роки (3) 6 тижнів	(1) 16 тижнів	(1) 16 тижнів	(1) 5 місяців	(1) 3 роки (2) 2 роки
Спостереження	(1)-(3) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) 6 місяців	(1)-(2) Не повідомляється

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014р. Алпразолам в Україні не зареєстрований.

8.5.3 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблицях 51, 52, 53 і 54. Повні профілі доказів і пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

8.5.4 Резюме клінічних доказів

Три дослідження включали порівняння ІРТ з КПТ, і ці результати представлені у розділі 8.1. Тільки в одному дослідженні, Elkin1989 (n=123) розглядали ІРТ в порівнянні з плацебо. Більш високий ризик дострокового припинення був у групі плацебо порівняно з ІРТ (ВР 0,57, 95% ДІ 0,33, 0,99). Крім того, був досить невеликий до середнього ефекту (SMD –0,43, 95% ДІ 0,79, 0,07 і ВР = 0,73; 95% ДІ 0,56, 0,93) для ІРТ в зниженні балів депресії за оцінкою лікаря після лікування порівняно з плацебо.

Чотири дослідження вивчали ІРТ в порівнянні зі звичайною медичною допомогою лікаря загальної практики (включаючи ліки). Дані дослідження Freeman2002 – це неопубліковані дані, які команда огляду для попередньої настанови отримала від авторів в очікуванні їх публікації. Проте, дослідження ще не були опубліковані, коли була підготовлена оновлена настанова, тому це важливо враховувати при інтерпретації результатів. Докази свідчили про суттєвий ефект при самооцінці балів депресії після лікування (SMD –0,69; 95% ДІ –1,22, –0,16). Крім того, був великий ефект ІРТ в зниженні балів депресії при самооцінці на 3 місяці (SMD –0,88; 95% ДІ –1,48, –0,28) і 9 місяці (SMD –0,73; 95% ДІ –1,32, –0,13) спостереження. Також за оцінкою депресії лікарем ефект був великим на 3 місяці (SMD –0,81;95% ДІ– 1,41, –0,21) і 9 місяці (SMD –0,98, 95% ДІ, –1,60,– 0,37) спостереження.

На підставі доказів одного дослідження (Reynolds1999) комбінована ІРТ плюс антидепресанти, порівняно з ІРТ в якості монотерапії, показала суттєву різницю в зниженні балів депресії за оцінкою лікаря (ВР 2,26, 95% ДІ 1,03, 4,97).

Крім того, в одному з досліджень, SCHRAMM2007, показано, що при порівнянні комбінованої терапії з монотерапією антидепресантами спостерігався досить помірний вплив (SMD –0,40; 95% ДІ –0,75, –0,05) у зниженні балів депресії за оцінкою лікаря після лікування.

Два дослідження, Elkin1989 і Schulberg1996, вивчали ефективність ІРТ в порівнянні з монотерапією антидепресантами. Докази показали відсутність суттєвої різниці між двома групами (бали депресії: BDI після лікування SMD 0,04, 95% ДІ –0,32, 0,40; HRSD після лікування SMD 0,08; 95% ДІ,– 0,15, 0,30).

Міжособистісна терапія як продовження лікування

Докази одного дослідження (Schulberg1996) показали від невеликого до помірного ефекту (SMD –0,44; 95% ДІ –0,73, –0,15) для ІРТ у зниженні балів депресії після продовження лікування впродовж 4 місяців порівняно зі звичайним лікуванням.

Таблиця 51: Резюме профілів доказів з IPT

	IPT проти плацебо	**IPT проти звичайної допомоги лікаря загальної практики**	**IPT (з/без плацебо) проти IPT + антидепресанти**	**IPT+ антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT проти антидепресантів**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,57 (0,33 до 0,99)	ВР 3,33 (1,94 до 5,63)	ВР 1,44 (0,72 до 2,86)	ВР 0,77 (0,53 до 1,14)	ВР 0,94 (0,72 до 1,22)
Якість	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 123	K = 2, n = 232	K= 2, n = 58	K= 4, n = 302	K= 3, n = 344
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 01.01	IPT 04.02	IPT 94.03	IPT 11.04	IPT 15.05
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD -0.28 (-0,64 до 0, 07)	SMD -0,69 (-1,22 до –0,16)	Не повідомляється	SMD -0,06 (-0,41 до 0,28)	SMD 0,.04 (-0,32 до 0,40)
Якість	Низька	Помірна	–	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 123	K = 1, n = 72	–	K= 1, n = 130	K= 1, n = 118
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 02.01	IPT 05.02	–	IPT 14.04	IPT 16.05
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD -0,43 (-0,79 до –0,07) HRSD >7: ВР 0,73 (0,56 до 0,93)	SMD–0,07 (-0,33 до 0,18)	HRSD >7: ВР 2,26 (1.03 до 4,97)	HRSD на 5/6 тижнях: SMD -0,16 (-0,44 до 0,12) HRSD на 12 тижні: SMD -0,13 (-0,55 до 0,30)	SMD 0,08 (-0,15 до 0,30) HRSD >7: ВР 1,12 (0,86 до 1,46)
Якість	Помірна Помірна	Низька	Низька	Низька Помірна	Низька Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 123 K = 1, n = 123	K = 2, n = 250	K= 1, n = 33	K = 2, n = 200 K = 2, n = 87	K = 2, n = 302 K = 2, n = 160
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 02.01 & IPT 03.01	IPT 05.02	IPT 10.01	IPT 14,04	IPT 16.05 & IPT 17.05

Таблиця 52: Резюме профілів доказів з IPT в якості продовження лікування (до 6 місяців)

	IPT в якості продовження лікування (до 6 місяців)					
	IPT проти антидепресантів	**IPT проти TAU**	**IPT + антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT+ антидепресанти проти антидепресантів +ліки**	**IPT + антидепресанти проти IPT + плацебо**	**IPT + плацебо проти ліків + плацебо**
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD 0,03 (-0,26 до 0,32) HRSD >7 після 4 місячного лікування: ВР 1,04 (0,79 до 1,37)	SMD –0,44 (-0,73 до –0,15)	Після 6 місяців підтримуючої терапії: SMD –0,57 (–1,41 до 0,27)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька Низька	Помірна Помірна	Низька	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 184 K = 1, n = 184	K = 1, n = 185 K = 1, n = 185	K = 1, n = 23	–	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 19.06 & IPT 18.06	IPT 19.06 & IPT 18.06	IPT 19.06 I	—	—	—
Рецидив	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	ВР 0,42 (0,02 до 9,34	ВР-0,17 (0,01 до 3,51)	ВР 5,50 (0,26 до 115,22)
Якість	–	–	–	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень; учасників	–	–	–	K= 1, n = 25	K= 1, n = 16	K= 1, n = 15
Номер діаграми ”форест-плот“	–	–	–	IPT 20.06	IPT 20.06	IPT 20.06

Таблиця 53: Резюме профілів доказів з IPT в якості продовження лікування (3 роки)

	IPT в якості продовження лікування (3 роки)								
	IPT проти IPT + антидепре-санти	**IPT + антидепре-санти проти IPT + плацебо**	**IPT проти антидепре-сантів**	**IPT проти плацебо**	**IPT+ антидепресанти проти антидепресантів**	**IPT+ антидепресанти проти ліків + плацебо**	**IPT + плацебо прот ліків ‘ плацебо**	**IPT проти IPT + плацебо**	**IPT + антидепресанти проти ліків + антидепресанти**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,48 (0,10 до 2,40)	ВР 0,89 (0,35 до 2,28)	ВР 0,24 (0,06 до 1,01)	ВР 0,59 (0,11 до 3,22)	ВР 0,60 (0,26 до 1,38)	ВР 2,11 (0,65 до 6,87)	ВР 2,35 (0,74 до 7,44)	ВР 0,50 (0,10 до 2,50)	Не повідомляється
Якість	Низька	Помірна	Низька	Низька	Помірна	Помірна	Помірна	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 51	K = 2, n = 101	K = 1, n = 54	K = 1, n = 49	K = 2, n = 106	K = 2, n = 102	K = 2, n = 103	K = 1, n = 52	–
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	IPT 21.07	_
Рецидив	ВР 1,73 (1,00 до 2,98)	ВР 0,42 (0,27 до 0,65)	ВР 1,29 (0,84 до 1,99)	ВР 0,76 (0,57 до 1,01	Не повідомляється	ВР 0,22 (0,10 до 0,49	ВР 0,80 (0,66 до 0,97)	ВР 0,86 (0,62 до 1,18)	ВР 0,62 (0,38 до 1,02)
Якість	Помірна	Висока	Низька	Низька	–	Помірна	Висока	Низька	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 51	K = 2, n = 101	K = 1, n = 54	K = 1, n = 49	–	K = 1, n = 54	K = 2, n = 103	K = 1, n = 52	K= 2, n = 106
Номер діаграми ”форест-плот“	IPT 22.07	IPT 22.07	IPT 22.07	IPT 22.07	–	IPT 22.07	IPT 22.07	IPT 22.07	IPT 22.07

Таблиця 54: Резюме профілів доказів ІРТ у людей похилого віку

	ІРТ у людей похилого віку			
	ІРТ проти ІРТ + антидепресанти	**ІРТ + антидепресанти проти антидепресантів**	**ІРТ проти антидепресантів**	**ІРТ проти стандартної допомоги (Нідерланди)**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,87 (0,52 до 1,45)	ВР 0,10 (0,10 до 1,67)	ВР 0,63 (0,19 до 2,10)	Не повідомляється
Якість	Помірна	Низька	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	К=3, n=121	К=1, n=41	К=1, n=42	–
Номер діаграми ”форест-плот“	ІРТ 23.08	ІРТ 24.08	ІРТ 25.08	–
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	HRSD >7 ВР 2,26 (1,03 до 4,97)	HRSD >7 ВР 0,71 (0,30 до 1,66)	HRSD >7 ВР 1,60 (0,94 до 2,75)	Не повідомляється
Якість	Помірна	Низька	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	К=1, n=33	К=1, n=41	К=1, n=42	–
Номер діаграми ”форест-плот“	ІРТ 23.08	ІРТ 24.08	ІРТ 25.08	–
Виміри депресії при контролі за оцінкою лікаря	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	MADRS на 2 місяці: SMD –0,28 (–0,61 до 0,05 MADRS на 6 місяці: SMD –0,28 (–0,61 до 0,05 SMD –0,11 (–0,44 до 0,22)
Якість	–	–	–	Низька
Кількість досліджень; учасників	–	–	–	К=1, n=40 К=2, n=58
Номер діаграми ”форест-плот“	–	–	–	ІРТ 26.08

Докази двох досліджень тривалістю 3 роки (Frank1990, Reynolds1990) свідчать про те, що поєднання міжособистісної терапії та антидепресантів має більш низький ризик рецидиву порівняно з міжособистісною терапією плюс плацебо (ВР=0,17, 95% ДІ 0,01, 3,51). Цей суттєвий ефект також спостерігався, коли комбінована терапія порівнювалася з антидепресантами (ВР 0,42; 95% ДІ 0,02, 9,34), а також при порівнянні з лікуванням ліками (ВР 5,50, 95% ДІ 0,26, 115,22).

Міжособистісна терапія в якості підтримуючого лікування

Тільки два дослідження порівнювали ІРТ в якості підтримуючої терапії (Frank1990 і Reynolds1999B). Коли ІРТ вивчалася як підтримуюча терапія, комбінована терапія мала значний вплив на зниження ризику рецидивів (ВР 0,42; 95% ДІ 0,27, 0,65) при порівнянні з ІРТ плюс плацебо і (ВР 0,22, 95% ДІ 0,10, 0,49) порівняно з лікуванням ліками.

Міжособистісна терапія літніх людей

Докази ІРТ у літніх людей засновуються на чотирьох дослідженнях (n=284). В одному дослідженні (Reynolds1999, п = 33) показано значний ефект (ВР 2,26, 95% ДІ 1,03, 4,97) у зниженні балів депресії у літніх людей за оцінками лікаря на користь комбінованої ІРТ плюс антидепресанти порівняно з ІРТ в якості монотерапії.

На основі того ж дослідження (Reynolds1999, n=42) антидепресанти мали суттєвий ефект у зниженні балів депресії за оцінками лікаря (ВР 1,60, 95% ДІ 0,94, 2,75) при порівнянні з ІРТ.

8.5.5 Економічні докази в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошук в економічній літературі джерел з економічної ефективності активації поведінки у людей з депресією не виявив ніяких доказів. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі описана в главі 3, розділ 3.6.1.

8.6 КОНСУЛЬТУВАННЯ

8.6.1 Вступ

Консультування було розроблено Карлом Роджерсом (1957), який вважав, що при створенні адекватних умов, люди мають можливості для самовиліковування, вирішування проблем і росту. Ці умови включають позитивне ставлення, щирість і співчуття. Оригінальна модель Роджерса була розвинута Truax і Carkhuff (1967) в структуровані підходи до консультування і незалежно Egan (1990), який розробив триступінчату модель: дослідження, персоналізацію і дії. Сектор добровільних тренінгів (наприклад, стосунків) прагне спиратися на ці моделі. Проте, хоча багато інших методів лікування в даний час використовують основні інгредієнти консультування з клієнтом в центрі (Roth & Fonagy, 1996), існують відмінності в їх використанні (Kahn, 1985; Rogers, 1986), і консультування стало загальним терміном, який використовується для опису широкого спектру втручань, які здійснюють консультанти у первинній ланці охорони здоров'я. Ці різні підходи можуть включати психодинамічні, системні або когнітивно-поведінкові елементи (Bower *et al.,* 2003).

Визначення

Британська асоціація консультування і психотерапії (BACP) визначає консультування як "систематичний процес, який дає людям можливість досліджувати, виявляти і уточнювати способи життя більш винахідливо з більшим відчуттям благополуччя."

8.6.2 Розглянуті дослідження[65]

Три нових дослідження (GOLDMAN2006, GREENBERG1998, WATSON2003), які відповідають критеріям включення, були знайдені в пошуку для оновлення. Три дослідження (Bedi2000, Simpson2003, Ward2000) були включені в попередню настанову, два з яких увійшли в оновлену настанову. Ward2000 було виключене, оскільки воно не відповідало критеріям включення: тільки 62% відповідали критеріям діагнозу депресії, і це дослідження не було зовсім випадковим. Проте, оскільки це дослідження було включене в попередню настанову, було проведено окремий

субаналіз, щоб визначити, чи це вплине б на висновки ГРН. Результати цього субаналізу не відображаються в таблиці, але описані в тексті нижче. Ще одне випробування (Stiles *et al.,* 2006, не-РКВ) було проведене, але в кінцевому рахунку було виключено, оскільки не всі пацієнти відповідали критеріям депресії і існує стурбованість щодо вибору досліджуваної популяції.

Резюме характеристик включених досліджень наведені в таблиці 55, з усіма деталями в додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень. Два дослідження, GOLDMAN2006 і GREENBERG1998, які не вказані в таблиці 55, оскільки вони порівнюють два різних типи консультування.

8.6.3 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 56. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

8.6.4 Резюме клінічних доказів

В одному дослідженні (Bedi2000) порівнювали ефективність консультування з антидепресантами, хоча деякі відмінності у вихідних балах пацієнтів попереджають про обережність в інтерпретації даних. Суттєвої різниці не було, тому докази залишаються неостаточними (бали депресії в кінцевій точці за самооцінкою: SMD 0,04, 95% ДІ –0,38, 0,47 і при 12-місячному спостереженні: SMD: 0,17, 95% ДІ –0,32, 0,66; бали депресії за оцінкою лікаря в кінцевій точці: ВР 1,20, 95% ДІ 0,80, 1,81) і не підтверджують висновок, що консультування і антидепресанти еквівалентні.

---

[65] Ідентифікатори досліджень у назві випадку, включених в попередні настанови і ідентифікатори досліджень великими літерами відносяться до досліджень, знайдених і включених в дану оновлену настанову. Бібліографія з досліджень, включених в попередню настанову, наведена в Додатку 18.

Таблиця 55: Резюме характеристик досліджень консультування

	Консультування проти антидепресантів	**Консультування + Допомога лікаря загальної практики проти допомоги лікаря загальної практики**	**Консультування проти КПТ**
Кількість випробувань (всього учасників)	1 РКВ (103)	1 РКВ (145)	1 РКВ (62)
IDs досліджень	(1) Bedi2000	(1) Simpson2003	(1) WATSON2003
N/% жінок	(1) 79/77	(1) 116/82	(1) 66/67
Середній вік	(1) 39	(1) 43	(1) 41
Діагноз	(1) 100% MDD	(1) Критерії депресії (14–40 за BDI)	(1) 100% MDD
Компаратор	(1) Антидепресанти (вибір трьох антидепресантів і тривалість 4–6 місяцівs)	(1) Допомога лікаря загальної практики	(1) КПТ
Тривалість лікування	(1) 8 тижнів	(1) 6–12 сеансів	(1) 16 тижнів
Спостереження	(1) Не повідомляється	(1) 12 місяців	(1) Немає

Це застереження підтверджують дані 12-місячного спостереження; бали депресії за оцінкою лікаря були значно нижчі в групі антидепресантів в порівнянні з групою консультування (ВР 1,41, 95% ДІ 1,08, 1,83). До результатів цього дослідження слід ставитися з певною обережністю, оскільки введення елементу переваги пацієнта у випробування призвело до значного розходження щодо вимірів початкової тяжкості в двох групах.

В одному дослідженні (Simpson2003) порівнювали комбінацію консультування плюс допомогу лікаря загальної практики зі звичайною допомогою лікаря загальної практики. Жодних доказів важливої клінічної користі консультування плюс допомога лікаря загальної практики (BDI на 6 місяці: SMD 0,06, 95% ДІ –0,29, 0,40 і на 12 місяці: SMD 0,03, 95% ДІ –0,33, 0,40). Субаналіз проводили за Ward2000, яке не відповідало критеріям включення, але піднятий в ході процесу консультацій. Це дослідження включало порівняння консультування з допомогою лікаря загальної практики. Результати показали помірний ефект при самооцінці депресії після лікування (SMD – 0,49, 95% ДІ – 0,83, –0,15), але ніякої суттєвої різниці між двома групами лікування щодо припинення лікування та балів депресії за самооцінкою при спостереженні.

Таблиця 56: Резюме профілів доказів з консультування

	Консультування проти антидепресантів	**Консультування + Допомога лікаря загальної практики проти допомоги лікаря загальної практики**	**Консультування проти КПТ**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	Не повідомляється	ВР 1,13 (0,43 до 2,95)	Не повідомляється
Якість	–	Низька	–
Кількість досліджень; учасників	–	K = 1, n = 145	–
Номер діаграми ”форест-плот“	–	C 08.05	–
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	SMD 0,04 (-0,39 до 0,47)	Не повідомляється	SMD -0,07 (-0,33 до 0,20)
Якість	Низька	–	Низька
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 83	–	K = 2, n = 215
Номер діаграми ”форест-плот“	C 02.02	–	C 17.08
Виміри депресії при контролі за оцінкою лікаря	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	–	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“	–	–	–
Виміри депресії при спостереженні за самооцінкою	На 12 місяці: SMD 0,17 (-0,32 до 0,66)	На 6 місяці: SMD 0,06 (-0,29 до 0,40) BDI> = 14: ВР 0,94 (0,73 до 1,22) На 12 місяці: SMD 0,03 (-0,33 до 0,40) BDI> = 14: ВР 0,80 (0,62 до 1,02)	Не повідомляється
Якість	Низька	Низька Низька Низька Низька	–
Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 65	K = 1, n = 130; K = 1, n = 145; K = 1, n= 115; K = 1, n = 145	–
Номер діаграми ”форест-плот“	C 04.02	C 10.05, C 09.05, C 10.05, C 09.05	–
Виміри депресії при контролі за оцінкою лікаря	RDC >3 на 12 місяці: ВР 1,41 (1,08 до 1,83)	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька	–	–

Кількість досліджень; учасників	K = 1, n = 103	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“	C 05.02	–	–

Порівняння консультування з КПТ було включене в одне дослідження (WATSON2003). Існує недостатньо доказів (тільки одне невеликого розміру дослідження з широкими ДІ), щоб дійти якогось певного висновку про відносну ефективність цих двох методів лікування (для балів BDI після лікування: SMD 0,04, 95% ДІ –0,38, 0,47). Це був випадок, коли було проведено субаналіз, включаючи дослідження Ward2000, (SMD –0,07, 95% ДІ –0,33, 0,20). (Індивідуальні результати для Ward2000 такі: в кінцевій точці BDI: SMD –0,14, 95% ДІ –0,48, 0,21 і на 12-місяці спостереження BDI: SMD 0,04, 95% ДІ –0,31, 0,38).

Два дослідження (GOLDMAN2006 і GREENBERG1998) порівнювали два різних типи консультування (і, отже, не включені до таблиці вище). Досідження GOLDMAN2006 порівнювало консультування з пацієнтом в центі уваги з консультуванням з увагою на емоціях. Результати були на користь терапії, з увагою на емоціях (BDI оцінки: SMD 0,64, 95% ДІ –0,02, 1,29). Випробування GREENBERG1998 вивчало ефективність консультування з клієнтом в центрі уваги у порівнянні з процесом емпіричного консультування. Факти свідчать, що немає істотної різниці між групами лікування в зниженні балів депресії за самооцінкою (SMD 0,13; 95% ДІ – 0,57, 0,82). Ці два дослідження є невеликими за розміром і тому результати слід інтерпретувати з обережністю.

Учасники досліджень, включених в огляд, були переважно взяті з груп від легкої до помірної депресії (середні початкові бали BDI між 18 і 26) і два випробування включали людей з легкою депресією (бали BDI починаючи з 14) Bedi2000 і Ward2000).

Загальні докази з консультування дуже обмежені. Деякі докази, засновані на практиках, також були розглянуті (Stiles *et al.,* 2006), але кількість пацієнтів з депресією в дослідженні була нижче порогової точки для включення. Крім того, в це дослідження були включені інші діагнози. Менше дослідження на основі практики (Marriott & Kellett, 2009), яке включало тільки 34% пацієнтів з діагнозом депресії, порівнювало консультування, когнітивну аналітичну терапію і когнітивно-поведінкову терапію, але було дуже невеликим і недостатньо сильним, тому не вдалося дійти яких-небудь висновків щодо диференціальної ефективності лікування. На додаток до наявних обмежених даних з консультування, інтерпретація результатів ускладнюється через різні терапевтичні моделі, прийняті у дослідженнях. Наприклад, Bedi2000 і Ward2000 слідують моделі консультування Rogerian з клієнтом у фокусі, Simpson2003 психодинамічній моделі, а дослідження WATSON2003, GREENBERG1998 і GOLDMAN2006 прийняли процес-емпіричну/емоційну модель, яка порівнюється в двох останніх дослідженнях з моделлю Roger з фокусом на клієнта.

8.6.5 Економічні докази в охороні здоров'я й міркування

В систематичному огляді літератури виявлено три дослідження, які оцінювали ефективність витрат на консультації пацієнтів з депресією й іншими загальними проблемами психічного здоров'я (Friedli *et al.,* 2000; Miller *et al.,* 2003; Simpson *et al.,* 2003). Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку економічної літератури в охороні здоров'я, описана в главі 3, розділ 3.6.1. Таблиці доказів з економічних досліджень в охороні здоров'я представлені в Додатку 15.

Friedli і колеги (2000)[66] порівнювали ненаправлені консультації зі звичайною допомогою лікаря загальної практики у РКВ Великобританії, яке включало 136 осіб з направленнями з приводу симптомів, викликаних депресією і тривожними розладами (50% був поставлений діагноз депресії лікарем загальної практики). Часові рамки аналізу були 9 місяців, а прямі витрати служби охорони здоров'я (перебування у лікарні, амбулаторні консультації та лікарські препарати) і витрати на немедичне обслуговування (втрата продуктивності, неможливість подорожувати і доглядати за дітьми) були оцінені за цей період. Основним результатом клінічного аналізу була зміна балів BDI. Проте, оскільки ніяких відмінностей у клінічних результатах не було виявлено між двома

групами, в дослідженні було ефективним аналізом мінімізації витрат. За 9 місяців, загальна сума прямих витрат NHS склала £ 309 і £ 474 на людину, в той час як загальні немедичні витрати на обслуговування були £ 809 і £ 469 на людину за консультації і допомогу лікаря загальної практики відповідно. Автори дійшли висновку, що консультування в первинній ланці охорони здоров'я не було економічно ефективним при короткотривалому застосуванні, якщо непрямі витрати були враховані, але, в цілому, направлення на консультацію не було більш клінічно ефективним або дорогими, ніж допомога лікаря загальної практики.

Miller і його колеги (2003)[67] порівнювали консультування з антидепресантами у пацієнтів з депресією, які були набрані із загальної практики. Шістдесят п'ять пацієнтів були рандомізовані на отримання одного з методів лікування, а ще 183 пацієнтів, які вибрали метод лікування, були також проаналізовані. Часовий горизонт аналізу був 12 місяців і були оцінені прямі витрати NHS (стаціонарне, амбулаторне лікування, консультації, консультації лікаря загальної практики та ліки). Основним критерієм оцінки, використовуваним в аналізі, була зміна балів BDI. Проте, жодних істотних розходжень не було виявлено між двома групами лікування впродовж 12 місяців. В цілому, ніяких істотних відмінностей щодо загальних середніх витрат на одну людину не було виявлено між двома рандомізованими групами, у той час як на групи, нерандомізірованні на консультування, витрати були значно вищими, ніж на нерандомізовані на отримання антидепресантів групи лікування впродовж 12 місяців. Автори показали, що консультування може бути більш економічно ефективним втручанням у хворих з слабкою та помірною депресією, але для більшої групи пацієнтів лікування антидепресантами, ймовірно, буде більш економічно ефективним втручанням.

Simpson і його колеги (2003) оцінювали ефективність витрат короткотривалого психодинамічного консультування в порівнянні з рутинною допомогою лікаря загальної практики в РКВ Великобританії з 181 пацієнтом з депресією в анамнезі. Часові рамки аналізу були 12 місяців, і за цей період оцінюються прямі витрати охорони здоров'я (спеціаліст з психічного здоров'я, лікарня, первинна медична допомога та охорона здоров'я громади і послуги соціальної служби). Основним виміром результату, використовуваним у клінічному аналізі, була зміна балів BDI. Проте, оскільки не було суттєвої різниці між двома групами лікування, дослідження було аналізом ефективної мінімізації витрат. В цілому, не було статистично значущої різниці між двома групами лікування щодо загальних витрат на людину терміном понад 12 місяців (£ 1046 фунтів у порівнянні з 1074). Автори показали, що не було ніяких переваг щодо економічної ефективності порівняно з рутинною допомогою загальної практики пацієнтам з хронічною депресією.

---

[66] Це дослідження було виключено з аналізу клінічної ефективності, оскільки тільки 50% могли б відповідати діагностичним критеріям депресії.

[67] Це економічний аналіз Bedi2000.

8.7 КОРОТКОТРИВАЛА ПСИХОДИНАМІЧНА ПСИХОТЕРАПІЯ

8.7.1 Вступ

Як і в інших школах психотерапії, існує безліч варіацій щодо оригінальної моделі психодинамічної психотерапії з деякими підходами, орієнтованими на стимули динаміки (наприклад, агресія), в той час як інші зосереджені на стосунках (Greenberg & Mitchell, 1983). На інші форми цієї терапії впливають теорії прив'язаності (Holmes, 2001). Клінічні випробування психодинамічної психотерапії були спрямовані на короткотривалу психологічну терапію (зазвичай від 10 до 30 тижнів), як правило, в порівнянні з антидепресантами або КПТ. Саме ця коротка версія психодинамічної психотерапії часто згадується як короткотривала психодинамічна психотерапія, яка є в центрі уваги цього огляду.

Визначення

Психодинамічна психотерапія визначається як психологічне втручання, отримане за психодинамічною/психоаналітичною моделлю, де:

• Лікар і пацієнт вивчають й розбираються в конфліктах, а також розглядають, як вони представляються в поточних ситуаціях і взаємовідносинах, у тому числі терапевтичні відносини

(наприклад, перенесення і контрперенесення). Це призводить до того, що пацієнтам дається можливість досліджувати почуття і усвідомлені і неусвідомлені конфлікти, які йдуть з минулого з технічним акцентом на інтерпретації та роботі над конфліктами.

• Терапія не є директивою і пацієнтів не вчать конкретним навичкам (наприклад, моніторинг думок, переоцінка або вирішення проблем).

8.7.2 Розглянуті дослідження[68]

Всього 17 досліджень були знайдені в пошуках випробувань короткотривалої психодинамічної психотерапії. Десять досліджень були включені (шість були знайдені в пошуках для оновлення настанови і чотири також включені в попередню настанову) і сім були виключені. Підстави для виключення включали: випробування не були РКВ, документи не представляли результати досліджень, в тому числі учасників без діагнозу депресії і заміну пропущених авторів. Два дослідження (Gallagher-Th1994 і Shapiro1994) включали порівняння короткотривалої психодинамічної психотерапії з когнітивно-поведінковою терапією, результати якихо представлені в розділі 8.1. В одному дослідженні (McLean1979) порівнювалася короткотривала психодинамічна психотерапія з поведінковою активацією, про це повідомляється в розділі 8.2. Одне дослідження (Guthrie1999) не було виключене, оскільки у вибірці популяції (яка була обрана на основі частого відвідування поліклінік) тільки 73,6% відповідали діагнозу депресії і, отже, не відповідали критеріям включення (що становить > 80% від загальної популяції). Проте, оскільки воно не включене в основний аналіз і таблиці, субаналіз, включаючи цю роботу, був проведений і представлений нижче.

Слід зазначити, що всі включені дослідження були дослідженнями короткотривалої психодинамічної психотерапії і, отже, аналіз та подальші рекомендації обмежені короткотривалою психодинамічною психотерапією, як правило, від 16 до 20 сеансів, але з діапазоном від 10 до 30 сеансів у включених дослідженнях.

Резюме характеристик включених досліджень наведені в таблиці 57, з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

8.7.3 Клінічні докази

Дані щодо важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 58. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ можна знайти в Додатках 16b і 19b відповідно.

8.7.4 Резюме клінічних доказів

Проблеми, пов’язані з неотриманими даними і різними компараторами, обмежують аналізи, які можна було б провести для цього огляду. Дані з одного дослідження (DEKKER2008) показали досить помірний ефект (SMD 0,43; 95% ДІ 0,03, 0,82) на користь антидепресантів в порівнянні з короткотривалою психодинамічною психотерапією в зниженні балів в кінцевій точці за оцінкою лікаря. Проте, результати наступного невеликого дослідження (SALMINEN2008) не показали суттєвої різниці між результатами короткотривалої психодинамічної психотерапії та антидепресантів при розгляді змін від вихідного рівня до кінцевої точки (SMD 0,03; 95% ДІ –0,52, 0,58), але, враховуючи широкі ДІ і розмір дослідження, важко встановити ясну картину цього порівняння. В одному дослідженні (McLean1979) зазначався значно вищий ризик дострокового припинення лікування пацієнтів, які отримували короткотривалу психодинамічну психотерапію в порівнянні з поведінковою терапією (ВР 3,02, 95% ДІ 1,07, 8,50).

При порівнянні з контрольним списком очікування одне дослідження (MAINA2005) показало значний і великий ефект (SMD 1,09; 95% ДІ –2,04, –0,13) при оцінці результатів депресії лікарем після лікування на користь короткотривалої психодинамічної психотерапії. Це дослідження також показало суттєвий ефект (SMD –0,97 95% ДІ –1,91, –0,03) короткотривалої психодинамічної психотерапії при оцінці депресії лікарем порівняно з підтримуючою терапією. Подальше дослідження (MAINA2008) показало, що додавання короткотривалої психодинамічної психотерапії до лікування антидепресантами мало від середнього до великого ефекту на 24 місяці (SMD 0,52; 95% ДІ 0,10, 0,95) і на 48 місяці (SMD 0,59; 95% ДІ 0,16, 1,01) щодо зниження балів

депресії при оцінці лікарем в порівнянні з антидепресантами в якості монотерапії. Випробування MAINA2005 і MAINA2008 проводилися в популяції з діагнозом легкої депресії або дистимії. Випробування KOOL2003 порівнювало короткотривалу психодинамічу психотерапію у двох різних популяцій з депресією: одне з супутнім розладом особистості, а друге без. Результати показують, що короткотривала психодинамічна психотерапія більш ефективна у людей з діагнозом депресії і розладом особистості, ніж без розладу (SMD –1,15; 95% ДІ –1,62,– 0,69 і SMD 1,50, 95% ДІ 0,81, 2,18 відповідно), але невелика вибірка популяції без розладу особистості потребує обережності при інтерпретації цього результату.

Коли був проведений окремий аналіз з дослідженням Guthrie1999, докази не були остаточними через невеликий розмір дослідження та широкі ДІ (SCL-90-R в кінцевій точці: SMD –0,16, 95% ДІ –0,53, 0,22 і при 6-місячному спостереженні SMD –0,24; 95% ДІ –0,62, 0,13).

В цілому, це слабкий набір даних, який характеризується низкою суперечливих висновків, які важко інтерпретувати. Деякі труднощі походять від наявності низки різних компараторів в невеликому наборі даних. Є мало доказів щодо користі короткотривалої психодинамічної психотерапії (як правило, від 16 до 20 сеансів впродовж від 4 до 6 місяців) у популяції з дистимією і підпороговими депресивними симптомами у порівнянні зі списком очікування або звичайною допомогою та суперечливі дані при порівнянні з антидепресантами. Порівняння з іншими активними психологічними втручаннями також досить обмежені.

---

[68]Ідентифікатори досліджень у назві випадку, включених в попередні настанови і ідентифікатори досліджень великими літерами відносяться до досліджень, знайдені і включених в дану оновлену настанову. Бібліографія з досліджень, включених в попередню настанову, наведена в Додатку 18.

Таблиця 57: Резюме характеристик досліджень короткострокової психодинамічної психотерапії

	короткотривала психодинамічна психотерапія (STPP) порівняно з анидепресантами	**STPP + антидепресанти проти підтримуючої терапії + антидепресанти**	**STPP проти STPP + антидепресанти**	**STPP проти контрольного списку очікування**	**STPP проти підтримуючої терапії**	**Антидепресанти проти STPP + антидепресанти**
Кількість випробувань (всього учасників)	3 РКВ (230)	1 РКВ (74)	1 РКВ (191)	1 РКВ (20)	1 РКВ (20)	1 РКВ (220)
IDs досліджень	(1) DEKKER2008 (2) McLean1979 (3) SALMINEN2008	(1) Burnand2002	(1) DEJONGHE2004	(1) MAINA 2005	(1) MAINA 2005	(1) KOOL2003 (2) MAINA2008
N/% жінок	(1) 76/74 (2) 111/72 (3) 35/68	(1) 45/61	(1) 128/67	(1) 19/ 63	(1) 19/63	(1) 79/62 (2) 56/61
Середній вік	(1) Не уточнюється	(1) 36	(1) Не уточнюється	(1) 37	(1) 37	(1) 34 (2) 36
Діагноз	(1) 100% депресивний епізод (2) 100% MDD (3) м'який/помірний епізод MDD	(1) 100% MDD	(1) 100% MDD	100% дистимія	100% дистимії або підпорогові депресивні симптоми	(1) 100% депресивний епізод (2) Ремісія MDD (спостереження MAINA2005)
Компаратор	(1) Venlafaxine (225 мг/день) (2) Амітриптилін (150 мг/день) (3) Флуоксетин	(1) Клопіпрамін (125 мг/день)	(1) Вибір антидепресанта лікарем загальної практики	(1) Контрольний список очікування	(1) Підтримуюча психотерапія	(1) Низка антидепресантів (2) Циталопрам/ парок селін (20-60 мг/день)
Тривалість лікування	(1) 24 тижні (2) 10 тижнів (3) 16 тижнів	1) 10 тижнів	1)До 6 місяців	(1) 15-30 тижнів	(1) 15-30 тижнів	(1) 24 тижні (2) 6 місяців
Спостереження	(1) Не повідомляється (2) 3 місяці (3) 4 місяців	(1) Не повідомляється	(1) Не повідомляється	(1) 6 місяців	(1) 6 місяців	(1) Не повідомляється (2) 48 місяців

Таблиця 58 резюме профілів доказів щодо короткотривалої психодинамічної психотерапії

	STPP проти антидепресантів	**STPP проти КПТ**	**STPP + антидепресанти проти підтримуючої терапії + антидепресанти**	**STPP проти STPP + антидепресанти**	**STPP проти списку очікування**	**STPP проти підтримуючої терапії**	**STPP + антидепресанти проти антидепресантів**
Вихід з дослідження з будь-якої причини	ВР 0,90 (0,51 до 1,60)	ВР 2,16 (0,81 до 5,76)	ВР 1,43 (0,71 до 2,89)	ВР 0,06 (0,01 до 0,44)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Помірна	Низька	Низька	Помірна	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	K=2, n=193	K=1, n=66	K=1, n=95	K=1, n=208	–	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“	PP 01.01	PP 05.03	PP 11.04	PP 15.05	–	–	–
Виміри депресії в кінцевій точці за самооцінкою	Не повідомляється	SMD 0,35 (–061 до 1,30)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	–	Низька	–	–	–	–	–
Кількість досліджень; учасників	–	K=1, n=57	–	–	–	–	–
Номер діаграми ”форест-плот“		PP 06.03	–	–	–	–	–
Виміри депресії в кінцевій точці за оцінкою лікаря	SMD 0.43 (0,03 до 0,82)	Відповідає критеріям RDC після лікування: ВР 1,70 (0,97 до 2,97)	WMD –0,80 (–4,06 до 2,46)	SMD = 0,04 (–23 до 0,32)	SMD –1,09 (–2,04 до –013)	SMD –0,97 (–1,91 до –0,03)	SMD 0.16 (–2.44 до 2,76)
Якість	Помірна	Низька	Низька	Низька	Помірна	Помірна	Дуже низька
Кількість досліджень; учасників	K=1, n=103	K=1, n=66	K=1, n=74	K=1, n=208	K=1, n=20	K=1, n=20	K=1, n=128
Номер діаграми ”форест-плот“	PP 02.01	PP 09.03	PP 13.04	PP 14.05	PP 16.06	PP 17.07	PP 18.08

8.7.5 Економічні докази в охороні здоров'я й міркування

Систематичний огляд літератури виявив одне дослідження (Guthrie *et al*. 1999), яке оцінювало ефективність витрат на короткотривалу психодинамічну психотерапію людей, які активно користуються психіатричними послугами (73,6% з діагнозом депресії). Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1. Таблиці доказів з усіх економічних досліджень в охороні здоров'я представлені в Додатку 15.

У дослідженні Guthrie і колег (1999) порівнювалась коротка психодинамічна міжособистісна терапія (еквівалент короткотривалій психодинамічній психотерапії) зі звичайним лікуванням у РКВ Великобританії 144 пацієнтів без психотичних розладів (75,5% з діагнозом депресія). Часові рамки аналізу були 6 місяців після лікування і за цей період були оцінені прямі витрати NHS (стаціонарне, амбулаторне, денний стаціонар, візити A&E і ліки) і немедичні витрати на обслуговування (поїздки і зниження продуктивності праці). Початковим виміром результату, використовуваним в економічному аналізі були місяці, скориговані за якістю життя, (QALMs), які оцінювалися за корисністю з анкети EQ-5D. В цілому, загальні соціальні витрати на пацієнта були нижчими при короткій психодинамічній міжособистісній груповій терапії на 6 місяці (US $ 1959 проти $ 2465; p=0,21). Короткотривала психодинамічна міжособистісна групова терапія також показала кращий результат QALMs за цей період (4,87 проти 3,48; p=0,13). Хоча короткотривала психодинамічна міжособистісна терапія виявилася домінуючим лікуванням порівняно зі звичайним лікуванням з нижчими витратами, але з кращими результатами, різниця у вартості і QALM між двома групами не була статистично значущою.

8.8 Раціональна емоційно-поведінкова терапія

8.8.1 Вступ

Раціональна емоційно-поведінкова терапія є однією з форм КПТ, яка була розроблена Альбертом Еллісом в 1950-ті і 1960-ті роки (Ellis, 1962). Порівняно з КПТ вона менше досліджувалася і тільки одне дослідження відповідало критеріям ГРН (DAVID2008). Це дослідження порівнювало раціональну емоційно-поведінкову терапію з антидепресантами.

Визначення

Раціональна емоційно-поведінкова терапія є терапією, орієнтованою на теперішній час, досить короткотривала терапія, яка зазвичай проводиться індивідуально, що розкриває і вивчає зв’язок між думками, почуттями і поведінкою. Акцент робиться на вивчення думок, які лежить в основі емоційних і поведінкових проблем. Пацієнти вчаться вивчати і не допускати непотрібних думок.

8.8.2 Розглянуті дослідження [69]

Було знайдене і включене в огляд тільки одне РКВ (DAVID2008). У цьому розділі порівнюється раціональна емоційн-поведінкова терапія з антидепресантами; порівняння з когнітивно-поведінковою терапією можна знайти в розділі 8.1.

[69]Кожне розглянуте дослідження позначається ID великими літерами (основний автор і дата публікації дослідження, крім випадків, коли дослідження знаходиться в стадії публікації або тільки представлене для публікації, то дата не використовується).

Таблиця 59: Резюме характеристик досліджень раціональної емоційної поведінкової терапії

	Раціональна емоційна поведінкова терапія проти антидепресантів
Кількість випробувань (загальна кількість учасників)	1 РКВ (180)
ID дослідження	DAVID2008
N/% жіноке	113/66

Середній вік	37
Діагноз	100% MDD
Компаратор	Антидепресанти
Тривалість лікування	14 тижнів
Спостереження	6 місяців

Резюме характеристик включених досліджень наведені в таблиці 59, з усіма подробицями в додатку 17b, який також включає деталі виключених досліджень.

8.8.3 Клінічні докази

Через невелику базу даних резюме профілів доказів не включені. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”форест плот“ є в Додатках 16b і 19b відповідно.

8.8.4 Резюме клінічних доказів

Дані одного дослідження (DAVID2008) не показали клінічно значущих ефектів раціональної емоційно-поведінкової терапії у пацієнтів з депресією у порівнянні з антидепресантами (BDI: SMD –0,07; ДІ –0,44 до 0,29; HRSD: SMD 0.00; ДІ –0,37 до 0,37). Проте, результати були багатообіцяючими щодо депресивних симптомів в кінці лікування і прийнятності (ВР 0,63, 95% ДІ від 0,22 до 1,80), а також попередження рецидивів на 6 місяці спостереження (ВР 0,20; 95% ДІ 0,02 до 1,61).

8.8.5 Економічні докази в охороні здоров'я й міркування

Систематичний пошукв економічній літературі не виявив доказів економічної ефективності раціональної емоційно-поведінкової терапії у людей з депресією. Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку в економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

8.9 ЕКОНОМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ

8.9.1 З історії питання

Метою даного економічного аналізу оновлення моделі, розробленої в попередній настанові (NICE, 2004a), яка оцінює економічну ефективність антидепресантів в порівнянні з комбінацією антидепресантів і когнітивно-поведінкової терапії для рутинного лікування помірної/важкої депресії. Очікувалося, що інші психологічні втручання високої інтенсивності, такі як міжособистісна психологічна терапія або поведінкова активація будуть оцінюватися в економічній моделі. Проте, докази клінічної ефективності міжособистісна психологічна терапія або активація поведінки порівняно з антидепресантами для лікування помірної або важкої депресії обмежені. На думку експертів ГРН КПТ була знову обрана як форма психологічної терапії для цього аналізу, оскільки клінічні докази були кращими і КПТ залишається більш доступною у Великобританії порівнянно з іншими втручаннями високої інтенсивності.

Дані клінічних результатів в рамках моделі, включаючи показники дострокового припинення лікування, ремісії і рецидивів, залишаються такими ж, які в моделі попередньої настанови. Слід зазначити, що ці дані були взяті з мета-аналізів, які проводилися для попередньої настанови. Таким чином, в цьому економічному аналізі рівень тяжкості депресії за шкалами HRSD і BDI засновувався на рівнях, запропонованих APA (2000a), а не рівнях, які запропоновані в цій настанові. Проте, необхідно було оновити економічну модель для того, щоб краще відобразити поточну медичну практику в Великобританії. Вона включає додаткові витрати на підтримуючу терапію в обох групах, в той час як інші вхідні параметри, в тому числі оцінки пацієнтом корисності і витрат, також були оновлені.

8.9.2 Методи

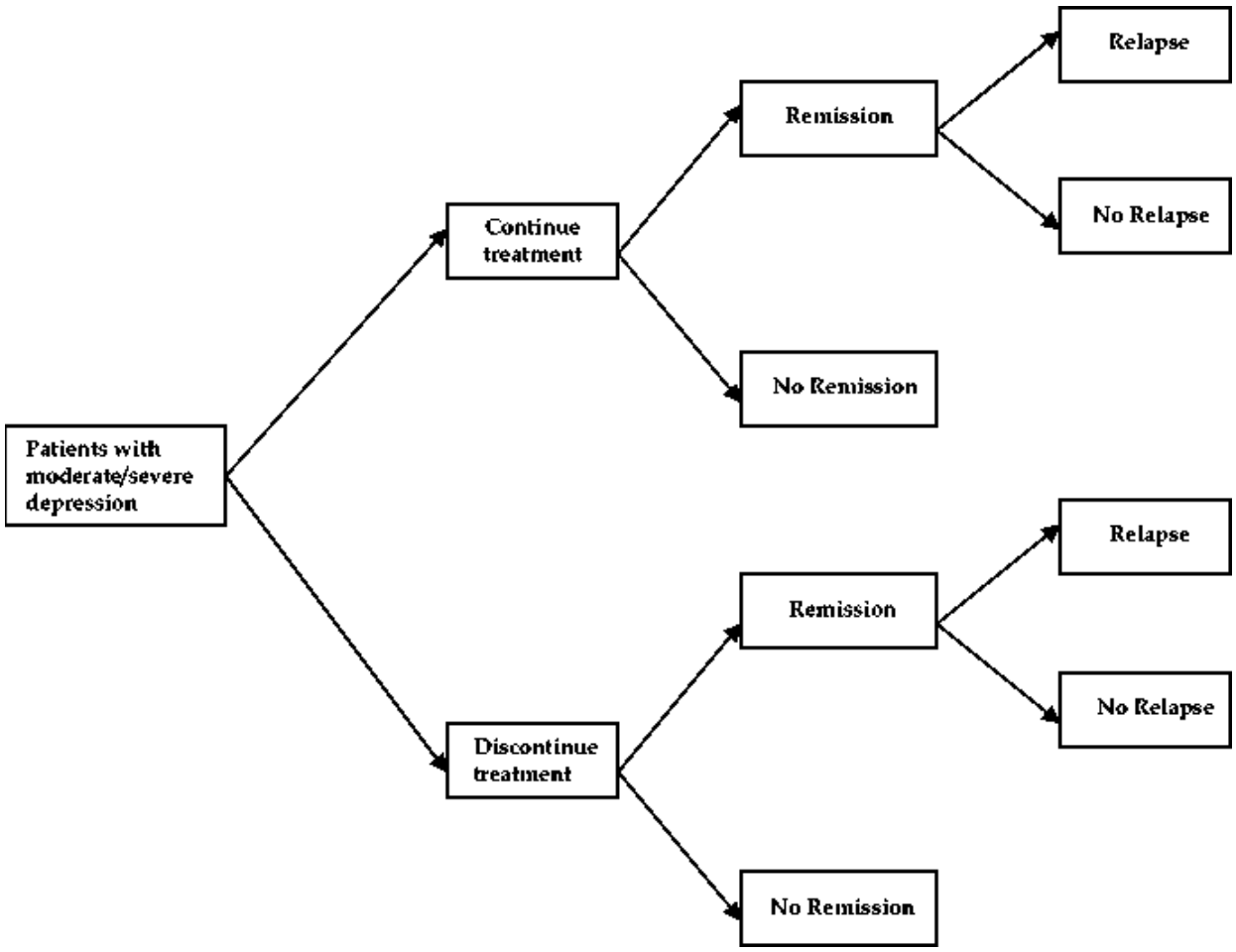
Прагматичний вибір аналітичної моделі був побудований з використанням Microsoft Excel XP. В рамках моделі пацієнти або продовжують, або припиняють своє лікування, після чого вони

вступають в стадію ремісії або її відсутності. Пацієнти в стадії ремісії можуть мати рецидив або залишитися в стадії ремісії. Детальна структура дерева рішень представлена на рис. 6. Часовий горизонт в 15 місяців був обраний з урахуванням наявних порівняльних клінічних доказів. Він включав 3 місяці початкової терапії, потім 6 місяців терапії та 6 місяців спостереження. Були розглянуті наступні стратегії:

Стратегія А: Лікування антидепресантами впродовж 12 тижнів з підтримуючою терапією впродовж 6 місяців та 6 місяців спостереження (AD).

Стратегія В: Комбінація лікування антидепресантами впродовж 12 тижнів і 16 сеансів когнітивно-поведінкової терапії з 6 місячним спостереженням (COMB).

Рис 6: Структура моделі



Спочатку для першої лінії лікування депресії розглядалися три конкретні стратегії. Проте, як і для попередньої настанови, оновлений огляд клінічних доказів не показав переваги КПТ як монотерапії щодо результатів лікування порівняно з лікуванням антидепресантами. Докази ефективності в поєднанні з суттєво вищою вартістю когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з вартістю лікування антидепресантами призвело до виключення КПТ як монотерапії з остаточного аналізу.

8.9.3 Початкова модель

Популяція

Дві окремі моделі були побудовані для гіпотетичної когорти з 100 пацієнтів у кожній групі лікування з помірною або важкою депресією.

Використання ресурсів і питомі витрати

Перспективи для NHS і PSS були взяті для аналізу на основі поточної настанови NICE (NICE, 2008b). Таким чином, тільки прямі медичні та соціальні витрати на лікування були розглянуті в аналізі. Для того, щоб оцінити два шляхи терапії, дані щодо використання ресурсів були зібрані в рамках огляду літератури або з думки експертів ГРН. Питомі витрати були отримані з різних джерел, включаючи Британський національний формуляр (56 BNF, 2008) і Служб персональних соціальних досліджень (PSSRU) (Curtis, 2009). Дані про використання ресурсів були потім об'єднані з відповідними витратами з кожної терапії. Всі витрати засновувалися на цінах 2007/08 років з урахуванням інфляції, де необхідно, за індексацією лікарень та служби охорони здоров'я громади (Curtis, 2009). У випадку результатів лікування ніякий дисконт не застосовувався, оскільки часові рамки становили 15 місяців.

Лікування антидепресантами

Протокол лікування пацієнтів з помірною і важкою депресією антидепресантами складався з 12 тижневого плюс 6 місячного періоду підтримуючого лікування генеричним циталопрамом 40 мг на день (думка експерта ГРН). Циталопрам використовувався для проведення стандартної фармакотерапії у пацієнтів з помірною або важкою депресією, оскільки він був найчастіше призначуваним антидепресантом в Англії в 2007 році (Департамент охорони здоров'я, 2008a). В рамках моніторингу стану пацієнта передбачалося, що у всі пацієнти з помірною депресією і 50% пацієнтів з важкою депресією повинні отримувати стандартну допомогу лікаря загальної практики, а що решта 50% пацієнтів з важкою депресією повинні отримувати спеціалізовану психіатричну амбулаторну допомогу (думка експерта ГРН). Передбачалося також, що моніторинг стану пацієнта на первинному та вторинному рівні медичної допомоги складався з двох візитів за 2 тижні в перший місяць, потім одного візиту на місяць, в той час як підтримуюча терапія складалася з одного візиту до лікаря загальної практики /спеціаліста кожні 2 місяці (думка експерта ГРН).

Комбінована терапія

Як для пацієнтів з помірною, так і з важкою депресією комбінована терапія повинна складатися з 16 сеансів когнітивно-поведінкової терапії впродовж 12 тижнів на додаток до протоколів лікування антидепресантами, описаних вище (думка експерта ГРН). Один сеанс когнітивно-поведінкової терапії триває 55 хвилин і проводиться лікарем, клінічним психологом або медсестрою (Curtis, 2009). Під час 6-місячного періоду підтримуючої терапії передбачається, що як пацієнти з помірною, так і з важкою депресією повинні отримати два додаткові сеанси КПТ на додаток до протоколів підтримуючої терапії антидепресантами (АД), описаними вище (думка експерта ГРН).

Наступна медична допомога

Пацієнтів, які припинили початкове лікування, не брали на себе всі витрати на лікування. Щоб переглянути витрати в бік зниження, передбачалося, що пацієнти, які припинили початкове лікування, випадають з-під контролю через 4 тижні лікування, незалежно від групи лікування (Rush *et al.,* 2006; думка експерта ГРН). Передбачалося, що пацієнти в стані ремісії без рецидиву впродовж періоду спостереження, ніякого подальшого додаткового лікування або ресурсів охорони психічного здоров'я понад 6-місяців підтримуючої терапії, не потребували. Проте, передбачалося, що пацієнти з безуспішними результатами лікування будуть продовжувати витрачати додаткові ресурси охорони психічного здоров'я впродовж понад 15-місяців. Дані подальших витрат охорони психічного здоров'я були взяті з дослідження, опублікованого Королівським фондом (King’s Fund), який оцінив щорічні витрати на охорону психічного здоров'я пацієнтів з легкою, середньою та важкою депресією на основі огляду психіатричних захворювань у Великобританії (McCrone *et al.,* 2008). Як такі, ці щорічні витрати на охорону психічного здоров'я можуть оцінюватися за фактичними витратами, понесеними пацієнтами з помірною і тяжкою депресією, оскільки можна очікувати, що пацієнти з легкою депресією будуть в середньому отримувати меншу допомогу охорони психічного здоров'я. Ці витрати на охорону

психічного здоров'я включають допомогу лікарень та амбулаторну допомогу, соціальне обслуговування, візити до лікарів загальної практики і витрати на ліки. Ці щорічні витрати були розділені на щомісячні витрати і потім планувалися на періоди, впродовж яких пацієнти з безуспішним лікуванням повинні користуватися послугами охорони психічного здоров'я. За даними опитування лише 65% людей з депресією контактували або отримували допомогу в закладах охорони психічного здоров'я. Таким чином, ці подальші витрати на охорону психічного здоров'я були знижені на основі припущення, що на 35% пацієнтів охорона здоров'я не буде нести подальші витрати. Пацієнти, які не досягли ремісії після лікування, понесли витрати на 3-місячне лікування з лікуванням в закладах охорони психічного здоров'я в подальшому. Для пацієнтів, у яких виник рецидив в період стадії ремісії, було прийнято, що середній час до рецидиву засновувався на середній точці клінічних даних рецидиву в мета-аналізі настанови, за оцінками приблизно 12-місячного періоду (думка експерта ГРН). Повна інформація про використанні ресурси і параметри витрат представлені в таблиці 60.

Клінічні результати та ймовірні події

Вимірюванням результатів, яке використовувалося для економічної оцінки, були роки життя, скориговані за якістю (QALY), отримані після будь-якого лікування. Ніяке зниження результатів не було необхідне, оскільки часові рамки моделі становили 15 місяців. Основними параметрами клінічної оцінки були показники дострокового припинення, ремісії і рецидивів, які були зібрані в рамках систематичного огляду, проведеного для оновлення клінічної настанови. Дихотомічна міра результатів відсутності ремісії визначалася балами вище 6 за 17-бальноою шкалою HRSD або вище 8 за 24-бальною шкалою HRSD.

Для аналізу початкового випадку, вихідні абсолютні показники ремісії, припинення і рецидивів при лікуванні антидепресантами, а також відповідні відносні ризики комбінованої терапії в порівнянні з антидепресантами були взяті з відповідних мета-аналізів настанови. Мета-аналіз настанови щодо показників відсутності ремісії засновувався на аналізі наміру лікування, з урахуванням тих, хто не завершив лікування, у яких були ”несприятливі“ результати (тобто, як такі, хто не перейшов у стадію ремісії). Це означає, що показники відсутності ремісії враховували людей, які завершили лікування, але не перейшли в стадію ремісії плюс людей, які не завершили лікування. Для економічного аналізу кількість тих, хто не перейшов у стадію ремісії в групі з завершеним лікуванням, оцінювалася за наявними даними, і згодом була включена у відповідні гілки дерева рішень.

У пацієнтів, які не завершили початкову терапію, передбачається, що замість того щоб залишатися з помірною або тяжкою депресією, у небагатьох (20%: 95% ДІ 10, 30) спонтанно досягається ремісія (думка експерта ГРН). У пацієнтів у стадії ремісії, частота рецидивів оцінювалася 67% на основі дослідження пацієнтів, які не отримували підтримуючу терапію антидепресантами (Murphy *et al.,* 1984). Таким чином, це, ймовірно, завищить показники рецидивів у пацієнтів в цьому аналізі, які отримували підтримуючу терапію. Ці дві ймовірності застосовувалися до пацієнтів обох груп лікування. Для аналізу чутливості, використовувалися 95% ДІ навколо відповідних відносних ризиків комбінованої (COMB) терапії в порівнянні з антидепресантами (АД). Повна інформація про ймовірність подій представлена в таблиці 62.

Дані корисності та оцінка років життя, скоригованих за якістю

Для того щоб виразити результати у вигляді РЖСЯ, стан здоров'я економічної моделі потрібно було пов'язати з відповідними оцінками корисності. Оцінки корисності представляють HRQoL, які асоціюються з певними станами здоров'я за шкалою від 0 (смерть) до 1 (досконале здоров'я); вони оцінюються з використанням оцінок, заснованих на перевагах, які охоплюють переваги людини і сприйняття за HRQoL, що характеризують стан здоров'я, на етапі розгляду.

Таблиця 60: Використання ресурсів і оцінка витрат, які використовувалися в економічній моделі

Оцінка використання ресурсів	**Вартість**	**Джерело витрат за одиницю**
Лікування антидепресантами (АД)		

- Циталопрам (40 мг/день): 3 місяці плюс 6 місяців підтримуючої терапії	£18	Не власні: £1.87 на упаковку з 28 таблеток (BNF, 2008)
- Моніторинг пацієнта (помірна) 7 консультацій лікаря загальної практики за 9 місяців	£252	Консультацій лікаря загальної практики: £36 (Curtis, 2009)
- Моніторинг пацієнта (важка): 50% амбулаторні консультації психіатрів (x7) + 50% консультацій лікаря загальної практики за 9 місяців (x7)	£581	Амбулаторні консультації психіатрів: £130 (Curtis, 2009)
Загальна вартість (помірна) **Загальна вартість (важка)**	**£270** **£599**	
Комбінована терапія (COMB) - 16 сеансів впродовж понад 3 місяці пюс 2 сеанси в фазі підтримуючого лікуванняions впродовж 6-місячного періоду (помірна і важка)	£1044	Сеанси КПТ (55 хвилин): £58 (Curtis, 2009)
- Протокол лікування антидепресантами (помірна)	£270	
- Протокол лікування антидепресантами (важка)	£599	
Загальна вартість (помірна) **Загальна вартість (важка)**	**£1314** **£1643**	
Пацієнти які припинили лікування - АД: 1 місяць - 2 консультації лікаря загальної практики (помірна) - 50% допомога лікаря загальної практики GP care (X2) + 50% амбулаторне лікування (x2)(важка)	 £2 £72 £166	
- Сеанси КПТ: 6 (помірна і важка)	£348	Щомісячні витрати на наступне лікування у психіатра: £165
- Наступне лікування у психіатра: 14 місяців	£1638	Зважений на 65% відповідно до пропорції контактів з послугами психічного здоров'я (McCrone *et al.*, 2008)
Загальна вартість АД (помірна) **Загальна вартість АД (важка)** **Загальна вартість COMB (помірна)** **Загальна вартість COMB (важка)**	**£1712** **£1806** **£2,060** **£2,154**	
Пацієнти, які не досягли ремісії -АД: 3 місяці - 4 консультації лікаря загальної практики (помірна) -50% допомога лікаря загальної практики (x4) + 50% амбулаторне лікування (x4) (важка) -Сеанси КПТ: 16 (помірна і важка) - наступне лікування у психіатра:12 місяців **Загальна вартість АД (помірна)** **Загальна вартість АД (важка)** **Загальна вартість COMB (помірна)** **Загальна вартість COMB (важка)**	 £6 £144 £332 £928 £1404 **£1554** **£1742** **£2,482** **£2,670**	

Пацієнти, у яких виник рецидив у стадії ремісії		
- Лікування антидепресантами: (3 + 6 місяців)	£18	
- 7 консультацій лікаря загальної практики (помірна)	£252	
- 50% допомога лікаря загальної практики (x7) + 50% амбулаторне лікування (x7) (важка)	£581 £1044	
Сеанси КПТ: 17 (помірна і важка)		
- наступне лікування у психіатра:8 місяців	£702	
Загальна вартість АД (помірна)	**£972**	
Загальна вартість АД (важка)	**£1301**	
Загальна вартість COMB (помірна)	**£2,016**	
Загальна вартість COMB (важка)	**£2,345**	

8.9.4 Систематичний огляд опублікованих оцінок корисності у дорослих з депресією

Серед робіт, оцінених щодо відповідності, були визначені вісім публікацій, які представляли бали, що стосуються конкретних станів здоров'я і подій, пов'язаних з депресією (Revicki & Wood, 1998; Bennett et al, 2000; King et al, 2000; Lenert et al, 2000; Schaffer et al, 2002; Pyne et al, 2003; Sapin et al, 2004; Peveler et al, 2005).

Три дослідження використовували інструмент Індекс EQ-5D, який в даний час рекомендується NICE в якості виміру HRQoL пацієнта в аналізі корисності (King *et al,* 2000; Sapin *et al,* 2004; Peveler *et al,* 2005). У всіх трьох дослідженнях були використані показники переваг пацієнтів Великобританії (Dolan & Williams, 1995). King et al, 2000 зібрали дані EQ-5D корисності за 12 місяців спостереження в РКВ, яке порівнювало звичайну допомогу лікаря загальної практики з двома типами короткотривалої психологічної терапії (не директивне консультування і КПТ) у пацієнтів з депресивними або змішаними симптомами тривоги/депресії (BDI> 14). Корисність у пацієнта, яка повідомлялася в середніх балах, покращилася порівняно з початковою у всіх трьох групах лікування через 4 і 12 місяців. Проте, жодних відмінностей у середніх балах не було виявлено між трьома групами пацієнтів. Дослідження Peveler і колег (2005) було однією з оцінок медичних технологій (ОМТ) на основі РКВ, яке порівнювало корисність ТЦА, специфічного інгібітора захоплення серотоніну і лофепраміну у пацієнтів Великобританії з новим епізодом депресії (на основі діагнозу лікаря загальної практики). Пацієнти щомісячно заповнювали анкету EQ-5D впродовж 12 місяців. Знову ж таки, бали корисності покращилися в порівнянні з початковими на 12 місяці у всіх трьох групах лікування, але жодних відмінностей між групами не було виявлено.

Дослідження Sapin і колег (2004) засновувалося на багатоцентровому, проспективному когортному дослідженні пацієнтів з новим епізодом важкого депресивного розладу у французьких закладах первинної медичної допомоги, стан яких оцінювали на 8 тижні спостереження. Бали EQ-5D корисності були стратифіковані за тяжкістю депресії (визначається балами CGI) та клінічною відповіддю (визначається балам MADRS) при спостереженні. На 8 тижні, пацієнти з балами MADRS ≤12 розглядалися як такі, які повинні направлятися до інших закладів, а інші – як такі, які не потребують такого направлення. Пацієнти із зменшенням на 50% відносно початкових балів розглядалися як такі, хто відповідав на лікування, а інші, як такі, хто не відповідав. Ці дві групи пацієнтів також призвело до створення трьох взаємовиключних груп: ті, хто відповідає на лікування, але потребує направлення до іншого закладу, ті, хто відповідає, але не потребує направлення до іншого закладу і ті, хто не відповідає на лікування.

Інші п'ять досліджень використовували різні інструменти для вимірювання корисності витрат у пацієнта (Revicki & Wood, 1998; Bennet *et al.,* 2000; Lenert *et al.,* 2000; Schaffer *et al.,* 2002; Pyne *et al.,* 2003). Bennet і його колеги (2000) використовували конкретні виміри хвороби, інструмент McSad для оцінки корисності у різних груп пацієнтів, які мали принаймні один епізод важкої монополярної депресії в попередні 2 роки. McSad є прямим виміром корисності, при якому шкала оцінок (RS) і методи стандартних ризиків (SG) були використані для отримання корисності при

конкретних станах здоров'я. Система класифікації станів здоров'я складається з шести вимірів (емоцій/самооцінки/ когнітивності/фізіології/поведінки/ролі-функції), кожний з чотирма рівнями дисфункції (ніякої/легка/середня/важка). Бали корсності були розроблені для трьох маркерів тимчасових клінічних станів тривалістю 6 місяців (легка/помірна/важка депресія) і хронічних станів за життя (самооцінка і важка депресія).

Lenert і колеги (2000) оцінювали бали корисності у пацієнтів США з депресією на первинному рівні медичної допомоги на основі шести станів здоров'я у відповідності з рівнем важкості депресії (легка/важка) і фізичних порушень (легкі/середні/важкі). Кластерний аналіз застосовувався до інструменту SF-12 HRQoL для шести станів здоров'я. Корисність, застосовувана для шести станів здоров'я, отриманих за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) і методів SG. Отримана модель індексів шести станів здоров'я застосовувалася до даних HRQoL, взятих з дослідження когорти пацієнтів з поточною важкою депресією або дистимією.

Pyne і його колеги (2003) використовували шкалу самооцінки якості благополуччя (QWB-SA) у проспективному дослідженні когорти пацієнтів США, які отримували лікування антидепресантами для вимірювання змін балів HRQoL у пацієнта на 4 місяці спостереження. Оцінки функції QWB-SA засновувалися на шкалі вимірювань у випадково вибраної популяції США. Бали QWB-SA покращилися під час спостереження у тих, хто відповів на лікування (визначається за зниженням балів на 50%за HRSD-17), але не покращилися у тих, хто не відповів на лікування.

Revicki і Wood (1998) використовували методи SG у пацієнтів США і Канади з важкими депресивними розладами для розробки балів корисності для 11 гіпотетично пов'язаних з депресією і поточних станів здоров'я у відповідності до тяжкості депресії і лікування антидепресантами. Пов'язані з депресією стани здоров'я різної тяжкості (легкf/помірнf/важкf) і ліки (нефазодон/флуоксетин/ іміпрамін) розташовувалися за тривалістю 1 місяць і описанами симптомами тяжкості, функціонування і благополуччя, а також медикаментозною терапією, включаючи побічні ефекти.

Крім того, дослідження Schaffer і його колег (2002) використовувало методи SG, щоб виявити бали користі десяти окремих профілів симптомів депресії плюс трох ”клінічних маркерів“ профілів депресія (легка/середня/важка) у пацієнтів з поточною або минулою депресією. Індивідуальні профілі кожного симптому складалися з п'яти тверджень, що описують конкретний аспект симптому депресії, включаючи зміст декількох шкал депресії та інтерв'ю (HRSD, BDI, MADRS, DSM-IV і Структуроване клінічне інтерв'ю для DSM-IV [SCID-IV]).

8.9.5 Резюме

В таблиці 61 наведені методи, використані для отримання стану здоров'я і оцінки балів користі, що асоціюються з різними ступенями тяжкості депресії і її лікуванням, а також балів корисності кожного дослідження. В цілому, дослідження, які розглядаються в даному огляді, повідомляють про значний вплив депресії на HRQoL пацієнтів з депресією. Низка досліджень показала, що пацієнти оцінили стан важкої депресії як близький до нуля (смерть) (Revicki & Wood, 1998; Bennett *et al.*, 2000). Є деякі обмежені дані, що загальні виміри корисності, такі як EQ-5D можуть бути менш чутливими, ніж виміри конкретної хвороби, такі як система класифікації здоров'я McSad.

Таблиця 61: Резюме досліджень. що стосуються оцінки корисності витрат при певних станах здоров'я та подій, пов'язаних з депресією

Дослідження	Визначення стану здоровья	Метод оцінки	Оцінювана популяція	Результати (95% ДІ стандартні відхилення
Bennett *et al.*, 2000	Показники корисності були отримані з використанням системи класифікації стану здоров'я McSadОписи стану здоров'я стосувалися нелакованої депресії..	SG	105 пацієнтів з важкої одно полярної депресії в попередні 2 роки	*Тимчасові стани (6-місячні)*: - Легка депресія 0.59 (0.55–0.62) - Помірна депресія 0.32 (0.29–0.34) - Важка депресія 0.09 (0.05–0.13) *Клінічні стани (впродовж життя)*: - Стани здоров'я за власним повідомленням 0.79 (0.74–0.83) - Важка депресія 0.04 (0.01–0.07)
King et al., 2000	PCI порівняння трьох процедур: usualGP догляду та два типи коротких психологічної терапії (не директива [ND] консультування і TOC) протягом 12 місяців спостереження.	EQ-5D (TTO)	464 відповідних пацієнтів з депресивними симптомами	*КПТ* *НД* *Лікування у лікаря ЗП* Початкові 0,73 0,73 0,73 4 місяці 0,85 0,85 0,81 12 місяців 0,85 0,85 0,85
Lenert et al., 2000	Кластерний аналіз використовується для отримання шести держав здоров'я SF-12. Утиліта зміна оцінки в порівнянні з поздовжніми період дослідження були розраховані з використанням утиліти оцінками, стан здоров'я для тих, хто в стані ремісії, відповідач - не платників, і ті без відповіді.	VAS, SG	104 пацієнти з депресією на первинній ланці США	Майже нормальне здоров'я (без депресії 0.94 (0.21) Легке психічне з помірним фізичним погіршенням 0.87 (0.18) Важке погіршення фізичного здоров'я 0.83 (0.20) Важке погіршення психічного здоров'я (важка депресія) 0.81 (0.21) Важке погіршення психічного і помірне погіршення фізичного здоров'я 0.78 (0.22) Важке погіршення психічного і фізичного здоров'я 0.66 (0.27)
Peveler et al., 2005	Прагматичні РКВ трьох класів антидепресантів: ТЦА, специфічних інгібіторів захвату серотоніну і лофепраміну протягом 12 місяців спостереження.	EQ-5D (TTO)	261 пацієнт на первинній ланці Великобританії з новим епізодом депресії	*TCA* *CI3ЗC* *LOF* Початковий 58 (0.27) 0.61 (0.28) 0.57 (0.27) 12 місяців 0,78 (0,19) 0,78 (0,19 0,78 (0,21)
Pyne et al., 2003	Проспективное обсерваційне дослідження протягом 16 тижнів. Лікування антидепресантами і/або стабілізаторами настрою. Дані відповіді депресії (50% зниження HRSD-17) на початку, на 4 тижні і на 4 місяці.	QWB-SA (шкала категорій)	58 пацієнтів, які отримували лікування з приводу MDD	Початкові (HRSD-17: 20.7-21.0; QWB-SA: 0.41-0.43) *Ti, хто відповів:* *Ti, хто не відповів:4* 4 тижні 0.54 0.46 4 місяці 0.63 0.43
Revicki & Wood, 1998	11 гіпотетичних, пов'язаних з депресією станів різного ступеня тяжкості і лікування антидепресантами поточний стан пацієнта.	SG	70 пацієнтів з MDD з первинної практики у США і Канаді	Важка депресія, нелікована 0.30 (0.22) Помірна депресія - Нефазодон 0.63 (0.23) - Флуоксетин 0.63 (0.19) -Іміпрамін 0.55 (0.03) Помірна депресія

				- Нефазодон 0.73 (0.21) - Флуоксетин 0.70 (0.20) -Іміпрамін 0.64 (.20) Ремісія депресії, підтримуюче лікування - Нефазодон 0.83 (0.13) - Флуоксетин 0.80 (0.15) -Іміпрамін 0.72 (0.17) Ремісяі, немає лікування 0.86 (0.16)
Sapin et al., 2004	Багатоцентрове, проспективне, без порівняльних досліджень когорти, 8 тижнів спостереження. Вплив на якість життя вимірюється інструментом EQ-5D. Клінічна відповідь, визначена за балами MADRS Ті, хто відповів: MADRS ≤ 12 Ті, хто не відповів: принаймні, 50% зниження початкової оцінки	EQ-5D (TTO)	250 пацієнтів з новим епізодом MDD, які не отримували антидепресанти до включення; з первинного рівня Франції	*Початкові* Легка депресія 0.45 (0.22) Помірна депресія 0.33 (0.24) Важка депресія 0.15 (0.21) *8 тижнів* Немає депресії 0.86(0.13) Легка депресія 0.74(0.19) Помірна депресія 0.44 (0.27) Важка депресія 0.30 (0.27) Ті, хто відповів і направлені 0.85(0.13) Ті, хто відповів і не направлен 0.72 (0.20) Ті, хто не відповів 0.58 (0.28)
Schaffer et al., 2002	Бали корисності для десяти окремих симптомів депресії і трьох профілів тяжкості депресії (легка/помірна/важка).	SG	75 пацієнтів Канади (19 поточна депресія, 21 депресія в минулому, 35 здорових контролів	Mild Moderate Severe Поточна 0.59 (0.33) 0.51 (0.34) 0.31 (0.31) Минула 0.79 (0.28) 0.67 (0.36) 0.47 (0.34) Контролі 0.80 (0.21) 0.69 (0.29) 0.46 (0.28) Психологічні симптоми (поганий настрій, ангедонія, погана концентрація, провина, суїцидальні думки): 0.72 (0.24) Соматичні (зниження апетиту, енергії, сну, психомоторне збудження, втома): 0.82 (0.19)

NICE в даний час рекомендує EQ-5D в якості кращого вимірювання HRQoL у дорослих для використання в аналізі корисності витрат. NICE також свідчить, що виміри змін в HRQoL повинні представлятися людьми з досліджуваним станом, а також оцінка стану здоров'я повинна ґрунтуватися на перевагах пацієнтів, які були встановлених методом вибору, як TTO або SG у репрезентативній вибірці популяції Великобританії (NICE, 2008b). Таким чином, на основі цих рекомендацій бали корисності EQ-5D за оцінками Sapin і колег (2004) вважаються найбільш придатними для розрахунку РЖСЯ у економічних моделях настанови. Хоча ці бали корисності були засновані на когорті первинної медичної допомоги Франції, що може обмежувати їх застосовність для медичних закладів Великобританії, показники переваг, що призначалися для різних станів здоров'я, отримували з популяції Великобританії. Крім того, показники корисності були стратифіковані в залежності від тяжкості захворювання та клінічної відповіді, що є корисним для моделювання станів здоров'я в аналізі корисності витрат. Повна інформація про показники корисності, використовувані в моделі, представлені в таблиці 62.

Оцінка років життя, скоригованих за якістю

Використовуючи бали корисності за оцінкою Sapin і колег (2004), оцінювалися профілі QALY понад 15 місяців, коли пацієнти були включені у три моделі стану здоров'я (немає ремісії, немає рецидиву, рецидив) на основі наступних припущень для пацієнтів, які завершили лікування:

• Немає ремісії: лінійне збільшення балів порівняно з початковими (0,33 або 0,15) до стану ”немає відповіді" (0,58) за початковий 3-місячний період лікування; негайне зниження до свого початкового рівня корисності за останні 12 місяців.

• Відсутність рецидиву: лінійне збільшення у порівнянні з початковим рівнем корисності до стану здоров'я ”відповідь з ремісією“ (0,85) в порівнянні з початковим 3-місячним періодом лікування, перебування в стані ”відповідь з ремісією“ впродовж наступних 12 місяців.

• Рецидив: лінійне збільшення порівняно з початковою корисністю щодо стану здоров'я ”відповідь з ремісією“ порівняно з початковим 3-місячним періодом лікування; потім лінійне погіршення у бік початкової корисності впродовж решти 12 місяців.

Для пацієнтів, які не завершили початкового лікування, були використані наступні припущення:

• Немає відповіді: пацієнт залишається на початковому рівні корисності (0,33 або 0,15) протягом 15 місяців.

• Рецидив: лінійне збільшення корисності порівняно з початковими щодо стану здоров“я ”відповідь – немає ремісії“ 0,72) протягом 3 місяців, потім лінійне зменшення в бік початкових балів корисності протягом решти 12 місяців.

• Немає рецидиву: збільшення корисності порівняно з початковими щодо стану здоров’я ”відповідь – немає ремісії“ понад 3 місяців; потім лінійне збільшення стану здоров’я до ”відповідь з ремісією“ протягом решти 12 місяців.

Додаткова ефективність витрат COMB у порівнянні з лікуванням антидепресантами

Додаткова ефективність витрат COMB у порівнянні з лікуванням антидепресантами у пацієнтів з помірною або важкою депресією оцінювалася за різницею витрат і ефективністю кожної терапії. ICER розраховувати як різницю в очікуваних витратах охорони здоров'я, поділену на різницю загальної ефективності двох стратегій.

Таблиця 62 Параметри клінічної ефективності, застосовувані в економічній моделі

Параметр	**Початковий показник випадкуBase case value (mean)**	**Діапазон (95% ДІ)**	**Джерело**
Клінічні результати			
Абсолютний ризик не завершення лікування : АД ВРне завершення лікування: COMB	0.30 0.81	(0,65 до 1,01)	Мета-аналіз настанови

Абсолютний ризик відсутності ремісії після лікування: АД ВР відсутності ремісії після лікування: COMB	0.70 0.76	(0,55 до 1,03)	Мета-аналіз настанови
Абсолютний ризик рецидиву в період спостереження : АД ВР рецидиву в період спостереження : COMB	0.55 0.68	 (0,38 до 1,24)	Blackburn *et al.* (1986); Murphy *et al.* (1984)
Вірогідність спонтанної ремісії у пацієнтів, які припинили початкове лікування: ОБИДВА	0.20	(0,10 до 0,30)	Думка експерта ГРН
Вірогідніст рецидиву у пацієнтів, які припинили початкове лікування і у стадії ремісії: ОБИДВА	0.67	–	Murphy *et al.* (1984)
Виміри якості життя			
Помірна депресія Важка депресія Відповідь з ремісією Відповідь без ремісії Немає відповіді	0.33 0.15 0.85 0.72 0.58	(0,29 до 0,37) (0,08 до 0,22) (0,83 до 0,87) (0,65 до 0,79) (0,50 до 0,66)	Sapin *et al.* (2004)

Аналізи чутливості

Детерміністичний аналіз чутливості

Для демонстрації невизначеності між різними параметрами знадобилося проведення детерміністичного аналізу. Використання оцінок середніх точок і їх 95% ДІ, відповідні розподіли були призначені для оцінки кожного параметра. Наприклад, логнормальні розподіли були застосовані для оцінки відносного ризику, гамма-розподіли для оцінки вартості і бета розподіли для оцінки корисності та абсолютних показників. Для оцінки витрат, які не мають 95% ДІ, застосовувалася стандартна помилка на основі 30% від середньої оцінки, щоб відобразити будь-яку потенційну невизначеність щодо цих оцінок. Ефективність і оцінка витрат були потім перераховані в 10000 разів з використанням методу Монте-Карло. Якщо втручання є економічно ефективним або не залежить від того, як особи, що приймають рішення, оцінюють додаткову користь терапії для здоров'я. Імовірність того, що терапія COMB є економічно ефективною в порівнянні з лікуванням АД, як було проілюстровано CEACs, залежить від осіб, які приймають рішення щодо максимальної готовності платити за додатково успішно пролікованого пацієнта або за QALY (Briggs, 2000).

8.9.6 Результати

Клінічні результати

Систематичний огляд клінічних доказів показав, що вірогідність не завершення початкової 3-місячної терапії була вище для АД, ніж для COMB (ВР=0,80, 95% ДІ 0,65, 1,01), в той час як вірогідність не досягнення ремісії після лікування була також нижчою в групі COMB (ВР=0,76, 95% ДІ 0,55, 1,03). Два дослідження спостереження показали, що існує нижчий ризик рецидиву при лікуванні COMB (ВР=0,68, 95% ДІ 0,38, 1,24) за 12-місячний період спостереження, хоча він не був статистично значущим (p=0,21).

Роки життя, скориговані за якістю

Модель вибору лікування для пацієнтів з помірною депресією призвела в середньому до 0,67 РЖСЯ на одного пацієнта в групі терапії COMB в і 0,58 РЖСЯ на одного пацієнта в групі АД. Модель вибору лікування у пацієнтів із тяжкою депресією дала в результаті в середньому 0,53 РЖСЯ на одного пацієнта в групі терапії COMB і 0,42 РЖСЯ в групі АД. Таким чином, за 15

місяців в середньому РЖСЯ в групі лікування COMB склали 0,09 на пацієнта з помірною депресією і 0,11 на одного пацієнта з важкою депресією.

Витрати і ефективність витрат

Повна вартість 3-місячного курсу лікування антидепресантами плюс 6-місячної підтримуючої терапії склала £270 для пацієнтів з помірною депресією і £599 для пацієнтів із тяжкою депресією. Повна вартість 3-місячної терапії COMB, в тому числі повного курсу когнітивно-поведінкової терапії, а також підтримуючої терапії 6 місяців склала £1314 для пацієнтів з помірною депресією і £1643 для пацієнтів із тяжкою депресією. Очікувані подальші витрати на лікування і соціальні витрати впродовж понад 15 місяців для пацієнтів, які не завершили початкову терапію, складають £1638 як для пацієнтів з помірною, так і з важкою депресією. Очікувані витрати на наступне лікування і соціальні витрати впродовж понад 15 місяців для пацієнтів, які не відповіли на лікування і досягли ремісії складають £1404 для обох груп пацієнтів. Очікувана вартість лікування і соціальних вират на рецидив в період ремісії складала £702 для обох груп пацієнтів.

Ефективність додаткових витрат лікування COMB у порівнянні з лікуванням антидепресантами

В цілому, було оцінено, що терапія COMB більш ефективна і більш дорога, ніж терапія антидепресантами пацієнтів як з помірною, так і важкою депресією. У середньому, стратегія COMB терапії коштувала на £624 дорожче на одного пацієнта з помірною депресією і на £653 дорожче на одного пацієнта з важкою депресією. В результаті ICER складало £7, 052 за отриманий QALY при помірній депресії і £5, 558 за отриманий QALY при важкій депресії.

Аналіз чутливості

Детермінований аналіз чутливості

Значення параметрів, використовуваних в аналізі чутливості і, як наслідок ICER представлені в таблиці 63. Результати детермінованого аналізу чутливості показали, що докази були досить надійними, коли окремі параметри відрізнялися. Оцінки економічної ефективності були найбільш чутливі щодо: (1) відносного ризику відсутності ремісії після завершення терапії і, (2) відносного ризику рецидиву під час ремісії. Це пояснюється високою невизначеністю щодо оцінки ризику відсутності ремісії і в меншій мірі щодо відносного ризику рецидиву при COMB в порівнянні з АД. Інші фактори відігравали набагато меншу роль у різниці результатів.

Імовірнісний аналіз чутливості

Для того, щоб представити результати імовірнісного аналізу чутливості, були побудовані CEACs (див. Рисунок 7). CEAC вказує на ймовірність того, що терапію COMB є економічно ефективною для низки порогових значень. Порогове значення представляє максимум, який той хто приймає рішення готовий заплатити за одиницю ефекту, в даному випадку QALY.

Дана настанова NICE встановлює діапазон порогу у £20, 000 до £30, 000 на QALY (NICE, 2008a). В рамках цього діапазону порогу, ймовірність того, що терапії COMB є економічно ефективною у пацієнтів з помірною депресією складала від 86 до 90%, а у хворих з важкою депресією від 88 до 92%.

8.9.7 Обговорення

У цій економічній оцінці КПТ була обрана в якості психологічної терапії, а циталопрам як антидепресант порівняння. Оновлена модель економічної ефективності була побудована для дослідження відмінностей у клінічних результатах і прямих витрат охорони здоров'я і соціальних витрат між різними стратегіями. Оновлений огляд клінічних доказів показав, що КПТ в якості монотерапії може бути більш дорогою і менш клінічно ефективною, ніж лікування антидепресантами і тому вона була виключена з остаточної моделі. В якості комбінованої терапії є більш ефективною і більш дорогою, ніж лікування антидепресантами, ці стратегії порівнювалися у формальному аналізі ефективності витрат.

Таблиця 63: Детермінований аналіз чутливості

Аналіз	Діапазон невизначеності	ICER на QALY	
		Помірна депресія	**Важка депресія**
Початковий аналіз випадків		7,052	5,558
Клінічна ефективність (COMB проти АД)			
ВР припинення лікування ВР не досягнення ремісії ВР рецидиву ВР не досягнення ремісії після припинення лікування	0,65 до 1,01 0,55 до 1,03 0,38 до 1,24 0,7 до 0.9	6,610 до 7,420 3,154 до 367,000 5,248 to 14,222 6,905 до 7,205	5,187 до 5,866 2,623 до 227,385 4,143 до 11,254 5,434 до 5,688
Показники якості життя			
Помірна депресія Важка депресія Ремісія – немає рецидиву Ремісія – рецидив Відсутність ремісії	0,29 до 0.37 0,08 до 0,22 0,83 до 0,87 0,65 до 0,79 0,50 to 0.66	6,573 до 7,606 N/A 6,773 до 7,355 7,012 до 7,092 6,964 до 7,141	N/A 5,071 до 6,148 5,391 до 5,736 5,535 to 5,582 5,506 to 5,611
Використання ресурсів і витрати			
Пацієнти з важкою депресією – % отримання допомоги спеціаліста Пацієнти з важкою депресією кількість сеансів КПТ	5 до 50% 8 до 16	N/A 2,762 до 7, 052	4,984 до 5, 558 N/A

Два окремих аналізи проводилися у пацієнтів з помірною та важкою депресією. Різниця у витратах між комбінованою терапією та лікуванням антидепресантами була дещо вищою у пацієнтів з важкою депресією, а також різниця в отриманих QALY була також дещо вищою. Результати витрат у пацієнтів з помірною і важкою депресією свідчать, що, хоча початкова вартість комбінованого лікування суттєво вища, ці витрати частково компенсуються за рахунок економії подальших витрат на лікування. В цілому, результати аналізу показують, що комбінована терапія є економічно ефективною терапією першої лінії у пацієнтів з помірною і важкою депресією.

Обмеження аналізу

Клінічна ефективність оцінок, використаних в аналізі, засновувалися на даних ефективності, отриманих з РКВ, в результаті чого можливі завищені оцінки успішних результатів обох варіантів лікування, які надаються в закладах NHS.

Проте, це не обов'язково може суттєво вплинути на відносну ефективність двох методів лікування.

Інше питання стосується використовуваного для аналізу часового горизонту. Був використаний 15-місячні часові рамки з показниками ремісії, які застосовувалися в кінці перших 3 місяців лікування і показниками рецидивів, які застосовувалися впродовж 12-місячного періоду спостереження. Одне з досліджень в огляді клінічних доказів показало нижчий відсоток рецидивів при комбінованій терапії в порівнянні з антидепресантами впродовж 6 років після лікування (Fava et al., 2004). Це говорить про те, що відносна економічна ефективність комбінованої терапії в порівнянні з лікуванням антидепресантами може бути недооцінена, коли використовується короткий проміжок часу.

Краще оцінювати дві стратегії протягом більш тривалого періоду спостереження, але відсутність прямих клінічних доказів понад 15 місяців виключає це.

Депресія потребує значних витрат, не пов’язаних з охороною здоров'я, таких як соціальні витрати на обслуговування, прямі витрати на пацієнтів та їх сім’ї і витрати через втрату продуктивності в результаті захворювання та передчасну смертність (Thomas & Morris, 2003; McCrone *et al.*, 2008). Оскільки цей аналіз проводився з точки зору медичного обслуговування та PSS, відповідно до настанови NICE, витрати, не пов’язані з медичною допомогою, не розглядалися. Цілком імовірно, що включення цих витрат ще більше збільшує ймовірність того, що комбінована терапія буде більш економічно ефективною в порівнянні з лікуванням антидепресантами.

8.10 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЇ

У цьому розділі узагальнюються дані з клінічних резюме всіх психологічних втручань, розглянутих у цій главі, а також економічних доказів в охороні здоров'я. Це тому, що деякі ключові рекомендації з психологічної терапії є загальними для всіх видів втручань, а також через те, що низка рекомендацій спирається на дані з декількох різних оглядів. У цілому, докази свідчать, що психологічні втручання благотворно впливають на лікування людей з депресією, і вони не мають більшого ризику припинення лікування порівняно з лікуванням антидепресантами. Проте, досвід показує, що існують відмінності в доказовій базі щодо ефективності психологічних втручань, розглянутих у цій главі, і це знаходиться в центрі уваги цього розділу.

8.10.1 Когнітивно-поведінкова терапія

Когнітивно-поведінкова терапія має найбільшу доказову базу з 46 дослідженнями, включеними в огляд. У цій групі досліджень найбільша доказова стосується порівняння окремих видів КПТ з лікуванням антидепресантами, і який показує значну міру еквівалентності ефекту при усіх ступенях важкості депресії. Дані клінічної ефективності також вказують на явну перевагу комбінованої терапії порівняно з монотерапією антидепресантами. Це підтверджують результати економічної моделі в охороні здоров'я, яка показує, що комбінована терапія є економічно ефективною не тільки при важкій депресії, але і при помірній депресії, і, як результат, рекомендації з попередньої настанови були змінені. Результати моделі не підтверджують просте застосування комбінованого лікування в якості першого вибору, але підтверджують його як потенційно найбільш економічно ефективний варіант завдяки його більшій користі, незважаючи на більшу вартість. ГРН висловила думку, що для пацієнтів з помірною депресією повинні бути доступні кілька варіантів, включаючи антидепресанти і КПТ у якості монотерапії (КПТ у якості монотерапії виявилася кращою, ніж антидепресанти у якості монотерапії, коли обидва варіанти порівнювалися з комбінованою терапією). Це повинно полгшити обговорення між пацієнтом і лікарем, при якому при виборі лікування враховується низка факторів, у тому числі вимоги щодо дотримання різних варіантів лікування та досвід лікування в минулому.

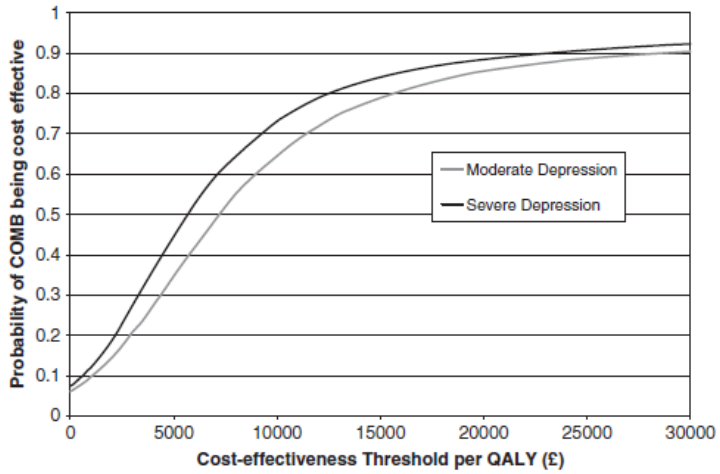


Рис 7: CEACs COMB терапії проти АД у пацієнтів з помірною і важкою депресією

Більш обмежені дані були перевірені стосовно групової КПТ (оскільки докази стосуються, насамперед, легкої депресії). Груповий підхід до КПТ (на основі моделі подолання депресії) довів її переваги після лікування і при подальшому спостереженні над контрольним списком очікування. Немає чітких доказів ефективності інших моделей групової КПТ.

Враховуючи рецидивний характер депресії, ГРН уважно розглянула докази з рецидивів. Найбільш важливі докази отримані з двох джерел: дослідження, яке порівнювало КПТ з антидепресантами, і яке показало зниження показників рецидивів при КПТ у випробуваннях із спостереження, а також докази з психологічних втручань, спеціально розроблених для зменшення рецидивів. Індивідуальна КПТ є одним з варіантів, коли є побоювання ризику рецидиву (майже завжди заклопотаість людей, які мали більше двох епізодів депресії) і повинна розглядатися разом з переглянутими доказами з медикаментозних втручань та профілактики рецидивів (див. розділ 12). З втручань, спеціально розроблених для зменшення кількості рецидивів, групова когнітивна терапія, заснована на уважності, мала найсильнішу доказову базу з доказом того, що вона є ефективною у людей, які мали три або більше епізодів депресії.

ГРН також розглянула відносну ефективність когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з низкою інших психологічних втручань; детальні результати цих оглядів викладені в розділах з цих втручань нижче. Коротше кажучи, ГРН знайшла докази з деяких інших втручань, включаючи IPT і терапію подружжя, які показали при деяких порівняннях ефекти, в цілому, аналогічні ефектам КПТ і, в меншій мірі, поведінкової активації. ГРН не розглядала докази консультування, короткотривалої психодинамічної психотерапії або терапії вирішення проблем, в тій мірі, щоб вони бути настільки ж сильними, як і для інших втручань (див. нижче).

При розробці рекомендацій з КПТ ГРН знала про зворотний зв'язок із зацікавленими сторонами попередньої настанови (NICE, 2004a) та їх досвіду щодо проведення або отримання психологічного лікування. Це спонукало групу представити більш докладно, ніж раніше, способи, якими повинні надаватися всі психологічні методи лікування, зазначені в цій настанові (у тому числі КПТ). Після розгляду доказів ГРН видалила попередню рекомендацію про надання короткотривалої КПТ, оскільки не вважала, що досить обмежені докази з короткотривалої КПТ виправдані для представлення специфічної рекомендації. Але є певна заклопотаність тим, що ця рекомендація призвели до непотрібного обмеження кількості сеансів психологічного втручання. Замість цього ГРН вирішила рекомендувати тривалість лікування у відповідності з тривалістю, зазначеною в більшості досліджень, і зазначила, що метою лікування повинно бути досягнення ремісії, але якщо ремісія не досягається після менше, ніж рекомендовано сеансів, то після цього лікування не повинно продовжуватися.

ГРН також взяла до уваги докази щодо забезпечення ефективного психологічного втручання, розглянутого в розділі 6, і використала їх, щоб розробити назку рекомендацій щодо необхідності їх дотримання наскільки це можливо, методів лікування, викладених в настановах, а також необхідність регулярного моніторингу результатів і проведення відповідного навчання і контролю. (Прийміть до уваги, що цей підхід був прийнятий для всіх рекомендацій з психолотерапії в цій настанові).

ГРН вважає за важливе розташувати всі психологічні втручання в належному порядку, розглянувши докази з клінічної та економічної ефективнності. Це означає, розробку рекомендацій, розташування всіх психологічних втручань у відповідному місці в моделі ступінчастої допомоги. Втручання низької інтенсивності є клінічно і економічно ефективними при лікуванні підпорогових симптомів депресії і легкої депресії, і, отже, їм повинна віддаватися більша перевага, ніж індивідуальній та груповій КПТ (та іншим високоінтенсивним психологічним втручанням) в якості початкової терапії симптомів підпорогової і помірної депресії. Групова КПТ є ефективним методом лікування помірної депресії, але, враховуючи тривалість групової терапії і складу таких груп, вона була переглянута на підставі мінімізації витрат як менш ефективна, ніж втручання низької інтенсивності, але більш економічно ефективна, ніж індивідуальна КПТ, тому в моделі ступінчастої допомоги була розташована між ними.

8.10.2 Поведінкова активація

Відновивя інтерес до активації поведінки у лікуванні депресії. Для огляду цієї настанови було знайдено низку нових досліджень з активації поведінки. Вона також є складовою частиною когнітивно-поведінкових втручань з приводу депресії, і одним з перших важливих випробувань з активації поведінки був деконструктивізм дослідження (Jacobson1999). В систематичному огляді економічної літератури в охороні здоров'я не було виявлено прямих доказів з економічної ефективності поведінкової активації в якості втручання високої або низької інтенсивності, хоча слід зазначити, що тривалість і частота втручань поведінкової активації високої інтенсивності, ідентичний КПТ високої інтенсивності. Також було неможливо оцінити економічну ефективність поведінкової активації в економічній моделі через обмежених клінічних доказів. Проте, було приділено увагу появі нових доказів, включаючи дані з порівняння з плацебо, антидепресантами, КПТ і звичайним лікуванням, всі з яких були позитивними в активації поведінки (тобто, не було ніяких доказів переваги цих інших втручань). Слід також взяти до уваги докази ефективності поведінкової активації при втручаннях низької інтенсивності. ГРН вирішила, що хоча докази не були достатньо надійними, щоб рекомендувати поведінкову активацію як прямий альтернативний варіант індивідуальної терапії КПТ або ІРТ, її можна розглядати як варіант. ГРН, проте, вирішила, що медичні працівники повинні знати про більш обмежені бази даних з активації поведінки в порівнянні з КПТ, ІРТ і терапії подружжя (див. нижче).

8.10.3 Терапія вирішення проблем

В останній настанові Терапія вирішення проблем була рекомендована в якості окремого втручання. Жодних нових дослідженьне з цієї теми не було виявлено, є лише обмежена база даних, яка грунтується лише на двох дослідженнях, з більшою кількістю даних з ефективності, взятих лише з одного дослідження (Mynors-Wallis1995). У зв'язку з поліпшенням доказів з низки втручань низької інтенсивності, які з'явилися з моменту останньої настанови, ГРН вирішила не рекомендувати в даній настанові терапію вирішення проблем в якості окремого втручання. Проте, ГРН очікує, що ця терапія буде залишатися однією зі складових частин втручань низької інтенсивності для лікування депресії (Richards & Whyte, 2008). У літературі з економіки в охороні здоров'я було виявлено одне дослідження, яке свідчить, що терапія вирішення проблем, яку проводить медсестра з психічного здоров'я, не була економічно ефективною в порівнянні зі звичайною допомогою лікаря загальної практики у пацієнтів з новими епізодами тривоги, депресії і життєвих труднощів (Kendrick *et al.,* 2006a).

8.10.4 Терапія подружжя

В огляд для цієї настанови були включені додаткові дослідження, а одне з попередньої настанови було виключене. Доказова база з терапії подружжя відносно скромна і включає всього шість досліджень, але є свідчення її благотворного ефекту для подружжя з депресією (зокрема, тих, хто приймав поведінковий підхід до лікування), порівняно з контрольним списком очікування, і є докази аналогічних результатів терапії подружжя порівняно з індивідуальною КПТ і ІРТ (хоча докази з порівняння з ІРТ більш непевні). В результаті збільшення доказів, визначених у цій настанові, рекомендується терапія подружжя (на основі поведінкової моделі), проте, ГРН не вважає за доцільне пропонувати її як пряму альтернативу КПТ або ІРТ, а вирішила, що вона повинна бути спрямова на пацієнта в установлених відносинах, де відносини можуть відігравати роль у розробці, підтримці або подоланні депресії, оскільки ці питання є характерними для пацієнтів, які увійшли у випробування, включені в дану настанову. Було виявлене лише одне дослідження в літературі з економіки в охороні здоров'я, яке показало, що терапія подружжя може бути економічно ефективною терапією в порівнянні з лікуванням антидепресантами пацієнтів з важкими депресивними розладами (Leff *et al.,* 2000), але це дослідження було виключено з клінічного аналізу доказів через швидку застарілість даних.

8.10.5 Міжособистісна терапія

Докази з оглядів ефективності ІРТ в цій настанові підтверджують картину ІРТ попередньої настанови в якості ефективного лікування депресії. Проте, база даних не настільки велика, як з КПТ і немає ніяких доказів щодо спектру застосування (наприклад, доказів з групових чи

індивідуальних підходів до профілактики рецидивів). Також немає хороших економічних даних про ефективність ІРТ і було також неможливо оцінити ефективність витрат на ІРТ в економічній моделі через обмежені клінічні докази. Таким чином, ГРН не розробила рекомендацій з ІРТ, які б мали таке широке охоплення, як і з КПТ (наприклад, використання комбінації когнітивно-поведінкової терапії та антидепресантів в якості початкового лікування важкої депресії), але для багатьох пацієнтів з легкою та помірною депресією ІРТ є належною альтернативою КПТ.

8.10.6 Консультування

Доказова база з консультування, виявлена у попередній настанові, була невеликою (всього три дослідження, одне з яких, Ward2000, не відповідало сучасним критеріям включення). З нових виявлених досліджень тільки одне відповідало представляло відповідні дані щодо важливих порівнянь, які стосуються ефективності консультування (WATSON2003), а одне не відповідало критеріям включення, а двох інші дослідження порівнювали різні форми консультування (GOLDMAN2006, GREENBERG1998). З огляду виходить суперечлива картина ефективності консультування з одним випробуванням, яке показало гірші результати в порівнянні зі звичайною допомогою (Simpson2003) і одне – в порівнянні з антидепресантами (Bedi2000), але без різниці при їх порівнянні з КПТ (Ward2000, WATSON2003). Два дослідження, виявлені в літературі з економіки в охороні здоров'я, не показали ніяких переваг в плані ефективності витрат на консультування в порівнянні зі звичайною допомогою лікаря загальної практики або лікуванням антидепресантами у дорослих пацієнтів з депресією (Friedli *et al.,* 2000; Miller *et al.,*, 2003). Крім того, огляд доказів на основі практик не надав чітких доказів користі консультування при депресії (наприклад, Stiles *et al.,* 2008;. Marriott & Kellett, 2009). Доказовій базі з консультування на відміну від доказової бази з КПТ і ІРТ не вистачало даних з довготривалого спостереження і профілактики рецидивів. Попередня настанова рекомендує консультування при легкій і помірній депресії, але в світлі збільшення доказів з втручань низької інтенсивності і групової КПТ при легкій та помірній депресії ГРН вирішила не підтримувати ті ж рекомендації з консультування в цій оновленій настанові. Проте, ГРН вважає, що консультації можуть розглядатися у людей з легкою або помірною депресією, які відмовилися від антидепресантів, КПТ, ІРТ, поведінкової активації або поведінкової терапії подружжя, але відчувають, що обмежені докази повинні бути доведені до відома фахівців. ГРН провела обговорення цієї рекомендації і врахувала не тільки обмежені докази з консультування, але й збільшення доказів з інших втручань, таких як КПТ, ІРТ, активація поведінки і поведінкової терапії подружжя.

8.10.7 Короткотртвала психодинамічна психотерапія

Була визначена низка нових досліджень з короткотривалої психодинамічної психотерапії для лікування депресії, в результаті чого загальна кількість включених досліджень досягла десяти. Компаратори були дуже різноманітні і тому це значно обмежило об’єм мета-аналізу. Проте, з огляду цих досліджень не вдалося продемонструвати послідовну картину будь-якої клінічно значущої користі короткотривалої психодинамічної психотерапії при депресії. Наприклад, два порівняння з антидепресантами показали прямо протилежні результати (DEKKER2008, SALMINEN2008), а деякі – найбільші ефекти були отримані з популяції з дистимією та підпороговою депресією (MAINA2005). Два дослідження, описані в літературі з економіки в охороні здоров'я не показали ніяких переваг з точки зору економічної ефективності короткотривалої психодинамічної психотерапії в порівнянні зі звичайною допомогою пацієнтам з депресією первинного рівня медичної допомоги (Simpson *et al.,* 2003) або у пацієнтів, які часто користуються послугами психіатричної допомоги зі значною кількістю пацієнтів з діагнозом депресії (Guthrie *et al.,* 1999). Попередня настанова рекомендує психодинамічну психотерапію при складних супутніх захворюваннях, але наявна на даний час база даних не пропонує ніяких чітких доказів ефективності короткотривалої психодинамічної психотерапії з приводу складних супутніх захворювань. В результаті обмежених доказів з короткотривалої психодинамічної психотерапії депресії з або без комплексу супутніх захворювань, ГРН не вважає можливим схвалити рекомендацію з попередньої настанови і розробила більш конкретні рекомендації для цього оновлення. Результати дослідження KOOL2003, яке включало аналіз підгрупи пацієнтів з

розладами особистості, були недостатньої сили, щоб повідомити своє рішення про використання короткотривалої психодинамічної психотерапії з супутніми захворюваннями, такими як розлад особистості. Як і доказова база з консультацій, доказовій базі з короткотривалої психодинамічної психотерапії не вистачало даних з довготривалого спостереження і запобігання рецидивів. Проте, ГРН висловила думку, що короткотривала психодинамічна психотерапія може розглядатися у тих людей з легкою та помірною депресією, які відмовилися від антидепресантів, КПТ, ІРТ, поведінкової активації або поведінкової терапії подружжя, але ці обмежені дані повинні бути доведені до уваги лікарів. ГРН провела обговорення цієї рекомендації і врахувала не тільки обмежені докази з короткотривалої психодинамічної психотерапії, але й збільшення доказів з інших втручань, таких як КПТ, ІРТ, активація поведінки і поведінкової терапії подружжя.

8.11 РЕКОМЕНДАЦІЇ

8.11.1 Ефективне проведення втручань з приводу депресії

8.11.1.1 Усі втручання з приводу депресії повинні проводитися компетентним практикуючим лікарем. Психологічні та психосоціальні втручання повинні грунтуватися на відповідних документах з лікування, які представляють структуру та тривалість втручання. Практикуючі лікарі повинні діяти в рамках компетенцій, зазначених в посібнику, а для всіх втручань необхідно:

• регулярно проводити високоякісне спостереження

• регулярно проводити рутинні вимірювання результатів і гарантувати, що людина з депресією бере участь у розгляді ефективності лікування

• брати участь в моніторингу та оцінці дотримання лікування та компетенції практикуючого лікаря, наприклад, за допомогою відео-та аудіокасет і зовнішнього аудиту і контролю в разі необхідності.

8.11.2 Групова когнітивно-поведінкова терапія

8.11.2.1 Необхідно розглянути групову когнітивно-поведінкову терапію у людей з постійними симптомами підпорогової депресії або слабкої та помірної депресії, які відмовляються від психосоціальних втручань низької інтенсивності (див. 7.5.1.1)

8.11.2.2 Групова КПТ у людей з постійними симптомами підпорогової депресії або від легкої до помірної депресії повинна:

• грунтуватися на структурованій моделі, такій як "Подолання депресії"

• проводитися двома підготовленими практикуючими спеціалістами

• включати 10-12 сеансів і складатися з 8-10 учасників

• зазвичай проводитися впродовж 12-16 тижнів, включно спостереження.

8.11.3 Варіанти лікування

8.11.3.1 З людьми зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкої і помірної депресії, які не отримали користі від психосоціального втручання низької інтенсивності, слід обговорити відносні переваги різних втручань і забезпечити:

• антидепресанти (як правило, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [СІЗЗС]) або

• психологічні втручання високої інтенсивності, як правило, одне з таких варіантів:

– КПТ

– Міжособистісна терапія (ІРТ)

– Поведінкова активація (але докази менш надійні, ніж для КПТ або ІРТ)

– Поведінкова терапія подружжя у пацієнтів які мають постійного партнера, і де стосунки можуть сприяти розвитку або підтримці депресії, або там, де участь партнера вважається потенційно терапевтично корисним[70].

8.11.3.2 У пацієнтів з помірною або важкою депресією застосовується комбінація антидепресантів і психологічних втручань високої інтенсивності (КПТ і ІРТ)[71].

8.11.3.3 На вибір втручання повинні впливати:

• тривалість епізоду депресії та траєкторії симптомів

• попередній перебіг депресії і відповідь на лікування

• дотримання лікування та будь-які потенційні побічні ефекти

• переваги пацієнта щодо методів лікування і пріоритети[72].

8.11.3.4 У пацієнтів з депресією, які відмовляються від антидепресантів, КПТ, ІРТ, активації поведінки і поведінкової терапії подружжя, розглядаються наступні питання:

• консультування пацієнтів з постійними симптомами підпорогової депресії або легкої до помірної депресії

• короткотривала психодинамічна психотерапія пацієнтів з легкою та помірною депресією.

---

[70]Ця рекомендація також є в главі з фармакологічних втручань.

[71]Там же. [72]Там же.

Обговоріть з пацієнтом невпевненість в ефективності консультування та психодинамічної психотерапії в лікуванні депресії.

8.11.4 Проведення психологічних втручань високої інтенсивності

8.11.4.1 Усі психологічні втручання високої інтенсивності повинні тривати в рамках, зазначених у цій настанові. Оскільки метою лікування є значне поліпшення або ремісія, тривалість лікування може бути:

• зменшена, якщо ремісія досягнута

• збільшена, якщо є прогрес і між лікарем і пацієнтом з депресією є погодженість щодо користі подальших сеансів (наприклад, якщо є супутні розлади особистості або значні психосоціальні фактори, які впливають на можливість пацієнта отримати користь від лікування).

8.11.4.2 У всіх пацієнтів з депресією, які отримують індивідуальну КПТ, лікування повинно тривати зазвичай від 16 до 20 сеансів впродовж від 3 до 4 місяців. Також необхідно розглянути можливість проведення:

• двох сеансів на тиждень впродовж перших 2 - 3 тижнів лікування пацієнтів з помірною або важкою депресією

• додаткових сеансів спостереження, які зазвичай складаються з трьох-чотирьох сеансів впродовж наступних 3-6 місяців для всіх пацієнтів з депресією.

8.11.4.3 У всіх пацієнтів з депресією, які отримують ІРТ, лікування повинна зазвичай тривати від 16 до 20 сеансів впродовж 3-4 місяців. У пацієнтів з важкою депресією розглядається питання про надання двох сеансів на тиждень впродовж перших 2-3 тижнів лікування.

8.11.4.4 У всіх пацієнтів з депресією, які отримують активацію поведінки, лікування повинно зазвичай тривати від 16 до 20 сеансів впродовж 3 - 4 місяців. Також слід розглянути можливість проведення:

• двох сеансів на тиждень впродовж перших 3-4 тижнів лікування у пацієнтів з помірною або важкою депресією

• додаткових сеансів спостереження, які зазвичай складаються з 3-4 сеансів впродовж наступних 3-6 місяців для всіх пацієнтів з депресією.

8.11.4.5 Поведінкова терапія подружжя, як правило, грунтується на поведінкових принципах, і адекватний курс лікування повинен складатися з 15-20 сеансів впродовж від 5 до 6 місяців.

8.11.5 Надання консультацій

8.11.5.1 Усі пацієнти з постійними симптомами підпорогової депресії або зі слабкою та помірною депресією, які отримують консультації, лікування як правило, повинно тривати від шести до десяти сеансів впродовж від 8 до 12 тижнів.

8.11.6 Проведення короткотривалої психодинамічної психотерапії

8.11.6.1 У всіх людей з легкою та помірною депресією, які отримують короткотривалу психодинамічну психотерапію, лікування повинно зазвичай тривати від 16 до 20 сеансів впродовж 4 до 6 місяців.

8.11.7 Комбіноване психологічне та медикаментозне лікування

8.11.7.1 У пацієнтів, чия депресія не відповідає на медикаментозне лікування або психологічні втручання, необхідно розглянути питання про комбінацію антидепресантів з КПТ[73].

[73]Цю рекомендацію можна знайти в розділі з фармакологічних втручань.

8.11.8 Психологічні втручання для профілактики рецидивів

8.11.8.1 Пацієнтам з депресією, які мають значний ризик рецидиву (у тому числі тим, хто мав рецидиви, незважаючи на лікування антидепресантами або які не можуть або не хочуть продовжувати лікування антидепресантами) або які мають залишкові симптоми, необхідно запропонувати наступні психологічні втручання:

- індивідуальну КПТ пацієнтам з рецидивом, незважаючи на антидепресанти і пацієнтам зі значною депресією в анамнезі і залишковими симптомами, незважаючи на лікування
- когнітивну терапію, засновану на уважності, пацієнтам, які в даний час здорові, але мали три або більше епізодів депресії.

8.11.9 Проведення психологічних втручань для профілактики рецидивів

8.11.9.1 У всіх пацієнтів з депресією, які отримують індивідуальну когнітивно-поведінкову терапію з приводу профілактики рецидиву, лікування повинно зазвичай тривати від 16 до 20 сеансів впродовж 3-4 місяців. Якщо тривалість лікування необхідно збільшити до досягнення ремісії, воно повинно:

- складатися з двох сеансів на тиждень впродовж перших 2-3 тижнів лікування
- включати додаткові 4-6 сеансів спостереження, впродовж наступних 6 місяців.

8.11.9.2 Когнітивна терапія на основі уважності, як правило, проводиться в групах від 8 до 15 пацієнтів і складається з щотижневих 2-годинних сеансів впродовж 8 тижнів і чотирьох сеансів спостереження впродовж 12 місяців після закінчення лікування.

8.12 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

8.12.1.1 Ефективність короткотривалої психодинамічної психотерапії в порівнянні з КПТ та антидепресантами в лікуванні помірної та важкої депресії

Яка ефективність короткотривалої психодинамічної психотерапії в порівнянні з КПТ та антидепресантами у пацієнтів з чітко визначеною помірною та важкою депресією?

Чому це важливо

Психологічні методи лікування є важливим варіантом лікування пацієнтів з депресією. КПТ має кращу доказову базу з ефективності, але вона не є ефективною у всіх. Тому важлива наявність альтернатив, які спираються на різні теоретичні моделі. Психотерапія на основі психодинамічних принципів історично надається в NHS, але положення є неоднорідним і належна доказова база відсутня. Тому важливо встановити, чи короткотривала психодинамічна психотерапія є ефективною альтернативою КПТ і той, який повинен бути забезпечений. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки щодо надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, який представляє коротко-і середньотривалі результати (у тому числі результати економічної ефективності) терміном не менше 18 місяців. Особлива увага повинна бути приділена відтворюваності моделі лікування та навчання і спостереження за тими, хто проводить втручання з тим, щоб лікування було надійним. Результати повинні відображати покращення за оцінками як спостерігача, так і пацієнта, а також прийнятність лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, і медіатори і модератори відповіді повинні бути досліджені.

8.12.1.2 Економічна ефективність комбінованої терапії антидепресантами і КПТ в порівнянні з послідовним лікуванням помірної і важкої депресії

Яка економічна ефективність комбінованої терапії антидепресантами і КПТ у порівнянні з послідовним медикаментозним лікуванням, потім КПТ і навпаки з приводу помірної і важкої депресії?

Чому це важливо

Існує достатня доказова база з більшої ефективності комбінованого лікування антидепресантами і КПТ порівняно з монотерапією одним з цих варіантів помірної та важкої депресії. Проте, практичність, прийнятність і економічна ефективність комбінованого лікування порівняно з послідовним підходом гірше визначена. Відповідь на це питання має важливе практичне значення для надання послуг і наслідків для ресурсів охорони здоров'я.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, в якому пацієнти з помірною та важкою депресією отримують комбіноване лікування з самого початку, або один метод лікування з додаванням іншого методу, якщо є неадекватна реакція на початкове лікування. Результати повинні відображати покращення за оцінками як спостерігача, так і пацієнта принаймні за 6 місяців, а також оцінку прийнятності та важкості лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів.

8.12.1.3 Ефективність КПТ в порівнянні з антидепресантами і плацебо з приводу стійких симптомів підпорогової депресії

Чому це важливо

Стійкі симптоми підпорогової депресії все частіше стають обставиною, яка впливає на багатьох людей і призводить до значних страждань, але найкращий спосіб їх лікування не відомий. Є дослідження ефективності антидепресантів при дистимії (стійкі симптоми підпорогової депресії, які тривали не менше 2 років), але не вистачає доказів з КПТ. Симптоми підпорогової депресії, які з’явилися недавно, мають тенденцію поліпшуватися, але як довго лікарі повинні чекати, перш ніж пропонувати медикаментозне або психологічне лікування, не відомо. Ця рекомендація дослідження спрямована на інформування про доступні варіанти лікування цієї групи пацієнтів з симптомами підпорогової депресії, які зберігаються, незважаючи на втручання низької інтенсивності.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, який представляє коротко-і середньотривалі результати (у тому числі результати економічної ефективності) терміном не менше 6 місяців. Повинно використовуватися ретельне визначення стійкості, яке повинно включати тривалість симптомів та розгляд причини невдалих втручань низької інтенсивності і не обов'язково мати на увазі діагноз дистимії. Результати повинні відображати покращення за оцінками спостерігача, а також оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів.

8.12.1.4 Ефективність консультування в порівнянні з когнітивно-поведінковими втручаннями низької інтенсивнотю і звичайним лікуванням при стійких симптомах підпорогової і легкої депресії

Яка ефективність консультування в порівнянні з когнітивно-поведінковими втручаннями низької інтенсивності при стійких симптомах підпорогової і легкої депресії?

Чому це важливо

Психологічні методи лікування є важливим варіантом лікування людей з симптомами підпорогової та помірної депресії. Когнітивно-поведінкові втручання низької інтенсивності мають кращі бази даних з ефективності, але дані обмежені і довгострокові результати непереконливі, як і результати консультування. Тому важливо встановити, чи ці втручання є ефективною альтернативою звичайному лікуванню і повинні надаватися в NHS. Результати цього дослідження буде мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, який представляє короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність результатів) тривалістю не менше 18 місяців. Особлива увага повинна приділятися відтворюваності моделі лікування і

навчання та контролю тих, хто проводить втручання з метою забезпечення надійного проведення процедур. Результати повинні відображати оцінки ефективності як спостерігача, так і пацієнтів і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів.

8.12.1.5 Ефективність поведінкової активації в порівнянні з КПТ і антидепресантами в лікуванні помірної та важкої депресії

Яка ефективність поведінкової активації в порівнянні з когнітивно-поведінковою терапією та антидепресантами при чітко встановленій помірній та важкій депресії?

Чому це важливо

Психологічні методи лікування є важливим терапевтичним варіантом у пацієнтів з депресією. Поведінкова активація є перспективним лікуванням, але не має такої доказової бази, як має КПТ. Наявність альтернатив, які опираються на різні теоретичні моделі дуже важлива, оскільки результати скромні, навіть при найкращих методів підтримуючого лікування. Тому важливо встановити, чи поведінкова активації є ефективною альтернативою КПТ, яку необхідно проводити. Результати цього дослідження буде мати важливі наслідки для надання психологічного лікування в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, який представляє короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність результатів) тривалістю не менше 18 місяців. Особлива увага повинна приділятися відтворюваності моделі лікування і навчання та контролю тих, хто проводить втручання з метою забезпечення надійного проведення процедур. Результати повинні відображати оцінки ефективності як спостерігача, так і пацієнтів і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів.

8.12.1.6 Ефективність і економічна ефективність КПТ, міжособистісної терапії і антидепресантів в профілактиці рецидивів у пацієнтів з помірною та важкою рецидивуючою депресією

Яка відносна ефективність КПТ, IPT і антидепресантів в запобіганні рецидивів у пацієнтів з помірною та важкою рецидивуючою депресією?

Чому це важливо

Психологічні та фармакологічні методи лікування є важливими у лікуванні пацієнтів з депресією, але докази з профілактики рецидивів (особливо з психологічних втручань) обмежені. Всі ці методи лікування виявилися перспективними щодо зменшення рецидивів, але частота рецидивів все ще залишається високою. Нові розробки в області способу надання КПТ і IPT показують деякі перспективи щодо зменшення рецидивів, але повинні бути перевірені у великих дослідженнях. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи дизайн РКВ, який представляє короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність результатів) тривалістю не менше 24 місяців. Особлива увага повинна бути приділена розробці та оцінці КПТ, IPT і медикаментозному втручанню, спеціально розробленими для запобігання рецидивів, в тому числі характеру і тривалості втручання. Результати вибрали повинно відображати як спостерігач і пацієнтів з найвищим рейтингом оцінок вдосконалення і оцінки прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів.

9. ВСТУП ДО ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І ФІЗИЧНИХ ВТРУЧАНЬ

9.1 ВСТУП

Для оновлення настанови оновлені наступні огляди медикаментозних втручань: есциталопрам, профілактика рецидивів і наступні кроки лікування (лікування резистентної депресії в попередній настанові), а також були оновлені наступні описові огляди з новими даними: вплив статі на вибір антидепресанту, дозування, припинення, кардіотоксичність, антидепресанти і суїциди. Є також нові огляди з ТЦА, дулоксетину та лікування депресії сезонного характеру, нові описові огляди з транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) та стимуляції блукаючого нерва (СБН), і нові розділи з хронічної депресії і залишкових симптомів. Рамки оновлення також включають оновлення оцінки технологій NICE з використанням ЕСТ (з приводу депресії) (TA59, NICE, 2003) [74]. Де огляди не були оновлені, у введенні до відповідної глави було додано пояснення.

Ця глава представляє медикаментозні втручання при веденні депресії, які охоплюються цією оновленою настановою (хоча інші фізичні втручання також розглянуті). В ній розглядаються деякі з питань, які розглянула ГРН для оцінки доказової бази для формування рекомендацій, в тому числі рекомендацій з плацебо. Огляди фармакологічних втручань представлені в наступних главах.

З моменту введення інгібіторів моноамінооксидази (МАО) і першого ТЦА, іміпраміну в кінці 1950-х років, було введено багато нових антидепресантів, і в даний час близько 35 різних антидепресантів кількох класів доступні в усьому світі. Були проведені інтенсивні дослідження про ефект лікарської терапії при депресії і, як ліки можуть змінити природний перебіг захворювання. Відмінні огляди тем можна знайти в British Association for Psychopharmacology Evidence-Based Guidelines for Treatment of Depressive Disorder (Anderson et al., 2008) і в World Federation of Societies of Biological Psychiatry's (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders Parts 1 and 2 (Bauer et al., 2002a, 2002b).

[74] Рекомендації з ОТ59 були включені в попередню настанову з депресії відповідно до протоколу NICE.

Тяжкість депресії, при якій антидепресанти показують користь порівняно з плацебо, погано визначена. Загалом, чим більш серйозні симптоми, тим більше користі (Anderson *et al.,* 2008; Kirsch *et al.*, 2008); антидепресанти, як правило, рекомендуються в якості терапії першої лінії у пацієнтів з депресією, принаймні помірної тяжкості. З цієї групи пацієнтів приблизно 20% будуть мати відповідь при відсутності лікування взагалі, 30% будуть мати відповідь на плацебо і 50% – на антидепресанти (Anderson *et al.,* 2008). Це дає кількість три, необхідну для лікування (NNT) для антидепресантів порівняно зі списком очікування і п'ять для антидепресантів в порівнянні з плацебо. Проте, слід зазначити, що відповідь в клінічних випробуваннях зазвичай визначається як зниження на 50% за шкалою оцінки депресії, випадкової дихотомії, і ці зміни, виміряні за допомогою безперервних шкал, як правило, показують відносно меншу середню різницю між активним лікуванням і плацебо.

Систематичні огляди, які використовують мета-аналізи, свідчать про те, що антидепресанти, якщо їх розглядати окремо або за класом, більш ефективні, ніж плацебо при лікуванні депресії, і, як правило, однаково ефективні (Cochrane Database of Systematic Reviews; *Gartlehner et al., 2008; NICE, 2004a).* СІЗЗС значно безпечніше при передозуванні, ніж ТЦА, як правило, переноситься краще, ніж антидепресанти інших класів і більшість з них доступні в якості генеричних препаратів. СІЗЗС рекомендуються в якості першої лінії фармакологічного лікування помірної і важкої депресії в попередній настанові, і в даний час СІЗЗС є найчастіше призначуваною групою антидепресантів у Великобританії (див. також розділ 9.2).

Існує стурбованість з приводу побічних ефектів після короткотривалого і тривалого лікування, які обмежують дотримання лікування антидепресантами. Більшість побічних ефектів антидепресантів пов'язані з дозами. СІЗЗС, як клас, асоціюються з головним болем і симптомами з боку шлунково-кишкового тракту і відносно високу схильністю до звикання, ніж інші антидепресанти, викликають сексуальну дисфункцію, гіпонатріємію та шлунково-кишкові кровотечі. ТЦА, як правило, асоціюються з високою кількістю антихолінергічних побічних

ефектів і більшою схильністю до звикання, ніж інші антидепресанти, викликають побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, включаючи гіпотензію, тахікардію і скоригований інтервал QT (QTc) пролонгації. В цілому, венлафаксин переноситься краще, ніж ТЦА, але не так добре переноситься як СІЗЗС. Деякі поширені побічні ефекти антидепресантів, такі як нудота, як правило, проходять впродовж першого тижня лікування, в той час як інші, такі як антихолінергічні ефекти, а у деяких пацієнтів сексуальна дисфункція, як правило, зберігаються.

Лікування антидепресантами асоціюється з підвищеним ризиком суїцидальних думок і вчинків, особливо серед підлітків і молодих дорослих, тому є рекомендації щодо попередження пацієнтів про цей потенційний негативний вплив протягом перших тижнів лікування і про те, що пацієнти повинні знати як звернутися за допомогою у разі потреби. Всі антидепресанти, як і інші засоби з аналогічними фармакологічними властивостями можуть використовуватися за іншими, крім депресії, показаннями, (наприклад, атомоксетин). Хоча відносний ризик появи суїцидальних думок і дій може бути вищий, порівняно з плацебо, у деяких груп пацієнтів, абсолютний ризик залишається дуже невеликим. У цілому, найбільш ефективним способом запобігання суїцидальних думок і дій є лікування депресії.

Було висловлено припущення, що раннє нестійке поліпшення симптомів депресії може бути пов'язано з плацебо (Quitkin *et al.,* 1987), але останні докази підкреслили, що поліпшення починається відразу ж після початку лікування і швидке поліпшення є сильним предиктором можливої відповіді, який є малоймовірним при відсутності поліпшення після 4 тижнів лікування (Posternak & Zimmerman, 2005; Anderson *et al.,* 2008). В даний час існує безліч стратегій з поліпшення ефективності після початкової відсутності відповіді, які підтверджуються наявними настановами, заснованими на доказовій медиині або систематичними оглядами. Вони включають збільшення доз, перехід на інший антидепресант, другий препарат, такий як літій, другого покоління антипсихотичний засіб або гормони щитовидної залози. Додаткове застосування психологічних методів лікування, зокрема, КПТ, також підтримується доказовою базою. Систематична оцінка доказів з цих стратегій є однією з головних особливостей оновлення даної настанови.

Неліковані епізоди депресії зазвичай тривають близько 6 місяців (Angst & Preisig, 1995; Solomon *et al.,* 1997) але через високі показники рецидивів при припиненні антидепресантів відразу після досягнення відповіді, в даний час рекомендується продовження лікування антидепресантами впродовж мінімум 6 місяців після досягнення ремісії важкого депресивного розладу (12 місяців у літніх людей) або довше, якщо є фактори, які підвищують ризик рецидиву.

Рекомендується застосовувати таку ж дозу антидепресанту, що і на етапі продовження. Рекомендується також, щоб пацієнти з рецидивуючою депресією продовжували приймати антидепресантами (NICE, 2004a). Є належні докази того, що пацієнти з залишковими симптомами мають підвищений ризик рецидиву депресії і існуюча практики продовжує лікування пацієнтів довше. Частота рецидивів зменшується, коли лікування підтримується з застосуванням ефективної дози для гострого лікування в порівнянні зі зниженням дози на половину.

Всі антидепресанти можуть викликати симптоми відміни з коротким періодом напіввиведення препаратів, найбільш проблемними в цьому відношенні (див. главу 11, розділ 11.8).

9.2 ДОЗИ І ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТАМИ: ДОКАЗИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

9.2.1 Поширеність призначення антидепресантів

У 1992 році Королівський коледж психіатрів почав кампанію ”Подолати депресію“ з метою підвищення обізнаності людей про депресію і поліпшення лікування (Vize & Priest, 1993). У рік запуску цієї кампанії фармацевти Англії виписали 9,9 мільйонів рецептів на антидепресанти на загальну суму в розмірі £ 18,1 млн. Проте, епідеміологічне дослідження, проведене в 1995 році, показало, що лікування залишається субоптимальним (Lepine *et al.*, 1997). Лише третина людей з важкою депресією у Великобританії зазвичай отримувала рецепт на антидепресант, але не завжди.

Кількість рецептів на антидепресанти, виданих фармацевтами громади в Англії неухильно зростає протягом останніх 15 років. За 3 місяці по червень 2008 року було призначено більше 4,5

мільйона рецептів на СІЗЗС (майже половина з яких були на циталопрам), більше 2,5 млн. на трициклічні антидепресанти та пов'язаних з ними антидепресанти (більше половини з яких були на амітриптилін), і понад 1 млн на інші антидепресанти (переважна більшість з яких були на венлафаксин або міртазапін). Хоча кількість виписаних рецептів продовжує збільшуватися, витрати знижуються за рахунок наявності більшої кількості генеричних антидепресантів. Докладна інформація про кількість рецептів на антидепресанти, виписані в первинній медичній допомозі, вартість окремих препаратів і тенденції їх призначення можна знайти на сайті NHS Business Authority website (www.nhsbsa.nhs.uk).

9.2.2 Доза

Дослідження практики призначень, як правило, брали дозу ТЦА 125 мг і вище (за винятком лофепраміну) і дози СІЗЗС, зазначені в інструкції, як ”ефективна доза“ і порівнювали призначення на практиці з цим ідеалом. Прийнято вважати, що відповідь на ТЦА частково залежить від дози, але такого ефекту не було продемонстровано для СІЗЗС. Встановлено, що СІЗЗС призначали в ”ефективній дозі“ в набагато більшій кількості випадків, ніж ТЦА. Наприклад, у Великобританії дослідження призначень у зібраних даних понад 750 000 історій хвороби пацієнтів виявило, що якщо лофепрамін був виключений, середні дози, призначених окремих ТЦА були між 58 мг і 80 мг. Тільки 13,1% рецептів на ТЦА були на ”ефективну дозу“ в порівнянні з 99,9% рецептів на СІЗЗС (Donoghue *et al.*, 1996). Подальше дослідження Великобританії, яке вивчало призначення 20195 пацієнтам загальної практики, виявило, що принаймні 72% з тих, кому виписували ТЦА, не отримували ”ефективну дозу“ у порівнянні з 8% тих, кому виписували СІЗЗС (Donoghue *et al.*, 1996). Призначення ТЦА таким чином, як відомо, поширене у різних країнах і з плином часу (Donoghue, 2000; Donoghue & Hylan, 2001).

У попередній настанові був проведений систематичний огляд ефективності і переносимості низьких, порівняно з високими дозами ТЦА; відмінностей у даних ремісії не було виявлено, в той час як не було достатніх доказів, щоб визначити, чи є різниця у відповіді або у даних кінцевої точки.

9.2.3 Тривалість

У дослідженні 16204 пацієнтів Великобританії, яким було призначено ТЦА або СІЗЗС їх лікарем загальної практики, 33% пацієнтів, яким призначено СІЗЗС, завершили ”адекватний період лікування“ у порівнянні з 6% пацієнтів, яким призначено ТЦА (2,8%, якщо лофепрамін був виключений) (Dunn *et al.*, 1999). «Адекватний період лікування» автори визначили як: призначення лікування не менше 120 днів протягом перших 6 місяців після встановлення діагнозу. Останнє, натуралістичне рандомізоване дослідження Великобританії також встановило більш високу кількість пацієнтів переведених на інший антидепресант з ТЦА (в тому числі лофепрамін), ніж СІЗЗС (Peveler *et al.*, 2005).

Існує низка доказів, що середній показник для СІЗЗС може приховати важливі відмінності між препаратами: Donoghue (2000) виявив, що в популяції 6150 пацієнтів загальної практики, яким було призначено СІЗЗС, 27% пацієнтів, які приймали флуоксетин, все ще отримували призначення після 120 днів у порівнянні з 23% пацієнтів, які приймали пароксетин і 13,5% пацієнтів, які приймали сертралін. Звичайно, моделі призначень не можуть безпосередньо пов'язуватися з результатом в дослідженнях такого типу.

РКВ, проведені в США, рандомізували 536 дорослих на отримання дезипраміну, іміпраміну або флуоксетину (Simon *et al.*, 1996). 60% пацієнтів, які приймали флуоксетин, завершили 6-місячне лікування порівняно з менш ніж 40% пацієнтів, які приймали ТЦА. Тим, хто припинив один антидепрессант, було запропоновано інший. Не було ніяких відмінностей в загальній кількості тих, хто завершив лікування або в показниках відповідей в кінцевій точці, що свідчить про те, що початковий вибір препарату не впливає на результат. Проте, поза клінічними випробуваннями, пацієнти могли не повернутися до свого лікаря загальної практики, щоб змінити їх лікування, тому результат може бути менш позитивним. Наприклад, шведське дослідження 949 пацієнтів показало, що 35% пацієнтів отримали лише один рецепт, незалежно від того, чи це був рецепт на ТЦА або СІЗЗС (Isacsson *et al.*, 1999.); після 6 місяців 42% пацієнтів, які приймали СІЗЗС, все ще

отримували рецепти у порівнянні з 27% пацієнтів, які приймали ТЦА. Існує низка доказів з цього дослідження, що частота рецидивів, можливо, була вище в групі ТЦА: 28% пацієнтів, які застосовують ТЦА, отримують наступний рецепт на антидепресанти після 9-місячної перерви в порівнянні з 10% пацієнтів, які приймали СІЗЗС.

9.3 ОБМЕЖЕННЯ ЛІТЕРАТУРИ: ПРОБЛЕМИ З РКВ У ФАРМАКОЛОГІЇ

У РКВ пацієнтів рандомізують у різні групи лікування для зменшення відхилень і, отже, зменшення систематичних відмінностей в розподілі пацієнтів, які могли б вплинути на результати. Початкова ефективність, як правило, засновується на плацебо-контрольованих РКВ, в яких одна з груп лікування отримує плацебо. Плацебо – це інертні або нешкідливі речовини, які стали використовуватися в контролі в клінічних випробуваннях в 1950-х, хоча в той час вони часто містили активний інгредієнт. Відповідь пацієнтів на інертні речовини, застосовувані в даний час, не слід ототожнювати з нелікованим перебігом порушень, оскільки пацієнти, які приймали плацебо, мають регулярні зустрічі зі своїм лікарем і отримують підтримку. У деяких випробуваннях учасники можуть звертатися до терапевта в будь-який час, щоб повідомити про проблеми. Коротше кажучи, вони отримують все, крім фармакологічної допомоги від таблетки в групі ”активного препарату“ у випробуванні. Це є лікування саме по собі, і майже 30% пацієнтів, які отримували плацебо, відповіли протягом 6 тижнів (Walsh *et al.*, 2002). Ця відповідь може включати спонтанне поліпшення, яке є функцією тривалості і тяжкості захворювання при короткотривалій і помірній депресії шанс поліпшення більший. Питання про відповідь на плацебо обговорюється далі в розділі 9.6. На жаль, є тенденція включення в РКВ пацієнтів з менш важкою депресією, які швидше за все, одужують спонтанно (Khan *et al.*, 2002). Високі показники спонтанного поліпшення є однією з основних причин ”невдалого випробуваня“, де активне лікування не є статистично більш ефективне, ніж плацебо.

Навпаки, пацієнти з більш важкою депресією менш вірогідно будуть включені у РКВ (незважаючи на те, щоб більш вірогідно будуть мати ефект від препаратів [Angst, 1993; Khan *et al.*, 2002]), оскільки лікарі не охоче рандомізують пацієнтів з суїцидальними думками або пацієнтів з важким ступенем депресії на отримання неактивного лікування.

Також з тих, хто включений до РКВ, як правило, від 20 до 35% не зможуть завершити дослідження, оскільки вони самі достроково припиняють лікування або їх виключають з РКВ через тривогу лікаря (наприклад, Stassen *et al.*,1993). Ще гірше те, що результати часто представляють лише стосовно тих, хто ”завершив“, а не стосовно усієї вибірки з ”наміру лікування“.

Нарешті, учасники можуть бути нерепрезетативними щодо пацієнтів у клінічній практиці, тому що вони включені у дослідження за оголошенням в газеті і заплатили за свою участь у дослідженні після заповнення анкети (Greist *et al.*, 2002;. Thase, 2002). В останньому натуралістичному дослідженні STAR*D тільки 22% пацієнтів з депресією відповідали основним критеріям включення у III фазу клінічних випробувань, і вони мали більш високі показники відповіді і ремісії, ніж інші (Wisniewski *et al.*, 2009).

Включення пацієнтів у випробування покращує їх стан, а отримання безкоштовних ліків мотивує їх, а менша ймовірність включення у випробування пацієнтів з важкою депресією зменшує величину специфічного ефекту препарату. Подальший розгляд свідчить, що метод аналізу і обмеження дослідження тими, хто ”завершив“ лікування, може збільшувати удаваний ефект препарату, в той час як аналіз наміру лікування, у якому всі учасники включені за їх останніми записаними показниками або припускаючи, що вони не мали покращення, представляє потенціал зсуву в іншу сторону.

На додаток до факторів, пов'язаних з типом пацієнтів, включених у РКВ, є помилки, пов'язані з вимірами і упередження. Тиск на включення пацієнтів може призвести до "завищення показників шкали“, яке призводить не тільки до включення пацієнтів з депресією легкого ступеня, але й може сприяти зниженню після початку лікування, коли тяжкість можна оцінювати більш реалістично. Хоча оцінювачі можуть бути засліплені щодо групи лікування, до якої входть пацієнт, вони не засліплені щодо фази дослідження, так що поліпшені очікування пацієнта і оцінювача можуть вносити плутанину в оцінки. Поява побічних ефектів ліків може зробити дослідження ”несліим“.

Крім того, існує феномен ”регресії до середнього“, що означає, що подальші показники від екстремальних значень (наприклад, високі бали депресії) будуть мати тенденцію просто знижуватися, тому переоцінюватися. Все це додає "шуму" до оцінки, що призводить до збільшення варіабельності і ускладнює оцінку "істинного" розміру лікувального ефекту.

Більшість досліджень ефекту ліків фінансує фармацевтична промисловість і вони більш ніж в чотири рази частіше демонструють позитивний ефект препарату спонсора у незалежних дослідженнях (Lexchin *et al.*, 2003). Нарешті, тенденція редакторів журналу публікувати тільки дослідження з позитивними результатами (Kirsch & Scoboria, 2001; Melander *et al.*, 2003), а також той факт, що одні й ті ж пацієнти можуть з'являтися в декількох публікаціях, призводить до значних в інший напрямок.

Незважаючи на обмеження РКВ, описані вище, існує кілька альтернатив використанню цих даних, оскільки більш ефективні способи оцінки ефективності не розроблені. Тому основна частина рекомендацій настанови засновується на доказах РКВ. Проте, ГРН з обережністю розглядає їх застосування в повсякденній практиці.

9.4 РОЗГЛЯНУТІ ДЛЯ ОГЛЯДУ ДОСЛІДЖЕНН - ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ

На додаток до критеріїв, встановлених для включення випробувань для оновлення настанови в цілому, наступні конкретні критерії, пов’язані з РКВ медикаментозного лікування були встановлені тематичною фармакологічною групою.

9.4.1 Діагностика

Випробування, у яких деякі учасники з первинним діагнозом біполярного розладу, були включені за умови, що принаймні 80% мали основний діагноз важкого депресивного розладу і не більше 15% мали первинний діагноз біполярного розладу. Ці цифри отримані з обговорення, думок експертів і участі користувачів. ГРН вважає, що ці випробування будуть мати адекватну обгрунтованість для визначення ефективності при депресії. У деяких ситуаціях, коли дані випробувань обмежені, була включена велика пропорція пацієнтів з біполярним розладом, але в цьому випадку ступінь доказів була знижена і ці дослідження визначені.

Випробування включали деяких учасників з основним діагнозом дистимії за умови, що не менше 80% учасників дослідження мали первинний діагноз важкого депресивного розладу і не більше 20% мали первинний діагноз дистимії. Випробування, які не відповідають цим критеріям, розглядаються в розділі про симптоми підпорогової депресії (глава 13).

Випробування були включені, якщо учасники мали діагноз атипової депресії або депресії сезонного типу/ сезонного афективного розладу, які були первинним діагнозом важкого депресивного розладу.

Дослідження були включені, якщо надані дані з HRSD і MADRS можуть бути вилучені щодо наступних результатів:

- кількість учасників, які досягли ремісії[75] (досягається нижче 8 за 17-бальною шкалою)
- кількість учасників, які відповіли на лікування[76] (досягли принаймні 50% зниження балів)
- середня кінцева точка або зміна балів за шкалою оцінки.

[75] З статистичних причин відносний ризик такого результату сформульованої щодо кількості учасників, які не досягли ремісії.

[76] З статистичних причин відносний ризик такого результату сформульовано щодо кількості учасників, які не відповіли на лікування.

9.4.2 Доза

Існує недостатньо чітких доказів того, що дози ТЦА на рівні або нижче 100 мг менш ефективні, ніж вищі дози (Blashki *et al.*, 1971; Thompson & Thompson, 1989; Bollini *et al.*, 1999; Furukawa *et al.*, 2002a), хоча вона може бути корисною у більш важких пацієнтів (Ramana *et al.*, 1999). Проте, з метою забезпечення справедливого порівняння, дослідження були включені за умови, що принаймні 75% пацієнтів отримували стандартну дозу або використовувані середні дози були

принаймні 105% від стандартної дози. Стандартна доза була такою, як заявили Bollini і колеги (1999) або як зазначено у БНФ (2009) для препаратів, які не включені в дослідження Bollini і колег (1999).

9.5 ПИТАННЯ І ТЕМИ, ОХОПЛЕНІ ЦИМ ОГЛЯДОМ

У силу величезної кількості проведених досліджень щодо відповідей на препарати при депресії і обмеженого часу, тематична група з фармакології повинна була вирішити, які аспекти лікарської терапії є найбільш важливими для лікарів і пацієнтів. Тому глави про фармакологічні втручання не представляють собою всеосяжний огляд усіх проведених психофармакологічних досліджень у всіх аспектах лікування депресії.

9.5.1 Важкість

Ключове питання полягає у визначенні того, чи тяжкість захворювання впливає на використання антидепресантів. На жаль, є мало даних, щоб допомогти в цьому питанні. Хоча більшість досліджень повідомляють середні бали за HRSD або MADRS, їх можна прийняти тільки як керівництво до початків важкості через гетерогенні зразки з широкими стандартними відхиленнями, а також той факт, що результати не представлені так, щоб дозволити визначенню диференційної відповіді.

9.5.2 Заклади

При необхідності дослідження були класифіковані за рівнями медичної допомоги:

• первинна медична допомога – там, де це було спеціально зазначено в дослідженні

• амбулаторна/вторинна медична допомога – там, де це було спеціально зазначено в дослідженні

• стаціонарна допомога – де принаймні 75% пацієнтів лікували з самого початку як стаціонарні пацієнти.

Це, ймовірно, забезпечить деяке відношення до питання закладу і типу депресії, хоча і не ясно, наскільки ”картування“ закладів впливає на важкість. Ще однією проблемою є те, що через відмінності між системами охорони здоров'я у світі, пацієнти в цих різних групах відрізняються. Таким чином, значна невизначеність повинна асоціюватися з висновками, зробленими за цими категоріями.

9.5.3 Розглянуті питання

У широкому сенсі ГРН спробували вивчити питання порівняльної ефективності, прийнятності та переносимості антидепресантів, які найчастіше призначаються у Великобританії, разом з конкретними фармакологічними стратегіями лікування депресії, яка неадекватно відповіла на лікування, депресії з атипові рисам і депресії з психотичними симптомами. У кожному огляді, де дозволяють дані, ГРН вивчала вплив на результати важкості, рівні медичної допомоги і вік. Крім того, ГРН розглядала деякі з питань, що стосуються так званого тривалого лікування і підтримуючої терапії, серцевої безпеки антидепресантів, дозування і питань, що стосуються суїцидальних дувмок і самогубств з антидепресантами. Хоча кількість учасників випробувань, які достроково припинили лікування, була використана в якості виміру переносимості препаратів, ця настанова не може розглядатися в якості всеосяжного огляду питань безпеки, фармакології, фармакокінетики і порад щодо цих препаратів. Читачі можуть звернутися до звичайних текстів, зокрема, з питань дозування, прийнятності і переносимості для окремих пацієнтів та взаємодій лікарських засобів.

9.5.4 Охоплені теми

Там, де були відсутні істотні нові докази, деякі аналізи і висновки з попередньої настанови не оновлювалися (NCCMH, 2004), хоча було оновлено їхнє обговорення, де були необхідні фактичні або стилістичні зміни. Вони позначаються зірочками (**). Агомелатин не був ліцензований під час аналізу даних і не входить в дану настанову. Охоплені наступні теми:

В решті цього розділу:

• СІЗЗС в порівнянні з плацебо ** (розділи 9.6 і 9.7)

• ТЦА порівняно з плацебо (див. розділ 9.8).

Розділ 10: Фармакологічні втручання

Використання окремих препаратів у лікуванні депресії (розділ 10.1):

• ТЦА: амітриптилін ** і огляд даних з ТЦА ** (розділ 10.3)

• Інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (за винятком есциталопраму): ** циталопраму**, флуоксетину**, флувоксаміну**, пароксетину** та сертраліну ** (розділ 10.4)

• Есциталопраму (розділ 10.5)

• Інгібіторів моноамінооксидази: моклобемід **, фенелзин ** (розділ 10.7)

• Препаратів ”третього покоління“: дулоксетину, міртазапіну**, ребоксетину** і вендффаксину ** (розділ 10.8)

• Св. Іоанна сусла ** (див. розділ 10.9).

Розділ 11: Фактори, що впливають на вибір антидепресантів

• Фармакологічного лікування депресії у літніх людей ** (розділ 11.2)

• Вплив сексу на вибір антидепресанту (розділ 11.3)

• Фармакологічне лікування депресії з психотичними симптомами ** (11.4)

• Фармакологічне лікування атипової депресії (розділ 11.5) **

• Фізичне та фармакологічне лікування депресії сезонного характеру (розділ 11.6)

• Дозування трициклічних антидепресантів ** (розділ 11.7)

• Симптоми відміни антидепресантів ** частково оновлено (розділ 11.8)

• Кардіотоксичність антидепресантів (розділ 1.9)

• Депресія, самогубства і антидепресанти ** (розділ 11.10).

Розділ 12: Фармакологічне й фізичне лікування депресії, яка належним чином не відповіла на лікування і профілактика рецидивів:

• Збільшення дози (див. розділ 12.3.1)

• Переведення на інший антидепресант (див. розділ 12.3.2)

• Поєднання одного антидепресанта з іншим антидепресантом (див. розділ 12.3.3)

• Збільшення антидепресанта різними препаратами, в тому числі:

– антипсихотичні (див. розділ 12.3.4)

– літій (див. розділ 12.3.5)

– протисудомні ** (ламотриджин, карбамазепін або вальпроат) (розділ 12.3.6)

– піндолол ** (див. розділ 12.3.7)

– трийодтиронін (Т3) ** (див. розділ 12.3.8)

– бензодіазепін ** (див. розділ 12.3.9)

– буспірон ** (п. 12.3.10)

– атомоксетин (п. 12.3.11)

• ЕКТ (розділ 12,4)

• ТМС і венлафаксин (розділ 12,5)

• Профілактика рецидивів ** частково оновлена (див. розділ 12.6).

Крім того, докази з фармакологічного лікування симптомів депресії, які не відповідають порогу важкого депресивного розладу, розглядаються в главі 13.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014р. Піндолол в Україні не зареєстрований

9.6 ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНІ РКВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Як уже згадувалося вище, відповідь на плацебо у РКВ складається з трьох основних компонентів: (1) спонтанне поліпшення, (2) вимірювання помилок і відхилень (3) істинна ”відповідь на плацебо“, яка є немедикаментозною користю за рахунок участі у випробуванні.

Вважається, що велика частина відповіді на плацебо асоціюється з очікуванням у поєднанні з регулярним контролем і моніторингом. Недавній мета-аналіз показав, що дослідженя, в яких пацієнти знають, що вони можуть отримувати таблетки плацебо, мають нижчі показники відповідей, ніж коли вони знають, що вони отримують тільки активні методи лікування (Sneed *et al,* 2008). Це означає, що шанси на поліпшення у відповідь на антидепресанти в клінічній практиці не можуть бути такими ж, як і в клінічних випробуваннях з застосуванням плацебо. Інший систематичний огляд представляє докази того, що ймовірність відповіді на лікування з плацебо вища, якщо контроль здійснюється частіше в перші кілька тижнів лікування (Posternak & Zimmerman, 2007). Беручи до уваги всі ці фактори разом ясно, що точний дизайн будь-якого випробування впливає на неспецифічну користь, яку отримують учасники і, що плацебо не є незначним відволіканням, але невід'ємною частиною лікування не тільки в РКВ, але і в клінічній практиці.

В останні роки спостерігається збільшення відповіді на плацебо і було показано, що ступінь відповіді на плацебо корелює з роком публікації в дослідженнях депресії (r ± 0,43) (Walsh *et al,* 2002). Існує аналогічний, але менш міцний взаємозв'язок між ступенем відповіді на активне лікування і роком публікації (r± 0,26). Це може вказувати на зростаючу тенденцію проведення РКВ за участі людей з більш помірними, менш хронічними захворюваннями, які мають більше шансів на спонтанне поліпшення або з застосуванням плацебо.

Важливим моментом є те, що є деякі докази того, що відповідь на плацебо найбільша при легкій депресії, і різниця між препаратами плацебо збільшується зі збільшенням ступеня тяжкості депресії (Angst, 1993; Khan *et al,* 2002; Kirsch *et al,* 2008). Цей ефект не може бути продемонстровано в мета-аналізах, проведених для оновлення настанови, оскільки опубліковані дослідження не наводять даних з окремих пацієнтів, а тільки даних всієї групи. Таким чином, існує значне співпадіння оцінок HRSD різних досліджень з різним середнім рівнем важкості депресії на початку дослідження, а також між дослідженнями стаціонарних і амбулаторних пацієнтів, так що будь-який ефект тяжкості розчинюється в груповому аналізі.

Відповідь на плацебо також може бути недовгою з більшою кількістю рецидивів у пацієнтів, які отримували плацебо в порівнянні з тими, хто отримував антидепресанти (Ross *et al,* 2002). Необхідні більш тривалі випробування, щоб з'ясування вплив плацебо і лікування на клінічну відповідь. Dago and Quitkin (1995) показади, що більша відповідь на плацебо, швидше за все, при виникненні епізоду в контексті психосоціального стресу.

У трьох мета-аналізах (Kirsch & Sapirstein, 1998; Kirsch *et al,* 2002a; Kirsch *et al,* 2008) було висловлено думку, що до 80% ефекту від антидепресанту може бути дубльовано плацебо, тобто, 80% антидепресивного ефекту є відповідь на плацебо. Хоча попередній мета-аналіз був підданий критиці, оскільки він включав обмежену кількість опублікованих досліджень, більш пізня робота проаналізувала всі дані, представлені до FDA (FDA) для ліцензування нових антидепресантів, включаючи СІЗЗС і венлафаксин, хоча не ясно, результати скількох випробувань були опубліковані.

Багато коментрів пояснюють ці дані ефектом плацебо, як описано вище. Існує також проблема ”порушення засліплення“ в результаті побічних ефектів антидепресантів (Rabkin *et al,* 1986, in Kirsch *et al,* 2002b), що призводить до можливої упередженості в плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. Один із способів обійти цю проблему полягає у використанні активного плацебо. Мета-аналіз досліджень з використанням активних плацебо є більш ефективним, ніж мета-аналіз випробувань, які використовують тільки неактивні плацебо. Проте, є кілька випробувань активних плацебо, які використовують сучасні діагностичні критерії і широко визнані оцінки (Moncrieff *et al,* 2001).

Збільшення показників відповіді на плацебо, і у меншій мірі на антидепресанти (Walsh та ін, 2002) означає, що багато випробувань є випробуваннями недостатньої сили, оскільки з показниками відповіді на плацебо понад 40%, активний ефект препаратів стає все важче виявити (Thase, 2002). Інші методологічні проблеми виникають через відмінності у багатьох мульти-центрових випробуваннях, які виникають, ймовірно, в результаті різних процедур, проведених різними дослідниками (Schneider & Small, 2002).

Збільшення різниці між препаратом/плацебо щодо тяжкості (Elkin *et al,* 1989; Angst, 1993; Khan *et al,*) виникає за рахунок зниження ефективності плацебо зі збільшенням тяжкості депресії, а не за рахунок збільшення ефективності антидепресантів *per se* (Kirsch *et al,* 2008). Опубліковані дані не дозволяють ГРН розглядати питання ефективності, пов'язані з тяжкістю систематично, оскільки більшість РКВ просто дають бали депресії (зі стандартними відхиленнями) великих груп пацієнтів, так що є дуже значний збіг між початковими балами депресії у пацієнтів у різних дослідженнях. Таким чином, була можливість розглядати тільки важливі питання, пов'язані з наслідками тяжкості, віком і статтю з відносно слабкою інформацією про характеристики хворих. Поте, дані ГРН, як правило, на користь більшої різниці між препаратами/плацебо зі збільшенням тяжкості (див. розділ 9.7). Слід також мати на увазі, що є, не пов'язана з настроєм користь від антидепресантів, наприклад, щоб краще спати і справлятися з симптомами пов'язаними з симптомами тривоги. Поліпшення цих факторів може допомогти пацієнтам справитися з їх проблемами в повсякденному житті, сприяючи тим самим зменшенню симптомів депресії.

9.7 ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ В ПОРІВНЯННІ З ПЛАЦЕБО

У наступних розділах СІЗЗС в порівнянні з плацебо, позначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

9.7.1 Вступ

Аналіз СІЗЗС, як класу, в порівнянні з плацебо, не оновлювався для цієї настанови, хоча докази з недавно з'явившогося на ринку СІЗЗС, есциталопраму, розглядаються окремо в розділі 10.5. Див Додаток 11 з обговорення категорій тяжкості, використовуваних в аналізі і в попередній настанові (коротко кажучи, категорії знижуються так, що помірна депресія стає легкою, важка стає помірною і дуже важким стає важкою).

---

[77]Деталі стандартного використовуваних пошуків є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідженні разом з оцінками методологічної якості є в Додатку 17в, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[78] Тут і в інших місцях настанови кожне дослідження розглядається для огляду надалі позначаються ID, які складаються з першого автора і дати публікації (якщо дослідження в пресі або тільки представлені для публікації, коли використовується тільки перший автор). ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настанову, ID дослідження великими літерами стосуються досліджень з попередньої настанови наведені в Додатку 18, а посилання на дослідження для поновлення наведені в Додатку 17в.

9.7.2 Розглянуті дослідження[77, 78]**

Сто три дослідження були знайдені в електронних базах даних з включенням ГРН 48[79] і виключенням 55.

Шість досліджень стосувалися циталопраму (Burke02, Feighner99, Mendels1999, Mont'mery01, Mont'mery92A, Stahl00); 17 з флуоксетин (Andreoli2002, Byerley88, Cohn1985, Coleman01, Dunlop1990, Feighner89a, McGrath00, O'Flynn1991, Rickels1986, Rudolph99, Sil stne99, Sramek95, Stark85, Thakore1995, Valducci1992, Верніке-1987, Wernicke1988); 12 флувоксаміну (Claghorn1996, Conti1988, Dominguez85, Fabre1996, Feighner1989, Itil1983, Kasper95, Lapierre1987, Lydiard1989, Norton1984, Roth90, Walczak1996), 8 пароксетину (Claghorn92a, Edwards93, Feighner92, Hackett96, Miller1989, Rickels1989, Rickels1992, Smith1992) і 5 сертраліну (Coleman1999, Croft1999, Fabre95, Ravindram1995, Reimherr90). Вони представили дані з 7460 учасників випробувань.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1983 і 2003 роками і тривали від 4 до 24 тижнів (в середньому = 6,75 тижнів), 16 випробувань – 8 тижнів або довше. Три дослідження стосувалися стаціонарних пацієнтів, 31 – амбулаторних, одне – первинної медичної допомоги і 13 змішаної або не визначеної допомоги. У дослідженні більше ніж 80% учасників були у віці 65 років і старше. Можливо було визначити початкову тяжкість депресії в 19 дослідженнях, 4 з них класифікувалися як помірна депресія, шість важка і дев'ять дуже важка.

Візуальний огляд ділянок мета-аналізу вищезазначених досліджень вказував на можливість систематичної помилки. Було заплановано об'єднати ці дані з даними FDA, які повідомили Kirsch і його колеги (2002a). Проте, було неможливо визначити, які з даних FDA були згодом опубліковані.

Оскільки цілком можливо, що відповідь на плацебо недовга, було проведено суб-аналіз досліджень, які тривали 8 тижнів або довше.

---

[79] Ці дані включають багатоцентрове дослідження (Kasper95), а також два його складові дослідження, опубліковані незалежно (Dominguez1985, Lapierre1987), тому що «кількість учасників, що залишили це дослідження за будь-якої причини» не можна взяти з Kasper95. Див СІЗЗС в порівнянні з плацебо дослідження charactertics таблицю в додатку 17в.

9.7.3 Заява про клінічні докази[80]

Вплив лікування на ефективність результатів

Існують сильні докази того, що є клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності того, що пацієнти, які досягли 50% зниження симптомів депресії, як вимірюється за шкалою HRSD (K=781, N=3143; ВР =0,73, 95 % ДІ від 0,69 до 0,78).

При помірній депресії[82] є деякі докази того, що є клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності того, що пацієнти досягнуть 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=383, N =729; ВР=0,75, 95% ДІ від 0,65 до 0,87).

При важкій депресії є переконливі докази, що свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності зниження симптомів депресії у 50% пацієнтів за шкалою HRSD (K=5, N=619, ВР=0,63, 95% ДІ, 0,54 до 0,73).

При дуже важкій депресії є переконливі докази, що свідчать про наявність клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності зниження симптомів депресії у 50% пацієнтів за шкалою HRSD (K=6, N=866, ВР=0,72, 95% ДІ від 0,65 до 0,8).

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності зниження симптомів депресії у 50% пацієнтів за шкалою HRSD (K=3, N=468; випадкових ефектів ВР=0,8, 95% ДІ від 0,61 до 1,06).

---

[80]Діаграми "форест плот"можна знайти в додатку 19в.

[81]15 досліджень були виключені з усіх результатів ефективності, тому що > 50% припинили достроково лікування (Claghorn1996, Cohn1985, Conti1988, Dominguez85, Edwards93, Fabre95, Fabre1996, Feighner1989, Feighner92, Itil1983, Lapierre1987, Smith1992, Stahl00, Stark85, Walzak1996).

[82] Категорії важкості засновані на APA (2000a) - див. попередню настанову Додаток 13.

[83]Дослідження були виключені з суб-аналізів тяжкості, якщо середні початкові показники не були доступні.

Існують докази того, що є статистично значуща різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії, яка вимірюється за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи клінічно значуща (K=16, N=2223; випадкових ефектів SMD = –0,34, 95% ДІ –0,47 до –0,22).

При помірній депресії є докази того, що існує статистично важлива різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD, але розмір цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=2 N=386; SMD=–0,28, 95% ДІ –0,48 до –0,08).

При важкій депресії є деякі докази того, що існує клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=4, N=344; SMD= –0,61, 95% ДІ від –0,83 до –0,4).

У дуже важкій депресії є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD, але розмір цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=5; N=726; SMD=–0,39, 95% ДІ –0,54 до –0,24).

Прийнятність і переносимість лікування

Існують докази статистично значущої різниці на користь плацебо порівняно з СІЗЗС щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування, але розмір цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=39[84], N=7274; ВР=0,94; 95% ДІ від 0,88 до 0,99).

Існують сильні докази клінічно важливої різниці на користь плацебо порівняно з СІЗЗС щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=39, N=7460; ВР=2,45, 95% ДІ, 2,08 до 2,89).

Існує низка доказів клінічно важливої різниці на користь плацебо порівняно з СІЗЗС щодо зменшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=11, N=2290; ВР=1,19, 95% ДІ, 1,13 до 1,25).

---

[84] Одне дослідження (Cohn1985) було видалене з мета-аналізу, щоб прибрати неоднорідність з набору даних.

Суб-аналіз досліджень тривалістю 8 тижнів або довше

Щоб оцінити, наскільки ефект плацебо був недовгим, випробування тривалістю 8 тижнів або довше були проаналізовані окремо.

Вплив лікування на ефективність результатів в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше

У випробуваннях тривалістю 8 тижнів або довше є переконливі докази клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо підвищення вірогідності досягнення зменшення на 50% симптомів депресії за шкалою HRSD (K = 8, N = 1764; RR = 0,72, 95% CI, 0,66 до 0,79).

При помірній депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше є деякі докази клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=3 N=729; ВР=0,75, 95% ДІ від 0,65 до 0,87).

При важкій депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше існують сильні докази клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=3 N=535; ВР=0,63, 95% ДІ від 0,53 до 0,74).

При дуже важкій депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше існують деякі докази клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=1, N=299, ВР=0,72, 95% ДІ від 0,59 до 0,88).

У випробуваннях тривалістю 8 тижнів або довше немає достатніх доказів щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС і плацебо щодо підвищення ймовірності досягнення ремісії за шкалою HRSD (K=2, N=456; ВР=0,85; 95% ДІ від 0,67 до 1,07).

У випробуваннях тривалістю 8 тижнів або довше є докази статистично значущої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=7, N=1369; випадкові ефекти SMD=–0,28, 95% ДІ –0,44 до –0,11).

При помірній депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше є докази статистично значущої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=2, N=386; SMD=–0,28, 95% ДІ –0,48 до –0,08).

При важкій депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше, є докази клінічно важливої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=1, N=237; SMD = –0,53, 95% ДІ –0,79 до –0,27).

При дуже важкійї депресії в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше є докази статистично значущої різниці на користь СІЗЗС в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд має клінічне значення (K=1, N=283; SMD= –0,43, 95% ДІ –0,67 до –0,2).

Прийнятність і переносимість лікування в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше

У випробуваннях тривалістю 8 тижнів або довше є докази відсутності клінічно значущої різниці між СІЗЗС і плацебо щодо зменшення ймовірності припинення лікування достроково (K=13, N=3069; Випадкові ефекти ВР=0,95, 95% ДІ від 0,83 до 1,09).

У випробуванях тривалістю 8 тижнів або довше є переконливі докази наявності клінічно значущої різниці на користь плацебо порівняно з СІЗЗС щодо зменшення ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=13, N=3069; випадкові ефекти ВР=1,93, 95% ДІ, 1,23 до 3,03).

У випробуваннях тривалістю 8 тижнів або довше є докази статистично значущої різниці на користь плацебо порівняно з СІЗЗС щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=7, N=1378; ВР=1,09, 95% ДІ, 1,03 до 1,16).

9.7.4 Клінічне резюме

Є переконливі докази, що СІЗЗС мають більш високу ефективність у порівнянні з плацебо щодо досягнення 50% зниження балів депресії при помірній і важкій депресії[85]. Існує низка доказів досягнення аналогічного ефекту при легкій депресії[86]. Ефект був аналогічним ефекту в більш тривалих випробуваннях. До цих результатів слід ставитися з обережністю через відхилення у публікаціях (тобто дослідження зі статистично значущими результатами швидше будуть опубліковані, ніж ті, в яких результати незначущі).

Через неоднорідність в мета-аналізі існує недостатньо доказів про вплив на ремісію, але спостерігається тенденція до невеликого ефекту. Виявляється, що немає ніякої різниці між СІЗЗС і плацебо щодо балів седньої або зміни кінцевої точки.

СІЗЗС мав більше побічних ефектів, ніж плацебо, з великою кількістю людей, які достроково припинили лікування через побічні ефекти. Це також має місце в дослідженнях тривалістю 8 тижнів або довше. **

9.8 ТРИЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ В ПОРІВНЯННІ З ПЛАЦЕБО

9.8.1 Вступ

У попередній настанові аналіз ефективності і переносимості ТЦА порівняно з плацебо не проводився, але і для оновлення настанови ці аналізи були проведені. Цей огляд інформує про оцінки відносної ефективності і переносимості різних класів антидепресантів і, отже, їх корисності у повсякденній клінічній практиці.

[85] Формулювання було оновлене тут. У попередній настанові використовувалися терміни важкої і дуже важкої депресії“.

[86] Формулювання було оновлене тут. У попередній настанові використовувався термін помірної депресії

Таблиця 64: Пошук в базах даних і критерії включення/виключення з клінічної ефективності медикаментозного лікування

Електронні бази даних	**MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL**
Дати пошуку	Пошук з січня 2008
Update searches	Липень 2008, січень 2009
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, ICD або аналогічними критеріями
Лікування	Будь-які ТЦА дозволені у Великобританії, де можливі порівняння з плацебое

9.8.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Систематичний пошук РКВ порівняння будь-яких ТЦА дозволених на ринку Великобританії з плацебо не проводилося. Інформація про використані бази даних пошуку і критерії включення/виключення представлені в таблиці 64. Докладна інформація про пошук є в додатку 8.

9.8.3 Розглянуті дослідження[87]

У загальній складності 108 досліджень було виявлено, що відповідали критеріям включення. Більшість з них були для іміпраміну (66) і амітриптилін (30). Ряд досліджень представлені в таблиці 65, з усіма подробицями в додатку 17в, який також включає деталі виключені дослідження.

9.8.4 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в (Табл. 66 і Табл. 67). Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми ”флорест плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19с, відповідно. Немає даних з досліджень лофепраміну і мало даних щодо результатів дослідження кломіпраміну, дозулепіну і нортриптиліну (див. таблицю 66).

[87] ідентифікатори досліджень великими літерами стосуються до досліджень знайдених і включених в дану оновлену настанову.

Таблиця 65: резюме досліджень з ТЦА проти плацебо

ТЦА	**К-ть досліджень**	**IDs досліджень**
Амітриптилін	30	AMSTERDAM2003A, BAKISH1992B, BAKISH1992C, BREMNER1995, CLAGHORN1983, CLAGHORN1983B, FEIGHNER1979, GELENBERG1990, GEORGOTAS1982A, GOLDBERG1980, HICKS1988, HOLLYMAN1988, HORMAZ-ABAL1985, HOSCHL1989, KLIESER1988, LAAKMAN1995, LAPIERRE1991, LYDI-ARD1997, MYNORSWALLIS1995, MYNORSWALLIS1997, REIMHERR1990, RICKELS1982D, RICKELS1985, RICK-ELS1991, ROFFMAN1982, ROWAN1982, SMITH1990, SPRING1992, STASSEN1993, WILCOX1994
Кломіпрамін	3	LARSEN1989, PECKNOLD1976B, RAMPELLO1991
Дозулепін	4	FERGUSON1994B, ITIL1993, MIND-HAM1991, THOMPSON2001B
Іміпрамін	66	BARGESCHAAPVELD2002, BEASLEY1991B, BOYER1996A, BYER-LEY1988, CASSANO1986, CASSANO1996, CLAGHORN1996A, COHN1984, COHN1985, COHN1990A, COHN1992, COHN1996, DOMINGUEZ1981, DOMINGUEZ1985, DUNBAR1991, ELKIN1989, ENTSUAH1994, ESCO-BAR1980, FABRE1980, FABRE1992, FABRE1996, FEIGER1996A, FEIGH-NER1980, FEIGHNER1982, FEIGH-NER1983A, FEIGHNER1983B, FEIGHNER1989, FEIGHNER1989A, FEIGHNER1989B, FEIGHNER1989C, FEIGHNER1992B, FEIGHNER1993, FONTAINE1994, GELENBERG1990, GERNER1980B, HAYES1983, ITIL1983A, KASPER1995B, KELLAMS1979, LAIRD1993, LAPIERRE1987, LECRU-BIER1997B, LIPMAN1986, LYDIARD1989 MARCH1990, MARKOWITZ1985, MENDELS1986, MERIDETH1983, NANDI1976, NORTON1984, PEDER-SEN2002, PESELOW1989, PESELOW1989B, PHILIPP1999, QUITKIN1989, RICKELS1981, RICK-ELS1982A, RICKELS1987, SCHWEIZER1994, SCHWEIZER1998, SHRIVASTAVA1992, SILVERSTONE1994, SMALL1981, UCHA1990, VERSIANI1990, WAKELIN1986
Лофепрамін	0	N/A
Нортриптилін	4	GEORGOTAS1986, KATZ1990, NAIR1995, WHITE1984A
Всього	108	

За усіма вимірами ефективності ТЦА більш ефективні, ніж плацебо. Результати були аналогічними для кожного окремого препарату, де є достатньо даних. Мало різниці між ТЦА порівняно з плацебо щодо дострокового припинення лікування, хоча величина ефекту менш визначена для окремих препаратів з невеликою кількістю даних (наприклад, дозулепін і кломіпрамін). Проте, учасники, якф приймали ТЦА швидше припиняли лікування через побічні ефекти і повідомляли про побічні ефекти, ніж тих, хто приймав плацебо. Цей висновок був аналогічним для окремих препаратів, крім кломіпраміну, який показав аналогічний результат тільки щодо кількості учасників, які повідомили про побічні ефекти. Проте, було тільки одне дослідження.

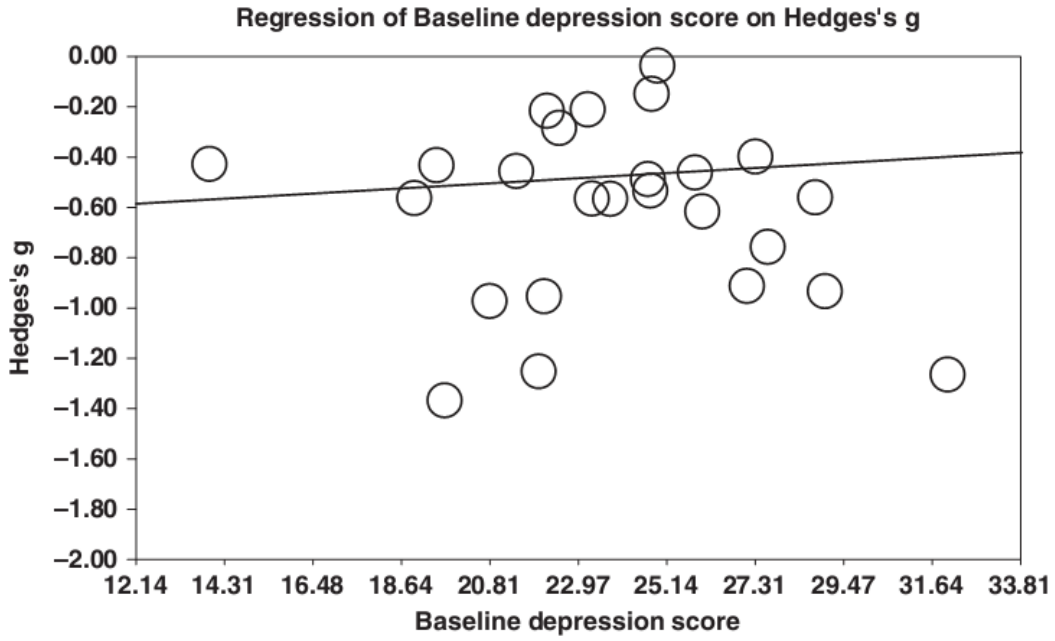
Таблиця 66. Резюме профілів доказів з ТЦА проти плацебо (дані ефективності)

	Всього (усі дослідження	**Амітриптилін**	**Кломіпрамін**	**Дозулепін**	**Іміпрамін**	**Нортриптилін**
Середні бали в кінцевій точці	SMD –0,48 (–0,59 до –0,37	SMD –0,61 (0,83 до –0,4)	Не повідомляється	SMD –0,49 (–0.7 до –0,29)	SMD –0,41(–0,54 до –0.27	SMD –0,8) (–1,37 до –0,24)
Якість	Помірна	Висока	–	Помірна	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K=22; n=2445	K=6; n=348	–	K=1; n=386	K=13; n=2186	K=2; n=108
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 01.01	Pharm TCAs 01.01	–	Pharm TCAs 01.01	Pharm TCAs 01.01	Pharm TCAs 01.01
Зміни середніх балів в кінцевій точці	SMD –0,35 (–0,53 до –0,18	SMD –0,5 (0,67 до –0,34)	Не повідомляється	Не повідомляється	SMD –0,21 (–0,41 до –0,01	Не повідомляється
Якість	Помырна	Висока	–	–	Висока	–
Кількість досліджень; учасників	K=7; n=1173	K=3; n=645	–	–	K=4; n=528	–
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 01.03	Pharm TCAs 01.03	–	–	Pharm TCAs 01.03	–
Немає відповіді	ВР 0,70 (0,66 до 0,75) (43 проти 62,7%)	ВР 0,71 (0,65 до 0,78) (43,5 проти 67,3%)	Не повідомляється	ВР 0,74 (0,62 до 0,88) (48,5 проти 65,6%)	ВР 0,68 (0,62 до 0,76) (41,8 проти 63,4%)	Не повідомляється
Якість	Висока	Висока	–	Висока	Помірна	–
Кількість досліджень; учасників	K=34; N=4717	K=13; N=2145	–	K=1; N=386	K=20; N=2186	–
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 01.06	Pharm TCAs 01.06	–	Pharm TCAs 01.06	Pharm TCAs 01.06	–
Немає ремісії	ВР 0,74 (0,65 до 0,84) (63 проти 82,6%)	ВР 0,66 (0,44 до 1) (51 проти 83,1%)	ВР 0,58 (0,34 до 1) (45 проти 77,8%)	ВР 1,18 (0,18 до 7,48) (11,8 проти 10%)	ВР 0,83 (0,75 до 0,91) (70,4 проти 85,4%)	ВР 0,68 (0,52 до 0,88) (62,1 проти 92,3%)
Якість	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна
Кількість досліджень; учасників	K=09; n=954	K=3; n=152	K=1; n=38	K=1; n=37	K=2; n=596	K=2; n=131
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 01.04	Pharm TCAs 01.04	Pharm TCAs 01.04	Pharm TCAs 01.04	Pharm TCAs 01.04	Pharm TCAs 01.04

Таблиця 67. Резюме профілів доказів з ТЦА проти плацебо (дані продострокове припинення лікування і побічні ефекти)

	Всього (усі дослідження	**Амітриптилін**	**Кломіпрамін**	**Дозулепін**	**Іміпрамін**	**Нортриптилін**
Дострокове припинення лікування	ВР 0,99 (0,92 до 1,06) (37 проти 37,6%)	ВР 0,93 (0,79 до 1,1) (32,6 проти 34,3%)	ВР 0,82 (0,3 до 2,19) (20 проти 25%)	ВР 1,09 (0,79 до 1,5) (40,7 проти 39,3%)	ВР 1,01 (0,93 до 1,09) (38,9 проти 38,8%)	ВР 0,73 (0,27 до 2,03) (35 проти 46%)
Якість	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Низька
Кількість досліджень; учасників	К=84; n=9901	К=23; n=2805	К=2; n=58	К=3; n=475	К=53; n=6288	К=3; n=251
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 02.01	Pharm TCAs 02.01	Pharm TCAs 02.01	Pharm TCAs 02.01	Pharm TCAs 02.01	Pharm TCAs 02.01
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 4,02 (3,46 до 4,67) (18,7 проти 4,6%)	ВР 4,66 (3,38 до 6,44) (18,7 проти 3,5%)	ВР 0,9 (0,14 до 5,74) (10 проти 11.1%)	ВР 2,92 (1,47 до 5,8) (14,5 проти 5%)	ВР 3,91 (3,27 до 4,67) (20 проти 5,1%)	ВР 7,98 (1,51 до 42,09) (18,2 проти 1,5%)
Якість	Висока	Висока	Низька	Висока	Висока	Висока
Кількість досліджень; учасників	К=65; n=8173	К=16; n=2350	К=1; n=38	К=2; n=409	К=44; n=5245	К=2; n=113
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 02.02	Pharm TCAs 02.02	Pharm TCAs 02.02	Pharm TCAs 02.02	Pharm TCAs 02.02	Pharm TCAs 02.02
Кількість побічних ефектів, про які повідомили	ВР 1.4 (1,26 до 1,58) (74 проти 56,6%)	ВР 1,44 (1,15 до 1,79) (75,7 проти 51%)	ВР 1,6 (0,8 до 3,2) (80 проти 50%)	ВР 3,02 (1,27 до 7,18) (56 проти 18,5%)	ВР 1,41 (1,22 до 1,62) (74,2 проти 57,9%)	ВР 1,18 (1,03 до 1,34) (95 проти 81%)
Якість	Помірна	Помірна	Низька	Помірна	Помірна	Висока
Кількість досліджень; учасників	К=30 n=4523	К=7 n=932	К=1 n=20	К=1 n=52	К=19 n=3390	К=2 n=129
Номер діаграми ”форест-плот“	Pharm TCAs 02.03	Pharm TCAs 02.03	Pharm TCAs 02.03	Pharm TCAs 02.03	Pharm TCAs 02.03	Pharm TCAs 02.03

Рис. 8: Мета-регресія, яка показує взаємозв'язок між базовими балами депресії і величиною ефекту, розрахованими з середньої кінцевої точки або зміни середніх балів



9.8.5 Вплив вихідної тяжкості на результати

Мета-регресія проводитися з використанням базових балів депресії як предикторних змінних (див. рисунок 8). Вона не показала послідовного взаємозв'язку між базовими балами і величиною ефекту, розрахованими з середнього бала депресії кінцевої точки або зміни балів (коефіцієнт регресії 0,01 [p = 0,46]). Був проведений аналіз чутливості для середніх балів кінцевої точки і балів середньої зміни, і було знайдено взаємозв'язок між середніми балами зміни та базовими балами. Проте, в аналізі було тільки п'ять досліджень, що не достатньо для того, щоб зробити висновки, і про них тут не повідомляється.

9.8.6 Клінічні резюме

ТЦА більш ефективні, ніж плацебо щодо ефективності і аналогічні щодо завершення лікування. Проте, вони з більшою ймовірністю призводять до припинення лікування через побічні ефекти і частіше викликають побічні ефекти. При порівнянні огляду СІЗЗС проти плацебо величина ефекту, отримана з результатів ефективності, як правило, аналогічні щодо відповіді, але більша щодо середніх даних кінцевої точки, порівняно з ніж ті, з СІЗЗС. Це може бути пояснено тим, що включені дослідження були в основному більш ранніми, ніж в огляді СІЗЗС і відмінності в величині ефекту можна пояснити поєднанням термінів досліджень і характеристик учасників. Огляд СІЗЗС в порівнянні з ТЦА є в главі 10, розділ 10.4.2.

Величиена ефекту щодо результатів переносимості була значно більшою, ніж ефекту з СІЗЗС, і ті, хто приймає ТЦА частіше повідомляють про побічні ефекти або достроково припиняють лікування через побічні ефекти.

9.9 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ

Існує доказ того, що антидепресанти більш ефективні, ніж плацебо щодо результатів ефективності, але вони є менш прийнятними (на основі дострокового припинення) і мають більше побічних ефектів. Існує низка доказів, що вони менш ефективні у людей з менш тяжкими симптомами. Попередня настанова рекомендувала не призначати антидепресанти при легкій депресії на основі поганого співвідношення ризику і користі, але можуть розглядатися при стійких симптомах після інших втручань і у тих, хто мав у анамнезі помірну або важку депресію. Враховуючи докази оглядів у главі 13 для оновлення настанови, що антидепресанти не більш ефективні, ніж плацебо при недавному початку симптомів підпорогової депресії, але можуть бути

ефективними при стійких підпорогових депресивних симптомах (дистимії), ця рекомендація може бути розширена, щоб включити ТЦА.

9.10 РЕКОМЕНДАЦІЯ

9.10.1.1 Не використовувати антидепресанти для рутинного лікування стійких симптомів підпорогової депресії або помірної депресії через погане співвідношення ризику і користі, але можна розглядати їх у людей з:

• помірною або важкою депресією в минулому або

• початковими проявами симптомів підпорогової депресії, які спостерігаються впродовж тривалого періоду (зазвичай не менше 2 років) або

• симптомами підпорогової або помірної депресії, які зберігаються після інших втручань[88].

[88] Ця рекомендація також є у розділі 13.

10. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ВТРУЧАННЯ

10.1 ВСТУП

У цій главі розглядається використання окремих препаратів у лікуванні депресії. ГРН оновила свої огляди лікарських засобів (у тому числі есциталопраму та антипсихотичних засобів), де були нові дані, які можуть змінити рекомендації попередньої настанови, і де були доступні дослідження нових ліцензованих препаратів (дулоксетину). Вона не оновлює більшість оглядів з окремих антидепресантів, які проводилися для попередньої настанови, оскільки більшість з них були великомасштабними оглядами – значну кількість нових доказів довелося б опублікувати, щоб змінити загальний висновок про те, що існує невелика різниця в ефективності між окремими препаратами. Вона включає СІЗЗС (крім есциталопраму) і венлафаксин. Хоча з'явилися нові дані РКВ декількох мета-аналізів з венлафаксину (наприклад, Nemeroff *et al.,* 2008; Weinmann *et al.,* 2008) і систематичних оглядів (Gartlehner *et al.,* 2008) ці нові дані не змінюють висновку, що якщо є переваги у ефективності венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами, вона незначна і навряд чи буде мати клінічне значення. Деякі рекомендації були переглянуті (NICE, 2007a) в світлі огляду безпеки венлафаксину, проведеного агентством з регулювання лікарських засобів і медичних виробів (MHRA 2006a, 2006b), а в подальшому переглянуті в цій оновленій настанові.

Відносна ефективність і переносимість СІЗЗС і інгібіторів повторного захвату серотоніну-норадреналіну (SNRIs) стали темою декількох мета-аналізів (наприклад, Cipriani *et al.,* 2008;. Gartlehner *et al.,* 2008.). Також був опублікований останній мета-аналізи (Cipriani *et al.,* 2009.), який використовує прямі і непрямі методи розташування 12 нових антидепресантів за їх відносною ефективністю і переносимістю; це питання обговорюється більш докладно в розділі 10.11. Ці аналізи показують, що можуть існувати відмінності в ефективності та переносимості між окремими препаратами, але, враховуючи скромну величину ефекту і деякі методологічні невизначеності, ГРН дійшла висновку, що є достатньо сумнівів щодо клінічної значущості відмінностей, які не дозволяють зробити рекомендації щодо конкретних препаратів. Проте, відмінності між препаратами, пов'язані з переносимістю і безпекою, у відповідних випадках зазначаються.

ГРН не оновлювала свій огляд зі звіробою. Хоча з'явилися додаткові дані, які свідчать, що звіробій може бути більш ефективним і краще переноситься, ніж стандартні антидепресанти в невідкладному лікуванні легкої і помірної депресії, є докази систематичної помилки, які ускладнюють інтерпретацію цих даних (Linde *et al.,* 2008). Крім того, є деякі даних середнього терміну (Anghelescu *et al.,* 2006;. Kasper *et al.,* 2008) або дані, які підтримують застосування звіробою в профілактиці рецидивів (Kasper *et al.,* 2008.). Є недостатньо доказів ефективності у людей з важкою депресією і довгострокові дані про безпеку залишаються мізерними. ГРН була обережною щодо застосування звіробою частково через невизначеність щодо більш активної складової і більшість препаратів не стандартизовані щодо вмісту фіксованої кількості окремих компонентів. З часу попередньої настанови традиційні сертифікати на реєстрацію трав'яних засобів (Traditional Herbal Registration Certificates) були видані у Великобританії на стандартизовані препарати звіробою, ці сертифікати не засновуються на доказах ефективності і переносимості РКВ, так як і ліцензії на продукти традиційної медицини. Рекомендації щодо звіробою залишаються без змін.

10.2 ЗАСТОСУВАННЯ ОКРЕМИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСІЇ

Там, де була відсутність нових доказів, деякі аналізи і висновки не оновлювалися з попередньої настанови (NCCMH, 2004), хоча обговорення було оновлено, де фактичні або стилістичні зміни були необхідні. Вони позначаються зірочками (**). Огляди з есциталопраму та дулоксетину є новими для даної оновленої настанови.

10.2.1 Вступ

У даному розділі розглядається відносна ефективність окремих антидепресантів в лікуванні депресії. Де були достатні дані, вплив лікувального закладу (стаціонарного, амбулаторного або первинної медичної допомоги) на вибір препарату було також розглянуто. Охоплюються такі препарати:

• Трициклічні антидепресанти (ТЦА) (розділ 10.3)
– Амітриптилін **
– Огляд ТЦА використовує компаратор в якості лікування у розглянутих випробуваннях[89] **
• Інгібітори селективного зворотного захоплення серотоніну, за винятком есциталопраму (розділ 10.4)
– циталопрам **
– Флуоксетин**
– Флувоксамін**
– Пароксетин **
– Сертралін **
• Есциталопрам (розділ 10.5)
• Інгібітори моноаміноксидази (розділ 10.7)
– моклобемід **
– Фенелізин**
• Препарати третього покоління (розділ 10.8)
– Дулоксетин
– Міртазапін **
– Ребоксетін **
– Венлафаксин**
• Інші препарати
– Звіробій ** (розділ 10.9)

[89] Багато досліджень в оглядах використовувати ТЦА в якості компаратора лікування. Ці дані були об'єднані в огляді ТЦА для того, щоб ГРН б отримала огляд цього класу препаратів. ТЦА включали кломіпрамін, доксепін, дезипрамін, іміпрамін, dothiepin / dosulepin, нортриптилін, амінептін і лофепрамін.

10.3 ТРИЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ

Наступні розділи з ТЦА, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

10.3.1 Вступ

** ТЦА використовуються для лікування депресії впродовж понад 40 років. Нині дев'ять ТЦА доступні у Великобританії. Вважається, що їх терапевтична дія полягає у пригніченні зворотного захоплення нейромедіаторів моноамінів в пресинаптичний нейрон, тим самим підвищуючи норадренергічну і серотонінергічну нейротрансмісію. Хоча всі ТЦА блокують зворотне захоплення обох амінів, вони відрізняються за своєю вибірковістю, наприклад, від кломіпраміну, який, в першу чергу, серотонінергічний і іміпрамін норадренергичний.

Всі ТЦА спричиняють в різній мірі антихолінергічні побічні ефекти (сухість у роті, нечіткість зору, запори, затримку сечовипускання, пітливість), седацію і постуральну гіпотензію. Через ці побічні ефекти необхідно починати з низьких доз і повільно збільшувати. У багатьох пацієнтів "терапевтична доза" ніколи не досягається або через те, що пацієнт не може переносити її, або тому, що лікар не титрує дозу у бік збільшення.

Всі ТЦА, крім лофепраміну, токсичні при передозуванні з нападами аритмії, що викликає особливу занепокоєність (див. главу 11, розділ 11.9). Ця токсичність і погана переносимість цих препаратів призвела до зниження їх використання у Великобританії за останнє десятиліття.

10.3.2 Амітриптилін

Хоча амітріптілін був не першим ТЦА і не найкраще переноситься або найчастіше призначається, він є стандартним препаратом проти якого нові антидепресанти порівнюються щодо ефективності та переносимості. Амітриптилін може бути більш ефективним, ніж інші антидепресанти, потенційно корисним, що пояснюється кращою переносимістю (Barbui і Hotopf, 2001). Користь з точки зору ефективності може бути більш виражена у госпіталізованих пацієнтів (Anderson *et al.,* 2000).

Розглянуті дослідження [90, 91]

ГРН використовувала існуючий огляд (Barbui і Hotopf, 2001) в якості основи для цього розділу, для якого автори зробили свої дані доступними для команди NCCMH. Оригінальний огляд включав 184 дослідження, з яких 144 не відповідали критеріям включення, встановленим ГРН. Ще 8 досліджень були виявлені в результаті пошуку для інших розділів цієї настанови. Таким чином, 48 випробувань, включених в цей розділ, забезпечують дані переносимості 4,48492 учасників і даних ефективності до 2760 учасників. Всього 177 досліджень були виключені. Найбільш поширеною причиною виключення був неадекватний діагноз депресії.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1977 і 1999 рр. і були тривалістю від 3 до 10 тижнів (в середньому = 5,71 тижня). Шістнадцять досліджень проводилися у стаціонарних пацієнтів, 22 – амбулаторних і два у пацієнтів первинного рівня медичної допомоги. У решти восьми було не ясно, звідки були отримані дані, або вони були із змішаних джерел. У трьох дослідженнях всі учасники були у віці понад 65 років (Cohn1990, Geretsegger95, Hutchinson92). Дослідження повідомляли про середні дози, еквівалентні 100 мг амітриптиліну.

Були доступні дані з порівняння амітриптиліну з циталопрамом, флуоксетином, флувоксаміном, пароксетином, сертраліном, амоксапіном, дезипраміном, дотиепіном/дозулепіном, доксепіном, іміпраміном, лофепраміном, мінопраміном[93], нортриптиліном, тримипраміном, мапротиліном, міансеріном, тразодоном, фенелзином і міртазапіном.

Оригінальний систематичний огляд, на якому цей розділ заснований, включав результати двох вимірювань, балів за оцінкою пацієнтів і балів кінцевої точки. Він не включав даних про ремісію, тому їх немає у даному огляді.

---

[90]Деталі стандартного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідження разом з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17 с, який також містить список виключених досліджень з причинами виключення.

[91]Тут і в інших місцях настанови кожне розглянуте для огляду дослідження надалі позначається ID, яке складається з прізвища першого автора і дати публікації (якщо дослідження в пресі або тільки представлене для публікації, то використовується тільки прізвище першого автора). ID дослідження у назві стосується досліджень, включених в попередню настанову, ID досліджень заголовними літерами, стосуються досліджень, знайдених і включених в дану оновлену настанову. Посилання на дослідження з попередньої настанови наведені в Додатку 18, а посилання на дослідження для оновлення наведені в Додатку 17с.

[92] Не завжди можна отримати дані з усіх результатів кожного дослідження, тому цифри, наведені тут стосуються результатів з найбільшою кількістю учасників.

[93] Недоступний у Великобританії.

[94] Діаграми ”форест плот“ можна знайти в додатку 19с.

Клінічні положення доказів з амітриптиліну[94, 95]

Вплив лікування на результат[96]

Виявляється, що немає клінічно значущих відмінностей у ефективності між амітриптиліном і іншими антидепресантами при порівнянні або за класом:

Є докази того, що немає клінічно важливої різниці між іншими антидепресантами і амітріптіліном щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження балів депресії за шкалою HRSD (K=16, N=1541; ВР=1,06, 95% ДІ від 0,96 до 1,18).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь амітріптіліну в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії в кінці лікування за шкалами HRSD і MADRS, але величина цієї різниці навряд чи буде клінічно значущою (K=32, N=2760; SMD=0,09, 95% ДІ від 0,01 до 0,16).

Є докази того, що немає клінічно важливої різниці між:

• іншими ТЦА і амітріптіліном щодо полегшення симптомів депресії в кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=5, N=285; SMD=0,04, 95% ДІ –0,19 до 0,27)

• СІЗЗС і амітріптіліном щодо підвищенню ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=9, N=837, ВР=1,09, 95% ДІ від 0,95 до 1,25)

• СІЗЗС і амітриптиліном щодо полегшення симптомів депресії в кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=19, N=1648; SMD=0,06, 95% ДІ, –0,03 до 0,16).

Є недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між іншими ТЦА і амітріптіліном щодо ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=2, N=68; ВР=0,96; 95% ДІ від 0,60 до 1,53).

---

[95] Автори огляду, на якому заснований цей огляд, вводили дані в Review Manager так, щоб амітріптілін знаходився в правому боці ділянки діаграми ”форест плот“ , а компаратор зліва.

[96]Де є різниця в результатах, наступні дослідження були виключені з аналізу ефективності, оскільки > 50% припинили лікування достроково: Cohn1990, Fawcett1989, Guy1983, Preskorn1991, Shaw1986, Stuppaeck1994

Вплив закладів медичної допомоги на ефективність лікування

Виявляється, що немає клінічно значущої різниці між амітриптиліном та іншими антидепресантами в різних умовах лікування:

У стаціонарних пацієнтів є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між іншими антидепресантами і амітріптіліном щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=6, N=600; ВР=1,08, 95% ДІ від 0,9 до 1,29).

Є докази того, що у стаціонарах пацієнтів існує статистично значуща різниця на користь амітріптіліну в порівнянні з іншими антидепресантами щодо полегшення симптомів депресії за шкалами HRSD і MADRS, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=11; N=752; SMD=0,16, 95% ДІ від 0,02 до 0,30).

Є докази того, що у амбулаторних пацієнтів існує статистично значуща різниця на користь амітріптіліну в порівнянні з іншими антидепресантами щодо полегшення симптомів депресії за шкалами HRSD і MADRS, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=9; N=1002; SMD=0,13, 95% ДІ від 0,00 до 0,25).

Є докази того, що в амбулаторних пацієнтів немає клінічно значущої різниці між іншими антидепресантами і амітріптіліном щодо підвищення ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів депресії за шкалою HRSD (K=7, N=666; ВР 1,03, 95% ДІ, від 0,89 до 1,2).

Є докази того, що в у пацієнтів в первинній ланці немає клінічно значущої різниці між іншими антидепресантами і амітріптіліном щодо полегшення симптомів депресії в кінці лікування за шкалою HRSD (K=2, N=132; SMD= –0,09, 95% ДІ –0,44 до 0,27).

Доступність і переносимість лікування

При порівнянні з усіма антидепресантами виявилося, що амітриптилін однаково переноситься в плані дострокового припинення лікування з будь-якої причини. Проте, пацієнти, які приймають інші антидепресанти, повідомляють про меншу кількість побічних ефектів.

Є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між амітриптиліном та іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з якоїсь причини (K=43, N=4884; ВР=0,92, 95% ДІ від 0,84 до 1,003).

Є сильні докази того, що існує клінічно важлива різниця на користь інших антидепресантів порівняно з амітриптиліном щодо зниження ймовірності дострокового припинення дослідження через побічні ефекти (K=34, N=4034; ВР=0,71, 95% ДІ, від 0,61 до 0,83).

Є низка доказів того, що існує клінічно значуща різниця на користь інших антидепресантів порівняно з амітриптиліном щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=5, N=773, ВР=0,78, 95% ДІ від 0,65 до 0,93).

Прийнятність і переносимість лікування відповідно до закладу

У стаціонарних пацієнтів є мало різниці між переносимістю амітриптиліну та інших антидепресантів.

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між іншими антидепресантами і амітриптиліном щодо зниження ймовірності дострокового припинення участі в дослідженні з будь-якої причини (K=15, N=1320; ВР=0,96, 95% ДІ, від 0,82 до 1,13).

Немає достатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між іншими антидепресантами і амітриптиліном щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування пацієнтами через побічні ефекти (K=8, N=855, ВР=0,78, 95% ДІ від 0,55 до 1,1).

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між пароксетином та амітриптиліном щодо зниження ймовірності того, що стаціонарні пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=2, N=131, ВР=0,88, 95% ДІ від 0,68 до 1,12).

Амітриптилін гірше переноситься в амбулаторних умовах.

Є свідчення того, що не існує клінічно значущої різниці між іншими антидепресантами і амітриптиліном щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування амбулаторними пацієнтами з якоїсь причини (K = 19, N = 2647; випадкових ефектів RR = 0,87, 95% ДІ, 0,72 до 1,06).

Є низка доказів клінічно значущої різниці на користь інших антидепресантів порівняно з амітриптиліном щодо зниження ймовірності того, що амбулаторні пацієнти достроково припинять лікування через побічні ефекти (K=18, N=2396; ВР=0,75, 95% ДІ від 0,62 до 0,9).

Є недостатньо доказів щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між іншими антидепресантами і амітриптиліном щодо зниження ймовірності того, що амбулаторні пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=2, N=552, ВР=0,8, 95% ДІ від 0,61 до 1,04).

Хоча більшість з доказів були занадто слабкими, щоб зробити коректне порівняння переносимості у первинному закладі медичної допомоги, а також того що більше пацієнтів повідомлять про побічні ефекти амітриптиліну порівняно з пароксетином, який був єдиним наявним компаратором.

У пацієнтів в закладах первинної допомоги немає достатніх доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між іншими антидепресантами і амітриптиліном щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-яких причин або через побічні ефекти.

Існує низка доказів клінічно значущої різниці на користь пароксетину порівняно з амітриптиліном щодо зниження ймовірності повідомлення про побічні ефекти пацієнтами закладів первинної медичної допомоги (K=1, N=90; ВР=0,55, 95% ДІ від 0,35 до 0,86).

Клінічне резюме

Амітриптилін є таким же ефективним, як і інші антидепресанти, хоча пацієнти, які приймають препарат, повідомляють про більшу кількість побічних ефектів, і більше пацієнтів достроково припиняють лікування через побічні ефекти.

10.3.3 Трициклічні антидепресанти — огляд вибраних даних

** Цей розділ об'єднує дані з інших оглядів, в яких ТЦА використовувався в якості компаратора. Проте, це не систематичний огляд, оскільки систематичний пошук всіх випробувань з ТЦА не проводився. Він, зокрема, не включає порівняння ТЦА з іншими ТЦА.

Розглянуті дослідження[97, 98]

Всього 94 дослідження з інших оглядів включали ТЦА як компаратор. Сімдесят досліджень були отримані з огляду СІЗЗС (розділ 10.4), сім з огляду міртазапіну (див. розділ 10.8.3), вісім з фенелзину (див. розділ 10.7.3), три з ребоксетину (див. розділ 10.8.4) і шість з венлафаксину (див. розділ 10.8.5). Дані були отримані з наступних ТЦА: кломіпраміну, доксепіну, дезипраміну, іміпраміну, дотіепіну/ дозулепіну, нортриптиліну, амінептіну і лофепраміну. Дані ефективності були отримані у 6848 пацієнтів, а дані переносимість у 8967 пацієнтів.

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1981 по 2002 рік. Двадцять чотири дослідження стосувалися стаціонарних пацієнтів, 48 – амбулаторних і три – пацієнтів первинної медичної допомоги. У решті 19 було або не ясно, звідки були отримані дані про учасників, або вони були із змішаних джерел. В 11 дослідженнях понад 80% учасників були у віці 65 років і старше, а в двох – учасники мали депресію з додатковими атиповими особливостями.

Положення клінічних локазів[99]

Вплив лікування на результат

Є докази, які свідчать про те, що не існує клінічно значущої різниці між антидепресантами й іншими ТЦА щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів за шкалами HRSD або MADRS (K=15[100]; N=2364; ВР=0,91, 95% ДІ від 0,83 до 1,01)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії за шкалами HRSD (K=3[101], N=534, ВР=0,98, 95% ДІ від 0,84 до 1,15)

• зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=70, N=6848; SMD=0,02, 95% ДІ, від –0,03 до 0,07).

---

[97]Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація з кожного дослідження разом з оцінками методологічної якості є в Додатку 17 с, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[98] ID у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

[99]Діаграми ”форест-плот“ можна знайти в додатку 19в.

[100]Bruijn1996 і Quitkin1990 щоб усунути неоднорідність з бази даних іміпраміну.

[101]Quitkin1990 був видалений з мета-аналізу, щоб усунути неоднорідність з бази даних іміпраміну.

Вплив закладу на ефективність лікування

Стаціонарні пацієнти:

Є докази, які свідчать, що не існує клінічно значущої різниці між ТЦА і альтернативними антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії у стаціонарних хворих за шкалою HRSD (K=4[102], N=765, ВР=0,98; 95% ДІ від 0,82 до 1,18).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь ТЦА в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS у стаціонарних хворих до кінця лікування, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=20, N=1681; SMD=0,12, 95% ДІ від 0,03 до 0,22).

Амбулаторні пацієнти:

Існує низка доказів, які свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь альтернативних антидепресантів порівняно з ТЦА щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=5, N=733, ВР=0,74, 95 % ДІ від 0,64 до 0,87).

Існує свідчень того, що не існує клінічно значущі відмінності між ТЦА і альтернативних антидепресантів на зниження симптомів депресії у амбулаторних хворих до кінця лікування, як вимірюється HRSD або MADRS (K = 33, N = 3275; SMD = -0,03, 95 % ДІ від -0,1 до 0,04).

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між фенелзином і нортриптиліном щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії у амбулаторних пацієнтів до кінця лікування за HRSD (K = 1103, N = 60; RR = 1,28, 95 % ДІ від 0,78 до 2,09).

Первинна медична допомога:

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між ТЦА і альтернативними антидепресантми щодо зниження симптомів депресії у первинній ланці охорони здоров'я до кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=2, N=213; SMD=–0,14, 95% ДІ –0,42 до 0,13).

---

[102]Bruijn1996 був видалений з мета-аналізу, щоб усунути неоднорідність з бази даних іміпраміну.

[103]Quitkin1990 був видалений з мета-аналізу, щоб усунути неоднорідність з бази даних іміпраміну.

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази того, що існують статистично значущі відмінності на користь альтернативних антидепресантів порівняно з ТЦА щодо наступних результатів, але величина цих відмінностей навряд чи має клінічне значення щодо:

• зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини (K=83, N=8967; ВР=0,88, 95% ДІ від 0,83 до 0,94)

• зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=25, N=3007; випадкові ефекти ВР=0,91, 95% ДІ, від 0,86 до 0,96).

Існують сильні докази того, що існує клінічно важлива різниця на користь альтернативних антидепресантів порівняно з ТЦА щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=80, N=8888; ВР=0,71, 95% ДІ, від 0,65 до 0,78).

При розгляді ТЦА окремо, тільки дотіепін/дозулепін виявилися більш прийнятними, ніж альтернативні антидепресанти:

Є низка доказів, які свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь дотіепіну/дозулепіну в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини (K=5, N=336, ВР=1,42, 95% ДІ, від 1,02 до 1,98) і зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=5, N=336, ВР=2,02, 95% ДІ від 1,09 до 3,76).

Клінічне резюме

ТЦА мають однакову ефективність у порівнянні з альтернативними антидепресанти, але не так добре переносяться особливо в амбулаторних умовах**.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014р. Дотіепін/Дозулепін в Україні не зареєстрований.

10.4 СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ

Наступні розділи з СІЗЗС, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

10.4.1 Вступ

** Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) інгібують зворотне захоплення серотоніну в пресинаптичних нейронах, тим самим збільшуючи нейротрансмісію. Хоча вони "селективно" інгібують зворотне захоплення серотоніну, вони не є серотонін специфічними. Деякі з препаратів цього класу також інгібують зворотне захоплення норадреналіну і / або допаміну в меншій мірі.

Як клас, вони пов'язані з меншими антихолінергічними побічними ефектами і мають меншу вірогідність спричинити постуральну гіпотензію або седацію. Рутинне титрування дози не потребується, тому менш імовірно, що субтерапевтичні дози можуть бути призначені. Вони також менш кардіотоксичні і набагато безпечніші при передозуванні, ніж ТЦА або МАОІ. Ці переваги призвели до їх широкого використання в якості антидепресантів першої лінії завдяки кращій переносимості.

Найбільш проблемними побічними ефектами цього класу препаратів є нудота, діарея і головний біль. Флувоксамін, флуоксетин і пароксетин є сильними інгібіторами різних печінкових цитохром метаболізуючих ферментів (Mitchell, 1997), прискорюючи багато важливих лікарських взаємодій. Сертралін є менш проблематичним, хоча інгібування ферменту залежить від дози, в той час як циталопраму та есциталопраму відносно безпечні в цьому відношенні.

Є й інші важливі відмінності між СІЗЗС (Anderson & Edwards, 2001), як описано нижче.

Циталопрам

До введення есциталопраму циталопрам був найбільш серотонін селективним СІЗЗС. У тварин один з другорядних метаболітів є кардіотоксичним (Van Der Burght, 1994) і просудомним при високій дозі (Boeck *et al.,* 1982). Питання про його безпеку при передозуванні обговорюється нижче (див. розділ 11.9.3). Він доступний в якості генеричного препарату.

Есциталопрам[104]

Циталопрам є рацемічною сумішшю s-циталопраму та r-циталопраму. Що стосується сили СІЗЗС, есциталопрам (s-циталопрам) в 100 разів сильніший, ніж r-циталопрам. Спостереження того, що есциталопрам 10 мг настільки ж ефективний, як і циталопрам 20 мг підтверджує, що есциталопрам відповідає за більшу або, можливо, за всю антидепресантну ефективність циталопраму (Waugh & Goa, 2003). Було показано, що r-циталопрам спричиняє побічні ефекти і, при використанні тільки активного ізомеру, ефективність буде підтримуватися і побічні ефекти знижуватися. ** Інші механізми були віднесені до r -циталопраму, що може пояснити деякі відмінності в ефективності між есциталопрамом та циталопрамом (Mork *et al.,* 2003), хоча це встановлено не досить переконливо.

Флуоксетин

Флуоксетин асоціюється з нижчою частотою нудоти, ніж флувоксамін, але з вищою частотою висипу. Він має тривалий період напіввиведення, що може викликати проблеми з періодів вимивання при переході на інші антидепресанти, але має ту перевагу, що викликає менше симптомів відміни. Він доступний в якості генеричного препарату.

Флувоксамін

** Флувоксамін був першим з наявних в даний час СІЗЗС на ринку Великобританії. Він асоціюється з більш високою частотою нудоти, ніж інші СІЗЗС і широко не призначається.

Пароксетин

Пароксетин асоціюється з більш високою частотою пітливості, седації і сексуальної дисфункції, ніж інші СІЗЗС і має більше проблем пов'язаних з відміною (Anderson & Edwards, 2001; див. також розділ 11.8 з симптомів відміни антидепресанту). Він доступний в якості генеричного препарату.

---

[104] Новий огляд з есциталопраму можна знайти у розділі 10.5

Сертралін

Сертралін є добре переносимим СІЗЗС. Він більш імовірно, асоціюється з титруванням дози вгору під час лікування, ніж інші СІЗЗС (Gregor *et al.,* 1994). Він доступний в якості генеричного препарату.

10.4.2 Розглянуті для огляду дослідження селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, крім есциталопраму[105,106]

ГРН використовувала існуючий огляд (Geddes *et al.,* 2002) в якості основи для цього розділу, для якого автори зробили свої дані доступними для команди NCCMH. Оскільки даний огляд не охоплює есциталопрам, який отримав свою ліцензію в Великобританії в кінці 2001 року, був проведений окремий огляд[107] цього препарату.

Огляд Geddes і колег (2002) включав 126 досліджень, з яких 72 не відповідали критеріям включення, встановлених ГРН. Крім того, одне випробування (Peselow *et al.,* 1989), включене в початковий огляд, було частиною багатоцентрового випробування (Feighner92), а не окремим випробуванням. Інше дослідження (Feighner1989) виключене Geddes і колегами (2002), було включене в цей огляд, оскільки в ньому містяться дані переносимості (Geddes і колеги [2002] не включають). Ще два дослідження виключені Geddes і колегами (2002) також вважалися Feighner92 частиною багатоцентрового дослідження (Dunbar *et al.,* 1991; Feighner & Boyer, 1989).

Оскільки огляд Geddes і колег (2002) порівнював СІЗЗС з ТЦА, було виявлено ще 59 досліджень з інших оглядів, проведених для даної настанови, в тому числі два з пошуку списків літератури. Тридцять три з них були включені і 26 виключені. Таким чином, 107 включених в огляд випробувань, надали дані 11442 учасників. Всього 97 випробувань були виключені.

---

[105] Деталі про стандартний пошук є в Додатку 8. Інформація про кожному дослідження разом з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень з причинами виключення.

[106] ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених у попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

[107] Огляд з есциталопраму був оновлений для цієї настанови – див. розділ 10.5

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1983 по 2003 рр. і тривали від 4 до 24 тижнів (в середньому 6,5 тижнів). 24 дослідження стосувалися стаціонарних пацієнтів, 51 амбулаторних і 6 – пацієнтів первинної медичної допомоги. У решті 26 досліджень було не ясно, звідки були отримані учасники або вони були із змішаних джерел. У 11 дослідженнях понад 80% учасників були у віці 65 років і старше (хоча тільки вісім з них повідомили показники ефективності). У двох дослідженнях учасники мали депресію з додатковими атиповими особливостями.

На додаток до стандартних діагностичних критеріїв більшість досліджень потребували мінімального рівня балів за шкалою HRSD від 10 до 22 за версією в 17 пунктів (61 дослідження) або від 18 до 22 за версією з 21 пунктом (28 досліджень). 10 досліджень, що стосуються оцінки MADRS потребували початкових балів від 18 до 30.

Дані були доступні для порівняння СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин та сертралін) з амінептіном, амітриптиліном, кломіпраміном, дезипраміном, дотиептином/дозулепіном, доксепіном, іміпраміном, лофепраміном, нортриптиліном, мапротиліном, міансерином, тразодоном, фенелзином, моклобемідом, міртазапіном, венлафаксином і ребоксетином.

Огляд Geddes і колег (2002), на якому грунтується цей огляд, і дані для якого були надані ГРН, включав виміри тільки одного результату (середніх балів кінцевої точки) і не включав даних переносимості. Дані переносимості, а не додаткові показники ефективності, були взяті командою NCCMH.

10.4.3 Заяви про клінічні докази з селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, крім есциталопраму[108]

Вплив на ефективність лікування

Немає ніякої клінічно важливої різниці між СІЗЗС та іншими антидепресантами, незалежно від того, чи вони об'єднані в групи, чи розділені на класи:

Існують докази того, що є статистично значуща різниця на користь інших антидепресантів порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=82109; N=8668, SMD=0,08, 95% ДІ від 0,03 до 0,12).

Є докази того, що не існує клінічно значущої різниці щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS між:

• СІЗЗС і ТЦА (K=49, N=4073; SMD=0,05, 95% ДІ –0,01 до 0,12)

• СІЗЗС і MAOI (K=7, N=469; SMD=0,03, 95% ДІ від –0,15 до 0,22).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь антидепресантів третього покоління[110] порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=17 N=3665; SMD=0,13, 95% ДІ від 0,06 до 0,19).

Вплив лікувального закладу на ефективність лікування

У стаціонарних пацієнтів немає ніякої різниці між ефективністю СІЗЗС і іншими антидепресантами, крім антидепресантів третього покоління:

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці щодо зниження симптомів депресії у стаціонарних пацієнтів за шкалами HRSD або MADRS між:

• СІЗЗС і іншими антидепресантами (K=20, N=1258; SMD=0,09, 95% ДІ від –0,02 до 0,2)

• СІЗЗС і ТЦА (K=15, N=970; SMD=0,12, 95% ДІ від –0,01 до 0,24).

Є деякі докази, що свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь антидепресантів третього покоління порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS у стаціонарних пацієнтів (K=1, N=67; SMD=0,58, 95% ДІ, від 0,09 до 1,07).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС і ІМАО щодо зменшення симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS у стаціонарних пацієнтів.

---

[108] Діаграми ”форест-плот “ можна знайти в додатку 19 с.

[109] Дослідження, де >50% учасників достроково припинили лікування були включені в аналіз, оскільки їх вилучення ніяк не впливає на результати.

[110]Міртазапін, венлафаксин та ребоксетін.

У амбулаторних пацієнтів немає ніякої різниці між ефективністю СІЗЗС й іншими антидепресантами:

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь інших антидепресантів порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS у амбулаторних пацієнтів, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=38; N=4666; SMD=0,06, 95% ДІ від 0 до 0,12).

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці щодо зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS у амбулаторних пацієнтів між СІЗЗС і ТЦА (K=24, N=2304; SMD=0,02, 95% ДІ –0,07 до 0,1).

Є докази того, що є статистично значуща різниця на користь антидепресантів третього покоління порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS у амбулаторних пацієнтів, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=9; N=2096; SMD=0,13, 95% ДІ від 0,05 до 0,22).

Немає достатньо доказів визначення того, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС та ІМАО щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS у амбулаторних пацієнтів.

Аналогічна картина спостерігається у пацієнтів первинної ланки охорони здоров'я:

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між СІЗЗС та іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії за шкалами HRSD або MADRS в первинній ланці охорони здоров'я (K=4, N=922; SMD=0,08, 95% ДІ від –0.05 до 0,21).

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь СІЗЗС в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=97 N=11442; ВР=0,91, 95% ДІ від 0,87 до 0,96).

Існують сильні докази того, що є клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС порівняно з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=89, N=10898; ВР=0,78, 95% ДІ від 0,71 до 0,85).

Є докази статистично значущої різниці на користь СІЗЗС порівняно з альтернативними антидепресантами щодо зменшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=42, N=5658; ВР=0,94, 95% ДІ від 0,91 до 0,97).

Суб-аналіз ТЦА показав аналогічні результати:

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь СІЗЗС порівняно з ТЦА щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини, але величина цієї різниці навряд чи має клінічно важливе значення (K=62, N=6446, ВР=0,88, 95% ДІ, 0,82 до 0,93).

Існують сильні докази того, що є клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС проти ТЦА щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=59, N=6145; ВР=0,69, 95% ДІ від 0,62 до 0,77).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь СІЗЗС проти ТЦА щодо ймовірності повідомлення пацієнтами про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=17, N=1846; ВР=0,86; 95% ДІ від 0,81 до 0,9).

10.4.4 Клінічне резюме селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, крім есциталопраму

СІЗЗС – це препарати, які відносно добре переносяться і мають аналогічну ефективність, що і альтернативні антидепресанти. Вони можуть мати перевагу для тих, хто має суїцидальні намірами, у зв'язку з їх безпекою при передозуванні (див. розділ 11.10). **

10.5 ЕСЦИТАЛОПРАМ

10.5.1 Вступ

Есциталопрам був розглянутий у попередній настанові, але з тих пір була опублікована досить велика кількість досліджень, і тому огляд був оновлений для даної настанови. Для даного огляду проводився пошук як опублікованих, так і неопублікованих подвійних сліпих РКВ, в яких порівнювали есциталопрам з плацебо або з іншим антидепресантом. Для отримання даних також контактували з власником ліцензії, Lundbeck.

10.5.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Інформація про бази даних пошуку опублікованих досліджень і критеріїв включення/виключення представлена в таблиці 68. Докладна інформація про пошук є в додатку 8.

10.5.3 Розглянуті дослідження[111]

Всього шість випробувань були включені в огляд для попередньої настанови, і вони були доповнені ще 18 випробувань. Деякі з не опублікованих досліджень, використовуваних в попередній, з тих пір опублікували з різними першими авторами, тому для деяких досліджень був змінений ідентифікатор. П'ять досліджень в поточному огляді неопубліковані, вони представлені виробниками препаратів.

Таблиця 68: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення щодо клінічної ефективності медикаментозного лікування

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Бази даних починаючи з січня 2008 року
Оновлення пошуку	Липень 2008 року
Дизай досліджень	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, ICD або аналогічними критеріями
Лікування	Есциталопрам, плацебо, інші антидепресанти

Були доступні дані з порівняння есциталопраму з плацебо, а також з низкою інших антидепресантів. Суб-аналіз проводився з оцінки ефекту депресії на початку і в залежності від дози і для з'ясування ефективності окремих препаратів (зокрема, циталопраму), інших СІЗЗС і не-СІЗЗС антидепресантів.

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 69 з повними деталями у Додатку 17c, який також включає деталі виключених досліджень.

[111]Ідентифікатори досліджень у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову, а ID великими літерами відносяться до знайдених досліджень і включених в дану оновлену настанову. Література з досліджень з попередньої настанови наведена в Додатку 18.

10.5.4 Клінічні докази

Есциталопрам в порівнянні з плацебо

Було виявлено 11 досліджень, які порівнювали есциталопрам з плацебо. Дослідження, які використовували фіксовану дозу 10 або 20 мг, були включені в суб-аналіз за дозами. Резюме доказів можна знайти в таблиці 70. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест-плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19c.

Есциталопрам був ефективним в порівнянні з плацебо, хоча величина загального ефекту була невеликою і якість доказів оцінюється помірною (в основному через неоднорідність). Суб-аналізи показали, що дози 10 і 20 мг були ефективні, хоча величина ефекту була більшою і оцінювалася як помірна при більшій дозі. Проте, багато людей достроково припинили лікування з будь-якої причини і через побічні ефекти, і більше людей, які приймали 20 мг, мали більше побічних ефектів у порівнянні з тими, хто приймав 10 мг.

Есциталопрам у порівнянні з усіма іншими антидепресантами

Було виявлено 21 дослідження, які порівнювали есциталопрам з іншими антидепресантами. Таблиця 71 дає зведену таблицю доказів з есциталопраму порівняно з усіма іншими антидепресантами. (Окремі аналізи есциталопраму в порівнянні з СІЗЗС, циталопрамом і іншими антидепресанти наведені нижче). Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16, і додаток 19c, відповідно.

У порівнянні з усіма антидепресанти, з яких є дані, есциталопрам був більш ефективним, хоча величина ефекту була невеликою. Менше учасників, які приймали есциталоопрам, достроково припинили лікування з будь-якої причини або через побічні ефекти у порівнянні з тими, хто приймав інші антидепресанти, хоча кількість повідомлень про побічні ефекти була приблизно однаковою.

Таблиця 69: Резюме характеристик досліджень есциталопраму

	Проти плацебо	**Проти циталопраму**	**Проти інших СІЗЗС**	**Проти інших антидепресантів**
Кількість випробувань (всього учасників)	11 РКВ (3409)	6 РКВ (1917)	8 РКВ (2086)	7 РКВ (2191)
ID досліджень	(1) BOSE2008 (2) Burke2002* (3) CLAYTON2006C study 1* (4) CLAYTON2006C study 2* (5) KASPER2005† (6) LEPOLA2003† оригінально Montgomery2001) (7) NIERENBERG2007B† (8) SCT-MD-02† (9) SCT-MD-26 (10) SCT-MD-27† (11) Wade2002	(1) Burke2002* (2) COLONNA2005 (3) LEPOLA2003† оригінально Montgomery2001) (4) MOORE2005 (5) SCT-MD-02† (6) YEVTUSHENKO2007†	(1) BALDWIN2006D (2) BOULENGER2006 (3) KASPER2005† (4) MAO2008 (5) SCT-MD-09 (6) SCT-MD-16 (7) SCT-MD-27† (8)VENTURA2007 (оригінально Alexopolus2003)	(1)BIELSKI2004 (оригінально Bielski2003) (2) CLAYTON2006C study 1*) (3) CLAYTON2006C study 2* (4) KHAN2007B (5) Montgomery2002 (6) Nierenberg 2007B† (7)WADE2007
N/% жінок	(1) 267/58 (2) 366/64 (3) 283/61 (4) 286/54 (5) 354/76 (6) 310/72 (7)411/65 (8) 258/52 (9) 309/59 (10) 27/55 (11) 294/NA	(1) 369/64 (2) 357/74 (3) 310/72 (4) 294/67 (5) 257/52 (6) 330/57	(1) 325/73 (2) 459/68 (3) 338/76 (4) 240/56 (5) 30/87 (6) 205/62 (7) 274/55 (8) 215/66	(1) 198/58 (2) 284/61 (3) 297/54 (4)278/60 (5) 293/71 (6) 547/65 (7) 294/72
Середній вік	(1) 68 (2) 40 (3) 36 (4) 37 (5) 75 (6) 43 (7)-(8) 42 (9) 39 (10) 40 (11) 41	(1) 40 (2) 46 (3) 43 (4) 45 (5) 42 (6) 35	(1) 45 (2) 44 (3) 75 (4) 39 (5) 39 (6) 37 (7) 40 (8) 39	(1) 37 (2) 36 (3) 37 (4) 42 (5) 48 (6) 42 (7) 44
доза есциталопраму,	(1) 20 мг (2) 10мг і 20 мг	(1) 10мг і 20 мг (2)-(3) 10 мг	(1) 13,9 мг (2) 20 мг	(1) 20 мг (2)-(3) 13 мг

якщо призначали)	(3)-(4) 13 мг (5)-(7) 10 мг (8)-(9)10-20 мг (10) 16,6 мг (11) 10 мг	(4) 20 мг (5) 10- 20 мг (6) 10 мг	(3)-(4) 10 мг (5)-(6) 20 мг (7) 16,6 мг (8) 10 мг	(4)10/20 мг (5) 12,1 мг (6) 10 мг (7) 20 мг
Компаратор (середня доза, якщо призначали)	(1)-(11) Плацебо	(1) Циталопрам 40 мг (2) 20 мг (3) 20/40 мг (4) 40 мг (5) 20-40 мг (6) 10 мг і 20 мг	(1) Пароксетин 26,3 мг (2) Пароксетин 20-40 мг (3)-(4) Флуоксетин 20 мг (5)-(6) Флуоксетин 40 мг (7) Сертралін 113,1 мг (8) Сертралін 50-200 мг	(1) Венлафаксин розширеного вивільнення (XR) 225 мг (2) Бупропіон XL 323 мг (3) Бупропіон XL 309 мг (4) Дулоксетин 60 мг (5) Мутдффаксин-XR 95,2 мг (6)-(7) Дулоксетин 60 мг
Заклад	(1)-(2) Амбулаторно (3)-(4) Не відомо (5) Первинна рівень і спеціаліст (6) Первинний рівень (7)-(10) Амбулаторно (11) Первинний рівень	(1)-(2) Амбулаторно (3) Первинний рівень (4)-(6) Амбулаторно	(1) Первинний рівень (2) Амбулаторно (3) Первинний рівень і спеціаліст (4) Амбулаторно і стаціонарно (5)-(8) Амбулаторно	(1)-(3) Не відомо (4)Амбулаторно (5)Первинний рівень (6)Амбулаторно (7)Амбулаторно і первинний рівень
Тривалість лікування (тижні)	(1) 12 днів (2)-(6) 8 (7) 8-+6-місячне продовження (8) 8 (9) 14 (10)-(11) 8	(1) 8 (2) 6 місяців (3)-(5) 8 (6) 6	(1) 8 (2) 6 місяців (3)-(8) 8	(1)-(5) 8 (6) 8-+6-місячне продовження (7) 24

* 4-групове дослідження
†3-групове дослідження

Таблиця 70. Резюме профілів доказів з есциталопраму проти плацебо

	Немає відповіді	**Немає ремісії**	**Середні бали депресії в кінцевій точці/середня зміна**	**Дострокове припинення лікування**	**Припинення лікування через побічні ефекти**	**Кількість побічних ефектів, про які було повідомлено**
Усі дані: величина ефекту	ВР 0,81 (0,75 до 0,88) (49,8 проти 60,2%)	ВР 0,88 (0,82 до 0,94) (61,1 проти 68,6%)	SMD –0,24 (–0,35 до 0,13)/ SMD –0,26 (–0,34 до– 0,19)	ВР 1,11 (0,95 до 1,29) (22 проти 19,3%)	ВР 1,8 (1,18 до 2,73) (6,3 проти 3,2%)	ВР 1,09 (1,04 до 1,15) (71,1 проти 64,7%)
Якість доказів	Помірна	Помірна	Помірна Висока	Висока	Помірна Висока	Висока
Кількість досліджень/учасників	К=11; n=3495	К=9; n=2871	К=6; n=1821 К=10; n=2930	К=11; n=3495	К=11; n=3456	К=8; n=2490
Діаграма ’форест плот’	Pharm Esc 01.01	Pharm Esc 01.02	Pharm Esc 01.03 Pharm Esc 01.04	Pharm Esc 01.05	Pharm Esc 01.06	Pharm Esc 01.07
Величина ефекту 10 мг	ВР 0,84 (0,72 до 0,98) (53,7 проти 61,8%)	ВР 0,92 (0,81 до 1,06) (62,1 проти 65,4%)	SMD –0,23 (–0,46 до 0,01)/ SMD –0,28 (–0,41 до– 0,15)	ВР 0,99 (0,75 до 1,3) (19,9 проти 18,9%)	ВР 2,02 (0,9 до 4,54) (5,9 проти 2,9%)	ВР 1,04 (0,94 до 1,15) (61,1 проти 58,7%)
Якість доказів	Помірна	Помірна	Помірна Висока	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=4; n=1386	К=3; n=1145	К=3; n=964 К=3; n=1025	К=4; n=1386	К=4; n=1386	К=3; n=974
Діаграма ’форест плот’	Pharm Esc 01.01	Pharm Esc 01.02	Pharm Esc 01.03 Pharm Esc 01.04	Pharm Esc 01.05	Pharm Esc 01.06	Pharm Esc 01.07
Величина ефекту 20 мг	ВР 0,84 (0,72 до 0,98) (53,7 проти 61,8%)	Не повідомляється	SMD –0,46 (–0,71 до –0,2) SMD –0,48 (–0,74 до– 0,22)	ВР 1,17 (0,77 до 1,77) (28,8 проти 24,6%)	ВР 4,23 (1,24 до 14,47) (10,4 проти 2,5%)	ВР 1,21 (1,06 до 1,39) (85,6 проти 70,5%)
Якість доказів	Помірна	–	Помірна Помірна	Низька	Помірна	Помірна
Кількість досліджень/учасників	К=1; n=247	–	К=1; n=242	К=1; n=247	К=1; n=247	К=1; n=247
Діаграма ’форест плот’	Pharm Esc 01.01	–	Pharm Esc 01.03 Pharm Esc 01.04	Pharm Esc 01.05	Pharm Esc 01.06	Pharm Esc 01.07

Таблиця 71. Резюме профілів доказів з есциталопраму проти усіх інших антидепресантів

	Немає відповіді	**Немає ремісії**	**Середні бали депресії в кінцевій точці середні зміни**	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Кількість повідомлених побічних ефектів**
Величина ефекту	ВР 0,9 (0,85 до 0,96) (37,7 проти 41,1%	ВР 0,93 (0,88 до 0,98) (46,3 проти 49,7%)	SMD–0,1 (–0,17 до – 0,02) SMD–0,07 (–0,12 до 0,02)	ВР 0,85 (0,74 до 0,98) (18,9 проти 21,6%)	ВР 0,64 (0,53 до 0,78) (5,6 проти 8,6%)	ВР 0,94 (0,91 до 0,98) (63,9 проти 64,4%)
Якість доказів	Висока	Висока	Висока Висока	Помірна	Висока	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=19 n=5832	К=17 n=5206	К=11 n=3009 К=19 n=5158	К=21 n=6192	К=20 n=5807	К=17 n=4839
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 02.01	Pharm Esc 02.02	Pharm Esc 02.03 Pharm Esc 02.04	Pharm Esc 02.05	Pharm Esc 02.06	Pharm Esc 02.07

Есциталопрам проти інгібіторів зворотного захоплення серотоніну

Було виявлено 8 досліджень, які порівнювали есциталопрам з СІЗЗС. Есциталопрам також порівнювали з циталопрамом окремо. Резюме профілів доказів можна знайти в Таблиці 72. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

У порівнянні з усіма СІЗЗС разом, есциталопрам є більш ефективним, хоча величина ефекту мала. При порівнянні з окремими СІЗЗС, не було жодних клінічно значущих відмінностей в ефективності результатів, порівняно з циталопрамом, де есциталопрам був більш ефективним з ефектом невеликої величини. Есциталопрам був більш прийнятним і краще переносився, ніж СІЗЗС, крім сертраліну, хоча відмінності були незначними.

Есциталопрам проти неселективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну

Було виявлено 7 досліджень, які порівнювали есциталопрам з антидепресантами не-СІЗЗС. Резюме профілів доказів можна знайти в Таблиці 73. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16c, і Додатку 19c відповідно.

Не було ніяких клінічно важливих відмінностей між есциталопрамом і дулоксетином, венлафаксином або бупропіоном щодо ефективності вимірів, хоча величина ефектів була на користь есциталопраму. Есциталопрам був більш прийнятним і краще переносився, хоча відмінності були незначними.

10.5.5 Кінічне резюме

Есциталопрам краще плацебо при лікуванні депресії. Існує низка доказів, що доза 20 мг може бути більш ефективною, ніж 10 мг, але за рахунок збільшення побічних ефектів. Есциталопрам є більш ефективним, ніж циталопрам, хоча величина ефекту невелика. Він настільки ж ефективний, як і інші СІЗЗС і незначно краще переноситься, крім порівняно з сертраліном.

Есциталопрам був більш ефективним, ніж інші антидепресанти зі статистично значущою різницею в порівнянні з СІЗЗС (хоча величина ефекту мала і навряд чи клінічно значуща), але не в порівнянні з іншими антидепресантами (дулоксетин, венлафаксин та бупропіон). Величина ефекту в порівнянні з циталопрамом була великою, хоча були ще відносно мала. Це було особливо характерно для есциталопраму в дозі 20 мг. Він також небагато більш прийнятний і краще переноситься, крім порівняно з сертраліном. Проте, відмінності були невеликими і навряд чи клінічно значущі.

Кілька більш докладних порівнянь були розглянуті ГРН на додаток до наведених вище, що дозволило інтерпретувати дані. Їх можна знайти в додатку 19c (номер графіка ”форест плот“ Pharm Esc Esc 05 до 11).

В цілому, якість доказів, як правило, занижена через неоднорідність між випробуваннями. Оскільки есциталопрам запатентований, вартість його придбання відносно висока у порівнянні з наявними генеричними антидепресантами.

Таблиця 72. Резюме профілів доказів з есциталопраму в порівнянні з СІЗЗС

	Немає відповіді	**Немає ремісії**	**Середні бали депресії в кінцевій точці середні зміни**	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Кількість повідомлених побічних ефектів**
Величина ефекту усіх СІЗЗС	ВР 0,89 (0,82 до 0,97) (36,1 проти 39,6%	ВР 0,9 (0,83 до 0,98) (41,6 проти 46,2%)	SMD–0,11 (–0,19 до 0,03) SMD–0,1 (–0,18 до 0,02)	ВР 0,86 (0,71 до 1,03) (16,8 проти 18,6%)	ВР 0,75 (0,58 до 0,96) (5,8 проти 7,6%)	ВР 0,94 (0,91 до 0,98) (64,8 проти 67,7%)
Якість доказів	Висока	Висока	Висока Висока	Помірна	Висока	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=12 n=3650	К=10 n=3024	К=9 n=2434 К=13 n=3337	К=14 n=4010	К=13 n=3639	К=13 n=3652
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.05 Pharm Esc 03.06	Pharm Esc 03.07	Pharm Esc 03.08	Pharm Esc 03.10
Величина ефекту циталопраму	ВР 0,85 (0,76 до 0,95) (40,2 проти 45,6%	ВР 0,82 (0,72 до 0,94) (41 проти 50,1%)	SMD–0,12 (–0,24 до 0) SMD–0,17 (–0,28 до -0,05)	ВР 0,82 (0,6 до 1,11) (15,2 проти 15,4%)	ВР 0,8 (0,49 до 1,29) (5,6 проти 6,7%)	ВР 0,95 (0,89 до 1,02) (64,7 проти 64,2%)
Якість доказів	Висока	Висока	Висока Висока	Низька	Висока	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=5 n=1594	К=3 n=968	К=4 n=1143 К=6 n=1639	К=6 n=1924	К=5 n=1569	К=5 n=1583
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.04	Pharm Esc 03.05 Pharm Esc 03.06	Pharm Esc 03.07	Pharm Esc 03.08	Pharm Esc 03.10
Величина ефекту флуоксетину	ВР 0,92 (0,78 до 1,08) (39,8 проти 35,9%	ВР 0,92 (0,8 до 1,06) (44,9 проти 48,7%)	SMD –0,2 (–0,34 до 1,06) SMD–0,06 (–0,24 до 0,13)	ВР 0,91 (0,58 до 1,42) (19,98 проти 21,9%)	ВР 0,77 (0,47 до 1,26) (6,6 проти 8,6%)	ВР 0,92 (0,82 до 1,03) (56,3 проти 61,7%)
Якість доказів	Висока	Висока	Висока Висока	Низька	Висока	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=3 n=783	К=3 n=783	К=3 n=759 n=449	К=4 n=813	К=4 n=805	К=4 n=804
Номер діаграми	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.04	Pharm Esc 03.05	Pharm Esc 03.07	Pharm Esc 03.08	Pharm Esc 03.10

”форест плот“			Pharm Esc 03.06			
Величина ефекту сертраліну	ВР 1,01 (0,8 до 1.28) (35,8 проти 35,4%	ВР 1,02 (0,86 до 1,22) (50,6 проти 49,6%)	SMD –0,02 (–0,29 до 0,25) SMD 0,01 (–0,17 до 0,19)	ВР 1,19 (0,81 до 1,74) (19,3 проти 16,3%)	ВР ВР 1,11 (0,38 до 3,22) (4,2 проти 3,7%)	ВР 0,93 (0,87 до 1) (83,2 проти 89%)
Якість доказів	Висока	Висока	Помірна Висока	Низька	Висока	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=2 n=489	К=2 n=489	К=1 n=211 К=2 n=477	К=2 n=489	К=2 n=483	К=2 n=483
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.04	Pharm Esc 03.05 Pharm Esc 03.06	Pharm Esc 03.07	Pharm Esc 03.08	Pharm Esc 03.10
Величина ефекту пароксетину	ВР 0,92 (0,73 до 1,17) (24,9 проти 26,9%	ВР 0,92 (0,76 до 1,11) (33,7 проти 36,5%)	SMD 0,11 (–0,11 до 0,33) SMD –0,07 (–0,38 до 0,27)	ВР 0,65 (0,49 до 0,85) (16,1 проти 24,9%)	ВР 0,65 (0,31 до 1,36) (6,3 проти 10,6%)	ВР 0,94 (0,85 до 1,04) (62,7 проти 67%)
Якість доказів	Висока	Висока	Помірна Дуже низька	Висока	Низька	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=2 n=784	К=2 n=784	К=1 n=321 К=2 n=772	К=2 n=784	К=2 n=782	К=2 n=782
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 03.02	Pharm Esc 03.04	Pharm Esc 03.05 Pharm Esc 03.06	Pharm Esc 03.07	Pharm Esc 03.08	Pharm Esc 03.10

Таблиця 73. Резюме профілів доказів з есциталопраму в порівнянні з не-СІЗЗС

	Немає відповіді	**Немає ремісії**	**Середні бали депресії в кінцевій точці середні зміни**	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Кількість повідомлених побічних ефектів**
Величина ефекту Дулоксетину	ВР 0,81 (0,57 до 1,15) (43,4 проти 48,8%	ВР 0,97 (0,83 до 1,13) (55,6 проти 56%)	SMD–0,19 (–0,42 до 0,04 SMD–0,03 (–0,11 до 0,17)	ВР 0,7 (0,49 до 1) (21,3 проти 29,9%)	ВР 0,47 (0,25 до 0,89) (5,4 проти 11,2%)	ВР 1,02 (0,94 до 1,11) (78,8 проти 77,2%)
Якість доказів	Низька	Помірна	Помірна Висока	Помірна	Помірна	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=19 n=5832	К=17 n=5206	К=11 n=3009 К=19 n=5158	К=21 n=6192	К=3 n=1120	К=2 n=572
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 02.01	Pharm Esc 021.02	Pharm Esc 02.03 Pharm Esc 02.04	Pharm Esc 02.05	Pharm Esc 02.06	Pharm Esc 02.07
Величина ефекту венлафаксину	ВР 0,9 (0,85 до 0,96) (37,7 проти 41,1%	ВР 0,93 (0,88 до 0,98) (46,3 проти 49,7%)	SMD–0,1 (–0,17 до 0,002) SMD–0,07 (–0,12 до 0,02)	ВР 0,85 (0,74 до 0,98) (18,9 проти 21,6%)	ВР 0,47 (0,17 до 1,31) (6,5 проти 13,1%)	ВР 0,94 (0,81 до 1,1) (66,2 проти 70,3%)
Якість доказів	Помірна	Висока	Помірна Низька	Помірна	Низька	Висока
Кількість досліджень/ учасників	К=2 n=491	К=2 n=491	К=1 n=288 К=2 n=493	К=2 n=491	К=2 n=491	К=1 n=293
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 02.01	Pharm Esc 021.02	Pharm Esc 02.03 Pharm Esc 02.04	Pharm Esc 02.05	Pharm Esc 02.06	Pharm Esc 02.07
Величина ефекту бупропіон XL	ВР 0,98 (0,78 до 1,22) (40,9 проти 41,8%	ВР 0,98 (0,79 до 1,21) (58,4 проти 59,6%)	Не повідомляється SMD–0,05 (–0,22 до 0,12)	ВР 1,08 (0,82 до 1,41) (27,8 проти 25,7%)	ВР 0,78 (0,16 до 3,7) (4,3 проти 6,2%)	Не повідомляється
Якість доказів	Помірна	Помірна	Не повідомляється Висока	Помірна	Дуже низька	–
Кількість досліджень/ учасників	К=2 n=571	К=2 n=571	Не повідомляється К=2 n=529	К=2 n=571	К=2 n=557	–
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Esc 04.01	Pharm Esc 04.02	Pharm Esc04	Pharm Esc 04.05	Pharm Esc 4.06	–

10.6 ДОСЛІДЖЕННЯ THRED

Дослідження THRED (Kendrik *et al.,* 2009) – це прагматичне, відкрите мульти-центрове РКВ, яке порівнює СІЗЗС + підтримуючу терапію з підтримуючою терапією легкої і помірної депресії в первинній ланці медичної допомоги. Воно було розроблене для вивчення питання ефективності антидепресантів у людей з легкою або помірною депресією, оскільки в цій групі не визначене співвідношення ризику і користі. У ньому не було групи плацебо і воно було близьким до реальної практики. Всього в дослідження було включено 220 пацієнтів і вимірювання симптомів депресії за оцінками лікаря і пацієнта проводили на 12 і 26 тижні. Пацієнти повинні були відповідати мінімальним балам 12 за шкалою HDRS і симптоми повинні були зберігатися впродовж 8 тижнів. Підтримуюча терапія від лікарів загальної практики складалася з консультацій з метою спостереження через 2, 4, 8 і 12 тижнів після початкової оцінки. Лікарі призначають і, якщо вважають за необхідне, переводять на СІЗЗС. В цілому, 87% пацієнтів в групі СІЗЗС плюс підтримуюча терапія і 20% у групі тільки підтримуючої терапії отримували СІЗЗС.

Первинна кінцева точка за шкалою HDRS показала невелику (2,20 пунктів) різницю між двома групами на 12 тижні, яка було статистично значущою; не було значної різниці за BDI. Значні відмінності були також визначені в показниках ремісії і відповідей, а аналіз економічної ефективності показав, що додавання СІЗЗС до підтримуючої терапії може бути економічно ефективним, хоча вартість за QALY була на рівні верхньої межі, прийнятої NICE від £ 20,000/QALY.

Дослідження мало низку обмежень, в тому числі дизайн відкритого дослідження, відсутність плацебо-контролю, загальний невеликий ефект і відсутність впливу на BDI, хоча воно поліпшило інші показники за оцінкою пацієнтів. Проте, було показано, що СІЗЗС може мати значення при легкій або помірній депресії у людей, чиї симптоми зберігаються протягом деякого часу. Цей висновок, в цілому, відповідає рекомендаціям, розробленим в оригінальній настанові на основі огляду СІЗЗС,, тобто СІЗЗС може розглядатися у пацієнтів з легкою або помірною депресією зі стійкими симптомами. Проте, через невелику величину ефекту, це дослідження не запропонувало змін в рекомендаціях з оригінальної настанови щодо того, що СІЗЗС не повинні регулярно призначатися в первинній ланці охорони здоров'я людям з легкою та помірною депресією, особливо коли є інші методи лікування з потенційно більшою прийнятністю для пацієнтів, такі як психосоціальні втручання низької інтенсивності.

10.7 ІНГІБІТОРИ МОНОАМІНОКСИДАЗИ

Наступні розділи з MAOIs, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

10.7.1 Вступ

** Інгібітори МАО мають свою терапевтичну дію шляхом необоротного зв'язування моноамінооксидази, ферменту, відповідального за дегенерацію нейротрансмітерів моноамінів, таких як НА та серотонін. Це призводить до збільшення нейротрансмісії моноамінів. Першим синтезованим антидепресантом був нереверсивний IMAO і засоби цього класу доступні у Великобританії впродовж майже 50 років.

Всі MAOIs мають потенціал викликати гіпертонічний криз, якщо вживаються харчові продукти, що містять тирамін (який також метаболізується моноамінооксидазою) (Merriman, 1999), або одночасно застосовуються препарати, які підвищують нейротрансмісію моноамінів (Livingstone & Livingstone, 1996). Цих продуктів і ліків слід уникати, принаймні не менше 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Зворотні інгібітори МАО (RIMAs) мають набагато меншу вірогідність заподіяння гіпертонічного кризу і дієтичні обмеження, як правило, не потрібні. Моклобемід є єдиним ліцензованим у Великобританії RIMA.

Харчові обмеження, потенційно серйозні лікарські взаємодії і наявність безпечних антидепресантів призвели до того, що необоротні IMAO нечасто призначалися у Великобританії, навіть у стаціонарних пацієнтів. Проте, інгібітори МАО найчастіше згадуються як найбільш ефективні антидепресанти для лікування атипової депресії (див. розділ 11.5).

Для цього класу препаратів ГРН вибрала для розгляду фенелзин і моклобемід.

10.7.2 Моклобемід

Вступ

Моклобемід є оборотним селективним інгібітором моноамінoксидази (OIMAO), на відміну від традиційних IMAO, що необоротно інгібують як моноамінoксидазу

А і моноамінoксидази В. Він має переваги в порівнянні з традиційними інгібіторами МАО, які не потребують суворих обмежень в харчуванні, лікарських взаємодій, що ведуть до гіпертонічного кризу, менш проблематичні і потребують менше часу для вимивання при переведенні на інші антидепресанти. Моклобемід, як правило, добре переноситься, оскільки він асоціюється з низьким потенціалом продукції антихолінергічних побічних ефектів, збільшення ваги і симптоматичної

постуральної гіпотензії. Він не часто призначається у Великобританії.

Розглянуті дослідження[112, 113]

В електронних базах даних було знайдено 44 дослідження, з яких 12 відповідали критеріями включення, встановленими ГРН і 32 були виключені. Ще 27 дослідження були визначені з інших пошуків для цієї настанови, 14 з яких відповідали критеріям включення, а 13 виключені. Всього в цей огляд включено 26 досліджень (Bakish1992, Barrelet1991, Beaumont1993, Beckers1990, Bougerol1992, Casacchia1984, Duarte1996, Gattaz1995, Geerts1994, Guelfi1992, Hebenstreit90, Hell1994, Jouvent1998, Koczkas1989, KraghSorensen95, Lapierre1997, Larsen1989, Lecrubier1995, Nair1995, Newburn1990, Ose1992, Reynaert1995, Silverstone94, Tanghe1997, Versiani1989, Williams1993), які представляють дані ефективності з 1742 учасників і дані переносимості з 2149 учасників. В цілому 45 досліджень були виключені.

16 досліджень порівнювали ТЦА з моклобемідом (Bakish1992, Beaumont1993, Beckers1990, Guelfi1992, Hebenstreit90, Hell1994, Jouvent1998, Koczkas1989, KraghSorensen95, Larsen1989, Lecrubier1995, Nair1995, Newburn1990, Silverstone94, Tanghe1997, Versiani1989), вісім з СІЗЗС (Barrelet1991, Bougerol1992, Duarte1996, Gattaz1995, Geerts1994, Lapierre1997, Reynaert1995, Williams1993) і 7 з плацебо (Bakish1992, Casacchia1984, Larsen1989, Nair1995, Ose1992, Silverstone1994, Versiani1989).

---

[112] Деталі стандартного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідженні разом з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17 с, який також містить список виключених дослідження з причинами виключення.

[113] ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настановуї. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1984 і 1998 роками і були тривалістю від 4 до 7 тижнів (в середньому=5,34 тижня). В семи дослідженнях, учасники були класифіковані як стаціонарні, в 7 інших дослідженнях як амбулаторні, в двох як пацієнти первинної допомоги, а у десятьох дослідженнях змішані стаціонарних та амбулаторні пацієнти або було неясно. В одному дослідженні (Nair1995), пацієнти були виключно люди похилого віку (у віці від 60 до 90 років). Жодене з включених досліджень не описувало учасників з депресією з атиповими особливостями. Учасники отримували від 150 до 600 мг моклобеміду, найчастіше отримувати принаймні 300 мг.

Дані були доступні для порівняння моклобеміду з амітриптиліном, кломіпраміном, дотіепіном/дозулепіном, іміпраміном, нортриптиліном, флуоксетином, флувоксаміном та плацебо.

Заяви про клінічні докази з моклобеміу в порівнянні з плацебо[114]

Вплив лікування на результати ефективності

Існує низка доказів, які свідчить про наявність клінічно важливої різниці на користь моклобеміду в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=3; N=490; випадкові ефекти SMD=–0,6; 95% ДІ від –1,13 до –0,07).

Існує низка доказів, які свідчить про наявність клінічно важливої різниці на користь моклобеміду в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення не менше 50%

зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=3; N=606; випадкові ефекти ВР=0,7; 95% ДІ від 0,5 до 0,99).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між моклобемідом і плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=2; N=111; ВР=0,88; 95% ДІ від 0,73 до 1,05).

---

[114] Діаграми ”форест плот можна знайти в додатку 19в.

Прийнятність і переносимість лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між моклобемідом і плацебо щодо:

● зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини (K=7; N=819, випадкові ефекти ВР=0,95, 95% ДІ від 0,74 до 1,22)

● зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=6; N=785; ВР=1,11, 95% ДІ від 0,6 до 2,04)

● зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=5; N=615; випадкові ефекти ВР=1,12, 95% ДІ=0,94 до 1,32).

Заяви про клінічні докази з моклобеміду в порівнянні з іншими антидепресантами[115]

Вплив лікування на результати ефективності

Є докази того, що немає клінічно важливої різниці між моклобемідом та іншими антидепресантами щодо:

● зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=13[116]; N=1222; SMD=0; 95% ДІ від –0,12 до 0,11)

● підвищення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=5; N=402; ВР=1, 95% ДІ від 0,86 до 1,18)

● підвищення ймовірності досягнення принаймні 50% зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=13; N=2070;ВР= 1,02; 95% ДІ від 0,93 до 1,13).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналізі за класами антидепресантів і за закладами.

---

[115] Там же

[116] Два дослідження (Duarte1996, Tanghe1997) видалені з аналізу, щоб ліквідувати неоднорідність з бази, це не вплинуло на результати

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази того, що немає клінічно важливої різниці між моклобемідом та іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини (K=20; N=2458; ВР=0,97; 95% ДІ від 0,85 до 1,11).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналізі за класами антидепресантів і за закладами.

Є переконливі докази, які свідчать про наявність клінічно важливої різниці на користь моклобеміду в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування у зв'язку з побічними ефектами (K=18; N=2292; ВР=0,57; 95% ДІ від 0,44 до 0,75).

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь моклобеміду в порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи буде клінічно значущою (K=12; N=1472; ВР=0,85; 95% ДІ, від 0,79 до 0,92).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналізі за закладами, а не за класами антидепресантів:

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між моклобемідом і СІЗЗС щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=6; N=519; ВР 0,9; 95% ДІ, від 0,79 до 1,03).

Недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між моклобемідом і СІЗЗС щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K=6; N=660, ВР=0,96; 95% ДІ від 0,59 до 1,57).

Є переконливі докази, які свідчать про наявність клінічно важливої різниці на користь моклобеміду в порівнянні з ТЦА щодо зниження ймовірності припинення лікування через побічні ефекти (K=12; N=1632; ВР=0,46; 95% ДІ від 0,34 до 0,64).

Є докази статистично значущої різниці на користь моклобеміду порівняно з ТЦА щодо зниження ймовірності повідомлення пацієнтами про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=6, N=953; ВР=0,83; 95% ДІ від 0,76 до 0,91).

Клінічне резюме

Є докази того, що моклобемід є більш ефективним, ніж плацебо, але недостатньо доказів про його переносимість і прийнятність. Існує доказ того, що він такий же ефективний, як і інші антидепресанти (ТЦА і СІЗЗС). У той час як моклобемід однаково прийнятний і переноситься пацієнтами, як і СІЗЗС, є переконливі докази, що пацієнти, які отримували моклобемід, менш імовірно достроково припинять лікування через побічні ефекти, ніж пацієнти, які отримували ТЦА.

10.7.3 Фенелзин

Вступ

Фенелзин – це MAOI, який найкраще переноситься. Відомі побічні ефекти включають гіпотензію, сонливість, запаморочення, сухість у роті і запори. Він асоціюється з гепатотоксичністю.

Розглянуті дослідження [117, 118]

27 досліджень були знайдені в пошуках електронних баз даних, 9 бути включені і 18 виключено ГРН. 8 досліджень порівнювали фенелзин з ТЦА (Davidson81, Davidson87, Georgotas86, Quitkin1990[119], Raft1981, Robinson1983, Swann1997, Vallejo87) і одне з СІЗЗС (Pande1996). Вони представили дані ефективності щодо 634 учасників випробувань та дані переносимості 481 учасників.

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1981 по 1997 рр. і були тривалістю від 3 до 7 тижнів (в середньому 5,56 тижня). У 8 дослідженнях учасники були амбулаторні пацієнти, а в іншому – стаціонарні (Georgotas86). Дослідження Georgotas86 було також єдиним дослідженням, в якому всі учасники були у віці 55 років і старше (середній вік=65 років). Дослідження повідомляли про середні дози фенелзину від 30 до 90 мг. Всі учасники випробування Pande1996 і 67% в дослідженні Quitkin1990 були з діагнозом депресії з додатковими атиповими ознаками.

Були доступні дані з порівняння фенелзину з амітриптиліном, дезипрамідом[120], іміпраміном, нортриптиліном і флуоксетином.

---

[117] Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожному дослідження разом з оцінками методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень з причинами виключення.

[118] IDs у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження

наведені в Додатку 18.

[119] Дані дослідження Quitkin1990 було поставлено в якості даних окремих пацієнтів авторами для команди огляду NCCMH

[120] Не ліцензований у Великобританії

Заяви про клінічні докази з фенелзину[121]

Вплив лікування на результати ефективності

Є низка доказів, які свідчить про наявність клінічно важливої різниці на користь фенелзину в порівнянні з іншими антидепресантами щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD

(K=2; N=325; ВР=0,66; 95% ДІ від 0,52 до 0,83).

Існують докази того, що немає жодної клінічно значущої різниці між фенелзином та іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=7; N= 634; випадкові ефекти SMD=–0,02, 95% ДІ –0,33 до 0,28).

Існує недостатньо доказів того, чи є клінічно значуща різниця між фенелзином і іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=3; N=385; випадкових ефектів ВР=0,97, 95% ДІ від 0,55 до 1,70).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між фенелзином і СІЗЗС щодо будь-яких показників ефективності або між фенелзином і ТЦА щодо зниження ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування.

Існує низка доказів, які свідчать про наявність клінічно важливої на користь фенелзину порівняно з ТЦА щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зменшення симптомів депресії, як вимірюється HRSD (K=1; N=285; ВР=0,66; 95% ДІ від 0,52 до 0,83).

Є докази того, що немає жодної клінічно значущої різниці між фенелзином і ТЦА щодо зменшення симптомів депресії до кінця лікування, за HRSD або MADRS (K=6; N=594; випадкові ефекти SMD= –0,07, 95% ДІ від –0,40 до 0,27).

---

[121] Графіки ”форест плот можна знайти в додатку 19c.

Прийнятність і переносимість лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між фенелзином та іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини через побічні ефекти.

Є докази того, що немає жодної клінічно значущої різниці між фенелзином та іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності повідомлення пацієнтами про побічні ефекти (K=1; N= 60; ВР=0,97; 95% ДІ від 0,87 до 1,09).

Суб-аналіз антидепресантів за класами дав аналогічні результати.

Клінічні резюме

Існує низка доказів, які свідчить про високу ефективність щодо відповіді на фенелзин порівняно з іншими антидепресантами. Ці дані, імовірно, пояснюються високою кількістю пацієнтів з депресією з атиповими особливостями в дослідженнях, як повідомляли про відповідь (71% пацієнтів з депресією з атиповими ознаками) і ремісію (56% пацієнтів з депресією з атиповими ознаками). (Окремий огляд фармакологічного лікування атипової депресії наводиться в розділі 11.5.)

Немає ніякої різниці в середніх балах кінцевої точки між двома групами лікування пацієнтів з депресією, незалежно від наявності додаткових атипових ознак. Це Також очевидно в порівнянні з ТЦА як монотерапії. Докази з досліджень, які порівнюють фенелзин з СІЗЗС, були занадто слабкими, щоб зробити якісь висновки.

Існує недостатньо доказів, щоб зробити якісь висновки щодо порівняльної переносимості фенелзину проти альтернативних антидепресантів.

10.8 АНТИДЕПРЕСАНТИ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ [122]

Розділи, що стосуються антидепресантів третього покоління, відзначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних роз'яснень.

---

[122]Хоча вони класифікуються БНФ як «інші антидепресанти, щоб уникнути плутанини з використанням "інші антидепресанти" у настанові для позначення всіх інших антидепресантів, ГРН використовує термін ”антидепресанти третього покоління“, щоб описати цю групу препаратів.

10.8.1 Вступ

** Ця група різних антидепресантів з’явилася на ринку після СІЗЗС. Метою було

розширити механізм дії за межами серотоніну в цілях підвищення ефективності без побічних ефектів або токсичності при передозуванні ТЦА. **

В цьому розділі наводиться огляд наступних препаратів: дулоксетину (новий огляд для цієї оновленої настанови), міртазапіну, ребоксетіну і венлафаксину.

10.8.2 Дулоксетин

Вступ

Дулоксетин був ліцензований з моменту публікації попереднього керівництва. Він аналогічний венлафаксину в тому, що він інгібує зворотне захоплення серотоніну і норадреналіну і є слабким інгібітором зворотного захоплення дофаміну. Дулоксетин асоціюється з нудотою і головним болем, а також може підвищувати кров'яний тиск. Це один з небагатьох антидепресантів, які були випробувані в подвійних сліпих, плацебо-контрольованих випробуваннях у пацієнтів похилого віку. Є два бренди дулоксетину від одного виробника, один ліцензований, в першу чергу, для лікування депресії, а інший для лікування стресового нетримання сечі.

Таблиця 74: Бази даних пошуку і критерії включення / виключення для клінічних ефективність фармакологічного лікування

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	початок пошуку січень 2008 року
Пошуки для оновлення	липень 2008 року; січень 2009 року
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, МКБ або аналогічними критеріями
Лікування	Дулоксетин, плацебо, інші антидепресанти

Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Для цілей цього огляду здійснювався пошук як опублікованих, так і неопублікованих подвійних сліпих РКВ, які порівнювали дулоксетин з плацебо або з іншим антидепресантом. Також з приводу отримання даних контактували з власницею торгової ліцензії Eli Lilly. Інформація про бази даних пошуку опублікованих досліджень і критеріїв включення/виключення представлена в Таблиці 74. Докладна інформація про використовувані пошуки наведена в Додатку 8.

Розглянуті дослідження[123]

Всього 27 фази випробувань гострої фази були отримані з пошуку електронних баз даних і з веб-сайту виробника препарату, Eli Lilly, яка включає посилання на сайт клінічних випробувань www.clinicaltrialresults.org з якого були завантажені повні звіти про випробування. В цілому 18 випробувань (чотири неопублікованих) були включені і дев'ять виключені (7 неопубліковано). (Одне дослідження також включене в огляд депресії резистентної до лікування [див. розділ 12, розділ 12.3], оскільки воно повторно рандомізувало пацієнтів, які не відповідали на лікуванні гострої фази.) в аналіз були включені тільки дані пацієнтів, які отримували дози за інструкцією (60 мг), крім випробувань, в яких застосовували різні дози, а також випробування, де були можливі порівняння з дозами за інструкцію.

Дані були доступні для порівняння дулоксетину з плацебо, дулоксетину в різних дозах і з іншими антидепресантами (СІЗЗС або венлафаксин). Крім того, три випробування продовжують лікування для тих, у кого принаймні часткова відповідь (>30% поліпшення базових балів депресії). Резюме характеристик досліджень представлені в таблиці 75 з повними подробицями у Додатку 17c, який також включає відомості про виключені дослідження.

[129]ID у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Клінічні докази

Дулоксетин в порівнянні з плацебо

Хоча величина ефекту для всіх трьох результатів ефективності дулоксетину (доза принаймні, така ж, як доза за інструкцією 60 мг) в порівнянні з плацебо була статистично значущою і була на

користь дулоксетину, крім тих, хто не відповів на лікування, що майже наближається до важливого клінічного значення, була аналогічна величині ефекту дулоксетину в різних дозах, якщо ці дані розглядалися окремо, хоча величина ефекту дулоксетину при дозі 120 мг у порівнянні з плацебо була більшою, ніж при нижчій дозі (WMD= –2,57, –3,77 до –1,37). Дані дулоксетину в різних дозах можна побачити у профілі доказів і графіках ”форест плот“ (Додаток 16c і 19c додаток відповідно)

Два дослідження спеціально розглядали пов'язані з депресією болі за допомогою шкали самозвітів (BPI). Спостерігалося середнє полегшення на три чверті (за 11-бальною шкалою Лайкерта) щодо пункту "середнього болю за останні 24 години.

Спостерігалася невелика різниця між кількістю людей, які застосовували дулоксетин, які достроково припинили лікування з будь-якої причини і тими, хто отримував плацебо. Проте, з тих пацієнтів, хто достроково припинив лікування, більшість приймала дулоксетин, ніж ті, хто приймав плацебо. Вони припинили лікування саме через побічні ефекти, а ті, хто приймав плацебо, припинили лікування через недостатню ефективністю. Кількість пацієнтів, які повідомили про побічні ефекти була високою в обох групах, але більше було серед тих, хто приймав дулоксетин. У тих, хто приймав дулоксетин, також спостерігалася невелика втрата ваги в порівнянні з тими, які отримували плацебо, хоча ці дані були низької якості багато в чому через неоднорідність. Якість доказів була помірною або низькою, в основному через відбір популяції, включеної в дослідження.

Докази щодо важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 76. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

Три дослідження розглядали пацієнтів, які досягли принаймні часткової відповіді на лікування в гострій фазі (визначається як > = 30%-не зниження базової оцінки HAMD) (DETKE-2004, ELI LILLY HMAQ, PERAHIA2006B), хоча не було ніяких даних з ELI LILLY HMAQ. Не було ніякої різниці в симптомах депресії або прийнятності і переносимості заходів між дулоксетином 80 або 120 мг і плацебо.

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 77. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19c, відповідно.

Порівняння різних доз дулоксетину

Дані були доступні для порівняння дулоксетину в дозі 40 мг (нижчі, ніж доза за ліцензією) з 80 мг, 30 мг і 60 мг, 80 мг і 120 мг. Не було ніякої статистично або клінічно значущої різниці між дозами щодо результатів ефективності або прийнятності і переносимості, хоча випробувань було мало. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 78. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

Одне дослідження з порівняння дулоксетину в різних дозах включало фазу продовження лікування тих, хто досяг принаймні часткової відповіді на лікування в гострій фазі (визначається як > = 30% зниження базових балів HAMD) (PERAHIA2006B). Воно не показало ніякої різниці між дозами. Якість доказів була низькою або дуже низькою. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 79. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

Дулоксетин в порівнянні з іншими антидепресантами

Дані були доступні для порівняння дулоксетину з пароксетином, флуоксетином, есциталопрамом та венлафаксином. Не було ніякої різниці між дулоксетином та іншими антидепресантами, за винятком венлафаксину, який був більш ефективним за середніми змінами балів в кінцевій точці (хоча величина ефекту була невеликою і не досить статистично значущою). Дулоксетин був менш прийнятним для пацієнтів за оцінками кількості тих, хто достроково припинив лікування, і тих, хто приймав дулоксетин і припинив лікування через побічні ефекти. Проте, не було ніякої різниці між дулоксетином та іншими антидепресантами щодо кількості

пацієнтів, які достроково припинили лікування через недостатню ефективність та кількість людей, які повідомили про побічні ефекти або зміну ваги. Якість доказів була помірною, низькою або дуже низькою, в основному через відбір популяції, включеної в дослідження.

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 80. Повні профілі доказів і пов'язані з ними графіки "форест плот є в Додатку 16 с і 19с відповідно.

Таблиця 75: Резюме характеристик досліджень дулоксетину

	Проти плацебо	**Проти різних доз**	**Проти інших антидепресантів**
Кількість випробувань (всього учасників)	12 РКВ (3069)	5 РКВ (1242)	12 РКВ (3 367)
ID досліджень	(1) BRANNAN2005A (2) BRECHT2007 (3) DETKE2002 (4) DETKE2002A (5) DETKE2004 ‡ (6) ELI LILLY HMAQ‡ (7) ELI LILLY HMAT-A‡ (8) GOLDSTEIN2002‡ (9) GOLDSTEIN2004‡ (10) NIERENBERG2007B† (11) PERAHIA2006B‡ (12) RASKIN2007	(1) DETKE2004‡ (2) ELI LILLY HMAT-A‡ (3)) GOLDSTEIN2004† (4) PERAHIA2006B† (5) WHITMYER2007‡	(1) DETKE2004) ‡ (2) ELI LILLY HMCQ‡ (3) ELI LILLY HMBU* (4) ELI LILLY HMCQ‡ (5 ELI LILLY HMAT-A‡ (6 GOLDSTEIN2002‡ (7) GOLDSTEIN2004‡ (8) KHAN2007B (9) LEE2007 (10) NIERENBERG2007B‡ (11) PERAHIA2006B† (12)WADE2007
N/% жінок	(1) 282/65 (2) 327/74 (3) 267/69 (4) 245/67 (5) 281/73 (6) 157/67 (7)174/62 (8) 140/64 (9) 180/620 (10) 410/65 (11) 295/70 (12) 311/60	(1) 188/73 (2) 175/62 (3) 177/62 (4) 196/70 (5) 506/64	(1) 180/73 (2) 119/67 (3) 323/71 (4) 504/66 (5) 173/62 (6) 103/64 (7) 178/62 (8) 278/60 (9) 478)70 (10) 574/65 (11) 190/70 (12) 294/72
Середній вік	(1) 40 (2) 50 (3) 41 (4) 42 (5) 43 (6) 40 (7) 44 (8) 41 (9) 40 (10) 42 (11) 45 (12) 72	(1) 43 (2) 44 (3) 40 (4) 45 (5) 43	(1) 43 (2) 40 (3) 44 (4) 42 (5) 44 (6) 41 (7) 44 (8) 42 (9) 38 (10) 42 (11) 45 (12) 45
доза дулоксетину	(1) –(4) 60 мг (5) 80мг і 120 мг (6) 40-120 мг (7) 40 мг*, 80 мг (8) 120 мг (9) 40 мг*, 80 мг (10) 60 мг (11) 80мг і 120 мг (12) 60мг	(1) 80мг поти 120 мг (2)-(3) 40 мг проти 80 мг (4) 80мг прои 120 мг (5) 30 проти 60 мг	(1) 80 мг (2) 40-120 мг (3) -(4) 60 мг (5) 80 мг (6) 120 мг (7) 80 мг (8) -(10) 60 мг (11) 80 мг (12) 60 мг
Компаратор (середня доза, якщо призначали)	Плацебо	Дулоксетин (дози як вище)	(1) Пароксетин 20 мг (2) Флуоксетин 20 мг (3) Венлафаксин 150 мг (4) Венлафаксин 150 мг,75 мг

			(5 Пароксетин 20 мг (6) Флуоксетин 20 мг (7) Пароксетин 20 мг (8) Есциталопрам 10 мг (9) Пароксетин 20 мг (10) Есциталопрам 10 мг (11) Пароксетин 20 мг (12) Есциталопрам 10 мг
Заклад	Амбулаторні	Амбулаторні	(Амбулаторні
Тривалість лікування (тижні)	(1) 9 тижнів (2) 8 тижнів (3)-(4) 9 тижнів (5) 8 тижнів (6) 10 тижнів (7)-(12) 8 тижнів	(1)-(4) 8 тижнів (5) 6 тижнів (6) 6	(1) 9 тижнів (2) 8 тижнів (3)- (4) 12 тижнів (5) 8 тижнів (6) 10 тижнів (7-(12)) 8 тижнів
Фаза продовження лікування (тривалість і критерії включення)	(5) 6 місяців для тих, у кого часткова відповідь (6) 6 місяців, але даних немає (11) 6 місяців для тих, у кого часткова відповідь	(1) 6 місяців для тих, у кого часткова відповідь (2) 6 місяців, але даних немає (4) 6 місяців для тих, у кого часткова відповідь (5) ті, у кого немає відповіді на лікування повторно рандомізовані (дані в Главі 12, розділ 12.3)	(1) 6 місяців для тих, у кого часткова відповідь (2) 6 місяців, але даних немає (3)6 місяців для тих, у кого часткова відповідь

*Дані не використовуються, оскільки дози менші, ніж за інструкцією
† 4 групове дослідження
‡3 групове дослідження

Два дослідження, які порівнюють дулоксетин з іншими антидепресантами включали фазу продовження лікування тих, хто досяг принаймні часткової відповіді на лікування в гострій фазі (визначається як > = 30% зниження базової оцінки HAMD) (DETKE2004, PERAHIA2006B). Обидва дослідження порівнювали дулоксетин з пароксетином. Обидва дослідження повідомили тільки один результат. між дозами не було ніякої різниці. Якість доказів була низькою. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 81. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот є в Додатку 16, і додатку 19c відповідно.

Одне дослідження, в якому порівнювався дулоксетин з іншими антидепресантами, включало фазу продовження лікування всіх тих, хто увійшов у дослідження, незалежно від відповіді під час дослідження гострої фази (WADE2007). Порівнювали дулоксетин з есциталопрамом. Була невелика різниця на користь есциталопраму при вимірюванні ефективності, яка не була клінічно значущою, і кількість пацієнтів, які достроково припинили лікування саме через побічні ефекти, на користь есциталопраму. Докази з важливих результатів і загальної якості доказів представлені в таблиці 82. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот є в Додатку 16, і додатку 19c відповідно.

Таблиця 76: Резюме профілів доказів з дулоксетину проти плацебо (гостра фаза)

	Середня зміна балів депресії в кінцевій точці	**Немає відповіді**	**Немає ремісії**	**Біль, пов'язаний з депресією (середній біль за останню добу)**	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Дострокове припинення лікування через відсутність лікування**	**Кількість повідомлень про побічні ефекти**	**Зміни ваги(кг)**
Величина ефекту за оцінкою лікаря	WMD -1,9 (-2,44 до -1,35)	ВР 0,78 (0,74 до 0,83) (51.6 проти 67.3%)	ВР 0,83 (0,79 до 0,87) (62 проти 75,2%)	WMD -0,74 (-1,13 до -0.34)	ВР 1,02 (0,91 до 1.15) (26.9 versus 28.4%)	ВР 2,22 (1,66 до 2,95) (10 проти 5%)	ВР 0,34 (0,22 до 0,54) (7.3 протиs 11.5%)	ВР 1.,8 (1,12 до 1,24) (66 проти 51%)	WMD -0,69 (-1 до -0,38)
Якість доказів	Помірна	Низька	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 10; n = 2249	K = 12; n = 3078	K = 11; n = 2789	K = 2; n = 583	K = 11; n = 2895	K = 11; n = 2921	K = 6; n = 1763	K= 10; n = 2647	K = 8; n = 1663
Номер графіка "форест плот"	Dul 01.02*	Dul 01.04*	Dul 01.06*	Dul 01.09	Dul 02.02	Dul 02.04	Dul 02.07	Dul 02.09	Dul .02.11*

Повні дані з цих результатів при різних дозах показані на графіках "форест плот" Dul 01.03 і Dul 01.05 у додатку 19c

Таблиця 77: Резюме профілів доказів з дулоксетину проти плацебо (фаза продовження лікуванн тих, у кого часткова відповідь)

	Середня зміна балів депресії в кінцевій точці	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту**
80 мг Величина ефекту за оцінкою лікаря	WMD -1 (-2,5 до 0,5)	ВР 0,94 (0,81 до 1,08) (82 проти 87%)	ВР 0,96 (0,34 до 2,73) (5 проти 5%)	ВР 1 (0,06 до 15,68) (1 versus 1%)
Якість доказів	Низька	Низька	Помірна	Низька
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n = 140	K = 1; n = 142	K = 2; n = 275	K = 1; n = 142
Номер графіка ”форест плот“	Dul 07.01	Dul 07.02	Dul 07.03	Dul 07.04
120 мг Величина ефекту за оцінками лікаря	WMD -0.2 (-1.78 to 1.38)	RR 0.88 (0.75 to 1.02) (77 versus 87%)	RR 0.84 (0.28 to 2.54) (4 versus 5%)	RR 3.51 (0.4 to 30.65) (5 versus 1%)
Якість доказів	Низька	Низька	Помірна	Низька
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n = 150	K = 1; n= 152	K = 2; n = 280	K= 1; n= 152
Номер графіка ”форест плот“	Dul 07.01	Dul 07.02	Dul 07.03	Dul 07.04

Таблиця 79: Резюме профілів доказів дулоксетину у порівнянні різних доз (фаза продовження часткових респондерів)

	Середня зміна балів депресії в кінцевій точці *	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту**
80 мг проти 120 мг Величина ефекту за оцінками лікаря	WMD -0,8 (-2,18 до 0,58)	ВР 1,07 (0,91 до 1,26) (82 проти 77%)	ВР 0,76 (0,13 до 4,42) (3 проти 4%)	ВР,29 (0,03 до 2,49) (1 versus 5%)
Якість доказів	Низька	Низька	Дуже низька	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n = 150	K= 1; n = 152	K= 1; n = 152	K= 1; n = 152
Номер графіка ”форест плот“	Dul 08.01	Dul 08.02	Dul 08.03	Dul 08.04

*Зміна з кінця гострої фази.

Таблиця 78: Резюме профілів доказів дулоксетину у порівнянні різних доз (гостра фаза)

	Середня зміна балів депресії в кінцевій точці	**Немає відповіді**	**Немає ремісії**	**Дострокове припинення лікування**	**Дострокове припинення лікування через побічні ефекти**	**Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту**	**Кількість повідомлень про побічні ефекти**	**Зміни ваги (кг)**
40 мг проти 80 мг Величина ефекту за оцінкою лікаря	WMD 0,58 (-0,87 до 2,03)	ВР 1,05 (0,89 до 1,24) (62 проти 59%)	ВР 1,15 (0,92 до 1,43) (62 проти 75,2%)	ВР 0,73 (0,57 до 0,95) (35 проти 47%)	ВР 0,77 (0,45 до 1,31) (12 проти 15%)	Не повдомляється	ВР 0,99 (0,91 до 1,07) (85 проти 86%)	WMD -0,19 (-0,69 до -0,31)
Якість доказів	Дуже низька	Низька	Помірна	Помірна	Низька	–	Помірна	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=2 n=341	К=2 n=352	К=2 n=353	К=2 n=352	К=2 n=352	–	К=2 n=352	К=2 n=325
Номер графіка ”форест плот“	Dul 03.01	Dul 03.02	Dul 03.03	Dul 04.01	Dul 04.02	–	Dul 04.04	Dul 04.05
30 мг проти 60 мг Величина ефекту за оцінками лікаря	WMD 0,83 (-0,43 до 2,09)	ВР 0,96 (0,84 до 1,08) (62 проти 65%)	ВР 0,97 (0,84 до 1,11) (57 проти 59%)	ВР 0,82 (0,62 до 1,07) (25 проти 30%)	ВР 0,47 (0,24 до 0,91) (5 проти 10%)	ВР 0,98 (0,25 до 3,87) 1 проти 1%	ВР 0,99 (0,9 до 1,1) (73 проти 74%)	WMD -0,35 (-1 до -0,3)
Якість доказів	Дуже низька	Помірна	Помірна	Дуже низька	Низька	Дуже низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=1 n=400	К=1 n=647	К=1 n=647	К=1 n=647	К=1 n=647	К=1 n=647	К=1 n=647	К=1 n=323
Номер графіка ”форест плот“	Dul 03.01	Dul 03.02	Dul 03.03	Dul 04.01	Dul 04.02	Dul 04.03	Dul 04.04	Dul 04.05
80 мг проти 120 мг Величина ефекту за оцінками лікаря	WMD 0,7 (-0,28 до 1,68)	ВР 1,13 (0,85 до 1,5) (35 проти 31%)	ВР 1,01 (0,83 до 1,23) (55 проти 55%)	ВР 1,15 (0,65 до 2,03) (12 проти 10%)	ВР 1,2 (0,44 до 3,24) (4 проти 4%)	ВР 1,56 (0,45 до 5,44) 3 проти 2%	ВР 1,12 (0,9 до 1,4) (49 проти 41%)	WMD -0,08 (-0,69 до -0,53)
Якість доказів	Дуже низька	Низька	Низька	Низька	Дуже низька	Дуже низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=2 n=381	К=2 n=384	К=2 n=384	К=2 n=384	К=2 n=384	К=2 n=384	К=2 n=384	К=2 n=386
Номер графіка ”форест плот“	Dul 03.01	Dul 03.02	Dul 03.03	Dul 04.01	Dul 04.02	–	Dul 04.04	Dul 04.05

Таблиця 80. Резюме профілів доказів з дулоксетину проти інших антидепресантів

	Усі	**Пароксетин**	**Флуоксетин**	**Есциталопрам**	**Мутлафаксин**
Середні зміни балів депресії в кінцевій точці	WMD 0,19 (–0,44 до 0.81)	WMD –0,2 (–1,14 до 0,74)	WMD –1,1 (–3,03 до 0,83)	WMD 0,66 (–0,61 до 1,93)	WMD 1,06 (–0,02 до 2,14)
Якість доказів	Низька	Помірна	Дуже низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=12 n=3145	К=5 n=1184	К=2 n=217	К=3 n=1096	К=2 n=648
Номер графіка ”форест плот“	Dul 05.01	Dul 05.01	Dul 05.01	Dul 05.01	Dul 05.01
Немає відповіді	ВР 1,05 (0,95 до 1,17) (49 проти 46%)	ВР 1,01 (0,81 до 1,26) (44 проти 43%)	ВР 0,99 (0,72 до 1,36) (53 проти 53%)	ВР 1,04 (0,94 до 1,16) (59 проти 57%)	ВР 1,23 (0,92 до 1,64) (40 проти 32%)
Якість доказів	Низька	Низька	Низька	Помірна	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	К=12 n=3208	К=5 n=1200	К=2 n=222	К=3 n=1119	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 05.02	Dul 05.02	Dul 05.02	Dul 05.02	Dul 05.02
Немає ремісії	ВР 1,02 (0,94 до 1,11) (58 проти 56%)	ВР 0,99 (0,9 до 1,10) (56 проти 56%)	ВР 1,21 (0,56 до 2,61) (61 проти 52%)	ВР 1,06 (0,89 до 1,26) (61 проти 60%)	ВР 1,06 (0,88 до 1,27) (54 проти 51%)
Якість доказів	Низька	Помірна	Дуже низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=12 n=3208	К=5 n=1200	К=2 n=222	К=3 n=1119	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 05.03	Dul 05.03	Dul 05.03	Dul 05.03	Dul 05.03
Дострокове припинення лікування	ВР 1,27 (1,01 до 1,45) (32 проти 24%)	ВР 1,21 (1,01 до 1,45) (29 проти 24%)	ВР 0,87 (0,59 до 1,27) (32 проти 37%)	ВР 1,64 (0,97 до 2,78) (32 проти 21%)	ВР 1,37 (1,09 до 1,72) (35 проти 26%)
Якість доказів	Низька	Помірна	Дуже низька	Низька	Помірна
Кількість досліджень/учасників	К=11 n=2914	К=5 n=1200	К=2 n=222	К=2 n=825	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 06.01	Dul 06.01	Dul 06.01	Dul 06.01	Dul 06.01
Дострокове припинення	ВР 1,54 (1,2 до 1,99)	ВР 1,32 (0,9 до 1,93)	ВР 3,3 (0,42 до 25,74)	ВР 2,62 (0,67 до 10,3)	ВР 1,58 (1,04 до 2,42)

лікування через побічні ефекти	(10 проти 7%)	(9 проти 7%)	(10 проти 3%)	(9 проти 4%)	(15 проти 9%)
Якість доказів	Помірна	Низька	Дуже низька	Дуже низька	Помірна
Кількість досліджень/учасників	К=10 n=2795	К=5 n=1200	К=1 n=103	К=2 n=825	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 06.02	Dul 06.02	Dul 06.02	Dul 06.02	Dul 06.02
Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту	ВР 1,09 (0,70 до 1,68) (3 проти 3%)	ВР 2,29 (0,6 до 8,78) (2 проти 1%)	Не повідомляється	ВР 0,88 (0,51 до 1,53) (5 проти 6%)	ВР 1,24 (0,52 до 2,95) (3 проти 3%)
Якість доказів	Помірна	Дуже низька	–	Дуже низька	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	К=7 n=2341	К=3 n=849	–	К=2 n=825	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 06.03	Dul 06.03	–	Dul 06.03	Dul 06.03
Кількість повідомлень про побічні ефекти	ВР 1,02 (0,98 до 1,078) (79 проти 76%)	ВР 1,07 (0,99 до 1,15) (3 проти 3%)	ВР 0,97 (0,85 до 1,12) (89 проти 91%)	ВР 1,02 (0,96 до 1,09) (88 проти 87%)	ВР 0,99 (0,88 до 1,11) (86 проти 87%)
Якість доказів	Помірна	Помірна	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	К=9 n=2517	К=5 n=1200	К=1 n=103	К=1 n=547	К=2 n=667
Номер графіка ”форест плот“	Dul 06.04	Dul 06.04	Dul 06.04	Dul 06.04	Dul 06.04
Зміни ваги (кг)	WMD 0 (–0,03 до 0,03)	WMD 0 (–0,03 до 0,03)	WMD –0, 01 (–0,74 до 0,72)	WMD 0,06 (–0,08 до 1,2)	
Якість доказів	Помірна	Помірна	Низька	Низька	Помірна
Кількість досліджень/учасників	К=8 n=2207	К=4 n=834	К=1 n=98	К=1 n=547	К=2 n=579
Номер графіка ”форест плот“	Dul 06.05	Dul 06.06	Dul 06.06	Dul 06.06	Dul 06.06

Таблиця 81: Резюме профілів доказів з дулоксетину проти інших антидепресантів (фаза продовження для тих, хто частково відповів)

	Paroxetine
Середні зміни балів депресії в кінцевій точці	WMD 0,3 (-1,06 до 1,66)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 140
Номер графіка ”форест плот“	Dul 09.01
Дострокове припинення лікування	ВР 0,94 (0,81 до 1,08) (82 проти 87%)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n= 141
Номер графіка ”форест плот“	Dul 09.02
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 2,84 (0,7 до 11,6) (5 проти 1%)
Якість доказів	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K = 2; n = 286
Номер графіка ”форест плот“	Dul 09.03
Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту	ВР 0,49 (0,05 до 5,31) (1 проти 3%)
Якість доказів	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n= 141
Номер графіка ”форест плот“	Dul 09.04

Таблиця 82: Резюме профілів доказів з дулоксетину проти інших антидепресантів (фаза продовження для всіх)

	Escitalopram
Середні зміни балів депресії в кінцевій точці	WMD 1,34 (-0,25 до 2,93)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 287
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.01
Немає відповіді	ВР 1,16 (0,82 до 1,65) (33 проти 28%)
Якість доказів	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 294
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.02
Немає ремісії	ВР 1,32 (0,86 до 2,02) (26 проти 20%)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 294
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.03
Дострокове припинення лікування	ВР 1,13 (0,74 до 1,72) (25 проти 22%)
Якість доказів	Дуже низька

Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 294
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.04
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	RR 1,89 (1,01 до 3,54) (17 проти 9%)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 294
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.05
Дострокове припинення лікування через відсутність ефекту	BP 0,27 (0,06 до 1,28) (1 проти 5%)
Якість доказів	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 294
Номер графіка ”форест плот“	Dul 11.06

*Зміна з кінця гострої фази .

Клінічні резюме

Здається, що немає будь-яких переваг дулоксетину в порівнянні з іншими антидепресантами. Різниця в балах депресії в кінцевій точці в порівнянні з плацебо мала, і немає значного зниження болю, пов'язаного з депресією в тих випробуваннях, які повідомляли про це (WMD=–0,74 [від –1,13 до –0,34], тобто, три чверті різниці між групами). Виявилося, що немає ніяких переваг доз дулоксетину порівняно з дозою 60 мг за інструкцією виробника, хоча є кілька досліджень, які порівнюють більш високі дози, але немає досліджень, які порівнюють 60 мг з більш високими дозами. Щодо вищих доз для часткової відповіді жодних переваг не знайдено

Загальна якість доказів була занижена через відбір популяції у випробуваннях з доказами щодо деяких комбінацій порівняння результатів, знижених в подальшому через невелику кількість випробувань. Оскільки все ще діє патент на дулоксетин, витрати на нього відносно високі в порівнянні з антидепресантами, доступними в генеричній формі (див. розділ 10.10.2).

10.8.3 Міртазапін

Вступ

** Міртазапін – це норадренагічний і специфічний серотонінергічний антидепресант (NaSSA), який блокує пресинаптичні альфа-2-рецептори на нейронах НА і 5НТ, а також блокує постсинаптичні 5НТ2 (менше сексуальної дисфункції, але можливе погіршення симптомів обсесивно-компульсивних розладів) і 5НТ3 (менше нудоти) рецептори. Це може призвести до збільшення ваги і седативного ефекту.

Розглянуті дослідження[124, 125]

Двадцять п'ять досліджень були знайдені в пошуках електронних баз даних і деталі про дослідження були налані Organon Laboratories Ltd (Wade2003). 15 досліджень були включені (хоча дані про ефективність одного з них, Wade2003, були виключені, оскільки більше 50% учасників достроково припинили лікування) і 11 були виключені ГРН.

Дев'ять досліджень порівнювали міртазапін з ТЦА і пов'язаними антидепресантами (Bremner1995, Bruijn1996, Halikas1995, Marttila1995, Mullin1996, Richou1995, Smith1990, VanMoffaert1995, Zivkov1995), п'ять порівнювали його з СІЗЗС (Benkert2000, Leinone1999, Schatzberg2002, Wade2003, Wheatley1998) і одне з венлафаксином (Guelfi2001). Вони представили дані ефективності щодо 2491 учасників випробування, дані переносимості щодо 2637 учасників.

[124]Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідження і з оцінки методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[125] Ідентифікатори досліджень у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню нвстанові. Посилання наведені в Додатку 18.

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1990 по 2003 рр. і тривали від 5 до 24 тижнів (зазвичай = 6 тижнів). У п'яти дослідженнях учасниками були стаціонарні пацієнтиі, в шести – амбулаторні, у одному – з первинної медичної допомоги і в трьох інших було не ясно, звідки були учасники або вони були із змішаних джерел. В одному дослідженні (Schatzberg2002), всі учасники були у віці 65 років і старше. Дослідження застосовували середні дози міртазапіну від 22 до 76,2 мг.

Були доступні дані з порівняння міртазапіну з амітриптиліном, кломіпраміном, доксепіном, іміпраміном, тразодоном, циталопрамом, флуоксетином, пароксетином і венлафаксином.

Заяви про клінічні докази[126]

Вплив лікування на ефективність

Немає ніякої різниці між ефективністю міртазапіну і інших антидепресантів, з яких були доступні порівняння:

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між міртазапіном і іншими антидепресантами щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалою (K = 14[127]; N = 2440; ВР = 0,92, 95% ДІ від 0,84 до 1,01)

• зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K = 14, N = 2314; SMD = –0,03, 95% ДІ –0,11 до 0,05). Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь міртазапіну у порівнянні з іншими антидепресантами щодо підвищення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K = 4, N = 819, ВР = 0,91, 95 % ДІ від 0,83 до 0,99).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналізах за класами антидепресантів, крім СІЗЗС:

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь міртазапіну в порівнянні з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії до кінця лікування, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K = 4, N = 888; SMD = –0,13, 95% ДІ –0,27 до 0,00).

---

[126] Таблиці «форест-плот» можна знайти в додатку 19в.

[127] одне дослідження (Wade2003) було видалене, оскільки> 50% учасників залишили дослідження рано.

Вплив закладу на результати

Є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між міртазапіном і іншими антидепресантми щодо:

• зменшення симптомів депресії до кінця лікування в стаціонарних за шкалою HRSD або MADRS (K = 5, N = 854; випадкових ефектів SMD = 0,05, 95% ДІ від –0,15 до 0,24)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії в амбулаторних умовах до кінця лікування (K = 2, N = 387, ВР = 0,93, 95% ДІ від 0,81 до 1,05)

• зменшення симптомів депресії у амбулаторних пацієнтів до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K = 6, N = 915; SMD = –0,1; 95% ДІ від –0,23 до 0,03).

Є докази того, що у амбулаторних пацієнтів існує статистично значуща різниця на користь міртазапіну у порівнянні з іншими антидепресантами щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K = 6, N = 957, ВР = 0,86, 95% ДІ від 0,73 до 1).

Немає достатніх доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця у стаціонарних хворих між міртазапіном і іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії або досягнення ремісії.

Не було отримано даних щодо ефективності у пацієнтів у первинній медичній допомозі.

Прийнятність і переносимість лікування

Міртазапін виявляється таким же прийнятним для пацієнтів, як і інші антидепресанти, за винятком того, що менше пацієнтів достроково припиняють лікування через побічні ефекти:

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між міртазапіном і іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-яких причини (K = 15, N = 2637; ВР = 0,88, 95% ДІ, 0,78 до 1).

Існують сильні докази того, що є клінічно значуща різниця на користь міртазапіну порівняно з іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування через побічні ефекти (K = 15, N = 2637; ВР = 0,69, 95% ДІ від 0,55 до 0,87).

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між міртазапіном і іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K = 6, N = 1253; ВР = 0,99, 95% ДІ від 0,93 до 1,05).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналізах за закладами і класами антидепресантів.

Клінічні резюме

Не існує ніякої різниці між міртазапіном і іншими антидепресантами щодо ефективності, хоча з точки зору досягнення ремісії, міртазапін має статистичну, але не клінічну перевагу. Крім того, міртазапін має статистичне перевагу в порівнянні з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії, але різниця не є клінічно значущою.

Проте, є переконливі докази, що пацієнти, які приймають міртазапін, мають менше шансів достроково припинити лікування через побічні ефекти, хоча це не стосується пацієнтів, які повідомляють про побічні ефекти або достроково припиняють лікування з будь-якої причини.

Тому, хоча міртазапін настільки ж ефективний, як і інші антидепресанти, він може мати перевагу в плані зниження побічних ефектів, які можуть призвести до дострокового припинення пацієнтами лікування. **

10.8.4 Ребоксетин

Вступ

** Ребоксетин є відносно селективним інгібітором зворотного захоплення норадреналіну. Побічні ефекти включають безсоння, пітливість, запаморочення, сухість у роті і запори (Holm & Spencer, 1999). Він може також знижувати рівень калію в сироватці (The Association of the British Pharmaceutical Industry, 2003). Він не дозволений для використання у людей літнього віку.

Розглянуті дослідження [128, 129]

Вісім досліджень було знайдено в пошуках електронних баз даних, з шістьма включеними (Andreoli2002, Ban1998, Berzewski1997, Katona1999, Massana1999, Versiani2000B) і двома виключеними.

Три дослідження порівнювали ребоксетин з плацебо (Andreoli2002, Ban1998, Versiani2000B), три з ТЦА (Ban1998, Berzewski1997, Katona1999) і два з СІЗЗС (Andreoli2002, Massana1999). Вони представили дані з ефективності і переносимості у 1068 учасників випробування.

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1997 по 2002 рр. і тривали від 4 до 8 тижнів (в середньому = 6,66 тижня). У двох дослідженнях учасники були стаціонарні пацієнти, в трьох інших було або не ясно, звідки ці учасники, або вони були із змішаних джерел. В одному випробуванні (Katona1999), всі учасники були у віці 65 років і старше. Крім Katona1999, де учасники отримували дозу 6 мг, дози ребоксетину були між 8 і 10 мг.

Дані були доступні для порівняння ребоксетину з дезипраміном, іміпраміном, флуоксетином і плацебо.

Клінічні заяви про докази з ребоксетиун в порівнянні з плацебо[130]

Вплив лікування на ефективність

Існують сильні докази того, що є клінічно значуща різниця на користь ребоксетину порівняно з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=3, N=479, ВР=0,61, 95% ДІ від 0,51 до 0,73).

Існує низка доказів щодо наявності клінічно значущої різниці на користь ребоксетину порівняно з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування (K=1, N=254, ВР=0,71, 95% ДІ від 0,59 до 0,87).

[128]Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідженнія разом з оцінками методологічної якості наведеа в Додатку 17в, який також містить список виключенихі досліджень з причинами виключення.

[129]ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

[130] Графіки ”форест плот“ є в додатку 19с.

Прийнятність і переносимість лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між ребоксетином і плацебо щодо прийнятності або переносимості.

Клінічні заяви про докази стосовно ребоксетину в порівнянні з іншими антидепресантами[131]

Вплив лікування на ефективність

Існують докази клінічно значущої різниці між ребоксетином та іншими антидепресантами щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=5, N=1068; ВР=0,87, 95% ДІ від 0,76 до 1,01)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування (K=4, N=895, ВР=0,96, 95% ДІ від 0,84 до 1,09)

• зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K=3, N=618; SMD = –0,09, 95% ДІ від –0,24 до 0,07).

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між ребоксетином і іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=4, N=895, ВР=0,98, 95% ДІ від 0,9 до 1,06).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між ребоксетином і іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини або через побічні ефекти.

Клініче резюме

Ребоксетін ефективніши, ніж плацебо і настільки ж ефективний, як і інші антидепресанти в лікуванні депресії. Існує недостатньо доказів, щоб коментувати переносимість ребоксетину в порівнянні з плацебо або альтернативними антидепресантами.

[131] Графіки ”форест плот“ є в додатку 19с.

10.8.5 Венлафаксин

Вступ

** Венлафаксин був першим з антидепресантів нового покоління подвійної дії. Він інгібує зворотне захоплення серотоніну й норадреналіну таким же чином, як і ТЦА. У стандартній дозі 75 мг він є СІЗЗС з подвійною дією в дозах 150 мг і вище. При вищих дозах він також інгібує зворотне захоплення дофаміну.

Венлафаксин має широкий спектр побічних ефектів, як і ТЦА і СІЗЗС. Він може підвищувати артеріальний тиск при більш високих дозах з високою частотою симптомів відміни (див. розділ 11.8) і є більш токсичним, ніж СІЗЗС при передозуванні (див. розділ 11.9).

Розглянуті дослідження[132, 133]

ГРН використовувала існуючий огляд (Smith *et al.*, 2002) в якості основи для цього огляду. Огляд Smith і колег (2002) включав 31 дослідження, дев'ять з яких не відповідали критеріям включення, встановлених ГРН. Ще 15 досліджень були виявлені новим пошуком і чотири взяті з іншого огляду (Einarson *et al.*, 1999). Жодне з цих досліджень не відповідало критеріям включення,

встановлених ГРН. Два дослідження були отримані з інших оглядів в цій главі, обидва з яких відповідали критеріям включення, а також деталі десяти додаткових неопублікованих досліджень були надані Wyeth Laboratories, п'ять з яких відповідали критеріям включення. Таким чином, в цілому 33 досліджень були виключені з цього огляду і 29 випробувань були включені (014Nemeroff, 015Schatzberg, 102Tsai, 332Rickels, 349Wyeth, 428Casabona, 626Kornaat, 671Lenox-Сміт, Alves1999, Benkert1996, Bielski2003, Clerc1994, Costa1998, Cunnigham1994, Dierick1996, Guelfi2001 , Hackett1996, Lecrubier1997, Mahapatra1997, McPartlin98, Montgomery2002, Poirier1999, Rudolph1999, Samuelian1998, Schweizer1994, Silverstone1999, Smeraldi1998, Tylee1997, Tzanakaki2000). Разом вони забезпечують докази з переносимості у 5063 учасників і докази ефективності у 4198 учасників.

---

[132] Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація з кожного дослідженні з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17 с, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[133] ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Усі включені дослідження були опубліковані в період з 1994 по 2003 рр. і були тривалістю від 4 до 13 тижнів (в середньому=8,03 тижня). Три дослідження стосувалися стаціонарних пацієнтів, 16 – амбулаторних і чотири – первинної медичної допомоги. У решти шести було або не ясно, звідки учасники були отримані, або вони були із змішаних джерел. У трьох дослідженнях (Mahapatra1997, 015Schatzberg, Smerladi1998) учасники були у віці 64 років і старше. Середні бали за шкалою HRSD на початку дослідження були від 22,4 до 30,6 (різні версії HRSD).

Були доступні дані з порівняння венлафаксину з кломіпраміном, dothiepin / дозулепіном, іміпраміном, тразодоном, циталопрамом, езопрамом, флуоксетином, пароксетином і міртазапіном.

Дослідження представляли середні дози, еквівалентні щонайменше 100 мг амітриптиліну. Вісім досліджень (102Tsai, 428Casabona, 671Lenox-Сміт, Bielski2003, Hackett1996, Montgomery2002, Rudolph1999, Silverstone1999), використовуваний "пролонгований" (XR) венлафаксин і венлафаксин "негайного вивільнення (IR). Дози коливалися від 75 мг до 375 мг. Суб-аналіз проводився за дозами венлафаксину з дослідженнями, в яких максимальна доза 150 мг класифікується як низька доза (102Tsai, 349Wyeth, 428Casabona, Alves1999, Costa1998, Dierick1996, Hackett1996, Lecrubier1997, Mahapatra1997, McPartlin1998, Montgomery2002, Samuelian1998 , Smeraldi1998, Tylee1997), і досягнення мінімальної дози не менше 150 мг класифікується як висока доза (332Rickels, Benkert1996, Bielski2003, Clerc1994, Guelfi2001, Poirier99, Tzanakaki2000). Крім того, дослідження в дозі 75 мг були проаналізовані окремо (102Tsai, 428Casabona, McPartlin1998, Tylee1997). Деякі учасники одного дослідження (Guelfi2001) отримували лікування компараторами (міртазапін) в дозі вище доз, зазначених у БНФ. Де була неоднорідність, суб-аналізи проводили з видаленням даного дослідження. Результати представлялися тільки там, де було виявлено клінічно значущу різницю.

Заяви про клінічні докази[134]

Вплив лікування на ефективність

Венлафаксин не більш ефективний в лікуванні депресії, ніж інші антидепресанти:

Є докази відсутності клінічно важливої різниці між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=23, N=4198; випадкових ефектів ВР=0,92, 95% ДІ від 0,83 до 1,02)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії за шкалою HRSD (K=20, N=3849; ВР=0,96, 95% ДІ від 0,91 до 1,01).

Існують докази статистично значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=20, N=3637; SMD =–0,09, 95% ДІ від –0,15 до –0,02).

Аналогічні результати були отримані в суб-аналіз за класами антидепресантів:

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між венлафаксином і СІЗЗС щодо збільшення ймовірності досягнення:

• 50% зниження симптомів депресії (K=16, N=3268; ВР=0,92, 95% ДІ від 0,84 до 1,005)

• ремісії (K=19, N=3692; ВР=0,95, 95% ДІ від 0,9 до 1,002).

Існують докази статистично значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з СІЗЗС щодо зниження симптомів депресії до кінця лікування, але велична цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=13, N=2741; SMD=– 0,10; 95% ДІ від –0,17 до –0,02).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між венлафаксином і ТЦА щодо збільшення ймовірності досягнення пацієнтами 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS (K=6, N=773; випадкових ефектів ВР=0,91, 95% ДІ, від 0,71 до 1,17).

Є доказивідсутності клінічно значущої різниці між венлафаксину і ТЦА щодо зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K=6, N=744; SMD = –0,12, 95% ДІ, –0,27 до 0,02).

---

[134] Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19в.

Вплив медичного закладу на ефективність лікування

Для оцінки ефективності венлафаксину у стаціонарних хворих були доступні дані для порівняння його з іміпрамін, флуоксетином та міртазапіном.

Стаціонарні пацієнти:

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між венлафаксином та іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії у стаціонарних пацієнтів до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K=3, N=383; випадкових ефектів SMD=–0,04; 95% ДІ від –0,46 до 0,38).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії (K=3, N=392; випадкових ефектів ВР=1,04, 95% ДІ від 0,71 до 1,53) або збільшення ймовірності досягнення ремісії (K=2, N=225; випадкових ефектів ВР=0,85, 95% ДІ від 0,45 до 1,62).

Прте, порівняно з СІЗЗС венлафаксин є більш ефективним у стаціонарних хворих: Існує низка доказів клінічно значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з СІЗЗС щодо:

• зменшення симптомів депресії у стаціонарних пацієнтів до кінця лікування за шкалами HRSD або MADRS (K=1, N=67; SMD = –0,58, 95% ДІ від –1,07 до –0,09)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії у стаціонарних пацієнтів за шкалою HRSD (K=1, N=68; ВР=0,60, 95% ДІ від 0,39 до 0,92).

Амбулаторні пацієнти:

Були доступні дані досліджень венлафаксину у амбулаторних пацієнтів, щоб зробити порівняння з іміпраміном, кломіпраміном, флуоксетином і пароксетином.

Існує низка доказів щодо наявності клінічно значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії у амбулаторних пацієнтів за шкалою HRSD (K=11, N=2023; ВР=0,83 , 95% ДІ від 0,74 до 0,93).

Існують докази статистично значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії у амбулаторних пацієнтів до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS, але величина цієї різниці навряд чи клінічно важлива (K=9; N=1804; SMD= –0,17, 95% ДІ від –0,26 до –0,08).

Результати були аналогічними щодо монотерапії ТЦА. Проте, при порівнянні венлафаксину з СІЗЗС є свідчення відсутності клінічно значущої різниці між венлафаксином і СІЗЗС щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії у амбулаторних пацієнтів (K=12, N=2199; ВР=0,95, 95% ДІ, від 0,89 до 1,02).

У амбулаторних пацієнтів є докази статистично значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з СІЗЗС щодо наступних результатів, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії до кінця лікування (K=9, N=1775; ВР=0,85, 95% ДІ від 0,75 до 0,96)

• зменшення симптомів депресії у амбулаторних пацієнтів до кінця лікування (K=7, N=1572; SMD = –0,15, 95% ДІ від –0,25 до –0,05).

Первинна медична допомога:

Дані були доступні для порівняння венлафаксину з іміпраміном, пароксетином і флуоксетином в закладах первинної медичної допомоги.

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо зменщення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD або MADRS (K=3, N=824; SMD = –0,07, 95% ДІ, від –0,21 до 0,06).

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між венлафаксином і СІЗЗС щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії (K=3, N=995, ВР=0,98, 95% ДІ від 0,88 до 1,11).

Вплив дози на ефективність лікування

Венлафаксин у дозі 75 мг:

Дані були доступні для порівняння венлафаксину в дозі 75 мг з флуоксетином і пароксетином.

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між венлафаксином (75 мг) і СІЗЗС щодо збільшення ймовірності досягнення пацієнтами 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS (K=4, N=882; випадкових ефектів ВР=0,87, 95% ДІ від 0,6 до 1,26).

Є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між венлафаксином (75 мг) і СІЗЗС щодо:

• підвищення ймовірності досягнення ремісії у пацієнтів за шкалою HRSD або MADRS (K=4, N=882, ВР=0,98, 95% ДІ від 0,88 до 1,09)

• зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD в кінці лікування (K=3, N=792; SMD = –0,08, 95% ДІ від –0,21 до 0,06).

Низькі дози венлафаксину (у середньому ≤150 мг):

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між венлафаксином (≤50 мг) і іншими антидепресантми щодо підвищення ймовірності досягнення пацієнтами 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS (K=12 N=2418; Випадкові ефекти ВР=0,86, 95% ДІ від 0,72 до 1,02).

Існує свідчень того, що не існує клінічно значущі відмінності між венлафаксин (≤150 мг) і інших антидепресантів щодо підвищення ймовірності досягнення ремісії (K=9, N=2125; ВР=0,98, 95% ДІ від 0,9 до 1,06).

Є докази статистично значущої різниці на користь венлафаксину (≤150 мг) у порівнянні з іншими антидепресантами щодо зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS в кінці лікування, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=11, N=2256; SMD= –0,11, 95% ДІ від –0,19 до –0,03).

Результати були аналогічними в суб-аналізі антидепресантів за класами.

Високі дози венлафаксину (у середньому ≥ 150 мг):

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між венлафаксином (≥ 150 мг) і іншими антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення пацієнтами 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD або MADRS (K=6, N=822; випадкових ефектів ВР=1; 95% ДІ від 0,78 до 1,28). Існують докази того, що не існує клінічно значущої різниці між венлафаксином (≥ 150 мг) і іншими антидепресантами щодо:

• зменшення симптомів депресії (K=6, N=807; випадкових ефектів SMD=0,03, 95% ДІ від –0,18 до 0,23)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії (K=6, N=706; Випадкові ефекти ВР= 0,94, 95% ДІ від 0,79 до 1,12).

Результати були аналогічними в суб-аналізі антидепресантів за класами.

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо:

• зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини (K=23, N=4196; ВР=0,98, 95% ДІ від 0,88 до 1,08)

• зменшення ймовірності повідомлення пацієнтами про побічні ефекти (K=21, N=3757; ВР=1,01, 95% ДІ від 0,97 до 1,05).

Існують докази наявності клінічно значущої різниці на користь інших антидепресантів порівняно з венлафаксином щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти (K=27, N=5063; ВР=1,21, 95% ДІ, від 1,04 до 1,41).

У суб-аналізі за класами антидепресантів результати були однакові для венлафаксину в порівнянні з СІЗЗС, за винятком флуоксетину:

Є докази того, що існує статистично значуща різниця на користь флуоксетину порвняно з венлафаксином щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення (K=10, N=1871; ВР=1,06, 95% ДІ, від 1 до 1,11).

Прийнятність і переносимість лікування залежно від медичного закладу

Стаціонарні хворі:

Для оцінки ефективності венлафаксину у стаціонарних хворих були доступні дані щодо його порівняння з іміпраміном, флуоксетином та міртазапіном. В мета-аналізі оцінки переносимості венлафаксину проти всіх антидепресантів у стаціонарних пацієнтів неоднорідність була проблемою. Це було тому, що в порівняльному дослідженні венлафаксину з міртазапіном менше учасників, які приймали міртазапін достроково припинили лікування, порівняно з тими, хто приймав венлафаксин, в той час цього не було в інших дослідженнях. Проте, були розглянуті результаи порівняння тільки з ТЦА і SSRI:

Існують докази клінічно значущої різниці на користь венлафаксину порівняно з ТЦА і СІЗЗС щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування стаціонарними пацієнтами (K=2, N=235, ВР=0,61, 95% ДІ від 0,41 до 0,92).

Амбулаторні пацієнти:

Є докази того, що немає клінічно важливої різниці між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо:

• зменшення ймовірності дострокового припинення лікування амбулаторними пацієнтами з будь-якої причини (K=11, N=2021; ВР=0,95, 95% ДІ від 0,82 до 1,1)

• пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=10, N=1736; ВР=1,03, 95% ДІ від 0,98 до 1,09).

При порівнянні з СІЗЗС:

Є докази наявності клінічно значущої різниці на користь СІЗЗС у порівнянні з венлафаксином щодо зниження ймовірності того, що амбулаторні пацієнти достроково припинять лікування через побічні ефекти (K=11, N=2085; ВР=1,48, 95% ДІ від 1,16 до 1,90).

Первинна медична допомога:

Є докази відсутності клінічно важливої різниці між венлафаксином і іншими антидепресантами щодо:

• зниження ймовірності дострокового припинення лікування пацієнтами з будь-якої причини (K=4, N=1148; ВР=0,94, 95% ДІ від 0,77 до 1,15)

• зменшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=3, N=787, ВР=1,08, 95% ДІ, 0,9995 до 1,16).

Прийнятність і переносимість лікування за дозами

Венлафаксин у дозі 75 мг:

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між венлафаксином (75 мг) і СІЗЗС щодо:

• зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування (K=3, N=768, ВР=0,93, 95% ДІ від 0,75 до 1,16)

• зменшення ймовірності того, що пацієнти достроково припинять лікування через побічні ефекти (K=3, N=768; випадкові ефекти ВР=1,07, 95% ДІ від 0,68 до 1,7)

• зменшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=3, N=521, ВР=1,12, 95% ДІ 0,996 до 1,25).

Низькі дози венлафаксину (≤150 мг):

Є докази клінічно важливої різниці між низькими дозами венлафаксину та інших антидепресантів щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування (K=12, N=2471; ВР=1,04, 95% ДІ від 0,91 до 1,19).

Існують докази статистично значущої різниці на користь інших антидепресантів порівняно з низькими дозами венлафаксину щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти, але величина цієї різниці навряд чи буде мати клінічне значення (K=12, N=2224; ВР=1,06, 95% ДІ 1,001 до 1,12).

Існує низка доказів наявності клінічно значущої різниці на користь інших антидепресантів порівняно з венлафаксином (<= 150 мг) щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти (K=12, N=2471; ВР=1,25; 95% ДІ від 1,002 до 1,55).

У суб-аналізі за класами антидепресантів результати були аналогічними за винятком того, що:

Існують переконливі докази клінічно значущої різниця на користь флуоксетину порівняно з низькими дозами венлафаксину щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти (K=5, N=1190; ВР=1,61, 95% ДІ від 1,15 до 2,24).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між низькими дозами венлафаксину і ТЦА щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти.

Високі дози венлафаксину (≥ 150 мг):

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між високими дозами венлафаксину й іншими антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування (K=6, N=822; випадкових ефектів ВР=1; 95% ДІ від 0,7 до 1,41) або зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти (K=7, N=873; випадкові ефекти ВР=1,48, 95% ДІ від 0,71 до 3,05).

Є докази того, що не існує клінічно значуща різниця між високими дозами венлафаксину й інших антидепресантів щодо зниження ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=6, N=674, ВР=0,95, 95% ДІ від 0,85 до 1,05).

Клінічне резюме

Ніякої клінічно значущої різниці між венлафаксином (у будь-якій дозі) та іншими антидепресантами щодо ефективності результату. Також це було характерно для більшості результатів прийнятності і переносимості. Проте, є докази того, що пацієнти, які приймали венлафаксин, більш ймовірно достроково припинять лікування через побічні ефекти, особливо при низьких дозах (<150 мг) венлафаксину у порівнянні з флуоксетином.

Результати були аналогічними в суб-аналізі за закладами, крім пацієнтів стаціонару, з тих, які приймали венлафаксин з менш імовірністю дострокового припинення лікування в порівнянні з ТЦА і СІЗЗС. Крім того, в одному невеликому дослідженні стаціонарних пацієнтів виявили, що венлафаксин показав кращу ефективність у порівнянні з СІЗЗС. В амбулаторних пацієнтів були деякі докази вищої ефективності в порівнянні з іншими антидепресантами, але тільки стосовно відповіді.**

10.9 ЗВІРОБІЙ

Наступні розділи зі звіробою, відзначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови, не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

10.9.1 Вступ

Звіробій, екстракт рослини *Hypericum perforatum*, застосовується впродовж століть у лікувальних цілях, в тому числі при лікуванні депресії. У Великобританії він не ліцензований як ліки, але його можна купити в продовольчих магазинах, у травників, в аптеках громади без рецепта. Існує препарат різних фірм. Звіробій має ліцензію в Німеччині для лікування депресії.

Звіробій, як відомо, містить щонайменше десять компонентів або груп компонентів, які можуть сприяти його фармакологічним ефектам (Linde і Mulrow, 2004), але його точний механізм дії невідомий. Вони включають нафтодиантрони, флавоноїди, ксантони і біфлавоніди (Wagner & Bladt, 1994). Як і всі трав'яні засоби, кількість і пропорції кожного компонента коливається між партіями (Wang *et al.*, 2004). Більшість комерційних продуктів стандартизовані щодо вмісту гіперицину, але не відомо, чи це єдиний активний компонент. Окремі торгові назви або партії тієї ж марки можуть не бути терапевтично еквівалентними. Повідомлялося про багато клінічно значущих взаємодій з лікарськими засобами (Committee on Safety of Medicines, 2000). Звіробій також може викликати світлочутливість.

10.9.2 Розглянуті дослідження[135, 136]

В пошуках електронних баз даних було знайдено сорок досліджень, з яких ГРН включила 19 і 21 виключила.

Десять досліджень були доступні щодо порівняння з плацебо (Davidson02, Hansgen1996, Kalb2001, Laakmann98, Lecrubier02, Philipp99, Schrader98, Shelton2001, Volz2000, Witte1995), чотири дослідження щодо порівняння з ТЦА (Bergmann93, Philipp99, Wheatley97, Woelk2000), одне щодо порівнянні з пов'язаними з ТЦА антидепресантами (Harrer94) і шість досліджень щодо порівняння з СІЗЗС (Behnke2002, Brenner00, Davidson02, Harrer99, Schrader00, VanGurp02) [137] Дані з 1520 учасників були отримані з досліджень, які порівнюють звіробій з плацебо, а дані з 1629 учасників були отримані з порівняння з антидепресантами.

---

[135]Деталі пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідження з оцінками методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[136] Ідентифікатори у назві стосуються. досліджень, включених в попередню настанову. Література для цих дослідженьє в Додатку 18.

[137]Davidson02 і Philipp99 – це випробування 3 груп.

Всі включені дослідження були опубліковані в період з 1993 по 2002 рр. і були тривалістю від 4 до 12 тижнів (в середньому=6,47 тижня). У 16 дослідженнях учасниками були амбулаторними пацієнтами, а в трьох інших було не ясно, звідки учасники були отримані, або вони були із змішаних джерел. В одному дослідженні (Harrer99), всі учасники були у віці 60 років і старше. Всі учасники були з помірною або важкою депресією.

Було дуже важко оцінити точний вміст препарату звіробою, який застосовувався у включених дослідженнях, тому жодне з досліджень не було виключене з причини неадекватної дози. Включені дослідження описують наступний спектр препаратів:

- 2 X 150 мг (300 мг) від 0.450 до 0,495 мг гіперицину на таблетку
- 900 мг LI 160
- 4 X 200 мг (800 мг) LoHyp-57: співвідношення екстркту засобу 5-7:1
- 3 X 300 мг (900 мг) WS5572: співвідношення екстркту засобу 2.5-5:1, 5% гіперфорину
- 3 X 300 мг (900 мг) WS5573: 0.5% гіперфорину
- 3 X 300 мг (900 мг) WS5570: 0,12 до 0,28% гіперфорину
- 3 X 350 мг (1050 мг) STEI 300: 0,2 до 0.3% гіперицину, 2 до 3% гіперфорину
- 2 X 200 мг (500 мг) ZE117: 0,5 мг гіперицину
- 3 to 6 X 300 мг (900 мг до 1800 мг) при 0.3% гіперицину
- 3 X 300 мг (900 мг) LI 160 = 720 до 960 мкг гіперицину

- 2 X 250 мг (500 мг) ZE117: 0.2% гіперицину
- 900 мг до 1500 мг LI 160: стандартизовано до 0,12 до 0,28% гіперицину
- 4 X 125 мг (500 мг) нейропланту
- 200-240 мг психотоніну форте
- 3 X 30 крапель психотоніну (500 мг)
- 3 X 30 крапель гіперфорату: 0,6 мг гіперицину.

Крім того, шість досліджень з малих доз стандартних антидепресантів були також включені.

10.9.3 Заяви про клінічні докази зі звіробою в порівнянні з плацебо[138]

Вплив лікування на ефективність результатів

Існує низка доказів щодо клінічно важливої різниці на користь звіробою в порівнянні з плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD відносно:

• набору даних в цілому (K=6[139], N=995, ВР=0,79, 95% ДІ від 0,71 до 0,88)

• помірної депресії (K=1, N=162, ВР=0,64, 95% ДІ від 0,51 до 0,79)

• тяжкої депресії (K=5[140], N=898, ВР=0,81, 95% ДІ від 0,72 до 0,9).

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між звіробоєм і плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=3, N=804; випадкових ефектів ВР=0,80, 95% ДІ від 0,53 до 1,22).

Є докази статистично значущої різниці на користь звіробою в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD, але величина цієї різниці навряд чи має клінічне значення щодо:

• набір даних в цілому (K=6[141], N=1031; SMD= –0,35, 95% ДІ від –0,47 до –0,22)

• важкої депресії (K=5[142], N=891; SMD= –0,34, 95% ДІ –0,47 до –0,2).

Проте, при помірній депресії є деякі докази клінічно важливої різниці на користь звіробою в порівнянні з плацебо щодо зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=2, N=299; випадкових ефектів SMD = –0,71, 95% ДІ від –1,28 до –0,13).

---

[138] Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19c.

[139]Три дослідження (Davidson02, Hangsen1996, Schrader98) були видалені з мета-аналізу через неоднорідність даних.

[140] Два дослідження (Davidson02, Hangsen1996) були видалені з мета-аналізу через неоднорідність даних.

[141]Три дослідження (Davidson02, Hangsen1996, Schrader98) були видалені з мета-аналізу через неоднорідність даних.

[142]Там же.

Прийнятність і переносимість лікування

Є докази відсутності клінічно значущої різниці між звіробоєм і плацебо щодо зменшення ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування з будь-якої причини (K=8, N=1472; ВР=0,96, 95% ДІ від 0,74 до 1,25).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між звіробоєм і плацебо щодо зменшення ймовірності дострокового припнення пацієнтами лікування рано через побічні ефекти (K=5, N=1127; ВР=0,88, 95 % ДІ, від 0,32 до 2,41).

Є докази того, що не існує клінічно значущих відмінностей між звіробоєм і плацебо щодо зменшення ймовірностітого, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=7, N=1106; ВР=0,89, 95% ДІ від 0,72 до 1,1).

10.9.4 Заяви про клінічні докази зі звіробою порівняно з антидепресантами[143]

Вплив лікування на ефективність результатів

Існують докази відсутності клінічно важливої різниці між звіробоєм і антидепресантами щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=10, N=1612; Випадкові ефекти ВР=1,03, 95% ДІ від 0,87 до 1,22)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=1, N=224, ВР=1,01, 95% ДІ від 0,87 до 1,17)

• зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K=9; N=1168; SMD= –0,02, 95% ДІ –0,13 до 0,1).

Суб-аналіз за ступенем тяжкості не виявив різниці у цих результатах, за винятком відповідей у пцієнтів з помірною депресією:

При помірній депресії є деякі докази клінічно важливої різниці на користь звіробою порівняно з антидепресантами щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=3, N=481; ВР=0,77, 95% ДІ від 0,62 до 0,95).

Суб-аналіз за класами і дозами антидепресантів (терапевтична проти низьких доз) виявив аналогічні результати.

Суб-аналіз за тяжкістю і дозами антидепресанту також виявив аналогічні результати, крім відповідей при важкій депресії:

При важкій депресії є деякі докази клінічно важливої різниці на користь низьких доз антидепресантів порівняно зі звіробоєм щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії за шкалою HRSD (K=4, N=521; ВР=1,2, 95% ДІ, від 1 до 1,44).

---

[143] Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19в.

Прийнятність і переносимість лікування

Що стосується зниження ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування з будь-якої причини, немає достатніх доказів, щоб визначити різницю між звіробоєм і будь-яким антидепресантом або низькими дозами антидепресантів. Проте, є деякі докази клінічно важливої різниці на користь звіробою порівняно з антидепресантами в терапевтичних дозах (K=5, N=1011; ВР=0,69, 95% ДІ від 0,47 до 1).

Є сильні докази клінічно важливої різниці на користь звіробою порівняно з антидепресантами щодо:

• зменшення ймовірності дострокового припинення пацієнтами лікування через побічні ефекти (K=10, N=1629; ВР=0,39, 95% ДІ від 0,26 до 0,6)

• зменшення ймовірності того, що пацієнти повідомлять про побічні ефекти (K=8, N=1358; ВР=0,65, 95% ДІ від 0,57 до 0,75).

10.9.5 Клінічне резюме

Звіробій є більш ефективним, ніж плацебо у досягненні відповіді при помірній і важкій депресії і зниженні симптомів депресії при помірній депресії.

Не виявилося ніякої різниці між звіробоєм і іншими антидепресантами, крім при помірній депресії, при якій звіробій кращий у досягненні відповіді, і при важкій депресії, де він менш ефективний, ніж низькі дози антидепресантів в досягненні відповіді.

Проте, звіробій виявляється таким же прийнятним, як і плацебо і більш прийнятним, ніж антидепресанти, особливо ТЦА, з меншою кількістю людей, які достроково припиняють лікування через побічні ефекти і повідомлення про побічні ефекти.

10.9.6 Рекомендації

10.9.6.1 Хоча є докази того, що звіробій може бути корисним при легкій або помірній депресії, практикуючі лікарі повинні:

• не призначати або радити його застосовувати людям з депресією через невпевненість у відповідних дозах, збереження ефекту, зміни в характері препарату і потенційно серйозних взаємодій з іншими препаратами (у тому числі оральними контрацептивами, антикоагулянтами і протисудомними препаратами)

• інформувати людей з депресією про різні дії наявних препаратів і потенційно серйозні взаємодії звіробою з іншими препаратами[144].

---

[144] докази цієї рекомендації не були оновлені з часу попереднього керівництва. Будь формулювання були внесені зміни для уточнення тільки.

10.10 ЕКОНОМІЧНІ ДОКАЗИ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

10.10.1 Систематичний огляд літератури та економічні міркування

Для оновлення цієї настанови проведено систематичний пошук в економічній літературі і виявлено дев'ять досліджень. Також були включені дві неопубліковані роботи, представлені фармацевтичними компаніями. Фармакологічні компанії з виробництва лікарських засобів, які розглядаються для цієї настанови, були визначені і були наведені контакти з ними з метою отримання неопублікованих досліджень або які невдовзі повинні бути опубліковані, щоб забезпечити включення наявних сучасних доказів в базу даних настанови.

10.10.2 Есциталопрам і дулоксетин

П'ять досліджень, які фінансуються промисловістю, оцінювали економічну ефективність есциталопраму та дулоксетину в порівнянні з різними антидепресантами у Великобританії, були включені в систематичний огляд економічної літератури (Benedicte et al, 2010; Fernandez et al, 2005; Wade et al, 2005a; Wade et al, 2005b; Wade et al, 2008).

Wade і його колеги (2005a) досліджували економічну ефективність есциталопраму в дозі 20 мг на добу в порівнянні з циталопрамом в дозі 40 мг на добу у пацієнтів з важкою формою депресії (MADRS => 30) в первинної та вторинній медичній допомозі в Великобританії. Цей аналіз економічної ефективності є адаптацією моделей, описаних в інших дослідженнях, таких як Borghi and Guest (2000). Було розроблене дерево рішень з 6-місячним часовим горизонтом. Воно включало дані ефективності, отримані з огляду досліджень і думок експертів. Дані показників відповідей та інших відповідних даних, таких як ремісії і дострокового припинення лікування були отримані з мета-аналізу пацієнтів на 8-му тижні, потім вони були екстрапольовані до 6 місяців. Витрати були розраховані з точки зору соціальних перспектив, а також з доповіді Державної служби охорони здоров'я в фунтах стерлінгів на 2003 р. Умовне використання ресурсів, безпосередньо пов'язаних з лікуванням, а також з побічними ефектами лікування і спробами самогубства, також були включені. Витрати, пов'язані з втратою продуктивності через невихід на роботу, були розраховані з використанням людських ресурсів, заснованих на середній заробітній платі на ринку в 2003 році. Оцінка витрат з більшості використовуваних ресурсів отримано з опублікованих національних досліджень. Основним критерієм оцінки було успішне одужання пацієнта, яке визначається тим, що пацієнт перебуває у стадії ремісії (MADRS <= 12 на 24 тижні), в той час як вторинним критерієм результату був успіх першої лінії (тобто ремісія без припинення медикаментозного лікування). Одновимірний аналіз чутливості та моделювання за методом Монте-Карло були проведені, щоб оцінити ефект невизначеності.

З точки зору NHS, очікувана загальна вартість на одного пацієнта склала £ 422 (£ 404 до £ 441) для есциталопраму та £ 454 (£ 436 до £ 471) для циталопраму. Есциталопрам також виявився кращим в плані ефективності результатів. Наприклад, загальний успіх був 53,7% (від 50,3 до 57,5%) у порівнянні з 48,7% (від 45,8 до 51,7%) для циталопраму. Було продемонстровано, щоб есциталопрам більш ефективний і дешевший, і тому есциталопрам переважає циталопрам.

Wade і його колеги (2005a) дійшли висновку, що есциталопрам є альтернативою циталопраму у лікуванні людей з важкою депресією у Великобританії, незважаючи на те, що вартість есциталопраму вища, ніж вартість інших препаратів-генериків. Економія витрат була з обох точок зору. Багатомірний аналіз чутливості продемонстрував, що есциталопрам домінував у всій серії випробувань ймовірності більш ніж в 99% моделювань. Це дослідження вважається дослідженням хорошої якості, проте, депресія є хронічною хворобою і 6-місячний часовий горизонт може бути занадто коротким, щоб охопити всі витрати і користь. Є багато часто використовуваних препаратів для лікування депресії та інших компараторів з інших класів ліків, які можуть бути належними для аналізу, і їх включення може бути більш інформативним.

Було розглянуте інше дослідження Wade і його колег (2005b), в якому розглядалася економічна ефективність трьох лікарських препаратів у лікуванні депресії в первинній медичній допомозі. Есциталопрам (від 10 до 20 мг на добу) порівнювався з венлафаксином-XR (75 до 150 мг на добу), потім з генеричним циталопрамом (від 20 до 40 мг на добу) впродовж 6-місяців з точки зору NHS і суспільства. Через відсутність відповідних досліджень були проведені два окремих аналізи. Wade і

його колеги адаптували для Великобританії (2005b) австрійську модель економічної ефективності (Hemels *et al,* 2004). Модель охоплює ремісію, невдачу лікування, направлення до закладу вторинної медичної допомоги, титрування доз і переведення на інші антидепресанти, якщо потрібно. Було розроблене дерево рішень. Клінічні докази отримано з мета-аналізу чотирьох досліджень (n=1472) і клінічних прямих клінічних випробувань. Прямі витрати на медичне обслуговування, включені в економічну оцінку, включали ліки, візити до лікаря загальної практики та до психіатра. Був проведенийц пошук в базі даних досліджень загальної практики (GPRD) щодо даних за типами лікування; також проводився пошук висновків експертів і питомі витрати були взяті з опублікованих даних про витрати у Великобританії. Витрати були за цінами 2003 року.

Коли есциталопрам порівнювали з циталопрамом, витрати NHS на успішне лікування одного пацієнта склали £ 732 (95% ДІ 665, 807) для есциталопраму і £933 (95% ДІ 850, 1023) для циталопраму. При порівнянні есциталопраму і венлафаксину, вартість успішно пролікованого пацієнта склала £ 546 (95% ДІ 481, 618) для есциталопраму і £ 607 (95% ДІ 542, 677) для циталопраму. ICER не розраховували, оскільки есциталопрам виявився завжди домінуючим через те, що циталопрам та венлафаксин були більш дорогими і менш ефективними.

Аналіз чутливості показав надійні дані щодо аналізу між есциталопрамом та циталопрамом. Проте, порівняння з венлафаксином було чутливим до змін таких параметрів як ремісія і рецидиви, використовувані в моделі.

Якість життя (ЯЖ) є важливим аспектом в спектрі депресії і наслідки втручання на якість життя, можливо, були інформативними. Аналіз непрямих порівнянь можна булоб провести, якщо б були опубліковані прямі клінічні випробування. Проте, автори стверджують, що непряме порівняння не змінило б висновки аналізу.

Fernandez і його колеги (2005) з метою оцінки економічної ефективності есциталопраму (від 10 до 20 мг на добу) в порівнянні з венлафаксином-XR (від 75 до 150 мг на добу) у пацієнтів первинної медичної допомоги ї з депресією у Великобританії. Дані ефективності були отримані з подвійного сліпого, мультинаціонального[145] РКВ з 8-тижневим спостереженням (n=293). Було проведено проспективний розрахунок витрат на тій же групі пацієнтів. Перспективи для NHS і суспільства були враховані. Прямі витрати в середньому на пацієнта були на 40% вище для венлафаксину-XR, ніж для есциталопраму. Аналіз даних про ефективність засновувався тільки на пацієнтах, які завершили лікування. Основним результатом була якість життя, вимірювана за шкалою якості життя при депресії (QLDS). Середні бали QLDS знизилися в обох групах: від 18,6 до 12,4 у пацієнтів, які отримували есциталопрам ($p < 0,01$) і від 18,8 до 12,1 у пацієнтів на венлафаксині ($p < 0,01$). Ніякої статистично значущої різниці в обох групах не спостерігалося. CEACs не будували, оскільки не було суттєвої різниці в ефективності. Результати показали, що есциталопрам був дешевшим, але настільки ж ефективним, як і венлафаксин-XR. Автори дійшли висновку, що есциталопрам такий же ефективний, що і венлафаксин-XR у лікуванні депресії і може асоціюватися з меншими витратами. Обмежена деталі щодо ефективності дослідження ускладнюють оцінку якості дослідження. 8-тижневе спостереження є досить коротким для досліджень депресії і, як наслідок, довготривалі витрати і користь, можливо, не були враховані. Fernandez і його колеги (2005) визнали, що необхідні більші вибірки, щоб збільшити силу проведених випробувань і виявити різницю у витратах між есциталопрамом і венлафаксином-XR.

---

[145]Данія, Фінляндії, Франція, Німеччина, Іспанія і Великобританія.

[146]Це дослідження була неопублікованим при розробці цієї оновленої настанови.

Також було розглянуто дослідженні Benedicte і його колег (2010)[146]. В ньому описана економічна оцінка дулоксетину в порівнянні з СІЗЗС, венлафаксином-XR і міртазапіном в закладах первинної і вторинної медичної допомоги Шотландії.

Було проведено два аналізи, в першому порівнювали дулоксетин з СІЗЗС, венлафаксином та міртазапіном у пацієнтів з помірною та важкою депресією (HAMD-17 => 19) в закладах первинної медичної допомоги. Другий аналіз проводився у закладах вторинної медичної допомоги і порівнював дулоксетин з венлафаксином та міртазапіном у пацієнтів з важкою депресією

(HAMD-17 => 25). Дані ефективності, дози препарату і використання ресурсів відрізнялися в обох. Параметри клінічної ефективності були з опублікованих і неопублікованих даних РКВ, даних інших клінічних досліджень та інтерв'ю експертів. Оцінки використання ресурсів були отримані від Ради психіатрів Шотландії, літератури та лікарів загальної практики Великобританії. Прямі витрати складалися вся з усіх амбулаторних і стаціонарних візитів і витрат на ліки. Головним результатом моделі були РЖСЯ.

У закладах первинної медичної допомоги при порівнянні з СІЗЗС і міртазапіном дулоксетин приносив додаткову користь при більших витратах, що призводило до ICERs в £ 6300/QALY і £ 2400/на отриманий QALY. Він домінував у порівнянні з венлафаксином в цих закладах. Дулоксетин також переважав у порівнянні з венлафаксином і міртазапіном у закладах вторинної медичної допомоги. Результатів ефективності витрат в установах первинної медичної допомоги були чутливі до змін показників ефективності (тобто, рецидивів на дулоксетині, ремісії і відповіді). Сценарій медичної допомоги на вторинному рівні був менш чутливим до змін. Обмеженням досліджень вважається те, що дані ефективності для СІЗЗС були взяті з інших випробувань дулоксетину і міртазапіну з одного старого мета-аналізу обмеженої якості. Автори визнали ризик відхилень у даних з проблеми порівнянності популяцій випробувань. Дані використання ресурсів були зібрані у невеликої групи лікарів, що не вважається хорошим джерелом таких доказів.

Wade і його колеги (2008) оцінювали економічну ефективність есциталопраму та дулоксетину при лікуванні пацієнтів з депресією в амбулаторних умовах. Цей аналіз проводився разом з подвійним сліпим рандомізованим випробуванням тривалістю 24 тижні. Первинною кінцевою точкою ефективності був аналіз балів за шкалою Sheehan Disability Scale (SDS). Оцінка використання ресурсів за цей час була отримана з анкети економічної оцінки в охороні здоров'я паралельно з випробуванням. Перспективи з точки зору суспільства були враховані і результати були опубліковані в фунтах стерлінгів Великобританії на 2006 рік.

Результати показали, що есциталопрам в період після дослідження асоціювався з суттєвою економією витрат порівняно з дулоксетином (£ 1127 фунтів проти £ 2,001 всього/витрати на пацієнта відповідно). Есциталопрам також призвів до значного зменшення тривалості відпусток за хворобою в порівнянні з дулоксетином (31 проти 62 днів). Есциталопрам домінував над дулоксетином в первинному аналізі (тобто при оцінці за шкалою SDS). Непрямі витрати через відпустки за хворобою складають дві третини від загальних витрат. Дане дослідження було проведено в декількох країнах і у Великобританії, що обмежує узагальненя результатів для Великобританії. Через відмінності у системах охорони здоров'я, були відмінності і у використанні ресурсів охорони здоров'я і витрат на відпустки через хворобу. Короткий термін дослідження не може охопити всі витрати і користь препаратів для лікування депресії.

10.10.3 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти та лофепрамін

Одне дослідження, яке оцінювало економічну ефективність СІЗЗС, ТЦА і лофепраміну (новіший ТЦА, який є безпечнішим при передозуванні) в лікуванні депресії у дорослих пацієнтів у Великобританії було включене в систематичний огляд економічної літератури (Kendrick *et al,* 2006b). Дослідження проводилося разом з проспективним рандомізованим відкритим клінічним випробуванням у первинній ланці охорони здоров'я. Це випробування представляло дані ефективності і витрат. Витрати оцінювали проспективно на тих же вибірках (n = 327) пацієнтів. Тривалість спостереження склала 12 місяців.

Основним клінічним показником була кількість тижнів без депресії (HADS-D <8). Ніякої статистично значущої різниці між групами не спостерігалося. Також не було статистично значущої різниці у витратах. Економічна ефективність і CEACs були розраховані для ілюстрації невизначеності оцінки. Економічна ефективність з кожного порівняння включала точки в усіх чотирьох секторах , що відображає статистично незначущу різницю в результатах і витратах. CEACs показують, що для значень, розміщених на додаткових QALY більше 5000 фунтів стерлінгів, СІЗЗС, ймовірно, будуть найбільш економічно ефективними, хоча ймовірність цього не піднімалася вище точки 0,6. Цей аналіз був заснований на добре описаному випробуванні і

відображав звичайну практику. Він також отриманий з популяції декількох центрів по всій Великобританії, що представляла широкі верстви населення Великобританії. Обмеженням дослідження є недостатня кількість учасників, що знижує силу дослідження для виявлення відмінностей у ефективності і витратах. Кількість пацієнтів, які вийшли з-під спостереження, наближається до 50% впродовж 12 місяців, що додатково обмежує силу дослідження.

10.10.4 Міртазапін і венлафаксин

Два британських дослідження, які фінансувала промисловість, порівнювали міртазапін з більш ранніми препаратами, такими як ТЦА і СІЗЗС (Borghi & Guest, 2000; Romeo *et al.*, 2004).

Borghi і Guest (2000) мали на меті визначити ефективність витрат на міртазапін у порівнянні з амітриптиліном і флуоксетином в лікуванні помірної та важкої депресії у Великобританії, а також витрат, пов'язаних з припиненням антидепресантів. Дані ефективності були отримані з огляду літератури, а також від лікарів загальної практики та лікарів-психіатрів. Прямі витрати включають витрати на госпіталізацію, відвідування лікарів і психіатрів, антидепресанти і супутні ліки, медсестер психіатричних відділень і денних стаціонарів. Дослідження враховували точки зору охорони здоров'я. Оцінка обсягів та витрат засновувалася на фактичних даних, десяти лікарів і трьох лікарів-психіатрів та літератури. Роки оцінки вартості були 1997/1998. Виміром користі була кількість успішно вилікуваних пацієнтів, що визначається за балами за шкалою HAMD-17 (7 або менше). Спостерігалося, що міртазапін дешевше і ефективніше, ніж амітриптилін і, отже, домінує над амітриптиліном. Шестимісячне лікування міртазапіном у порівнянні з флуоксетином збільшило кількість успішно пролікованих пацієнтів на 22% в чистих додаткових витратах для NHS в розмірі £ 27 на пацієнта. Ефективність витрат на міртазапін порівняно з амітриптиліном була чутливою до вартості лікування побічних ефектів. Ефективність витрат на міртазапін порівняно з флуоксетином була чутливою до вартості лікування пацієнтів, які припинили лікування антидепресантами, кількості консультацій лікарів загальної практики і відсотку пацієнтів, які завершили 6 тижневе лікування міртазапіном і досягли 50% зниження балів за шкалою HAMD-17. Суттєвим обмеженням даного дослідження було те, що дані 6-тижневого дослідження порівняння міртазапіну з флуоксетином були екстрапольовані на 6 місяців, використовуючи припущення, отримані з опублікованої літератури через відсутність даних порівняння на момент дослідження. Автори рекомендують оновлення моделі, коли будуть наявні дані довготривалих досліджень. Іншим обмеженням було те, що дані використання ресурсів були отримані з інтерв'ю з групою експертів, що не вважається ідеальним.

Romeo і колеги (2004) порівнювали ефективність витрат на міртазапін від 30 до 45 мг / добу з пароксетином від 20 до 30 мг / добу у пацієнтів з депресією в закладах первинної медичної допомоги. Дані моделі були отримані з РКВ. Дані ефективності та вартості, які були розраховані проспективно, були отримані з підгрупи пацієнтів, які брали участь в дослідженні (тільки ті, хто завершив лікування). Дослідження було проведено в загальній практиці Шотландії з 24-тижневим спостереженням.

Витрати розраховані з урахуванням соціальних і NHS перспектив. Результати ефективності представлені у вигляді кількості респондентів HAMD (тобто, пацієнтів з 50% зниженням балів за шкалою HAMD-17) і зміни балів за шкалою QLDS (від початкового рівня) на 24-му тижні кінцевої точки для виявлення змін у якості життя. Обидва антидепресанти були ефективні протягом 24 тижнів лікування депресії у пацієнтів первинної медичної допомоги. У порівнянні з пароксетином міртазапін асоціювався з більшим поліпшенням якості життя. Головним показником ефективності витрат були додаткові витрати на респондента. Не було ніякої суттєвої різниці у витратах і ефекті на первинні виміри результату, тому вони не були об'єднані в формі з ICER. Крім того, не було ніяких істотних відмінностей у користі між двома групами, коли кількість респондентів HAMD розглядалася щодо результату. Проте, було показано, що поліпшення якості життя, значно вище з міртазапіном, ніж з пароксетином. Ці результати були стійкими при всіх сценаріях аналізу чутливості.

Аналіз чутливості показав, що якщо суспільство не готове платити за поліпшення депресивних синдромів, існує 80% ймовірності того, що міртазапін буде більш економічно ефективним, ніж пароксетин. Якщо готовність населення платити збільшити до 1000 фунтів, ця ймовірність

збільшиться до 89%. Romeo і колеги (2004) дійшли висновку, що в порівнянні з пароксетин, міртазапін може бути економічно ефективним вибором для лікування депресії в закладах первинної медичної допомоги. Проте, при розгляді питання про поліпшення якості життя після введення цих двох препаратів, можна зробити висновок, що міртазапін слід вважати препаратом вибору. Потенційними обмеженнями є те, що аналіз може бути предметом потенційних відхилень вибору. Використовувані групи складалися тільки з пацієнтів, які завершили лікування. Проте, було відзначено, що пацієнти, виключені з підгрупи, не відрізнялися від пацієнтів, включених щодо початкових характеристик. Ніяких додаткових статистичних аналізів щодо потенційних відхилень і факторів, які можуть впливати на результати, не проводилося.

Doyle і колеги (2001) описали мультинаціональну фармакоекономічну оцінку щодо порівняння економічної ефективності венлафаксину, СІЗЗС і ТЦА при гострій депресії. Було розроблене рішення щодо аналітичних моделей з 6-місячним горизонтом. Ця модель була адаптована до оцінок конкретної країни з аналізу клінічного управління, показників мета-аналізу і двох опублікованих мета-аналізів і оцінки витрат ресурсів на лікування місцевими економістами охорони здоров'я в кожній країні. Ефективністьі витрат визначали з використанням очікуваних показників щодо успішного результату і днів без симптомів депресії. Венлафаксин домінує над двома іншими варіантами, оскільки очікувані загальні витрати охорони здоров'я були найнижчими і він був більш ефективним з точки зору успіху і днів без симптомів. Ці висновки були вивчені щодо аналізу чутливості. Дане дослідження проводилося в декількох країнах і у Великобританії, що обмежує узагальненість результатів для Великобританії. Через відмінності у системах охорони здоров'я будуть відмінності і у моделях використання ресурсів охорони здоров'я і різниці у популяціях. Короткотривала модель не може охопити всі витрати і користь препаратів для лікування депресії.

10.10.5 Резюме економічних доказів в охороні здоров'я

Фармакоекономічні дані (більшість фінансується промисловістю), представлені вище, свідчать, що есциталопрам кращий щодо витрат і користі порівняно з деякими антидепресантами. Є також тенденція, яка відображає, що СІЗЗС може бути більш економічно ефективним, ніж ТЦА. (У попередній настанові є фармакоекономічні докази того, що СІЗЗС були більш економічно ефективними, ніж ТЦА для першої лінії лікування депресії).

У попередній настанові фармакоекономічні докази показали, що венлафаксин був більш економічно ефективними, ніж СІЗЗС; проте огляд клінічних доказів, проведений на той час підкреслив, що клінічні оцінки, використовувані в економічних дослідженнях порівнюваних препаратів несумісні з результатами огляду клінічних доказів NCCMH. Тому підхід альтернативної вартості був прийнятий і витрати на первинному рівні медичної допомоги на різні антидепресанти були розглянуті разом з клінічними доказами. Очевидно, що характер нинішніх фармакоекономічних даних частковий – жлдне з досліджень не порівнює всі відповідні антидепресанти в одній оцінці. Такі оцінки повинні інформувати рекомендації майбутньої настанови.

Оновлений мета-аналіз клінічних доказів у цій настанові вказує на аналогічні рівні ефективності розглянутих антидепресантів, тобто, вони не показують клінічно значущих переваг з точки зору ефективності. Оновлена настанова рекомендує призначати зазвичай СІЗЗС, оскільки вони такі ж ефективні, як і інші антидепресанти, краще переносяться і мають менше шансів відмови від них через побічні ефекти. Більшість СІЗЗС не підтримуються патентом і доступні в генеричній формі. Коли нові препарати не мають більшого ефекту, ніж старі препарати, то додана вартість, можливо, не варта (див. таблицю 83). Крім того, препарат, який краще переноситься, може також призвести до економії коштів через можливе зниження використання ресурсів охорони здоров'я на лікування побічних ефектів. Таким чином, при прийнятті рішення щодо застосування антидепресантів необхідно враховувати багато факторів, наприклад, анамнез, профілі побічних ефектів, вартість препарату і вибір пацієнта.

Висновки з економічних доказів в охороні здоров'я підкреслюють необхідність нового економічного моделювання для цієї настанови (див. розділ 10.12).

Таблиця 83: Вартість придбання лікарського засобу

Препарат	Одиниці середньої добової дози	Вартість одиниці (BNF 56, вересень 2008)	Вартість на тиждень
Escitalopram	10 мг	Cipralex® (Lundbeck, 2009) 10 mg (scored), 28-tab pack = £14.91	£3.73
Venlafaxine-XR	100 мг	Efexor® XL (Wyeth Pharmaceuticals, 2008) 75 mg 28-cap pack = £23.41 Non-proprietary 75 mg, 56-tab pack = £31.61*	£7.80 £5.26
Duloxetine	60 мг	Cymbalta® (Eli Lilly, 2009) 60 mg 28-cap pack = £27.72	£6.93
Agomelatine	Not available	Not available	–
Citalopram	20 мг	20 мг, 28-tab pack = £1.24	£0.31
Sertraline	50 мг	50 мг, net price 28-tab pack = £1.31	£0.33

*Based on the Electronic Drug Tariff as of 23 May 2009 (NHS, Business Services Authority, 2009).

Немає нових фармакоекономічних доказів щодо профілактики рецидиву, підтримуючої терапії або переведення на інший препарат і послідовності моделей, визначених в закладах Великобританії.

10.11 МЕРЕЖЕВИЙ МЕТА-АНАЛІЗ НОВИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Огляд Cipriani і колег (2009) був опублікований в кінці процесу розробки настанови і був розглянутий ГРН щодо методів і потенційного значення. Це був мережевий мета-аналіз, який розглядав докази РКВ з порівняння 12 антидепресантів, використовуючи як прямі, так і непрямі методи; це дає вірний спосіб порівняння окремих препаратів з урахуванням результатів порівняння з іншими препаратами в "мережі", а також можливість порівняння препаратів у відсутності доказів прямих порівняльних РКВ. Автори показали, що сертралін, есциталопрам, міртазапін і венлафаксин добре зарекомендували себе в плані ефективності і переносимості в порівнянні з іншими антидепресантами (бупропіон, циталопрам, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамін, milnaciran, пароксетин і ребоксетин). Вони повідомили, що "міртазапін, есциталопрам, венлафаксин та сертралін суттєво ефективніші, ніж дулоксетин (співвідношення шансів [СШ] 1•39, 1•33, 1•30 і 1• 27 відповідно), флуоксетин ([СШ] 1•37, 1•32, 1•28 і 1•25 відповідно), флувоксамін ([СШ] 1•41, 1•35, 1•30 і 1•27, відповідно), пароксетин ([СШ] 1•35, 1•30, 1•27 і 1•22, відповідно) і ребоксетин ([СШ] 2•03, 1•95, 1•89 і 1•85 відповідно). Ребоксетін був значно менш ефективним, ніж всі інші досліджувані антидепресанти. Есциталопрам і сертралін показали кращий профіль прийнятності, що призвело до того, що достроково припинила лікування менша кількість пацієнтів в порівнянні з дулоксетином, флувоксаміном, пароксетином, ребоксетином, і венлафаксином. Cipriani і колеги (2009) дійшли висновку, що існує "клінічно важлива різниця між часто призначуваними антидепресантами щодо ефективності і прийнятності на користь есциталопраму та сертраліну. Сертралін може бути кращим вибором на початку лікування помірної та важкої депресії у дорослих, оскільки він має найкращий баланс між користю і доступністю і вартістю. Вони не розглядають інші потенційно важливі фактори, такі як докази про побічні ефекти, токсичність, симптоми відміни і соціальне функціонування (Cipriani *et al.*, 2009).

Аналіз засновувався на даних ефективності (показники відповідей) і відсіву, використовуючи дані 117 випробувань (близько 26.000 учасників). Є деякі методологічні аспекти дослідження, які важливо розглянути. По-перше, аналіз був обмежений лише показниками відповідей і цей результат може забезпечити менш консервативний вимір ефекту, ніж інші, широко

використовувані виміри (дані ремісії та безперервності). По-друге, не зрозуміло, до якої міри показники відсіву можуть вплинути на відносну ефективність, наприклад, з такими препаратами як ребоксетин і есциталопрам, оскільки метод аналізу може сприяти препаратам з меншою кількістю відсіву. По-третє, величина ефекту при переведенні повідомлених співвідношень шансів в дослідженні в абсолютний ризик невеликий. Довірчий інтервал охоплює набагато вищі показники. По-четверте, загальний відсів може бути не точним способом оцінки переносимості і зазвичай тільки половина учасників відсіюється через побічні ефекти. Це додає невизначеності в аналізі. По-п'яте, ця невизначеність окремо, величина ефекту переносимості при переведенні співвідношення шансів в абсолютний ризик мала. Наприклад, вона складає 2,7% для сертраліну в порівнянні з флуоксетином, припускаючи відсів 28% на флуоксетині з таблиці 38 у Cipriani і колег (2009) (індекс потенційної шкоди [NNH] 37). Довірчий інтервал знову ж таки охоплює вищі значення. Нарешті, аналіз Cipriani і колег (2009) показав, що сукупна ймовірність опинитися в числі чотирьох кращих методів лікування зменшується для тих препаратів у випробуваннях, які фінансувалися маркетинговою компанією, коли компаратори незначно підвищувалися у рейтингу. Цей ефект, ймовірно, невеликий, підкреслює складність виключення потенційних впливаючих факторів.

10.12 ЕКОНОМІЧНА МОДЕЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИТРАТ НА МЕДИКАМЕНТОЗНУ ТЕРАПІЮ ЛЮДЕЙ З ДЕПРЕСІЄЮ

10.12.1 Вступ

Як описано в розділі 10.10, систематичний пошук в економічній літературі визначив низку досліджень з медикаментозного лікування депресії у Великобританії. Дослідження були різної якості. Кількість антидепресантів, оцінюваних в цій літературі, була обмеженою і не включала цілу низку препаратів, доступних у Великобританії для лікування людей з депресією. Ці висновки підкреслили необхідність нового економічного моделювання для цієї настанови. Мета економічного моделювання полягає у вивченні відносної економічної ефективності антидепресантів у людей з депресією у клінічних умовах Великобританії в даний час з включенням результатів нещодавно опублікованого мережевого мета-аналізу (Cipriani *et al*., 2009), як описано в розділі 10.11.

10.12.2 Методи

Оцінювані втручання

Вибір втручань, оцінюваних в моделі, визначається антидепресантами, включеними в мережевий мета-аналіз Cipriani і колег (2009). Аналіз засновувався на 117 дослідженнях з 25928 учасниками випадковим чином розподілених на отримання 12 різних антидепресантів нового покоління. До них відносяться бупропіон, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, мілнаципран, міртазапін, пароксетин, ребоксетин, сертралін і венлафаксин. Для економічної моделі бупропіон і мілнаципран були виключені з аналізу, оскільки бупропіон в даний час не ліцензований для лікування депресії, мілнаципран в даний час не має ліцензії на лікування у Великобританії. Інші десять антидепресантів були оцінені в економічній моделі. Виключення інших категорій антидепресантів, таких як ТЦА і ІМАО з мережевого мета-аналізу, визнається потенційним обмеженням цього економічного аналізу.

Структура моделі

Прагматичне рішення аналітичної моделі було побудоване з використанням Microsoft Excel XP. Модель, побудована для економічного аналізу комбінованої терапії в порівнянні з антидепресантами в розділі 8.9 була адаптована для цього аналізу. У моделі антидепресантів пацієнти починали з певного антидепресанта і продовжували або припиняли лікування. Пацієнти, які продовжували початкове лікування антидепресантами відповідали або не відповідали на нього. Пацієнти, які відповіли на початкове лікування отримували 6-місячну підтримуючу терапію, а потім мали рецидивом, або вступили в стадію ремісії. Передбачалося, що люди, які припинили початкове лікування антидепресантами, отримували різного рівня допомогу з приводу депресії, у

тому числі ніякої допомоги. У деяких з цих людей спостерігалося клінічне поліпшення, а потім виникав рецидиву, або вони перебували в стадії ремісії. Часовий горизонт аналізу був 14 місяців, він складалося з 2-місячного лікування, відображаючи момент часу, коли вимірювалися клінічна ефективність і прийнятність в аналізі Cipriani і колег (2009), а також 12-місячного спостереження, для якого були доступні дані про рецидиви. Перехід на антидепресанти другої лінії не розглядався у тих пацієнтів, які припинили лікування антидепресантами першої лінії або які не відповіли на лікування. Були проведені два окремі аналізи гіпотетичної когорти з 100 пацієнтів з помірною або важкою депресією, кожен з них оцінював відносну ефективність витрат десяти оцінюваних антидепресантів. Схема економічної моделі представлена на рис. 9.

Витрати і результати, розглянуті в аналізі

Аналіз враховував перспективу NHS і PSS. Вимірами результату були QALY.

Дані ефективності і припинення лікування

Огляд методів використовуваних Cipriani і колегами (2009)

Розглядалися лише РКВ, в яких порівнювалася наступні 12 антидепресантів нового покоління: бупропіон, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, мілнаципран, міртазапін, пароксетин, ребоксетін, сертралін і венлафаксин в якості монотерапії в гострій фазі лікування дорослих з депресією. Невідкладне лікування визначалося як 8-тижневе лікування з аналізом ефективності (відповіді) і відсіву (дострокове припинення). Якщо 8-тижневі дані не були доступні, використовувалися дані в межах від 6 до 12 тижнів. Відповідь визначалася за кількістю пацієнтів, у яких зменшення балів не менше, ніж на 50% від початкових балів за шкалою HRSD або MADRS або чиї бали значно покращилися або дуже значно покращилися за CGI на 8 тижні. Припинення лікування визначалося як кількість пацієнтів, які достроково припинили лікування з будь-якої причини протягом перших 8 тижнів.

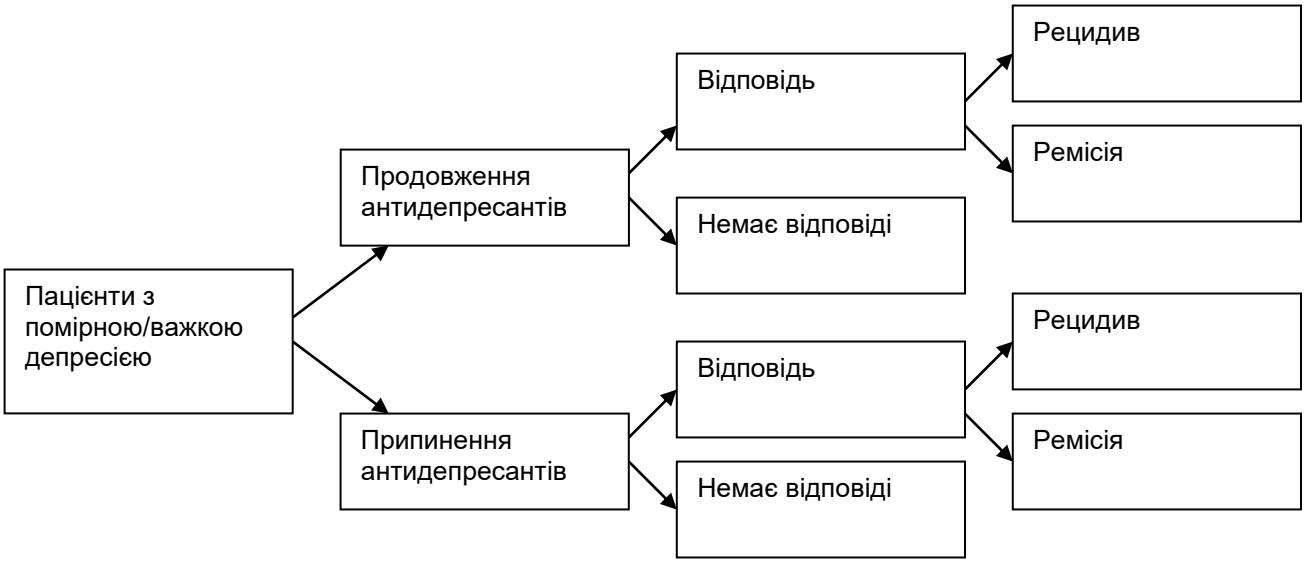


Рис. 9 Схематична діаграма структури економічної моделі

Пацієнти, які відповіли на лікування в кожному випробуванні були розраховані на основі наміру лікуватися. Результати були надані щодо тих, хто достроково припинив лікування за умови, що вони не відповіли на лікування. Для мережевого мета-аналізу була використана модель випадкових ефектів в рамках байєсівських показників за допомогою методів Маркова і Монте-Карло. Результати були представлені як співвідношення шансів для всіх пар антидепресантів, які були розглянуті в мережевому мета-аналізі. Порівняльна ефективність і прийнятність серед 12

антидепресантів була показана з точки зору співвідношення шансів кожного антидепресанта проти флуоксетину. Флуоксетин був використаний в якості препарату порівняння, тому що він був першим серед 12 антидепресантів на ринку Європи і США і послідовно використовується як препарат порівняння між різними парами в РКВ, що розглядаються в мережевому мета-аналізі.

Оцінка відповіді і показників дострокового припинення лікування в економічній моделі

Результати ефективності і прийнятності з мережевого мета-аналізу Cipriani і колег (2009) наведені в таблиці 84. Співвідношення шансів флуоксетину проти кожного з інших антидепресантів були конвертовані в ймовірності (відповіді й відсіву) для кожного антидепресанту, розглянутого в економічній моделі з використанням наступної формули:

(1) $Odds_{FL} = P_{FL}/(1 - P_{FL})$

(2) $OR_{(FL,AD)} = Odds_FL/Odds_{AD} => Odds_{AD} = Odds_{FL}/OR_{(FL,AD)}$

(3) $P_{AD} = Odds_{AD}/(1 + Odds_{AD})$

$Odds_{FL}$ і P_{FL} – це шанси та ймовірності (рецидиву або відсіву) для флуоксетину на 8 тижні; $Odds_{AD}$ і P_{AD} та ймовірності (рецидиву або відсіву) для кожного з інших антидепресантів розглядаються на 8 тижні, а СШ $_{(FL,AD)}$ представляє собою співвідношення шансів флуоксетину проти кожного антидепресанта (рецидиву або відсіву) на 8 тижні.

Ймовірності флуоксетину оцінювалися на основі даних, представлених у 54 розглянутих РКВ в мережевому мета-аналізі, який включав флуоксетин в одній із своїх груп. Два з випробувань включали три руки і порівнювали флуоксетин з пароксетином і сертраліном. Дані про флуоксетин з цих двох досліджень повідомлялися двічі і тому були враховані двічі при оцінці ймовірності щодо відповіді і припинення лікування на флуоксетині, оскільки було неможливо ідентифікувати та виділити відповідні дані, отримані з цих двох РКВ. Оскільки показники відповіді і відсіву стосувалися 8-тижневого періоду, в економічній моделі ймовірність припинення і відповіді стосувалася 2-місячного періоду. Ймовірність відповіді і припинення лікування для кожного антидепресанту протягом 8 тижнів разом з їх 95% ДІ представлені в таблиці 85.

Інші моделі введених клінічні параметрів

Щодо пацієнтів, які відповіли на початкове лікування антидепресантами через 2 місяці, передбачалося, що у них буде або рецидив або ремісія. Частота рецидивів у цих пацієнтів була взята мета-аналізу настанови за період 12-місячного спостереження для економічної моделі комбінованої терапії в порівнянні з антидепресантами (див. розділ 8.9). Частота рецидивів у групі фармакотерапії за 12 місяців склала 0,55 і була застосована незалежно від початкового лікування антидепресантами.

Таблиця 84: Ефективність (виражена як показник відповіді) і прийнятність (виражена як показниках відсіву) антидепресантів, виражені як співвідношення шансів (СШ) флуоксетину проти кожного з оцінюваних антидепресантів (з Cipriani *et al.*, 2009)

	Ефективність (показники відповіді) СШ (95% ДІ)	**Прийнятність (показники відсіву) СШ (95% ДІ)**
Бупропіон	0,93 (0,77–1,11)	1,12 (0,92–1,36)
Циталопрам	0,91 (0,76–1,08)	1,11 (0,91–1,37)
Дулоксетин	1,01 (0,81–1,27)	0,84 (0,64–1,10)
Есциталопрам	0,76 (0,65–0,89)*	1,19 (0,99–1,44)
Флувоксамін	1,02 (0,81–1,30)	0,82 (0,62–1,07)
Мілнаципран	0,99 (0,74–1,31)	0,97 (0,69–1,32)
Міртразапін	0,73 (0,60–0,88)*	0,97 (0,77–1,21)
Пароксетин	0,98 (0,86–1,12)	0,91 (0,79–1,05)
Ребоксетин	1,48 (1,16–1,90)*	0,70 (0,53–0,92)*
Сертралін	0,80 (0,69–0,93)*	1,14 (0,96–1,36)

Венлафаксин	0,78 (0,68–0,90)*	0,94 (0,81–1,09)

ДІ; *p < 0.05.
Для ефективності, СШ вище 1 на користь флуоксетину.
Для прийнятності, СШ нижче 1 на користь флуоксетину

Всі інші пацієнти в моделі з тих, хто відповів на початкове лікування антидепресантами (тобто ті, у кого не було рецидиву) вважалися такими, хто досяг ремісії.

Пацієнти, які припинили своє початкове лікування антидепресантами на 8 тижні, вважалися такими, у кого залишилася помірна або сильна депресія, деякі (20%) поліпшили стан здоров'я порівняно з базовим рівнем або спонтанно, або дотримуючись лікування (відповідно до "відповідь", як визначено Cipriani і *et al.*, 2009). З тих пацієнтів, які досягли покращення після припинення, знову ж таки розглядаються як такі, у кого буде рецидив, а у інших пацієнтів наступить ремісія. Частота рецидивів у цих пацієнтів була 0,67 на основі досліджень пацієнтів, які не отримували підтримуючу терапію впродовж 12 місяців (Murphy *et al.*, 1984). Знову ж таки, ці показники застосовуються до всіх когорт пацієнтів, незалежно від початкового лікування антидепресантами.

Оцінка років життя за якістю

Для розрахунку РЖСЯ, були використані показники оцінки ЯЖ в дослідженнях пацієнтів з депресією (Sapin *et al.*, 2004) (див. розділ 8.9 для більш докладної інформації). Показники корисності, використані в економічному аналізі, представлені в таблиці 86.

Таблиця 85: Показники ймовірності для використання es в економічній моделі (адаптовано з Cipriani *et al.*, 2009)

	Ефективність (показники відповіді) СШ (95% ДІ)	**Прийнятність (показники відсіву) СШ (95% ДІ)**
Флуоксетин (reference compound)	0,55 (0,54–0,56)	0,28 (0,27–0,29)
Циталопрам	0,57 (0,53–0,62)	0,26 (0,22–0,30)
Дулоксетин	0,55 (0,49–0,60)	0,31 (0,26–0,38)
Есциталопрам	0,62 (0,58–0,65)	0,24 (0,21–0,28)
Флувоксамін	0,54 (0,48–0,60)	0,32 (0,26–0,38)
Міртразапін	0,63 (0,58–0,67)	0,28 (0,24–0,33)
Пароксетин	0,55 (0,52–0,59)	0,30 (0,27–0,33)
Ребоксетин	0,45 (0,39–0,51)	0,35 (0,29–0,42)
Сертралін	0,60 (0,57–0,64)	0,25 (0,22–0,29)
Венлафаксин	0,61 (0,58–0,64)	0,29 (0,26–0,32)

Прим.е: Бупропіон і мілнаципран виключені з економічного аналізу.

Використання ресурсів і питомі витрати

Перспективи NHS і PSS були взяті для аналізу на основі поточної настанови NICE (NICE, 2008b). Таким чином, тільки прямі медичні та соціальні витрати на лікування були враховані в моделі. Вартість включала витрати на придбання ліків, витрати на моніторинг, витрати пов'язані з проведенням консультацій психіатрів і візитами до лікарів загальної практики, а також інших медичних та соціальних витрат на охорону здоров'я, пов'язаних з доглядом за людьми з депресією, які припинили лікування, або не відповідали на лікування, або відповіли на лікування, але пізніше розвинувся рецидив. Витрати були розраховані шляхом об'єднання відповідних оцінок використання ресурсів з національними витрати на одиницю. Питомі витрати були отримані з різних джерел, включаючи БНФ (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of

Great Britain, 2008) і PSSRU (Curtis, 2009). Всі витрати були засновані на цінах 2008 року і були індексовані у разі необхідності за допомогою Hospital and Community Health Services Pay and Prices Indices (Curtis, 2009). Щодо витрат і результатів, не застосовували ніякого дисконтування, враховуючи короткі часові рамки моделі (14 місяців).

Таблиця 86: Показники якості життя, використані в економічній моделі

Стан здоров'я	**Показники якості життя (95%ДІ)**
Помірна депресія	0,33 (0,29–0,37)
Важка депресія	0,15 (0,08–0,22)
Відповідь з ремісією	0,85 (0,83–0,87)
Відповідь без ремісії	0,72 (0,65–0,79)
Немає відповіді (післялікування)	0,58 (0,50–0,66)

Витрати на придбання ліків

Витрати на придбання ліків були взяті з БНФ 56 (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2008), за винятком витрат на венлафаксин, який отримували за електронними тарифами ліків (NHS, Business Services Authority, 2009), оскільки цей антидепресант останнім часом став доступним в генеричній формі, але БНФ 56 не включав цю інформацію. Добові дози усіх десяти антидепресантів представлені у Cipriani і колег (2009) і БНФ. Передбачається, що пацієнти з помірною або важкою депресією отримують однакові середні добові дози. Для всіх пацієнтів загальні витрати на антидепресанти були розраховані на 8 тижнів початкової терапії. Передбачається, що всі пацієнти, які достроково не припинять антидепресанти і будуть мати відповідь на їх початкове лікування після 8 тижнів лікування. будуть продовжувати отримувати підтримуюче лікування антидепресантами в тій же дозі протягом ще 6 місяців у моделі. Середня добова доза і вартість лікарських препаратів придбання представлені в таблиці 87.

Таблиця 87: Середні добові дози і витрати на придбання антидепресантів, включених в економічну модель

Антидепресант	**Середня добова доза**	**Вартість за одиницю (BNF 56, 2008)**
Циталопрам	40 мг	Non-proprietary 40 mg, 28-tab = £1.46
Дулоксетин	60 мг	Cymbalta 60 mg, 28-tab = £27.72
Есциталопрам	10 мг	Ципралекс 10 мг 28-таб.=£14.91
Флуоксетин	40 мг	Non-proprietary 20 мг 30- таб.=£1.46
Флувоксатин	100 мг	Non-proprietary 100 мг, 30- таб.=£8.32
Мітразапін	30 мг	Non-proprietary 30 мг, 28- та.= £3.14
Пароксетин	40 мг	Non-proprietary 20 мг, 30- таб.= £2.92
Ребоксетин	8 мг	Edronax 4 мг, 60-tab = £18.91
Сертралін	100 мг	Non-proprietary 100 мг, 28- таб.=£1.80

*На основі електронних тарифв на ліки як на 23 травня 2009 р. (NHS, Business Services Authority, 2009).

Витрати на моніторинг

У всіх пацієнтів, які отримують лікування антидепресантами, необхідно активно проводити моніторинг в первинній або вторинній ланці медичної допомоги як під час початкового періоду лікування, так і в період підтримуючої терапії. Виходячи з тих же припущень, використовуваних в комбінованій терапії порівняно з моделлю лікування антидепресантами (див. розділ 8.9), всі пацієнтів з помірною депресією і 50% пацієнтів з важкою депресією повинні отримувати стандартне лікування у лікаря загальної практики, в той час як решта 50% пацієнтів з важкою депресією отримують амбулаторну спеціалізовану психіатричну допомогу. На думку експертів ГРН моніторинг стану пацієнта в первинній і вторинній ланці медичної допомоги повинен складатися з двох візитів кожні два тижні в перший місяць і одного візиту в другий місяць, період підтримуючої терапії повинен складатися з одного візиту до лікаря загальної практики/спеціаліста кожні 2 місяці. Питомі витрати на консультації лікаря загальної практики (£ 36) і амбулаторні консультації психіатра (£ 130) були взяті з останньої оцінки PSSRU (Curtis, 2009). Загальна вартість лікування антидепресантами, в тому числі моніторинг стану пацієнтів, представлені в таблиці 88.

Таблиця 88: Загальні витрати охорони здоров'я, застосовані в економічній моделі

Антидепресант	**Загальна вартість лікування депресантами ПОМІРНА ДЕПРЕСІЯ**		**Загальна вартість лікування депресантами ВАЖКА ДЕПРЕСІЯ**	
	Початкове лікування (8 тижнів)	**Підтримуюча терапія (6 місяців)**	**Початкове лікування (8 тижнів)**	**Підтримуюча терапія (6 місяців)**
Циталопрам	£111	£118	£252	£259
Дулоксетин	£168	£289	£309	£430
Есциталопрам	£140	£205	£281	£346
Флуоксетин	£112	£120	£253	£261
Флувоксатин	£125	£159	£266	£300
Мітразапін	£115	£128	£256	£269
Пароксетин	£120	£144	£261	£285
Ребоксетин	£146	£223	£287	£364
Сертралін	£112	£120	£253	£261
Венлафаксин	£177	£314	£318	£455
Стан здоров'я після лікування		**Витрати охорони психічного здоров'я і соціальні витрати**		
Немає відповіді/відсів (12 місяців)		£2,160		
Рецидив (6 місяців)		£1080		

Інші витрати на охорону здоров'я

Передбачається, що пацієнти з помірною або важкою депресією потребують додаткових подальших витрат охорони психічного здоров'я і соціальних витрат, якщо вони припинили своє початкове лікування, не відповіли на своє початкове лікування антидепресантами на 8 тижні або відповіли на терапію, але пізніше розвинувся рецидив. Виходячи з тих же допущень, використаних в моделі комбінованої терапії в порівнянні з антидепресантами (див. розділ 8.9), щомісячні витрати на психічне здоров'я та соціальні витрати (£ 180 на місяць) були оцінені з досліджень, які розраховували щорічні витрати на охорону психічного здоров'я та соціальну допомогу на основі відповідей з огляду психіатричних захворювань у Великобританії (McCrone *et al.*, 2008). Передбачається, що витрати на тих, хто припинив або не відповів на лікування, розраховані на 12 місяців після початкового лікування антидепресантами. Передбачається, що у людей, у яких виникли рецидиви протягом 12 місяців після початкової терапії, вони виникають в середині цього періоду, тобто на 6 місяці. Тому на них понесені витрати охорони психічного здоров'я та соціальні витрати за 6 місяців на кінець періоду підтримуючої терапії. Для пацієнтів, які відповіли на початкове лікування і у яких не виник рецидив протягом періоду спостереження,

передбачалося, що ніяких подальших додаткових витрат на лікування або соціальну допомогу понад 6-місячний період не потребується. Ці загальні подальші витрати на охорону здоров'я представлені в таблиці 88.

Аналіз чутливості

Через часові рамки не було можливості вивчити невизначеності навколо ключових параметрів, використовуваних в моделі, в тому числі використання ресурсів, оцінки вартості і корисності для здоров'я. Детермінований аналіз чутливості проводився тільки щодо верхніх і нижніх 95% ДІ щодо відповідей і ймовірності припинення лікування (див. таблицю 85). Крім того, імовірнісний аналіз чутливості не був можливим, оскільки для цього потрібен повний доступ до оцінок відображених в кожній ітерації мережевого мета-аналізу, проведеного Cipriani і колегами (2009). Повний доступ до цієї бази даних необхідний для того, щоб підтримувати зв'язок між задніми оцінками при виконанні імовірнісного аналізу.

10.12.3 Аналіз даних і представлення результатів

Був проведений детермінований аналіз, в якому дані аналізуються оцінки в певних точках, результати представлені у вигляді середніх загальних витрат і РЖСЯ, пов'язаних з кожним варіантом лікування. Відносна ефективність витрат між альтернативними варіантами лікування оцінюється за допомогою додаткового аналізу: всі варіанти упорядковані спочатку від найбільш до найменш ефективних, будь-які варіанти, які коштують дорожче, ніж варіанти, які вище в рейтингу, домінують (оскільки вони також є менш ефективними) і виключені з подальшого аналізу. Згодом ICERs розраховуються для всіх пар послідовних варіантів, починаючи від найбільш до найменш ефективних ICERs виражають додаткові витрати на додаткову одиницю користі, пов'язані з одним варіантом лікування порівняно з іншим. Оцінка такого співвідношення дозволяє розглядати чи додаткова користь варта додаткових витрат при виборі одного варіанта лікування порівняно з іншим. Якщо ICER для даного варіанту вище, ніж ICER для попереднього втручання в рейтингу, то ця стратегія також виключається з подальшого аналізу на основі розширеного домінування. Після виключаючення випадків домінування і розширеного домінування, ICERs перераховуються. Варіант лікування з найвищим ICER нижче порогу ефективності витрат є найбільш економічно ефективним варіантом.

10.12.4 Результати

Міртазапін виявився найбільш економічно ефективним варіантом серед оцінюваних для лікування помірної та важкої депресії з найбільшою кількість РЖСЯ і найнижчих витрат серед усіх оцінюваних препаратів (домінуючий варіант). Повні результати детермінованого аналізу як для помірної, так і важкої депресії представлені в таблиці 89, де антидепресанти були включені від найбільш до найменш ефективних з точки зору кількості отриманих РЖСЯ.

Таблиця 89: Середня вартість і РЖСЯ, пов’язані з кожним антдепресантом за оцінками пацієнта з депресією

Антидепресант	**РЖСЯ в середньому на пацієнта**		**Середня вартість на пацієнта**	
	ПОМІРНА ДЕПРЕСІЯ	**ВАЖКА ДЕПРЕСІЯ**	**ПОМІРНА ДЕПРЕСІЯ**	**ВАЖКА ДЕПРЕСІЯ**
Міртазапін	**0.620**	**0.468**	**£1459**	**£1781**
Есциталопрам	0.616	0.463	£1597	£1918
Венлафаксин	0.615	0.462	£1781	£2,102
Серталін	0.612	0.458	£1478	£1798
Циталопрам	0.602	0.446	£1522	£1840
Пароксетин	0.598	0.441	£1590	£1908
Дулксетин	0.596	0.439	£1831	£2,148
Флувоксамін	0.596	0.438	£1629	£1946

Флуоксетин	0.595	0.438	£1561	£1878
Ребоксетин	0.567	0.403	£1867	£2,177

Якщо міртазапін не є відповідним варіантом лікування пацієнтів з помірною або важкою депресією, наступним варіантом буде есциталопрам або сертралін, оскільки есциталопрам переважає венлафаксин, а сертралін переважає інші антидепресанти. ICERs есциталопраму в порівнянні з сертраліном становить £ 32987 за QALY для помірної депресії і £ 27172 за QALY для важкої депресії. Обидва ICERs вище поточного порогу рентабельності £ 20,000 за QALY, рекомендованого NICE (NICE, 2008b). Проте, грунтуючись на результатах детермінованого аналізу, для пацієнтів з помірною або важкою депресією, сертралін є другим найбільш економічно ефективним варіантом після міртазапіну, а есциталопрам є третім найбільш економічно ефективним варіантом. Повторюючи цей процес поетапно та виключаючи з кожного нового аналізу додаткові витрати, всі варіанти, які виявилися економічно ефективними в попередньому аналізі, можна ранжувати всі антидепресанти за економічною ефективністю.

Рейтинг антидепресантів за РЖСЯ в Таблиця 89 був ідентичним як для помірної, так і для важкої депресії. Ребоксетін посів останнє місце в обох випадках з найменшою кількістю РЖСЯ і найвищою вартістю. В цілому, рейтинг антидепресантів щодо економічної ефективності аналогічний рейтингу антидепресантів щодо ефективності на основі співвідношення шансів (СШ) флуоксетину в порівнянні з кожним антидепресантом за даними Cipriani і колег (2009). У їхньому аналізі за міртазапіном йде есциталопрам, венлафаксин, сертралін і циталопрам, які були визнані як п'ять найкращих антидепресантів щодо ефективності (СШ вимірюється порівняно з флуоксетином), а результати були статистично значущими для перших чотирьох з них. В економічному аналізі міртазапін, а потім сертралін, есциталопрам, циталопрам та венлафаксин були визначені як п'ять найкращих антидепресантів щодо економічної ефективності для лікування помірної і важкої депресії. Есциталопрам і венлафаксин трохи охоплюються рейтингом економічної ефективності, оскільки есциталопрам залишається захищеним патентом, а венлафаксин лише недавно став доступним в генеричній формі і його ціна залишається високою (хоча може очікуватися значне зниження). Три інших антидепресанти доступні в генеричній формі і, отже, набагато дешевші. Таблиця 90 представляє рейтинг кожного антидепресанту щодо ефективності та вартості.

Аналіз чутливості був проведений для вивчення невизначеності щодо СШ ефективності та прийнятності за оцінками в мережевому мета-аналізі за допомогою верхньої та нижньої межі 95% ДІ. Аналіз показав, що всі результати були стійкими з міртазапіном, який залишився домінуючим варіантом при помірній і важкій депресії.

10.12.5 Обговорення – обмеження

Враховуючи обмеження в часі, попередній економічний аналіз був проведений на основі результатів мережевого мета-аналізу Cipriani і колег (2009). Модель, використана для порівняння економічної ефективності комбінованої терапії і антидепресантів, була адаптована для цього аналізу. Мережевий мета-аналіз досліджував 12 антидепресантів нового покоління, два з яких (бупропіон і мілнаціпран) були виключені з економічного аналізу в даній настанові. У дослідженні не аналізуються антидепресанти ТЦА і ІМАО, що є обмеженням з точки зору комплексності економічного аналізу, представленого тут. Дослідження оцінювало ефективність щодо відповіді і прийнятність щодо відсіву через гостру депресію (8 тижнів). Як визнають Cipriani і колеги (2009), інші важливі результати, такі як побічні ефекти, токсичність, припинення симптомів і соціальне функціонування в мета-аналізі не досліджувалися. Інші можливі обмеження дослідження були висвітлені в клінічному огляді в розділі 10.11. Більш докладний економічний аналіз міг би розглянути витрати і результати протягом більш тривалого періоду часу, розглянути питання послідовності ліків або переведення на інші засоби (для пацієнтів, які припинили початкове лікування антидепресантами) і більш докладно розглянути (в оцінці QALY) побічні ефекти різних антидепресантів, а також вплив на смертність (через побічні ефекти або підвищений ризик самогубства).

Таблиця 90: Рейтинг антидепресантів за ефективністю і вартістю

Ефективність (відповідь)*	**Ефективність витрат**	
	ПОМІРНА депресія	**ВАЖКА депресія**
(1) Міртазапін	(1) Міртазапін	(1) Міртазапін
(2) Есциталопрам	(2) Серталін	(2) Серталін
(3) Венлафаксин	(3 Есциталопрам	(3) Есциталопрам
(4) Серталін	(4) Циталопрам	(4) Циталопрам
(5) Циталопрам	(5) Венлафаксин	(5) Венлафаксин
(6) Пароксетин	(6) Пароксетин	(6) Пароксетин
(7) Флуоксетин	(7) Флуоксетин	(7) Флуоксетин
(8) Дулксетин	(8) Флувоксамін	(8) Дулксетин
(9) Флувоксамін	(9) Дулксетин	(9) Флувоксамін
(10) Ребоксетин	(10) Ребоксетин	(10) Ребоксетин

* Адаптовано з Cipriani *et al.* (2009); рейтинг за СШ проти флуоксетину як складової порівняння

Економічний аналіз не розглядає можливість переходу на антидепресанти другої лінії для пацієнтів, які припиняють антидепресант першої лінії, що є ще одним можливим обмеженням. У клінічній практиці, якщо пацієнт припиняє початковий антидепресант через побічні ефекти або інші фактори, майже напевно пропонується інший антидепресант другої лінії. Аналізуються інші питання ппов'язані з поточною і майбутньою вартістю антидепресантів. Венлафаксин недавно став доступним генеричній формі, і, хоча поточна ціна, вказана в тарифах ліків NHS (NHS, Business Services Authorit, 2009), залишається високою, передбачається, що ця ціна буде падати і далі до рівнів цін на засоби не захищені патентом. Крім того, передбачається, що есциталопрам найближчим часом буде доступний в генеричній формі. Оскільки ціни на антидепресанти в генеричній формі, швидше за все, будуть нижчі, в майбутньому, відносна ефективність витрат на них у порівнянні з іншими антидепресантами, швидше за все, буде поліпшуватися.

Ще одним важливим обмеженням цієї економічної моделі є недостатнє вивчення невизначеності результатів з точки зору прогнозу клінічної ефективності та прийнятності використовуваних даних. Враховуючи значну невизначеність навколо деяких з вхідних параметрів, використовуваних в моделі, і основні припущення, що лежать за ними, потрібен всебічний детермінований аналіз чутливості. В ідеалі, порібен імовірнісний аналіз чутливості, який демонструє невизначеності між усіма різними параметрами, використовуваними в моделі. Проте, це вимагало б повного доступу до результатів (наступні оцінки кожної ітерації) мережевого мета-аналізу Cipriani і колег (2009).

10.12.6 Висновки

Результати цього попереднього економічного аналізу свідчать, що міртазапін може бути більш економічно ефективним, ніж інші антидепресанти в лікуванні помірної і важкої депресії і підтримують висновки Cipriani і колег (2009) щодо клінічної переваги міртазапіну. Проте, ці економічні результати можуть стати предметом значної невизначеності у зв’язку з обмеженнями поточної моделі і відсутністю включення даних про відносні побічні ефекти препаратів в моделі. Вирішення цих питань може вплинути на результат цієї моделі.

10.13 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ

Крім огляду есциталопраму, огляди окремих препаратів, вжиті для попередньої настанови, не оновлювалися і, отже, рекомендації щодо вибору антидепресантів були оновлені тільки для забезпечення відповідності стилю NICE. В огляд клінічних доказів з нових антидепресантів був

доданий дулоксетин, але препарат виявився не більше клінічно ефективним, ніж інші антидепресанти. Крім того, фармакоекономічні докази з дулоксетину були суперечливими і, отже, він не може рекомендуватися напевне. В оновленому огляді есциталопрам показав невелику перевагу в порівнянні з іншими антидепресантами, але він вважався більш клінічно значущим у порівнянні з іншими антидепресантами. Економічні докази з есциталопраму показали, що він є більш економічно ефективним, ніж інші три антидепресанти. Проте, економічні докази мали обмеження, і ці порівняння були недостатніми, щоб зробити конкретні рекомендації з лікування. Загальний висновок, що антидепресанти однаково ефективні і, що вибір повинен багато в чому залежати від профілю побічних ефектів, переваг пацієнта і попереднього досвіду лікування, схильності викликати симптоми відміни і безпеки при передозуванні, не змінився. Жодних переваг депресантів так званої ”подвійної дії“, як класу, порівняно з іншими препаратами не встановлено, в тому числі розгляд дулоксетину і венлафаксину окремо. Все більше нових антидепресантів стають доступним у формі генеричних і ці препарати, як правило, кращі щодо вартості.

ГРН розглянула висновки з огляду Cipriani і колег (2009) і розробила економічну модель на основі огляду. ГРН дійшла висновку, що аналіз узгоджується з результатами аналізу, проведеного для даної настанови у тому, що показує деяку різницю у ефективності і переносимості між окремими антидепресанти. Проте, величина ефекту і побоювання з приводу потенційних факторів впливу означають, що результати не вважаються досить надійними для виділення окремих препаратів для рекомендації.

Клініцисти також повинні враховувати можливість лікарських взаємодій, коли призначають антидепресант пацієнтам, які приймають супутні ліки. Більш детальна інформація на цю тему міститься в настанові NICE з лікування депресії у дорослих з хронічними проблемами здоров'я (NICE, 2009c).

10.14 КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

10.14.1 Вибір антидепресанта[147]

10.14.1.1 Обговорити варіанти лікування антидепресантами з пацієнтом з депресією щодо:

• вибору антидепресанта з урахуванням будь-яких очікуваних побічних ефектів, наприклад, побічних ефектів і симптомів відміни (див. розділ 11.8.7.2) та потенційної взаємодії з супутніми ліками або проблемами фізичного здоров'я[148]

• їх сприйняття ефективності та переносимості антидепресантів, які вони раніше приймали.

10.14.1.2 Якщо необхідно призначити антидепресант, це зазвичай повинен бути СІЗЗС в генеричній формі, оскільки СІЗЗС такі ж ефективні, як інші антидепресанти, і мають сприятливе співвідношення ризику і користі. Крім того, необхідно врахувати наступне:

• СІЗЗС асоціюються з підвищеним ризиком кровотечі, особливо у літніх людей або у людей, які приймають інші препарати з потенціалом ушкоджувати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту або перешкоджати згортанню. Зокрема, розглянути призначення гастропротекторних препаратів у літніх людей, які приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або аспірин.

• флуоксетин, флувоксамін і пароксетин пов'язані з більш високою схильністю до лікарських взаємодій, ніж інших СІЗЗС[149].

---

[147] З додаткових міркувань щодо застосування антидепресантів та інших препаратів (у тому числі оцінки відносних ризиків і користі) у жінок, які можуть завагітніти, зверніться до БНФ і резюме характеристики окремих препаратів. У жінок у допологовий і післяпологовий періоди, див. також клінічну настанову NICE 45 ”Допологове і післяпологове психічне здоров'я“.

[148] Зверніться до Додатку 1 БНФ щодо інформації про лікарські взаємодій і ”Депресія у дорослих з хронічними проблемами фізичного здоров'я (Клінічна настанова 91; NICE, 2009c).

[149] Там же.

• Пароксетин асоціюється з більш високою частотою симптомів припинення, ніж інші СІЗЗС[150].

10.14.1.3 При призначенні препаратів, інших ніж СІЗЗС, необхідно врахувати:

• Підвищену ймовірність припинення лікування пацієнтом через побічні ефекти (і необхідність поступово збільшувати дозу) венлафаксину, дулоксетину і ТЦА.

• Специфічні застереження, протипоказання та вимоги моніторингу деяких препаратів. Наприклад:

– потенціал загострення аритмії серця через вищі дози венлафаксину і необхідність моніторингу артеріального тиску людини

– можливе загострення гіпертонії на венлафаксині і дулоксетині

– потенціал для постуральної гіпотензії та аритмії з ТЦА

– необхідність гематологічного контролю на міансерині у літніх осіб[151].

• необоротні інгібітори моноамінооксидази (ІМАО), такі як фенелзин, як правило, повинні призначатися тільки психіатром.

• Дозулепін не повинен призначатися.

10.15 КОЛИ ЗМІНЮВАТИ ЛІКУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТАМИ, ЯКЩО СИМПТОМИ ДЕПРЕСІЇ НЕ ПОЛІПШУЮТЬСЯ

10.15.1 Вступ

Вважається, що антидепресанти мають затримку в початку дії і що потрібно від 2 до 4 тижнів, щоб вони почати діяти. Тепер визнано, що це не так, і дані клінічних випробувань показали, що поліпшення може початися відразу ж, з найбільшим ступенем поліпшення впродовж першого тижня, після цього крива починає вирівнюватися і з плином часу з меншим поліпшенням. Posternak and Zimmerman (2005) в мета-аналізі 47 плацебо-контрольованих досліджень на тижні 6 стереження показали, що 35% поліпшення відбулося між тижнями 0 і 1, і 25% в період між тижнями 1 і 2.

---

[150] Докази для цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Зміни до будь-яких формулювань були внесені тільки для уточнення.

[151] Зверніться до БНФ для отримання докладної інформації.

Проте, важливо визнати, що, хоча крива вирівнюється, після цього у деяких пацієнтів продовжувалося поліпшення і на оцінку в літературі впливала тривалість спостереження. Наприклад, у великму натуралістичному дослідженні STAR* D (Trivedi *et al.*,2006), в якому взяли участь майже 2876 пацієнтів, що спостерігалися до 12 тижнів, середній час відповіді з циталопрамом (визначається зниженням щонайменше на 50% Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report [QIDS-SR]) був 5,7 тижнів близько з 65% пацієнтів, які відповіли до 6 тижня, але деякі пацієнти продовжували відповідати впродовж 12 тижнів і понад цього. Malt і колеги (1999) провели РКВ 372 пацієнтів первинної медичної допомоги, рандомізованих на отримання сертраліну, міансерину або плацебо впродовж 24 тижнів. Відповідь визначалася як мінімум 50% поліпшенням за HAMD плюс, принаймні, значним поліпшенням і не більше, ніж легким перебіом хвороби за CGI. В залежності від групи лікування, від 58 до 91% з тих, хто вдповів на лікування до 24 тижня, відповіли на на лікування ще на 6 тижні і від 79 до 98% відповіли на 12 тижні.

На показники і ступінь поліпшення також впливає частота спостереження. Posternak і Zimmerman (2007) в систематичному огляді 41 РКВ показали, що щотижнева оцінка між тижнями 2 і 6 призвела до більшого зниження балів HAMD, ніж менш часті оцінки в залежності від дози. Це стосується як групи плацебо, так і групи медикаментозного лікування.

Ці дослідження підкреслюють важливість ранніх етапів лікування у відповіді на антидепресанти і підкреслюють роль частоти моніторингу. Ключовим питанням у цьому зв'язку є оптимальний час для зміни лікування. Переведення на інше лікування занадто рано може призвести до відмови від ефективного лікування, яке в довгостроковій перспективі буде марним, коли розгляд майбутніх варіантів лікування може призвести до каруселі в зміні лікування. Збільшення дози занадто рано може призвести до того, що пацієнти без необхідності будуть

триматися на вищій, ніж потрібно, дозі антидепресантів протягом тривалого періоду часу з відповідним збільшенням побічних ефектів або припинення лікування (Bollini *et al,* 1999; Furukawa *et al,* 2002b). Занадто довга затримка змін у лікуванні може призвести до подовження періоду депресії, якщо симптоми не відпровідають на поточні препарати/дозу, призвести до втрати пацієнтом віри в лікування і збільшення захворювань, пов'язаних з депресією і навіть смерті.

Є обмежені, але переконливі докази, головним чином з досліджень з СІЗЗС, стосовно того, що підвищення дози через 3 тижні після лікування у тих, хто не відповідає (<50%-е зниження за шкалою оцінки) або (HAMD <9) на цій ранній стадії не покращує результатів на 6 тижні (Adli *et al,* 2005). Проте, ці суворі критерії не дозволяють лікарям судити про те, чи мінина піде на користь тих, у кого взагалі немає поліпшення. Stassen і колеги (1993) виявили, що природні зміни в оцінці дозволять надійно виявити мінімальне поліпшення за шкалою оцінки від 15 до 25%, і більшість подальших досліджень вивчили прогностичне значення відсутності поліпшення за критерієм 20% або менше (тут це називається як покращення на 20%).

10.15.2 Раннє прогнозування можливої відповіді

Більшість досліджень показали, що раннє поліпшення в перші 2 тижні (на 20% або більше) є хорошим предиктором відповіді до кінця дослідження (Nierenberg *et al.,* 1995; Nierenberg *et al.,* 2000;. Szegedi *et al.,* 2003; Szegedi *et al.,* 2009). Це узгоджується зі звичайною клінічною практикою.

Результатом, який викликає занепокоєння, є кількість пацієнтів без відповіді, які потім будуть мати відповідь в кінці певного періоду часу, оскільки це забезпечує деяке керівництво щодо необхідних змін в лікуванні, які можуть поліпшити результати. Це можна оцінити за допомогою негативного прогностичного значення (NPV), яке є пропорцією пацієнтів без поліпшення, у яких не очікується досягнення відповіді/ремісії в останній оцінці. Якщо воно низьке, відсутність поліпшення в певний час, не є корисним предиктором результату в кінцевій точці. Питанням для обговорення є: яким є розумне значення NPV, яке повинно викликати зміну лікування? Передбачається, що воно лежить десь між 70 і 80%, іншими словами, якщо пацієнт без покращення все ще має більш ніж 20 - 30% ймовірності відповіді, то ймовірно, розумно продовжити лікування довше перед додаванням до можливих побічних ефектів шляхом збільшення дози, додавання іншого препарату або зміни препарату. Щоб вставити це в контекст, у великому натуралістичному дослідженні STAR*D (Rush *et al.*, 2006), зміни в лікуванні у тих, хто не відповідав на перше лікування, в результаті дали середнє збільшення відповіді лише приблизно на 30%.

Найбільш сильний недавній випадок щодо зміни лікування вже через 2 тижні у пацієнтів без покращення є в Szegedi і колег (2009). Вони об'єднали дані 41 РКВ, в яких міртазапін порівнювався з активними компараторами або плацебо. Більшість досліджень тривали тільки 6 тижнів. Вони виявили, що у від 60 до 76% пацієнтів на антидепресантах і у 52% у групі плацебо було 20% покращення на 2 тижні. За визначенням стабільної відповіді (відповідь на 4 тижні і потім, як правило, через 6 тижнів), загальний показник NPV у пацієнтів без відповіді 20% поліпшення на 2 тижні склало 89%, іншими словами, тільки 11% мають стабільну відповідь за визначенням. Обмеженням є короткий проміжок часу більшості досліджень і вимога відповіді на 4 тижні.

Корисно розглянути інші дослідження щодо тривалості спостереження. 5-тижневе дослідження показало NPV щодо 20% поліпшення відповіді на 5 тижні було від 48 до 54% на 2 тижні, від 74 до 83% на 3 тижнів і від 96 до 99% на 4 тижні (Stassen *et al,* 1993). 6-тижневе дослідження показало, що NPV визначається однаково, як і від 65 до 72% на 2 тижні, від 77 до 94% на 3 тижнів і від 82 до 94% на 4 тижні (Szegedi *et al,* 2003). Два 8-тижневі дослідження флуоксетину (визначення поліпшення як 20% зниження в одному і 30% в іншому) (Nierenberg *et al,* 1995; Nierenberg *et al,* 2000) і об'єднаний аналіз 14 досліджень есциталопраму (20% покращення) (Baldwin *et al,,* 2009) виявили NPV від 55 до 64% на 2 тижні, від 80 до 82% на 4 тижні і від 90 до 93% на 6 тижні. Напроти, відкрите 12-тижневе дослідження флуоксетину (Quitkin *et al,* 2003) з використанням 25% поліпшення для прогнозу ремісії (HAMD <8) знайшло NPV тільки 49% на 4 тижні, від 59 до 69% на 6 тижні і 77% на 8 тижні. Нарешті, натуралістичне дослідженні 795 стаціонарних хворих

(Henkel *et al*,, 2009) з різним періодом спостереження (виписування, в середньому=60 днів), з використанням 20% поліпшення встановило тільки 37% NPV на 2 тижні щодо відповіді і 43% на 4 тижні. NPV щодо ремісії (HAMD <8) були вище при 69% і 72% відповідно.

З цих досліджень можна зробити тільки попередні висновки. Вищі NPV асоціюються з коротшими дослідженнями і РКВ і нижчі NPV з довшими відкритими дослідженнями і, можливо, більш важкими хворими. Середній період оцінки в 8 тижнів і NPV на основі на менш 20% поліпшення, що прогнозує відсутність відповіді на 8 тижні, доцільний розгляду зміни лікування у цих пацієнтів буде від 3 до 4 тижнів. У пацієнтів, які не мали невдале попереднє дослідження лікування, а у більш важких хворих довші за часом випробування може бути виправданими перед внесенням змін.

10.15. Від доказів до рекомендацій

Дослідження антидепресантів, які вивчають настання поліпшення в зв'язку з відповіддю або ремісією в кінці дослідження відрізняються за своїми результатами в залежності від точності використовуваної методології. Включаючи дослідження з оцінки відповіді протягом 8 тижнів, що за думкою ГРН представляє реалістичну клінічну ситуацію, а використовуючи менш ніж 20% поліпшення за балами HAMD, виявляє пацієнтів з відсутністю або з ледь вловимою відповіддю; такі пацієнти на 2-му тижні мали майже 40% вірогідність досягнення відповіді на 8 тижні і мали 20% шанс, якщо вони не змогли поліпшити на 4 тижні. Поліпшення після 6-8 тижнів лікування є повільнішим і лише меншість пацієнтів без відповіді на даному етапі будуть продовжувати мати адекватну відповідь впродовж наступних від 6 до 18 тижнів.

Крім того, ГРН зазначила, що є деякі докази того, що більш висока частота оцінки між 2 і 6 тижнями асоціюється з кращим результатом. Все це призвело до розробки рекомендації, що, якщо немає, або є ледь помітне поліпшення від 2 до 4 тижнів, пацієнти повинні спостерігатися щотижня і повинно розглядатися питання про зміну лікування на 3-4 тижні. Пацієнти, у яких є покращення, повинні спостерігатися щодо свого покращення і при недостатній відповіді на 6 тижні при відсутності постійної траєкторії поліпшення, слід розглянути питання про зміну лікування на цій стадії.

10.15.4 Рекомендації кінічної практики

10.15.4.1 Людей, які почали антидепресанти і не мають підвищеного ризику самогубства, як правило, спостерігають через 2 тижні. Після цього їх спостерігають регулярно, наприклад, з інтервалом від 2 до 4 тижнів протягом перших 3 місяців, а потім через більші проміжки часу, якщо відповідь хороша.[152]

10.15.4.2 Якщо у людини з депресією розвиваються побічні ефекти на початку лікування антидепресантами, надайте відповідну інформацію та розгляньте одну з наступних стратегій:

• суворо контролюйтеи симптоми, якщо побічні ефекти слабко виражені і прийнятні для людини, або

• припиніть антидепресанти або переведіть на інший антидепресант, якщо бажає, або

• при обговоренні з людиною розгляньте короткотривале супутнє лікування бензодіазепіном, якщо тривога, неспокій і / або безсоння є проблемою (за винятком людей з хронічними симптомами тривоги), що зазвичай має тривати не більше 2 тижнів, щоб запобігти розвитку залежності.

10.15.4.3 Якщо депресія людини не показує ніякого поліпшення після 2-4 тижнів з першим антидепресантом, переконайтеся, що препарат приймався регулярно і в призначеній дозі.

10.15.4.4 Якщо відповідь відсутня або мінімальна після 3 - 4 тижнів лікування терапевтичною дозою антидепресанту, підвищіть рівень підтримки (наприклад, щотижневий віч-на-віч контакт або контакт по телефону) і розгляньте:

• збільшення дози відповідно до інструкції при відсутності істотних побічних ефектів або

• переведіть на інший антидепресант, як описано в розділі 12.3.16, якщо є побічні ефекти, або якщо людина бажає.

10.15.4.5 Якщо депресія людини покращується на 4 тижні, продовжуйте лікування ще від 2 до 4 тижнів. Розгляньте перехід на інший антидепресант, як описано в розділі 12.3.16, якщо:

• відповідь все ще не адекватна або
• є побічні ефекти або
• людина бажає змінити лікування.

[152] Докази цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови NICE. Будь-які зміни в формулювання були внесені тільки для уточнення.

11. ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР АНТИДЕПРЕСАНТІВ

11.1 Вступ

У той час як в попередньому розділі йшлося про відносну ефективність різних антидепресантів, у цьому розділі розглядаються фактори, які можуть вплинути на вибір антидепресанту, у тому числі:

- медикаментозне лікування депресії у літніх людей (Розділ 11.2)
- вплив статі на вибір антидепресантів (Розділ 11.3)
- медикаментозне лікування депресії з психотичними симптомами (Розділ 11.4)
- медикаментозне лікування атипової депресії (Розділ 11.5)
- фізичне та медикаментозне лікування депресії сезонного характеру (Розділ 11.6)
- дозування трициклічних антидепресантів (Розділ 11.7)
- симптоми відміни антидепресантів (Розділ 11.8)
- кардіотоксичність антидепресантів (Розділ 11.9)
- депресія, антидепресанти і самогубство (Розділ 11.10).

Цей розділ оновлює дослідження про вплив статі на вибір антидепресантів, симптоми відміни антидепресантів, кардіотоксичність антидепресантів і взаємозв'язок антидепресантів і самогубства. Він включає новий огляд препаратів для лікування депресії сезонного характеру, оскільки цей діагноз був включений до рамок оновленої настанови.

Огляд медикаментозного лікування депресії у літніх людей не оновлювався, оскільки було мало нових даних стосовно літніх людей аби показати, що існуючі рекомендації повинні бути змінені. Крім того, з часу попередньої настанови була розроблена окрема настанова з депресії у дорослих з хронічними соматичними проблемами, яка охоплює багато питань, що стосуються літніх людей з депресією (NICE, 2009c; NCCMH, 2010).

Розділ з депресії з психотичними симптомами не був оновлений і рекомендації залишилися без змін. Розділ про атипову депресію також не був оновлений. Проте, ГРН вирішила, що попередні рекомендації повинні бути видалені, оскільки не було причин, чому лікування людей з атиповою депресією не повинно співпадати з лікуванням важкої депресії. Огляд низьких доз ТЦА в порівнянні з високими дозами не був оновлений.

11.2 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

Наступні розділи з медикаментозного лікування депресії у літніх людей, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім лише стилістики та невеликих уточнень.

11.2.1 Вступ

** Депресія є найбільш поширеним психічним захворюванням в останні роки, що охоплює близько 15% літніх людей (Beekman et al.,1999). Якщо її не лікувати, це вона може призвести до скорочення тривалості життя і збільшення витрат на охорону здоров'я, а також до збільшення інвалідізації. Це також є основною причиною самогубств серед літніх людей (Lebowitz et al.,1997). Більшість випадків депресії у літніх людей лікуються в закладах первинної медичної допомоги (Plummer et al., 1997), але є свідчення про низький рівень виявлення (Plummer et al., 1997) і суб-оптимальне лікування (Iliffe et al., 1991). У цій популяції моніторинг членоушкодження є особливо важливим. Також дуже важливо поінформувати пацієнтів і осіб, які здійснюють догляд і залучити їх до прийняття рішень про лікування. Літні люди піддаються ризику супутніх соматичних

розладів, сенсорної недостатності та інших розлідав і, отже, лікування повинно ретельно контролюватися в цих групах.

Ефективність антидепресантів у літніх людей була узагальнена в Кокранівському систематичному огляді (Wilson et al., 2001). Існує низка доказів стосовно того, що літні люди потребують більше часу для відновлення, ніж молодші, і побічні ефекти повинні ретельно контрольватися, оскільки вони можуть суттєво впливати на функції вразливого організму.

Є ціла низка можливих відмінностей в людей літнього віку щодо абсорбції та метаболізму лікарських засобів і потенціалу взаємодії з іншими препаратами. Таким чином, необхідно починати з низьких доз і збільшувати їх повільно. Але зрозумілим залишається те, що необхідно значно більше досліджень з цих та інших пунктів за участю пацієнтів похилого віку з депресією.

Огляд таких стратегії з медикаментозного лікування депресії у літніх людей було можливо провести:

- застосування окремих антидепресантів (амітриптилін, ТЦА як групи, СІЗЗС, фенелзин, міртазапін, венлафаксин) і звіробою; також були наявні дослідження з ребоксетину, але оскільки цей препарат не зареєстрований для лікування депресії у літніх людей, він не аналізувався;
- розширення антидепресантів з літієм
- стратегії для запобігання рецидивам.

11.2.2 Використання окремих антидепресантів при лікуванні депресії у літніх людей

Розглянуті дослідження [153, 154]

Цей огляд об'єднує дослідження, проведені для даної настанови, де понад 80% учасників були у віці 65 років і старше. Окремий систематичний пошук літератури не проводився і, отже, дослідження з використанням лікарських засобів у літніх людей, огляд з яких не проводився, не були включені.

В цілому було 15 досліджень з інших оглядів окремих антидепресантів у включених учасників віком 60 років (Cohn1990, Dorman1992, Feighner1985a, GeorgotaS86, Geretsegger95, Guillibert89, Harrer99, Hutchinson92, LaPia1992, Mahapatra1997, Pelicier1993, Phanjoo1991, Rahman1991, Schatzberg02, Smeraldi1998). Десять досліджень були отримані з огляду СІЗЗС, два – з венлафаксину і по одному –з міртазапіну, фенелзину і звіробою. Дослідження були включені за умови, що середня доза досягала принаймні половини ”стандартної” дорослої дози. Дані про ефективність були отримані від 1083 пацієнтів, а дані про переносимість – від 1620 пацієнтів.

---

[153] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація з кожного дослідження разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[154] Тут і далі в настанові кожне дослідження, що розглядається для огляду, називається «кодом дослідження», що складається з першого автора і дати публікації (якщо тільки дослідження не в пресі або представлене для публікації, коли використовується лише перший автор). Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову, а код дослідження великими літерами відноситься до досліджень, знайдених і включених в дане оновлення. Література з попередньої настанови наведена в Додатку 18, а посилання на дослідження для оновлення наведені в Додатку 17c.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1985 і 2002 роками. Два з них стосувалися стаціонарних пацієнтів, вісім – амбулаторних і одне – первинної медичної допомоги. У чотирьох дослідженнях учасники були або зі змішаних джерел, або джерело не визначене. Дослідження тривали від 5 до 8 тижнів.

Заява про докази [155]

Вплив лікування на ефективність

Існують докази того, що немає клінічно значущої різниці щодо полегшення симптомів депресії у літніх людей:

- між амітриптиліном і пароксетином (K = 2, N = 126; SMD = -0,1; 95% ДІ -0,46 до 0,27)
- між СІЗЗС і альтернативними антидепресантами (K = 8, N = 602; SMD = -0,01, 95% ДІ -0,17 до 0,15)

● між венлафаксином і ТЦА (K = 2, N = 202; SMD = 0,02, 95% ДІ -0,26 до 0,29)

● між альтернативними антидепресантами і ТЦА (K = 6, N = 443; SMD = 0,00, 95% ДІ -0,19 до 0,19)

● між звіробоєм і флуоксетином (K = 1, N = 149; SMD = -0,04; 95% ДІ -0,36 до 0,28)

● між міртазапіном і пароксетином (K = 1, N = 254; SMD = -0,12, 95% ДІ -0,37 до 0,13).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи існує клінічно значуща різниця у людей літнього віку щодо збільшення ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів депресії між:

● амітриптиліном і пароксетином

● венлафаксином і ТЦА

● альтернативними антидепресантами і ТЦА

● звіробоєм і флуоксетином

● міртазапіном і пароксетином.

---

[155] Діаграми можна знайти в додатку 19c.

Існують докази того, що немає клінічно значущої різниці між міртазапіном і пароксетином щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії у літніх людей (K=1, N = 254, ВР = 0,87, 95% ДІ, 0,73 до 1,03).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи існує клінічно значуща різниця у літньому віці щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії:

● між фенелзином і нортриптиліном

● альтернативними антидепресантами і ТЦА.

Прийнятність і переносимість лікування

Існують докази наявності клінічно значущої різниці на користь міртазапіну на відміну від пароксетину щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування літніх людей через побічні ефекти (K = 1, N = 254, ВР = 0,57, 95% ДІ, від 0,34 до 0,94).

Існують докази того, що немає клінічно значущої різниці між альтернативними антидепресантами і ТЦА щодо зниження ймовірності повідомлення літніми людьми про побічні ефекти (K = 7, N = 581, ВР = 0,89, 95% ДІ, від 0,79 до 1,02).

Існують докази відсутності клінічно значущої різниці щодо зменшення ймовірності дострокового припинення лікування літніх людей:

● амітриптиліном і СІЗЗС (K = 3, N = 422, ВР = 0,89, 95% ДІ, від 0,7 до 1,12)

● СІЗЗС і альтернативними антидепресантами (K = 10, N = 1115; ВР = 0,96, 95% ДІ, від 0,82 до 1,13)

● альтернативними антидепресантами і ТЦА (K = 10, N = 1058; ВР = 0,97, 95% ДІ, від 0,83 до 1,13).

Є докази відсутності значущої різниці між СІЗЗС та альтернативними антидепресантами щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування літніх через побічні ефекти (K = 10, N = 1154; ВР = 1; 95% ДІ, від 0,81 до 1,23).

Існують докази відсутності клінічно значущої різниці щодо зменшення ймовірності повідомлення літніми людьми про побічні ефекти між:

● СІЗЗС і альтернативними антидепресантами (K = 8, N = 717; ВР = 0,95, 95% ДІ, від 0,85 до 1,05)

● фенелзином і нортриптиліном (K = 1, N = 60; ВР = 0,97, 95% ДІ, від 0,87 до 1,09)

● міртазапіном і пароксетином (K = 1, N = 254, ВР = 0,97, 95% ДІ, від 0,86 до 1,09).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити клінічно значущу різницю між іншими препаратами щодо інших показників переносимості.

Вплив типу закладу на ефективність лікування та переносимість

Існують докази того, що немає клінічно значущої різниці між СІЗЗС і ТЦА щодо зниження симптомів депресії у літніх людей в стаціонарі (K = 2, N = 95; SMD = -0,07, 95% ДІ, від -0,48 до 0,33).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити різницю у будь-яких оцінках ефективності у літніх пацієнтів, які лікуються амбулаторно або в закладах первинної медичної допомоги.

Існує низка доказів щодо наявності клінічно значущої різниці на користь пароксетину у порівнянні з амітриптиліном щодо зниження ймовірності повідомлення літніми людьми про побічні ефекти в первинній ланці охорони здоров'я (K = 1, N = 90; ВР = 0,55, 95% ДІ, від 0,35 до 0,86).

Існує недостатньо доказів щодо різниці в оцінках переносимості для будь-якої іншої лікувальної установи.

11.2.3 Посилення антидепресантів літієм у літніх людей

Розглянуті дослідження [156,157]

В огляді додавання літію[158] всі учасники в одному дослідженні (Jensen1992) були віком 65 років і старше. Це дослідження охоплювало пацієнтів зі стаціонару та порівнювало нортриптилін (від 25 до 100 мг, медіана=75 мг) плюс літій з нортриптиліном (від 50 до 100 мг, медіана = 75 мг) і плацебо.

---

[156] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація з кожного дослідженню разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[157] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

[158] Див. Розділ 12, пункт 12.3.5.

Заяви про докази [159]

Вплив лікування на ефективність результатів

Існує низка доказів щодо наявності клінічно значущої різниці на користь лише нортриптиліну на відміну від нортриптиліну плюс літію щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії у літніх людей (K = 1, N = 44; ВР = 2,28, 95% ДІ, від 1,09 до 4,78) .

Прийнятність і переносимість лікування

Існує низка доказів наявності клінічно значущої різниці на користь лише нортриптиліну на відміну від нортриптиліну плюс літію щодо зменшення ймовірності дострокового припинення лікування літніх людай (K = 1, N = 44; ВР = 5,02, 95% ДІ, від 1,26 до 20.07) . Є недостатньо доказів щодо клінічно значущої різниці між нортриптиліном плюс літією і нортриптиліном у якості монотерапії щодо зниження ймовірності дострокового припинення лікування літніми людьми через побічні ефекти (K = 1, N = 44; ВР = 5,48, 95% ДІ, від 0,72 до 41,82).

11.2.4 Профілактика рецидивів у літніх людей

Розглянуті дослідження [160,161]

П'ять досліджень розглянули профілактику рецидивів у осіб похилого віку (всі 65 років або в середньому віком 65 років) (Alexopoulos2000, Cook1986, Georgotas1989, Klysner2002, Wilson2003), одне дослідження у пацієнтів у первинній ланці охорони здоров'я (Wilson2003) і чотири в амбулаторних умовах (Alexopoulos00, Cook1986, Georgotas1989, Klysner2002).

Заяви про докази [162]

Аналіз всіх наявних даних з порівняння підтримуючої терапії антидепресантами і плацебо свідчить про клінічно значущу різницю на користь продовження лікування антидепресантами порівняно з відміною антидепресантів щодо зниження ймовірності рецидивів у пацієнтів похилого віку (K = 5; N = 345, ВР = 0,55, 95% ДІ, від 0,43 до 0,71).

Там, де було достатньо доказів, не було великої різниці в результатах суб-аналізів за тривалістю лікування до рандомізації або лікування після рандомізації, за поєднанням цих факторів або за результатами аналізів СІЗЗС і ТЦА окремо. Не було виявлено ніякої різниці у пацієнтів з першим епізодом депресії і тими, хто мав попередні епізоди депресії.

---

[159] Діаграми можна знайти в додатку 19c.

[160] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація по кожному дослідженню разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[161] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

[162]Діаграми можна знайти в додатку 19c.

11.2.5 Клінічні резюме

Не існує ніякої різниці в ефективності різних антидепресантів, щодо яких були проведені дослідження у літніх людей. Не існує також ніяких доказів різниці в прийнятності. Немає ніяких доказів щодо різниці в залежності від установи, крім закладів первинної допомоги, де менше пацієнтів, які приймали пароксетин, повідомили про побічні ефекти, порівняно з тими, хто приймав амітриптилін.

Що стосується посилення антидепресантів літієм, літні пацієнти, здається, мали більше шансів досягти ремісію без додавання літію. Ці пацієнти також менш імовірно достроково припинять лікування.

Щоб уникнути рецидиву у літніх пацієнтів з багатьма епізодами депресії, доцільно продовжувати медикаментозне лікування. Ці результати аналогічні тим, які містяться в оглядах досліджень у дорослих пацієнтів в інших розділах цієї настанови. **

11.2.6 Від доказів до рекомендацій

Огляд медикаментозного лікування для літніх людей не був оновлений, бо було небагато нових даних, а загальні висновки в попередній настанові полягали у тому, що лікування літніх людей повинне дотримуватися загальних принципів. Це було засноване на тому, що літні люди засвоюють ліки повільніше, частіше отримують супутню терапію і мають гірше фізичне здоров'я, ніж молоді люди.

Ці рекомендації залишаються незмінними. Проте, вони були дещо змінені, щоб відповідати поточному стилю NICE. З моменту публікації попередньої настанови була опублікована настанова з лікування деменції (NICE, 2006b). Вона стосується лікування депресії супутньої з деменцією і, отже, рекомендації, що відносяться до цієї теми, були видалені.

11.2.7 Рекомендація

11.2.7.1 При призначенні антидепресантів пацієнтам літнього віку:

- призначайте дози з урахуванням віку та загального фізичного здоров'я і одночасних препаратів щодо фармакокінетики і фармакодинаміки
- уважно стежте за побічними ефектами.

11.3 ВПЛИВ СТАТІ НА ВИБІР АНТИДЕПРЕСАНТІВ

11.3.1 Огляд доказів

Хоча переважання уніполярної депресії у жінок добре відоме (Weissman et al., 1993), порівняно мало уваги приділяється гендерним відмінностям у лікуванні антидепресантами. Мета-аналіз 35 досліджень, опублікованих між 1957 і 1991 роками, які представляли результати лікування іміпраміном за статями, повідомив, що чоловіки відповідали на іміпрамін краще, ніж жінки (Hamilton et al., 1996). Деякі дослідження з тих пір показали, що молодші жінки відповідали краще на СІЗЗС порівняно з інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну (ТЦА, мапротилін, ребоксетин) без різниці у чоловіків (Kornstein et al., 2000; Martenyi et al., 2001; Joyce et al., 2002; Baca et al., 2004; Berlanga & Flores-Ramos, 2006). Це може виникати за рахунок гіршої переносимості ТЦА у молодих жінок (Kornstein et al., 2000; Joyce et al., 2002; Baca et al., 2004). Результати є недостатніми щодо того, чи чоловіки краще відповідають на ТЦА, ніж жінки (Quitkin et al., 2001). Дослідження, яке порівнювало ТЦА і MAOIs, виявило, що у пацієнтів з атиповою депресією та пов'язаними з нею нападами паніки, жінки показали кращу відповідь на MAOIs, а чоловіки на ТЦА (Davidson & Pelton,1986).

Проте, ці дані не повні, і кілька досліджень не змогли показати суттєвого впливу статі на відповідь на антидепресанти, наприклад, коли СІЗЗС порівнювали з кломіпраміном в стаціонарних умовах (Hildebrandt et al., 2003), і ніякого впливу статі не було виявлено з венлафаксином (Hildebrandt et al., 2003), дулоксетином (Kornstein et al., 2006) і амфебутаном (бупропіон) (Papakostas et al.,2007). Велике обсерваційне дослідження сертраліну у понад 5000 пацієнтів не виявило клінічно значущого впливу статі на відповідь на лікування (Thiels et al., 2005).

В цілому, немає переконливих даних, що свідчать про диференціальну вигоду від антидепресантів залежно від статі з часу попередньої настанови; ГРН вирішила, що попередні рекомендації мають бути видалені з оновлення настанови. Тим не менш, рекомендації настанови «Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance» (Допологове і післяпологове психічне здоров'я: Клінічне лікування та служби (NICE, 2007e)) слід враховувати при лікуванні жінок дітородного віку, які страждають на депресію.

11.3.2 Рекомендація

11.3.2.1 Не змінюйте рутинно стратегії лікування депресії, описані у цій настанові в залежності від субтипу депресії (наприклад, атипова депресія або сезонна депресія) або в залежності від особистісних характеристик (наприклад, статі або етнічної приналежності), оскільки немає переконливих доказів, які підтверджують ефективність таких дій.

11.4 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ З ПСИХОТИЧНИМИ СИМПТОМАМИ

Наступні розділи з медикаментозного лікування депресії з психотичними симптомами, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови, не були оновлені, крім лише стилістично та з невеликими уточненнями.

11.4.1 Вступ

** Важка депресія з психотичними симптомами є порушенням зі значною захворюваністю і смертністю. В епідеміологічному дослідженні (Johnson *et al.,* 1991) 14,7% пацієнтів, які відповідали критеріям важкої депресії, в анамнезі мали психотичні симптоми. Поширеність її вища серед пацієнтів похилого віку. Розлади часто не діагностуються точно, оскільки психоз може бути слабким, переривчастим або прихованим. Триває дискусія щодо того, чи депресія з психотичними симптомами є чітким синдромом, чи представляє собою більш тяжку форму депресії. Докази свідчать про те, що тяжкість сама по собі не відповідає за різницю в симптомах, біологічних особливостях та відповіді на лікування (Rothschild, 2003). Систематичне дослідження важкої депресії з психотичними симптомами обмежувалося тим, що в DSM- IV розлад не існує як окремий діагностичний підтип, а також через труднощі з залученням таких хворих у дослідження. В результаті є лише декілька контрольованих досліджень з невідкладного лікування психотичної депресії і немає жодного дослідження з довготривалої підтримуючої терапії. Існує низка доказів, що пацієнти з важкою депресією з психотичними симптомами зазнають більш частих рецидивів, ніж пацієнти з непсихотичною депресією; проте, не всі дослідження узгоджені (див. Rothschild, 2003). Пацієнти з важкою депресією з психотичними симптомами демонструють більш важкі психомоторні порушення частіше, ніж пацієнти без психозу.

11.4.2 Розглянуті для огляду дослідження [163,164]

Двадцять досліджень були знайдені під час пошуку в електронних базах даних, шість з яких відповідали критеріям включення, визначених ГРН (Anton1990, Bellini1994, Mulsant2001, Spiker1985, Zanardi1996, Zanardi2000) і 14 з яких не відповідали, головним чином через те, що у багатьох учасників був діагноз біполярної депресії і, отже, вони не підпадали під критерії включення, визначені ГРН.

Чотири дослідження (Anton1990, Bellini1994, Mulsant2001, Spiker1985) вивчали посилення антидепресанту антипсихотичними засобами і два (Zanardi1996, Zanardi2000) порівнювали один антидепресант з іншим. Були можливі наступні порівняння:

- амітриптилін плюс перфеназін в порівнянні з амоксапіном

● нортриптилін плюс перфеназін в порівнянні з нортриптиліном плюс плацебо
● амітріптілін плюс перфеназін в порівнянні з амітриптиліном

[163] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація по кожному дослідженню разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[164] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

● дезипрамін плюс галоперидол у порівнянні з дезипраміном плюс плацебо [165]
● флувоксамін плюс галоперидол у порівнянні з флувоксаміном плюс плацебо 166
● пароксетин у порівнянні з сертраліном
● флувоксамін у порівнянні з венлафаксином.

У порівняннях, які включали додавання антипсихотичних засобів, дані про ефективність були доступні з 103 учасників і дані про переносимість у 87 учасників. У порівняннях, які порівнювали окремі антидепресанти, дані про ефективність і про переносимість були наявні у 60 учасників. Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1985 і 2001 роками і тривали від 4 днів до 16 тижнів (в середньому = 7,17 тижня).

Всі дослідження включали стаціонарних хворих; в одному дослідженні всі пацієнти були віком принаймні 50 років (середній вік = 71 років) (Mulsant2001). Учасники мали діагноз важкого депресивного розладу з психотичними ознаками. У двох дослідженнях (Anton1990, Zanardi2000) до 25% (допустима межа критеріїв включення, встановлена ГРН, становить 15%) учасники мали діагноз біполярного розладу. Було проведено два типи аналізів: з і без урахування цих двох досліджень. Не існувало ніякої різниці в результатах, тому положення аналізу без урахування цих досліджень представлені нижче.

11.4.3 Заява про докази [167]

Вплив лікування на ефективність

Існує низка доказів з наявності клінічно значущої різниці на користь сертраліну порівняно з пароксетином щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії за HRSD у пацієнтів з психотичною депресією (K = 1, N = 32; ВР = 2,83, 95% ДІ, від 1,28 до 6,25).

Існує недостатньо доказів щодо будь-яких оцінок ефективності, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між ТЦА плюс антипсихотичні засоби і амоксапіном або ТЦА у пацієнтів з психотичною депресією.

[165] Чотирьох-групове дослідження (Белліні).

[166] Там же

[167] Діаграми наведені в Додатку 19c.

Прийнятність і переносимість лікування

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно значущі відмінності у прийнятності лікування між:

● додаванням пер феназину до ТЦА і трициклічної монотерапії
● пароксетином і сертраліном.

11.4.4 Клінічне резюме

Немає переконливих доказів високої якості з медикаментозного лікування психотичної депресії. Проте, існують практичні проблеми в залученні достатньої кількості пацієнтів з психотичною депресією і, отже, лікарі-практики можливо побажають розглянути більш низькі рівні доказів. **

11.4.5 Рекомендація

11.4.5.1 У пацієнтів з депресією з психотичними симптомами, розгляньте додавання до поточного плану лікування антипсихотичних препаратів (хоча оптимальна доза та тривалість лікування невідомі) [168].

11.5 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АТИПОВОЇ ДЕПРЕСІЇ

Наступні розділи стосовно медикаментозного лікування атипової депресії, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім стилістики та з невеликих уточнень.

11.5.1 Вступ

** Депресія з атиповими ознаками описана в DSM-IV (APA, 1994). Введення формально визначеного типу депресії з атиповими ознаками було відповіддю на дослідження і клінічні дані, які вказують, що пацієнти з атиповою депресією мають особливі ознаки. Класичні атипові ознаки включають переїдання і сонливість (іноді вважаються зворотніми вегетативними симптомами). Цей синдром також асоціюється з настроєм, свинцевим паралічем і тривалою чутливістю щодо відмови міжособистісних відносин (interpersonal rejection sensitivity). У порівнянні з важким депресивним розладом без атипових ознак пацієнти з атиповою депресією – це частіше жінки, стикаються з депресією у молодшому віці і мають більш важкий ступінь психомоторного уповільнення. Часто мають місце супутні діагнози панічного розладу, зловживання психоактивними речовинами і розлади соматизації. Висока частота і тяжкість симптомів тривоги у цих пацієнтів збільшують ймовірність неправильної їх класифікації як пацієнтів з тривожними розладами. Основне значення лікування атипової депресії полягає в тому, що пацієнтам стверджують, що вони більш ймовірно будуть мати відповідь на MAOIs, ніж на ТЦА. Проте, значущість атипових ознак залишається спірним питанням, так само, як і відповідь на преференційного лікування на MAOIs. Відсутність конкретних діагностичних критеріїв обмежує здатність оцінювати етіологію, поширеність та адекватність стану.

11.5.2 Розглянуті дослідження [169,170]

Цей розділ об'єднує дослідження з інших оглядів, проведених для даної настанови, з учасниками, у яких був діагноз атипової депресії. Окремий систематичний пошук літератури не проводився і, отже, дослідження атипової депресії з використанням лікарських засобів не розглядалися для цієї настанови і, отже, не були включені. **

Жодних нових досліджень не було знайдено в оновленому пошуку для оновлення настанови.

** Всього три дослідження з інших оглядів стосувалися атипової депресії (Mcgrath00, Pande1996, Quitkin1990). Два отримано з огляду фенелзину і одне з огляду СІЗЗС. Дані дозволяли оцінити ефективність фенелзину в порівнянні з іміпраміном / дезипраміном і флуоксетином, і флуоксетину в порівнянні з іміпраміном. Але були доступні лише дані про переносимість фенелзину в порівнянні з флуоксетином. Дані про ефективність були доступні стосовно 334 пацієнтів, а дані з переносимості стосовно 40 пацієнтів. Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1990 і 2000 роками. Два з них були класифіковані як дослідження амбулаторних пацієнтів, а в інших не було можливості визначити джерело.

---

[169] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація по кожному дослідженню разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[170] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

11.5.3 Положення про докази [171]

Вплив лікування на ефективність

Є деякі свідчення того, що у пацієнтів з атиповою депресією є клінічно значуща різниця на користь фенелзину порівняно з іншими антидепресантами (іміпрамін / дезипрамін і флуоксетин) щодо збільшення ймовірності досягнення 50% полегшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K = 2, N = 232; ВР = 0,69, 95% ДІ, 0,52 до 0,9).

Немає достатніх доказів, щоб визначити у людей з атиповою депресією, чи є клінічно значуща різниця між фенелзином та іншими антидепресантами стосовно:

● підвищення ймовірності досягнення ремісії пацієнтами до кінця лікування за шкалою HRSD (K = 2, N = 232; випадкових ефектів ВР = 0,83, 95% ДІ, від 0,39 до 1,75)

● полегшення симптомів депресії за HRSD (K = 2, N = 232; Випадкові ефекти SMD = -0,31, 95% ДІ, від -0,88 до 0,26).

У суб-аналізі за класом антидепресанту є деякі свідчення того, що є клінічно значуща різниця на користь фенелзину порівняно з ТЦА (іміпрамін / дезипрамін) щодо:

● підвищення ймовірності досягнення пацієнтами 50% полегшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K = 1, N = 192; ВР = 0,68, 95% ДІ, від 0,52 до 0,9)

● підвищення ймовірності досягнення ремісії пацієнтами до кінця лікування за HRSD (K = 1, N = 192; ВР = 0,65, 95% CI, 0,49 до 0,87)

● полегшення симптомів депресії за HRSD (K = 1, N = 192; ЗМЗ = -3,15, 95% ДІ, від -4,83 до -1,47). 95% ДІ, від -2,11 до 2,51).

Щодо порівняння з СІЗЗС (флуоксетин) є докази того, що не існує клінічно значущої різниці між фенелзином і флуоксетином щодо полегшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD (K = 1, N = 40; ЗМЗ = 0,20;

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи існує клінічно значуща різниця між фенелзином і флуоксетином або між флуоксетином і ТЦА щодо будь-якої іншої оцінки ефективності.

---

[171] Діаграми наведені в Додатку 19c.

Прийнятність і переносимість лікування

Немає достатніх доказів, щоб визначити, чи є у людей з атиповою депресією клінічно значуща різниця між фенелзином та флуоксетином стосовно зниження ймовірності дострокового припинення лікування з будь-якої причини або припинення лікування через побічні ефекти.

11.5.4 Клінічне резюме

У пацієнтів з атиповою депресією є деякі докази клінічної переваги фенелзину порівняно з ТЦА (іміпрамін / дезипрамін) в плані досягнення ремісії і відповіді. Проте, в порівнянні з СІЗЗС (флуоксетин), є докази відсутності різниці в середніх балах в кінцевій точці, і недостатньо доказів з інших оцінок результатів. Існує недостатньо доказів стосовно прийнятності і переносимості будь-якого антидепресанту. **

11.5.5 Від доказів до рекомендацій

У попередня настанова рекомендувала лікування СІЗЗС для людей з атиповою депресією. Так як це є лікуванням за вибором для всіх людей, які страждають депресією, ГРН вирішила вилучити дану рекомендацію з оновленої настанови.

Вони також вирішили, що інші рекомендації для лікування атипової депресії були належним чином висвітлені в інших розділах настанови (попередження про використання фенелзину і посилання на фахівця з психічного здоров'я), і що не можна рекомендувати ніякого спеціального лікування для людей з атиповою депресією.

11.5.6 Рекомендація

11.5.6.1 Див. рекомендацію 11.3.2.1.

11.6 ФІЗИЧНЕ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ СЕЗОННОГО ХАРАКТЕРУ

11.6.1 Вступ

Термін ”сезонний афективний розлад“ (САР), введений Розенталем і його колегами (1984) для опису періодичних депресій, які мають сезонний характер і відбуваються щорічно в один і той же час, включає біполярну депресію, але більшість людей, які страждають на цей розлад, мають рецидиви уніполярної депресії (від 70 до 80%). Зимова депресія сезонного типу більш поширена, ніж літня депресія сезонного характеру. DSM-IV включає критерії щодо епізодів сезонної депресії,

в той час як лише попередні критерії наведені в МКБ-10. Характерною ознакою важкої депресії сезонного типу є те, що симптоми зазвичай виникають протягом зими і полегшуються навесні. Симптоми депресії сезонного характеру не відрізняють її чітко від інших типів депресії, але приклади свідчать про те, що майже завжди було зниження активності і були атипові симптоми депресії, зокрема, збільшення тривалості сну, ваги і тяги до вуглеводів.

Депресія сезонного характеру, як окремий діагноз, була менш прийнятною в Європі, ніж в Північній Америці, і альтернативна точка зору полягає в тому, що важка депресія сезонного характеру є крайньою формою ”ознаки сезонності“, а не специфічним діагнозом з так званою "субсиндромальною депресією сезонного характеру“, яка досить поширена. Проте, є деякі пацієнти з рецидивом важкої депресії, які мали сезонний характер своєї хвороби, принаймні, один раз. Також є люди, які відчувають сезонні коливання настрою, які невідповідають критеріям важкої депресії.

Гіпотеза про те, що світлова терапія (тобто, збільшення кількості і тривалості впливу світла) може бути ефективним лікуванням, заснованується на припущенні, що депресія сезонного характеру викликана відсутністю світла в зимові місяці. Згодом було проведено низку контрольованих досліджень і мета-аналізів (наприклад, Golden *et al.*, 2005), які дійшли висновку, що світлова терапія може бути ефективною. Було проведено небагато досліджень інших методів лікування у пацієнтів з депресією сезонного характеру.

11.6.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Інформація про бази даних, де був здійснений пошук опублікованих досліджень, і використані критерії включення / виключення представлені в таблиці 91. Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8.

11.6.3 Світлова терапія депресії сезонного характеру

Депресія сезонного характеру не була включена в попередню настанову. Світлова терапія, яка була розроблена для лікування важкої депресії сезонного характеру, не переглядалася, а була включена в якості додаткового огляду для оновлення настанови. Для цього огляду здійснювався пошук як опублікованих, так і неопублікованих РКВ, які оцінювали вплив світлової терапії на пацієнтів з важкою або субсиндромальною депресією сезонного характеру. Є низка методів світлової терапієї; цей огляд включив низку світлових процедур, таких як негатоскоп, світлу кімнату або моделювання світанку. Дослідження, що порівнюють світлове лікування з контрольним станом, інші методи лікування світлом або світлом, яке вводиться в різний час дня, були також включені в даний огляд.

Відбулися консультації зі спеціальним радником з низки питань для даного огляду (див. Додаток 3). Він повідомив, що 5000 люкс на годину [172] на день є розумною мінімальною дозою для лікування негатоскопом, але мінімальна ефективна доза світла, надана за допомогою світло терапії (світловізор) досі не встановлена. Для контрольного світлового стану є доцільним плацебо не більше 300 люкс. Він припустив, що мінімальна тривалість випробування в один тиждень буде достатнім для оцінки ефективності лікування світлом. Його порадою також скористалися щодо моделювання світанку; він припустив, що це буде інформативно включити цей тип світлового лікування в огляд і що моделювання близько півтори години з піком у 250 лк є підходящим мінімумом, з контрольним світловим станом менше 2 люкс.

Таблиця 91: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення щодо клінічної ефективності психологічних методів лікування

Електронна база даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Бази даних до січня 2008
Пошуки для оновлення	Липень 2008; Січень 2009
Дизайн дослідження	РКВ

Популяція	Люди з діагнозом депресії сезонного характеру за DSM, МКХ або за аналогічними критеріями або з сезонними афективними розладами за критеріями Розенталя (1984) або субсиндромальною важкою депресією сезонного характеру за балами за шкалою сезонної депресії
Лікування	Світлотерапія, симуляція світанку, антидепресанти, психотерапія, інші методи фізіотерапії

[172] Люкс є стандартною одиницею освітлення; 1 люкс дорівнює 1 люмену на метр^2 [люмен є одиницею світлового потоку].

Розглянуті дослідження [173]

Всього в результаті пошуку в електронних базах даних було знайдено 61 дослідження. З них 19 були включені і 42 були виключені. Найбільш поширені причини виключення було те, що це не були РКВ або учасники не мали діагнозу депресії або субсиндромальних симптомів депресії сезонного характеру. Крім того, дослідження, які використовували перехресний дизайн (де учасники виступали в якості своїх власних контролів, отримуючи обидва види лікування) не були використані, якщо попередні перехресні дані не були доступні.

Дослідження, які були знайдені в процесі пошуку і включені в цей огляд, значно відрізняються щодо методології. Інтенсивність і тривалість світла, час доби, спосіб введення світла й умови порівняння були різними у різних дослідженнях.

Включені дослідження представили результати, у тому числі HRSD ("типова" шкала депресії, щоб відрізнити її від шкали вимірювання депресії сезонного характеру), а також шкали, призначені для вимірювання симптомів депресії сезонного характеру. До них відносяться Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (Структурована настанова з інтерв'ю для Шкали депресії Гамільтона) (SIGH) з важкої депресії з сезонним характером (Williams *et al.*, 1988), яка поєднує в собі HRSD з додатковими вісьмома пунктами, що стосуються депресії із сезонним характером. Деякі дослідження повідомляють про вісім додаткових елементів окремо. Як типові, так і атипові симптоми вимірювалися за допомогою шкал оцінок лікаря і самооцінки. Всі дані були виділені і можуть бути переглянуті в повному обсязі (Додаток 16c і 19c відповідно). Тут представлені лише дані SIGH з важкої депресії із сезонним характером (оцінки лікаря і самооцінки).

Дані були доступні для порівняння світлової терапії з низкою контрольних умов і включають лист очікування, контроль уваги та контроль активного лікування. Крім того, порівнювалися введення світла вранці у порівнянні з вечором і моделювання світанку в порівнянні з контролем уваги і з яскравим світлом. Одне дослідження включало комбіноване лікування світлом і когнітивно-поведінкову терапію, а в одному дослідженні повідомлялося про світлову терапію для профілактики рецидивів.

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 92 і 93 з усіма подробицями в Додатку 17c, який також включає деталі виключених досліджень.

[173] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

Таблиця 92: Резюме характеристик досліджень світлової терапії в порівнянні з контрольним і ранковим світлом і в порівнянні з денним / вечірнім світлом

	Світло проти контролю листа очікування	**Світло проти контролю уваги**	**Світло проти контролю активного лікування**	**Вранішнє світло проти денного/ вечірнього**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	2 РКВ (82)	8 РКВ (401)	4 РКВ (243)	4 РКВ (144)
Код дослідження	(1) RASTAD 2008 (2) ROHAN 2007	(1) DESAN2007 (2) EASTMAN1998	(1) LAM2006F (2) MARTINEZ	(1) AVERY2001A (2) EASTMAN 1998

		(3) JOFFE1993 (4) LEVITT1996 (5) ROSENTHAL1993 (6) STRONG2008 (7) TERMAN1998† (8) WILEMAN2001	1994 (3) ROHAN2004 (4) ROHAN2007	(3) LAFER1994‡ (4) TERMAN 1998†
Кількість/ відсоток жінок	(1) 51/80 (2) 31/84	(1) 26/77 (2) 81/88 (3) 67/87 (4) 44/72 (5) 55/84 (6) 30/78 (7) 39/80 (8) 59/88	(1) 96/67 (2) 20/65 (3) 26/92 (4) 61/94	(1) 31/90 (2) 81/85 (3) 32/65 (4) 39/80
Середній вік	(1) 46 (2) 45	(1) 46 (2) 37 (3) 40 (4) 35 (5) 42 (6) 44 (7) 39 (8) 41	(1) 43 (2) 46 (3) 51 (4) 45	(1) 40 (2) 37 (3) 35 (4) 39
Діагноз	(1)–(2) MDD з сезонним характером (DSM–IV)	(1) MDD з сезонним характером (DSM–IV) (2) Важка депресія з сезонним характером (Розенталь) (3) MDD або біполярна з сезонним характером (DSM–III-R) або важка депресія з сезонним характером (Розенталь) (4) MDD з сезонним характером (DSM–III-R) (5) Важка депресія з сезонним характером (Розенталь) (6) MDD з сезонним характером (DSM–IV) (7) Порушення настрою з важкою депресією сезонного характеру (DSM–III-R) (8) MDD з сезонним характером (DSM–IV)	(1) MDD або біполярна з сезонним характером (DSM–IV) (2) MDD з сезонним характером (DSM–III-R) (3)–(4) MDD з сезонним характером (DSM–IV)	(1) Субсиндромальна важка депресія з сезонним характером (2) Важка депресія з сезонним характером (Розенталь) (3) Випадки нападів важкої депресії з сезонним характером (DSM–III-R) (4) Порушення настрою з важкою депресією з сезонним характером (DSM–III-R)
Світлова терапія	(1) Кімната з флуоресцентним світлом (2) Лайтбокс (вивіска прямокутної форми з внутрішньою підсвіткою	(1) LED Litebook пристрій (2) Флуоресцентний лайтбокс (3) Light visor (4a) Флуоресцентний лайтбокс (4b) LED visor (5) Light visor (6) Вузькополосна панель синього світла (7)–(8) Лайтбокс	(1) Флуоресцентний лайтбокс + таблетки плацебо (2) Лайтбокс + hypericum (3) Лайтбокс (4) Лайтбокс з флуоресцентним світлом	(1) Лайтбокс між 7 год ранку і 12 годиною дня (2) Лайтбокс з флуоресцентним світлом якнайшвидше після прогулянки (3) Яскраве світло впродовж 2 годин (4) Лайтбокс 10 хвилин після

				прогулянки
Лк год./день	(1) Різниться 1650–8600 (2) 15000 протягом першого тижня, різна після першого тижня	(1) 675 (2) 9000 (3) Середня 1762 (4a) Середня 3800 (4b) Середня 323 (5) 3000 або 6000 (6) 470 нм 176 лк X 45 хв (7) 10000 (8) 5000 протягом першого тижня, 7500 протягом другого тижня, 10000 протягом останніх двох тижнів	(1) 5000 (2) 3000 (3) 15000 (4) 15000 протягом першого тижня, різна після першого тижня	(1) 5000 (2) 9000 (3) 2,500 (4) 10000
Компартор	(1)–(2) Список очікувань	(1)–(2) Генератор неактивних іонів (3) light visor неяскраве світло 67люкс (4a) Лайтбокс без світла (4b) Visor без світла (5) Світловізор з тьмяним світлом 400 люкс (6) Червоне світло (7) Негативні іони низької щільності (8) Лайтбокс з туманним червоним світлом 500 люкс	(1) Неяскраве світло 100 люкс +20 mg/day fluoxetine (2) Неяскраве світло + *hypericum* (3) Групова КПТ/світло + групова КПТ (4) групова КПТ	1) Лайтбокс між 12–5 год дня (2) Лайтбокс флуоресцентного світла впродовж 1 години перед сном (3) Яскраве світло впродовж 2 годин (4) Лайтбокс 2–3 години перед сном
Тривалість лікування (днів)	(1) 21 (2) 42	(1)–(2) 28 (3)–(4) 14 (5) 7 (6) 21 (7) 14 (8) 28	(1) 56 (2) 28 (3)–(4) 42	(1) 14 (2) 28 (3) 7 (4) 14

Таблиця 93: Резюме характеристик досліджень моделювання світанку та запобігання рецидивам

	Моделювання світанку проти контролю уваги	**Світло проти моделювання світанку**	**Запобігання рецидивам**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	3 РКВ (139)	2 РКВ (112)	1 РКВ (46)
Код дослідження	(1) AVERY1993 (2) AVERY2001 (3) TERMAN2006	(1) AVERY2001 (2) TERMAN2006	(1) MEESTERS1999
Кількість/ відсоток жінок	(1) 27/70 (2) 62/87 (3) 50/79	(1) 64/88 (2) 48	(1) 46/71
Середній вік	(1) 35 (2) 41 (3) 40	(1) 41 (2) 40	(1) 40
Діагноз	(1) Важка депресія з сезонним характером (Розенталь) (2) MDD або біполярна з сезонним характером (DSM–IV) (3) MDD з сезонним характером (DSM–III-R)	(1) MDD або біполярна з сезонним характером (DSM–IV) (2) MDD з сезонним характером (DSM–III-R)	(1) MDD з сезонним характером (DSM–IV)
Світлова терапія	(1) Стимуляція поступового світання 2 год (2) Стимуляція поступового	(1)–(2) Лайтбокс	(1) Light visor

	світання 1,5 год (3) Стимуляція поступового світання 3,5 год		
Люкс годин./день	(1)–(3) 250 лк максимальна інтенсивність	(1) 5000 (2) 10000	(1) 1250
Компартор	(1) Швидке світання 0.2 люкс затемненого світла (2) Тьмяне червоне світання 0.5 люкс (3) Імпульсне світання 250 люкс 30 хв	(1) Стимуляція поступового світання впродовж 1,5 год максим. 250 люкс (3) Стимуляція поступового світання 3,5 год	(1a) Немає лікування (1bТьмяне інфрачервоне світло 0.18 люкс
Тривалість лікування(днів)	(1) 7 (2) 42 (3) 21	(1) 42 (2) 21	(1) 182

Клінічні докази

Яскраве світло в порівнянні зі списком очікування або контролем уваги

Порівняно з контролем списку очікування яскраве світло (світла кімната або негатоскоп) показує сильний вплив на симптоми депресії із сезонним характером, хоча досліджень є небагато. У порівнянні з контролем уваги, таким як генератор деактивованих негативних іонів, тьмяне червоне світло і фіктивні негатоскопи, яскраве світло (за допомогою негатоскопа або світлового visor) показує невеликий вплив на симптоми депресії із сезонним характером, який не був клінічно значущим. Дані про важливі результати і загальна якість доказів представлені в таблиці 94. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Яскраве світло в порівнянні з активним контролем лікування

Є дані з порівняння світлової терапії з груповою КПТ, світлової терапії плюс КПТ і тьмяного світла плюс флуоксетин. Є також дослідження з порівняння світлової терапії плюс звіробій з тьмяним світлом плюс звіробій.

У порівнянні з груповою КПТ (з урахуванням депресії з сезонним характером) терапія яскравим світлом не була кращою в плані зниження депресивних симптомів при депресії сезонного характеру, хоча величина ефекту не була статистично значущою і була оцінена низької якості. Проте, більше учасників досягли ремісії з терапією яскравим світлом порівняно з груповою КПТ (52% у порівнянні з 37,5%), хоча результат не є клінічно значущим. Крім того, світлова терапія виявилася більш прийнятною, ніж групова КПТ з меншою кількістю людей, які достроково припинили лікування (8% у порівнянні з 16,7%), хоча величина ефекту не є статистично значущою. Лікування тривало 6 тижнів.

Комбінована терапія (яскраве світло плюс КПТ) була більш ефективною, ніж світлова терапія в якості монотерапії за SIGH важкої депресії з сезонним характером, так і BDI, хоча величина ефекту не була статистично значущою. Приблизно однакова кількість учасників достроково припинили лікування.

Виявилася невелика різниця між терапією яскравим світлом і флуоксетином (20 мг) щодо результатів ефективності (обидва види лікування проводилися разом з фіктивним лікуванням, що наслідувало інше). Лікування тривало 8 тижнів.

Не було доказів ефективності світлової терапії в комбінації зі звіробоєм порівняно з фіктивним світловим режимом плюс звіробоєм. Існувало лише одне невелике 4-тижневе дослідження (N = 20).

Докази про важливі результати і загальна якість доказів представлені в таблиці 95. Повні докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Ранкове світло у порівнянні з денним / вечірнім світлом

Три дослідження порівнювали світлову терапію, яка проводилася вранці, зі світловою терапією у другій половині дня або ввечері, одна з яких проводилася у пацієнтів з субсиндромальною депресією сезонного характеру. Не було суттєвої різниці у оцінках результатів у тих, хто

отримував світлову терапію вранці, порівняно з тими, хто отримував світлову терапію у другій половині дня або ввечері.

Докази про важливі результати і загальна якість доказів представлені в таблиці 96. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Таблиця 94. Резюме характеристик досліджень яскравого світла у порівнянні зі списком очікування або контролем уваги

	Яскраве світло проти списку очікування	**Яскраве світло проти контролю уваги**
Припинили лікування на ранньому етапі	ВР 0,95 (від 0,21 до 4,32) (7,1 проти 7,5%)	ВР 0.88 (від 0,50 до 1,54) (13,4 проти 14,5%)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 82	K = 6; n = 266
Номер діаграми	Pharm SAD 01.01	Pharm SAD 02.01
Зареєстровані побічні ефекти	Немає даних	ВР 0,98 (від 0,73 до 1,32) (55,6 проти 58,3%)
Якість	–	Низька
Кількість досліджень, учасників	–	K = 2; n = 81
Номер діаграми	–	Pharm SAD 02.03
Кінцева точка за оцінкою лікаря (SIGH-SAD)	WMD -10,4 (від -15,99 до -4,81)	WMD -3,07 (від -6,71 до 0,58)
Якість	Середня	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 31	K = 8; n = 300
Номер діаграми	Pharm SAD 01.04	Pharm SAD 02.04
Кінцева точка за самооцінкою (SIGH-SAD-SR)	WMD -12,8 (від -18,52 до -7,08)	Немає даних
Якість	Середня	–
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 44	–
Номер діаграми	Pharm SAD 01.03	–
Немає ремісії (на основі SIGH-SAD-SR)	ВР 0.53 (від 0.38 до 0.74) (47.6 проти 90%)	ВР 0.89 (від 0.66 до 1.2) (56.3 проти 61.3%)
Якість	Висока	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 82	K = 6; n = 336
Номер діаграми	Pharm SAD 01.10	Pharm SAD 02.08
Немає відповіді (на основі SIGH-SAD)	ВР 0.50 (від 0.34 до 0.73) (50 проти 100%)	ВР 0.86 (від 0.64 до 1.15) (45.4 проти 53.8%)
Якість	Середня	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 51	K = 7; n = 354
Номер діаграми	Pharm SAD 01.11	Pharm SAD 02.09

Таблиця 95. Резюме характеристик досліджень яскравого світла у порівнянні з активним контролем лікування

	Негатоскоп проти групової КПТ	**Негатоскоп проти негатоскопа + групової КПТ**	**Негатоскоп + плацебо проти тьмяного лайтбокс + флуоксетин**	**Негатоскоп + звіробій проти лайтбокс тьмяного світла + звіробій**
Припинили лікування на ранньому етапі	ВР 0,53 (від 0,12 до 2,31) (8 проти 16,7%)	ВР 0,92 (від 0,17 до 4,91) (8 проти 8,7%)	ВР 1,14 (від 0,45 до 2,90) (16,7 проти 14,6%)	Немає даних

Якість	Середня	Середня	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 49	K = 2; n =48	K = 1; n = 96	-
Номер діаграми	Pharm SAD 03.01	Pharm SAD 04.01	Pharm SAD 03.01	-
Зареєстровані побічні ефекти	Немає даних	Немає даних	ВР 1,03 (від 0,82 до 1,29) (77,1 проти 75%)	Немає даних
Якість	-	-	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	-	-	K = 1; n = 96	-
Номер діаграми	-	-	Pharm SAD 03.04	-
Кінцева точка за оцінкою лікаря	WMD -0,2 9від +6,5 до 6,1) (SIGH-SAD)	WMD 4,2 (від -0,52 до 8,92) (SIGH-SAD)	WMD -0,00 (від -3,88 до 3,88) (SIGH-SAD)	SMD -0,32 (від -1,2 до 0,57) (HRSD)
Якість	Низька	Середня	Висока	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 31	K = 1; n = 31	K = 1; n = 96	K = 1; n = 20
Номер діаграми	Pharm SAD 03.05	Pharm SAD 04.03	Pharm SAD 03.05	Pharm SAD 03.06
Кінцева точка за самооцінкою	WMD -0,7 (від -7,16 до 5,76) (BDI)	WMD 2,3 (від -2,47 до 7,07) (BDI)	WMD -1,6 (від -5,68 до 2,48) (BDI)	Немає даних
Якість	Низька	Низька	Низька	-
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 31	K = 1; n = 31	K = 1; n = 96	-
Номер діаграми	Pharm SAD 03.08	Pharm SAD 04.06	Pharm SAD 03.08	-
Немає ремісії (на основі SIGH-SAD-SR)	ВР 0,77 (від 0,46 до 1,28) 948 проти 62,5%)	ВР 2,22 (від 0,92 до 5,32) (48 проти 21,7%)	ВР 1,09 (від 0,57 до 1,76) (50 проти 45,8%)	Немає даних
Якість	Висока	Висока	Низька	-
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 49	K = 2; n = 48	K = 1; n = 96	-
Номер діаграми	Pharm SAD 03.09	Pharm SAD 04.07	Pharm SAD 03.09	-
Немає відповіді (на основі SIGH-SAD)	Немає даних	Немає даних	ВР 1 (від 0.57 до 1.76) (33.3 проти 33.3%)	Немає даних
Якість	-	-	Низька	-
Кількість досліджень, учасників	-	-	K = 1; n = 96	-
Номер діаграми	-	-	03.10	-

Таблиця 96. Резюме характеристик досліджень світлової терапії вранці порівняно з терапією ввечері

	Загальні результати	**Субсиндромальна депресія з сезонним характером**
Припинили лікування на ранньому етапі	ВР 0,98 (від 0,41 до 2,35) (12,1 проти 12,5%)	Немає даних
Якість	Середня	–
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 130	–
Номер діаграми	Pharm SAD 05.01	–
Зареєстровані побічні ефекти	ВР 0,47 (від 0,05 до 4,65) (6,3 проти 13,3%)	ВР 0,47 (від 0,05 до 4,65) (6,3 проти 13,3%)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 31	K= 1; n = 31
Номер діаграми	Pharm SAD 05.03	Pharm SAD 05.03

Кінцева точка за оцінкою лікаря	WMD -1,38 (від -5,49 до 2,73) (SIGH-SAD)	WMD 0.6 (від -3,89 до 5,09) (SIGH-SAD)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 68	K= 1; n = 30
Номер діаграми	Pharm SAD 05.04	Pharm SAD 05.04
Кінцева точка за самооцінкою	WMD -0.9 (від -4.66 до 2.86) (BDI)	Немає даних
Якість	Низька	–
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 65	–
Номер діаграми	Pharm SAD 05.07	–
Немає ремісії (на основі SIGH-SAD-SR)	ВР 1,0 (від 0,69 до 1,45) (54 проти 54,2%)	Немає даних
Якість	Низька	–
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 98	–
Номер діаграми	Pharm SAD 05.08	–
Без відповіді (на основі SIGH-SAD-SR)	ВР 1,0 (від 0,51 до 1,98) (44 проти 42,9%)	ВР 0,52 (від 0,23 до 1,20) (31,3 проти 60%)
Якість	Низька	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 129	K= 1; n = 31
Номер діаграми	Pharm SAD 05.09	Pharm SAD 05.09

Моделювання світанку проти контролю уваги або світлової терапії

Три дослідження порівнювали моделювання світанку з контролем уваги. Знайдено низку доказів стосовно того, що моделювання світанку може полегшити симптоми депресії, але результати не були клінічно значущими і не були підтверджені іншими результатами, у тому числі депресії сезонного характеру. Крім того, немає ніяких доказів переваги моделювання світанку порівняно зі звичайною світловою терапією. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 97. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Таблиця 97. Резюме характеристик досліджень моделювання світанку

	Моделювання світанку проти контролю уваги	**Світлова терапія проти моделювання світанку**
Припинили лікування на ранньому етапі	ВР 0,27 (від 0,08 до 0,92) (2,9 проти 14,1%)	ВР 3,72 (від 0,62 до 22,22) (8,9 проти 1,8%)
Якість	Низька	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 141	K = 2; n= 112
Номер діаграми	Pharm SAD 06.01	Pharm SAD 07.01
Зареєстровані побічні ефекти	ВР 5,57 (від 0,77 до 40,26) (42,9 проти 7,7%)	Немає даних
Якість	Низька	–
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 27	–
Номер діаграми	Pharm SAD 06.04	–

Кінцева точка за оцінкою лікаря	SMD -0,53 (від -1,62 до 0,15) (HRSD) WMD -2,20 (від -7,52 до 3,11) (субшкала SAD)	WMD -0,9 (від -4 до 2,2) (HRSD) WMD -1,8 (від -6,98 до 3,38) (SAD субшкала)
Якість	Середня (HRSD) дуже низька (SAD субшкала)	Дуже низька (HRSD) Низька (SAD субшкала)
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 73	K= 1; n = 45
Номер діаграми	Pharm SAD 06.05/06	Pharm SAD 07.06/07
Кінцева точка за самооцінкою	Немає даних	Немає даних
Якість	–	–
Кількість досліджень, учасників	–	–
Номер діаграми	–	–
Без ремісії (на основі SIGH-SAD)	ВР 0,9 (від 0,46 до 1,78) (44,6 проти 50%)	ВР 1,19 (від 0,70 до 2,00) (53,6 проти 44,6%)
Якість	Низька	Дуже низька
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n= 114	K = 2; n= 112
Номер діаграми	Pharm SAD 06.07	Pharm SAD 07.04
Без відповіді (на основі SIGH-SAD)	ВР 0,71 (від 0,34 до 1,48) (25 проти 38%)	ВР 1,45 (від 0,82 до 2,58) (35,7 проти 25%)
Якість	Середня	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n= 114	K = 2; n= 112
Номер діаграми	Pharm SAD 06.08	Pharm SAD 07.05

Попередження майбутніх випадків з використанням світлової терапії

В одному дослідженні порівнювалися терапія яскравим світлом з контрольним лікування і з відсутністю лікування для попередження рецидивів у людей, які мали в анамнезі випадки депресії сезонного характеру, але симптоми захворювання ще не проявилися. Це показало, що ті, хто отримував світлову терапію, були менш схильні до розвитку симптомів депресії у порівнянні з тими, хто не отримував ніякого лікування. Проте, ті, хто використовував інфрачервоний світловізор були менш схильні до розвитку симптомів депресії, ніж ті, які використовували світловізор яскравого білого світла. Жодне з висновків не було клінічно значущим. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 98. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Клініче резюме

Хоча є багато досліджень, які вивчали ефективність світлової терапії у людей з депресією сезонного характеру, ці дослідження важко інтерпретувати через методологічні відмінності. Дози і кольори світла, способи проведення, компаратори лікування та клінічні популяції досліджень відрізняються. У той час, як яскраве світло більш ефективне, ніж контроль листа очікування, неясно, чи ефект більший, ніж від плацебо (див. обговорення ефекту плацебо в Главі 2, Розділ 2.4.3). Дослідження, які порівнюють яскраве світло з іншими методами лікування, які не зарекомендували себе як ефективні, дають неоднозначні результати. Є дуже мало даних з активного контролю, щоб визначити їх не гіршу ефективність, і також небагато систематичних даних про побічні ефекти. У клінічній практиці, де використовується яскраве світло, мінімальна добова доза в 5000 люкс, яка надається вранці впродовж зимових місяців, є найбільш поширеною стратегією лікування. Найбільш поширеним побічним ефектом є невелике тривожне збудження.

Таблиця 98. Резюме характеристик досліджень з профілактики рецидивів з використанням яскравого світла

	Світловізор з яскравим білим світлом проти контрольної групи без лікування	**Світловізор з яскравим білим світлом проти світлові зору з інфрачервоним світлом**
Припинили лікування на ранньому етапі	ВР 2.22 (від 0.29 до 17.27) (22.2 проти 10%)	ВР 1.33 (від 0.35 до 5.13) (22.2 проти 16.7%)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 28	K= 1; n = 36
Номер діаграми	Pharm SAD 08.01	Pharm SAD 08.01
Рецидив (BDI >13 впродовж 2 наступних тижнів)	ВР 0.63 (від 0.36 до 1.09) (50 проти 80%)	ВР 2.25 (від 0.84 до 5.99) (50 проти 22.2%)
Якість	Середня	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 28	K= 1; n = 36
Номер діаграми	Pharm SAD 08.02	Pharm SAD 08.02

11.6.4 Інші методи лікування депресії сезонного характеру

Розглянуті дослідження [174]

Всього було виявлено 14 досліджень з втручань, крім терапії яскравим світлом, в основному антидепресантами, п'ять з яких відповідали критеріям включення в огляд лікування гострої фази, одне з огляду продовження лікування у людей, які відповіли на відкрите лікування, а три (опубліковані в тому ж документі) з огляду профілактики у людей з депресією сезонного характеру в анамнезі. Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 99 з усіма подробицями в Додатку 17в, який також включає деталі виключених досліджень.

[174] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову, а код дослідження великими літерами відноситься до досліджень, знайдених і включених в дане оновлення. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

Клінічні докази

Лікування гострої фази

Дані з лікування гострої фази антидепресантами порівняно з плацебо в значній мірі непереконливі, хоча стосовно одного результату (відповіді) виявилася невелика різниця. Дані з прийнятності і переносимості були непереконливими. Не було жодних доказів щодо різниці між моклобемідом і флуоксетином, які були єдиними наявними доказом з прямого порівняння. Існували деякі докази того, що іони високої щільності були більш ефективними, ніж іони низької щільності, хоча було проведено лише одне дослідження.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014 Моклобемід в Україні не зареєстрований.

Таблиця 99. Резюме характеристик досліджень втручань, відмінних від терапії яскравим світлом, для важкої депресії із сезонним характером

	Гостра фаза лікування	**Продовження лікування**	**Профілактика**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	5 РКД (346)	1 РКД (23)	3 РКД (1061)
Код дослідження	(1) LAM1995	(1) SCHLAGER	(1) MODELL2005

	(2) LINGJAERDE1993 (3) MOSCOVITCH2004 (4) PARTONEN1996 (5) TERMAN1995	1994*	дослідження 1 (2) MODELL2005 дослідження 2 (3) MODELL2005 дослідження 3
Кількість/ відсоток жінок	(1) 68/66 (2) 34/74 (3) 187/78 (4) 32/66 (5) 25/88	(1) 23 (не доступні)	(1) 277/72 (2) 311/67 (3) 473/68
Середній вік	(1) 36 (2) 43 (3) 40 (4) 44 (5) 38	(1) Не надані	(1) 42 (2) 42 (3) 41
Діагноз	(1) Рецидиви нападів важкої депресії сезонного характеру (2) Розлади настроюз сезонного характеру (3) 79% випадків важкої депресії сезонного характеру; 13% депресії NOS з сезонним характером; 7% біполярні розлади з сезонним характером; 2% біполярні розлади NOS з сезонним характером (4) 100% MDD; 18% розлади настрою з сезонним характером (5) Важка депресія з сезонним характером, MDD з сезонним характером або біполярні розлади NOS з сезонним характером - % не відомо	(1) Ті. хто реагують на початкове лікування періодичних випадків важкої депресії з сезонним характером	(1)–(3) Історія MDD з сезонним характером (DSM-IV)
Лікування	(1) Флуоксетін 20 мг (2) Моклобемід 400 мг (3) Сертралін 50–200 мг (4) Моклобемід 300–450 мг (5) Висока щільність негативних іонів	(1) Пропанолол 33 мг	(1) Буспірон 150–300 мг (2)–(3) Бупропіон XL 150–300 мг
Компартор	(1)–(3) Плацебо (4) Флуоксетін 20–40 мг (5) Низька щільність негативних іонів	(1) Плацебо	(1)–(3) Плацебо
Тривалість лікування (днів)	(1) 5 тижнів (2) 3 тижні (3) 8 тижнів (4) 6 тижнів (5) 3 тижні	(1) 2 тижні	(1) 6 місяців (2)–(3) Не зрозуміло

Дані про важливі результати і загальна якість доказів представлені в таблиці 100. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Таблиця 100. Резюме характеристик досліджень лікування гострої фази (не світлової терапії) при важкій депресії сезонного характеру

	Антидепресанти проти плацебо	**Антидепресанти проти антидепресантів**	**Іони високої щільності проти іонів низької щільності**
Без відповіді (на основі SIGH-SAD)	ВР 0,82 (від 0,63 до 1,05) (44,2 проти 54%)	Немає даних	ВР 0,49 (від 0,24 до 1) (41,7 проти 84,6%)
Якість	Висока	-	Середня

Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 255	-	K = 1; n = 25
Номер діаграми	Pharm SAD 09.01	-	Pharm SAD 12.01
середня кінцева точка SIGH-SAD	SMD -0,11 (від -0,65 до 0,42)	Моклобемід проти флуоксетину: WMD -1,6 (від -7,01 до 3,81)	Немає даних
Якість	Низька	Низька	-
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 99	K = 1; n = 29	-
Номер діаграми	Pharm SAD 09.02	Pharm SAD 11.01	-
Ссередня кінцева точка BDI за оцінкою лікаря	WMD -1,7 (від -6,53 до 3,13)	Немає даних	Немає даних
Якість	Низька	-	-
Кількість досліджень, учасників	K= 1; n = 68	-	-
Номер діаграми	Pharm SAD 09.02	-	-
Дострокове припинення лікування	ВР 0,7 (від 0,16 до 3,05) (18,3 проти 20,5%)	Немає даних	Немає даних
Якість	Дуже низька	–	–
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 221	–	–
Номер діаграми	Pharm SAD 10.01	–	
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 1,48 (від 0,63 до 3,47) (8,3 проти 5,6%)	Немає даних	Немає даних
Якість	Низька	–	–
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 289	–	–
Номер діаграми	Pharm SAD 10.02	–	–

Продовження лікування і профілактика майбутніх випадків

В одному невеликому дослідженні порівнювали β-блокатор, пропранолол з плацебо у пацієнтів, які відповіли на попереднє відкрите лікування. Було показано, що симптоми депресії у тих, хто продовжує лікування, залишаються легшими в порівнянні з тими, хто перейшов на плацебо. Ще три випробування порівнювали бупропіон з плацебо для запобігання нападів у людей з депресією в анамнезі. Лікування починалося до настання зими і тривало до ранньої весни. Було відмічено клінічно значуще зниження кількості рецидивів серед тих, хто приймав бупропіон, в порівнянні з тими, хто приймав плацебо. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в Таблиці 101. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16 і Додатку 19c відповідно.

Клінічне резюме

Є недостатньо доказів з ефективності антидепресантів в лікуванні важкої депресії сезонного характеру, якщо симптоми вже з’явилися, але немає доказів з профілактичного ефекту початку лікування до появи симптомів і продовження до ранньої весни.

11.6.5 Від доказів до рекомендацій

Доказів з світлової терапії важкої депресії сезонного характеру не багато, в основному це дослідження, які порівнюють різні елементи лікування, в тому числі час доби, рівень освітлення і тривалість лікування. Існує мало доказів ефективності яскравого світла в лікуванні депресії сезонного характеру у порівнянні з плацебо.

Докази з інших методів лікування незначні. Не вистачає доказів стосовно того, що антидепресанти ефективні, як тільки почалися симптоми, але вони можуть бути важливими для профілактики. При депресії сезонного характеру лікарі повинні дотримуватися настанови з депресії.

11.6.6 Рекомендації

11.6.6.1 Див. рекомендацію 11.3.2.1

11.6.6.2 Повідомте людям із зимовою депресією, яка має сезонний характер, і тим, хто бажає спробувати світлову терапію замість антидепресантів або психологічного лікування, що дані про ефективність світлової терапії є невизначеними.

Таблиця 101. Резюме профілів доказів з продовження лікування і профілактики майбутніх випадків у людей з важкою депресією сезонного характеру

	Продовження лікування: пропанол проти плацебо	**Профілактика: бупропіон проти плацебо**
Результати ефективності	HAMD-21: WMD -7 (від -11,24 до -2,76)	Рецидив: ВР 0,58 (від 0,46 до 0,72) (17% проти 29,5%)
Якість	Середня	Висока
Кількість досліджень, учасників	K= 1; n = 23	K = 3; n = 1061
Номер діаграми	Pharm SAD 13.01	Pharm SAD 14.01
Дострокове припинення лікування	ВР 2,57 (від 0,12 до 57,44) (7,7 проти 0%)	Немає даних
Якість	Низька	–
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 24	–
Номер діаграми	Pharm SAD 13.02	–

11.6.7 Рекомендації дослідження

11.6.7.1 Ефективність світлової терапії в порівнянні з антидепресантами у лікуванні легкої та помірної депресії сезонного характеру

Наскільки ефективна світлова терапія в порівнянні з антидепресантами при легкої та помірної депресії сезонного характеру?

Чому це важливо?

Хоча статус сезонної депресії як окремого стану не зовсім чіткий, опитування незмінно повідомляють про високу поширеність сезонних (переважно взимку) депресій у Великобританії. Це відображає значний ступінь захворюваності, в основному в зимові місяці, у людей з цим станом. Світлова терапія була запропонована в якості специфічного лікування зимової депресії, але були проведені тільки невеликі безрезультатні випробування, за результатами яких неможливо

говорити про те, чи світлова терапія чи антидепресанти ефективні в лікуванні. Визначення того, чи лікування ефективне і в якій мірі, допоможе у прийняті рішень людьми з сезонною депресією і лікарями щодо лікування зимової депресії.

На це питання повинно відповісти рандомізоване контрольоване випробування, в якому люди з легкою та помірною депресію сезонного характеру (сезонний афективний розлад) отримують світлову терапію або СІЗЗС антидепресанти в частково плацебо-контрольованому дослідженні. Дози світла і СІЗЗС повинні бути на прийнятих або запропонованих терапевтичних рівнях з початковим етапом впродовж декількох тижнів, коли проводиться правдоподібне лікування плацебо, а після нього проводиться рандомізація на отримання одного з активних методів лікування. Обрані результати повинні відображатися балами покращення за оцінками спостерігачів і пацієнтів, і оцінки прийнятності варіантів лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, а модератори і медіатори відповідей повинні бути досліджені.

11.7 ДОЗУВАННЯ ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Наступні розділи з дозування трициклічних антидепресантів, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім лише стилістики та невеликих уточнень.

11.7.1 Низькі дози проти високих доз ТЦА

** Існує суперечка з приводу того, чи рекомендовані дози ТЦА (100 мг/добу, Bollini *et al.,* 1999) є занадто високими. Деякі лікарі піддаються критиці за призначення доз, які є занадто низькими, а доказів з дозування не виявлено (Furukawa *et al.*, 2002a). Даний огляд порівнює ефективність і переносимість високих і низьких доз ТЦА. Низькі дози – це ті, де середня доза, що досягається, була менше еквіваленту 100 мг амітриптиліну.

11.7.2 Дослідження, розглянуті для огляду[175,176]

ГРН використала існуючий огляд (Furukawa *et al,* 2002a) в якості основи для даного огляду. Огляд Furukawa і його колег (2002a) включав 38 досліджень, з яких 33 не відповідали критеріям включення, встановлених ГРН, в основному через неадекватний діагноз депресії. Таким чином, п'ять досліджень (Burch1988, Danish1999, Rouillon1994, Simpson1988, WHO1986), включених в даний огляд, представили дані про 222 пацієнти.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1988 і 1999 роками і тривали 4-8 тижнів (в середньому 6 тижнів). В одному з досліджень пацієнти були стаціонарними, а у двох – амбулаторними, жодне дослідження не стосувалося первинної медичної допомоги. Пацієнти в одному дослідженні були зі змішаних джерел (Danish1999). Було неможливо визначити установи у ВОО31986. Жодне дослідження не включало лише літніх пацієнтів або тих, чия депресія мала атипові риси. Критерії включення в дослідження забезпечили мінімальне значення HRSD на початковому рівні між 16 і 22 або значення MADRS рівне 15.

Дані були доступні для порівняння низьких доз з високими дозами кломіпраміну, амітриптиліну, іміпраміну і тримипрамину. Дані були також доступні для порівняння низьких доз кломіпраміну з плацебо.

Середня низька доза становила 60,8 мг (від 25 мг до 75 мг), а середня висока доза становила 161,9 мг (від 75 мг до 200 мг) (дослідження низької дози проти високої дози).

11.7.3 Заява про докази [177]

Вплив лікування на ефективність

Існують докази відсутності клінічно значущої різниці між низькими і високими дозами ТЦА щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії до кінця лікування (K = 3, N = 222; ВР = 0,99, 95% ДІ, від 0,84 до 1,16).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між низькими і високими дозами ТЦА щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії або щодо зменшення симптомів депресії за шкалою HRSD.

[175] Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8. Інформація по кожному дослідженню разом з оцінками методологічної якості наведені в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[176] Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці настанови наведені в Додатку 18.

[177] Діаграми наведені в Додатку 19c.

Прийнятність і переносимість лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між низькими дозами ТЦА і плацебо щодо зменшення симптомів депресії до кінця лікування за шкалою MADRS або щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії до кінця лікування за шкалою HRSD. Існує ряд доказів, що свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь низьких доз ТЦА порівняно з більш високими дозами ТЦА при припиненні дослідження достроково через побічні ефекти (K = 1, N = 151; ВР = 0,35, 95% ДІ, від 0,16 до 0,78).

Існує недостатньо даних, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між низькими і високими дозами ТЦА щодо зниження ймовірності пацієнтів припинити лікування на ранній стадії.

11.7.4 Клінічне резюме

Не існує ніякої клінічно значущої різниці у досягненні відповіді між низькими дозами ТЦА (середня доза = 60.8 мг) і терапевтичними дозами ТЦА (середня доза = 161,9 мг). З чотирьох досліджень, в яких порівнювалися низькі з високими дозами ТЦА, лише два повідомили більш повні дані. Пацієнти, які отримували низькі дози ТЦА, менш імовірно достроково припинять лікування через побічні ефекти. **

11.7.5 Від доказів до рекомендацій

Цей огляд не оновлювався ГРН і рекомендація підтримувати низькі дози ТЦА у людей з депресією залишили. Проте, рекомендація контролювати результати і збільшувати дози залежно від ефективності і побічних ефектів була видалена у зв’язку з тим, що положення рекомендації охоплені іншими рекомендаціями настанови.

11.7.6 Рекомендація

11.7.6.1 Люди, які починають з низьких доз трициклічних антидепресантів і які мають чіткий клінічний ефект, можуть залишити такі дози при ретельному моніторингу [178].

11.8 СИМПТОМИ ВІДМІНИ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Наступні Розділи з симптомів відміни антидепресантів, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім стилістики та невеликих уточнень.

[178] Докази цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Будь-які зміни формулювання були внесені лише для уточнення.

11.8.1 Вступ

Може виникнути плутанина з приводу використання термінів "звикання", "психологічна залежність" і "фізична залежність" при застосуванні ліків. Це пов'язано із занепокоєнням у свідомості громадськості про те, що антидепресанти (та інші психотропні препарати) можуть викликати залежність. DSM-IV (APA, 1994) визначення ”залежності від ліків” складається з комплексу психологічних, фізіологічних і поведінкових ефектів, які разом складають те, що зазвичай називається залежністю. Діагноз залежності/звикання вимагає, принаймні, трьох з наступних аспектів:

(1) переносимість (помітне збільшення кількості; помітне зниження ефекту)

(2) характерні симптоми "відміни" або застосування засобів для полегшення відміни

(3) речовина, яка приймалася в більшій дозі і протягом більш тривалого терміну, ніж передбачалося

(4) стійке бажання або повторювані невдалі спроби кинути

(5) багато часу/зусиль витрачено, щоб відновитися, використати відновлення після застосування цих речовини

(6) важлива роль соціальної, професійної або рекреаційної активності, від якої відмовилися або яку зменшили

(7) застосування триває, незважаючи на усвідомлення негативних наслідків (наприклад, невиконання зобов'язань, застосування лише, коли фізично небезпечно).

Фізична залежність стосується перших двох ознак (переносимість ефекту і симптоми "відмови"), а залежність/звикання до психоактивних речовин може бути з або без фізичної залежності. Не існує ніяких доказів, що антидепресанти викликають психологічну залежність або несприятливі поведінкові і функціональні наслідки, як визначено у критерії 3-7, і, отже, антидепресанти не викликають "звикання" у загальноприйнятому розумінні слова, що використовується для опису залежності від наркотиків, таких як алкоголь або опіоїди. Не існує також належних доказів на підтримку переносимості до терапевтичного ефекту антидепресантів (Zimmerman & Thongy, 2007) і, отже, суперечки про те, чи викликають антидепресанти фізичну залежність чи ні, яку деякі люди відчувають при припиненні застосування антидепресантів. Важливо зрозуміти природу цього явища і його наслідки для людей з депресією, і які лікуються антидепресантами. У цій настанові це називається ”симптоми відміни“, що є терміном, який не робить жодного припущення про їхній статус.

Симптоми відміни можуть бути розділені на шість груп; афективні (наприклад, дратівливість), з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота), нейромоторні (наприклад, атаксія), вазомоторні (наприклад, пітливість), нейросенсорні (наприклад, парестезії) та інші неврологічні (наприклад, сновидіння; Delgrado, 2006). Вони можуть бути новими або такими, які важко відрізнити від деяких початкових симптомів основного захворювання. За визначенням вони не повинні бути пов'язані з іншими причинами. З ними стикаються принаймні третина пацієнтів (Lejoyeux *et al.,* 1996; MHRA 004) і вони пов’язані в деякій мірі з усіма антидепресантами (Taylor *et al.*, 2006). З найбільш часто використовуваних антидепресантів ризик симптомів відміни найчастіше зустрічається з пароксетином, венлафаксином та амітриптиліном Taylor *et al.*, 2006). Були проведені проспективні дослідження, у тому числі РКВ та квазі-рандомізовані дослідження, які вивчали вплив відміни у людей, які застосовують пароксетин та інші антидепресанти.

Ці дослідження показали збільшення симптомів відміни у тих, хто застосовує пароксетин в порівнянні з есциталопрамом (Baldwin *et al.*, 2006), флуоксетином (Rosenbaum *et al.,* 1998; Bogetto *et al.,* 2002; Hindmarch *et al.,* 2000; Judge *et al.,* 2002; Michelson *et al.,* 2000), сертраліном (Hindmarch *et al.,* 2000; Michelson *et al.*, 2000) і циталопрамом (Hindmarch *et al.*, 2000). Крім того, два РКВ, які вимірювали симптоми відміни при припиненні антидепресантів після 8 тижнів лікування, виявили, що вони були більш поширені з венлафаксином, ніж есциталопрамом (Montgomery *et al.*, 2004), а помірні і тяжкі симптоми були більш поширені з венлафаксином у порівнянні з сертраліном (Sir *et al.,* 2005).

Симптоми з’являються, як правило, протягом 5 днів після припинення лікування, а іноді і під час поступового припинення або після пропущених доз (Розенбаум та ін., 1998; Майкельсон та ін., 2000). Це залежить від цілого ряду факторів, які можуть включати період напіввиведення препарату. Симптоми можуть відрізнятися за формою та інтенсивністю і виникати в будь-якій комбінації. Вони, як правило, м'які й обмежені, але можуть бути важкими і тривалими, особливо якщо різко припинити вживати антидепресанти. Деякі симптоми більш характерні для окремих препаратів, наприклад, запаморочення й подібні відчуття до ураження електричним струмом з СІЗЗС і пітливість і головний біль з ТЦА (Lejoyeux *et al.,* 1996; Haddad, 2001).

11.8.2 Фактори, які впливають на розвиток симптомів відміни

** Хоча будь-яка людина може відчувати симптоми відміни, ризик зростає у тих, кому призначені препарати короткого напіввиведення (Rosenbaum *et al.,* 1998), такі як пароксетин і венлафаксин (Фава Fava *et al.,* 1997; Hindmarch *et al.,* 2000; MHRA, 2004). Вони також можуть

виникати у пацієнтів, які не приймають свої ліки регулярно. Дві третини пацієнтів, які приймали антидепресанти, пропускали час від часу кілька доз (Meijer *et al.*, 2001). Ризик також збільшується у тих, хто приймав антидепресанти протягом 8 тижнів або довше (Хаддад, 2001); у тих, хто мав тривожні симптоми на початку лікування антидепресантами (зокрема, з СІЗЗС); у тих, хто приймав інші препарати центральної дії (наприклад, антигіпертензивні, антигістамінні препарати, нейролептики); у дітей і підлітків, а також у тих, хто зазнавав симптомів відміни раніше (Lejoyeux *et al.*, 1996; Haddad, 2001).

Симптоми відміни можуть бути більш поширеними у тих, хто зазнав рецидиву після припинення вживання антидепресантів (Zajecka *et al.*, 1998; Markowitz *et al.*, 2000).

11.8.3 Клінічна обгрунтованість

Симптоми відміни можна помилково прийнято за рецидив захворювання або появу нових фізичних захворювань (Haddad, 2001), що призводить до небажаного обстеження або повторного введення антидепресантів. Симптоми можуть бути досить серйозними і заважати повсякденній діяльності. Ще одним пунктом клінічної значущості є те, що пацієнти, які відчувають симптоми відміни, можуть вирішити, що це означає, що антидепресанти викликають звикання, і не захочуть більше їх приймати. Дуже важливо консультувати пацієнтів до, під час і після лікування антидепресантами щодо природи цього синдрому. **

11.8.4 Як уникати симптомів відміни

Хоча рекомендується припиняти антидепресанти (за винятком флуоксетину) протягом не менше 4 тижнів, попередні дані свідчать, що саме період напіввиденення антидепресантів, а не швидкість поступового зменшення дози в кінцевому результаті впливають на ризик симптомів відмови (Tint *et al.*, 2008).

При переведенні з одного антидепресанта на інший з аналогічним фармакологічним профілем, ризик симптомів відміни може бути зменшений при якнайшвидшій зміні (за кілька днів максимум). Інший підхід може знадобитися в кінці лікування, коли більш доречним буде поступове зменшення дози.

** Слід брати до уваги період напіввиведення препарату. Кінець поступового зменшення дози, можливо, повинен бути повільнішим, оскільки симптоми можуть не проявлятися до тих пір, поки зниження загальної добової дози антидепресанту не буде істотним. Пацієнтам, які отримують MAOI, може знадобитися поступове зниження дози протягом більш тривалого періоду. Транілципромін може бути особливо важко припинити. Не ясно, чи потреба у повільному припинення MAOI, і, зокрема транілципроміну, пов'язана із синдромом відміни чи втратою інших нейрохімічних ефектів цих препаратів. Оскільки не можливо це визначити, клініцисти радять пацієнтам на MAOI і пацієнтам з груп ризику більш поступово зменшувати дози (Haddad, 2001). **

Багато пацієнтів зазнають симптомів відміни, незважаючи на поступове зменшення дози. Для цих пацієнтів повинна бути обговорена можливість різкої відміни. Деякі можуть вважати за краще короткий період інтенсивних симптомів на відміну від м'яких симптомів впродовж тривалого періоду.

11.8.5 Як лікувати

** В цій області немає систематичних рандомізованих випробувань. Лікування має бути прагматичним. Якщо симптоми помірні, запевніть пацієнта, що ці симптоми не типові після відміни антидепресанта і що вони можуть припинитися через кілька днів. Якщо симптоми значні, знову почніть початковий антидепресант (або інший з довшим періодом напіввиведення того ж класу) і поступово знижуйте, контролюючи симптоми (Haddad, 2001; Lejoyeux & Ades, 1997).**

11.8.6 Від доказів до рекомендацій

З часу публікації попередньої настанови, бази даних щодо симптомів відміни антидепресантів практично не змінилися. Лікарі-практики повинні переконатися, що вони повністю обговорять питання з усіма пацієнтами, а також розглянуть можливість призначення антидепресантів, які

пов'язані з меншою кількістю симптомів відміни (наприклад, флуоксетин), особливо для пацієнтів, які мали таких досвід. Попередні рекомендації, таким чином, зберігаються, але перефразовані, щоб відповідати оновленому стилю NICE.

11.8.7 Практичні рекомендації

11.8.7.1 При призначенні антидепресантів дізнайтеся про будь-які проблеми людини з депресією при прийнятті ліків, повністю поясніть причини призначення та надайте інформацію про прийом антидепресантів, в тому числі:

- поступове досягнення повного ефекту антидепресантів
- важливість прийому ліків як вказано і необхідність продовження лікування після полегшення
- можливі побічні ефекти
- потенціал взаємодії з іншими ліками
- ризик і характер симптомів відміни всіх антидепресантів, зокрема, препаратів з коротким періодом напіввиведення (наприклад, пароксетин і венлафаксин), і як ці симптоми можуть бути зведені до мінімуму
- той факт, що наркоманія не спричиняється антидепресантами.

Запропонуйте письмову інформацію відповідно до потреб людини.

11.8.7.2 Порадьте людям з депресією, які приймають антидепресанти, що симптоми відміни[179] можуть виникнути при припиненні, пропущених дозах або, іноді, при зниженні доз препарату. Поясніть, що симптоми зазвичай слабко виражені і обмежені одним тижнем, але можуть бути дуже серйозними, особливо якщо різко припинити вживати препарат.

11.8.7.3 При припиненні антидепресантів дозу поступово знижують, як правило, протягом 4-тижневого періоду, хоча деяким людям може знадобитися більш тривалий період, зокрема, для препаратів з коротким періодом напіввиведення (наприклад, пароксетин і венлафаксин). Це не стосується флуоксетину, оскільки він має більш тривалий період напіввиведення.

11.8.7.4 Повідомте пацієнта, що він повинен проконсультуватися з лікарем, якщо він відчуває значні симптоми відміни. Якщо симптоми відміни виникають:

- проводьте моніторинг симптомів і заспокойте людину, якщо симптоми слабо виражені;
- розгляньте повторне призначення оригінальних доз антидепресанту, які були ефективні (або іншого антидепресанту з тривалим періодом напіввиведення того ж класу), якщо симптоми серйозні, зменшуйте поступово дозу з моніторингом симптомів.

---

[179] Симптоми відміни включають значну зміну настрою, неспокій, безсоння, нестійкість, пітливість, абдомінальні симптоми і зміну відчуттів.

11.9 КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Наступні розділи з кардіотоксичності антидепресантів, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім стилістики та невеликих уточнень.

11.9.1 Вступ

** Були визначені постійні асоціації між депресією і серцево-судинними захворюваннями та смертністю (Glassman & Shapiro, 1998). Депресія є важливим незалежним фактором ризику першого інфаркту міокарда та смерті від серцево-судинних захворювань зі скоригованим відносним ризиком від 1,5 до 2 (Ford *et al.*, 1998).

Було встановлено, що у пацієнтів з ішемічною хворобою серця депресія асоціюється з трьох-чотирьох-кратним збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності (Carney *et al.*, 1997). Поширеність депресії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця становить близько 20% (Glassman *et al.*, 2002).

У зв'язку з цим, важливо використовувати антидепресанти, які або зменшують, або не збільшують ризик серцево-судинних захворювань, і розробити безпечну й ефективну стратегію лікування пацієнтів з депресією та хворобою серця. Існують докази того, що адекватне лікування депресії знижує (Avery & Winokur, 1976) або не змінює (Pratt *et al.*,1996) ризик серцевих захворювань. Проте, два великих дослідження показали збільшення частоти інфаркту міокарда у

тих, хто приймає антидепресанти з середнім відношення шансів 5,8 Penttinen & Valonen, 1996; Thorogood *et al.*, 1992). Антидепресанти, які застосовувалися в цих дослідженнях, були переважно ТЦА. Подібний зв'язок був виявлений у Великобританії щодо дотіепіну / досулепіну (Hippisley-Cox *et al.*, 2001).

Проте, ці дослідження не розрізняють між ефектами лікарських препаратів і самим станом. Таким чином, необхідно вивчити вплив антидепресантів на серцево-судинну функцію і розглянути доступні дослідження (Roose, 2003).

11.9.2 Трициклічні антидепресанти

Синусова тахікардія, постуральна гіпотензія та епізодична гіпертензія є побічними ефектами, що часто спостерігаються. Частими є зміни електрокардіограми (ЕКГ), такі як подовження QT, PR і QRS інтервалів, пов'язаних зі змінами в атріовентрикулярній провідності та реполяризації (Roose & Glassman, 1989). Ці ефекти пов'язані з широким спектром фармакологічних дій ТЦА, не пов'язаних з визнаними механізмами антидепресивної дії. У здорових пацієнтів такі зміни можуть бути безсимптомними або клінічно неважливими, але у пацієнтів із захворюваннями серця вони можуть призводити до значної захворюваності та смертності (Glassman *et al.*, 1993). Наприклад, тривале збільшення частоти серцевих скорочень (в середньому на 11%, Roose & Glassman, 1989) може мати серйозні наслідки в плані роботи серця (Руза, 2003).

У пацієнтів з порушеннями лівого шлуночка від ТЦА ортостатична гіпотензія в три-сім разів частіша і потенційно клінічно шкідлива (Glassman *et al.*, 1993). Продовження провідності, спричинене ТЦА, може бути клінічного неважливим у здорових пацієнтів, але може призвести до ускладнень у хворих із захворюваннями провідності, зокрема з блокадою ніжки пучка Гіса, і вони можуть бути дуже серйозними у 20% пацієнтів (Roose *et al.*, 1987). ТЦА можна розглядати як протиаритмічні засоби класу I. Докази свідчать про те, що цей клас препаратів асоціюється зі збільшенням смертності серед постінфарктних пацієнтів та пацієнтів з більш широким спектром ішемічної хвороби серця, ймовірно, тому що вони виявляють аритмогенні властивості, коли серцева тканина стає безкисневою. Передозування або підвищення концентрації ТЦА в плазмі крові через взаємодію з іншими препаратами, хворобу печінки і вік, що асоціюється з серйозною гіпотензією і передсердною та шлуночковою аритмією, що може виникати аж до повної атріовентрикулярної блокади, яка в деяких випадках призводить до летального результату (смерть від ТЦА становить 20% смертей від смертей в результаті передозування; Shah *et al.*, 2001).

Окремі трициклічні антидепресанти

Трициклічні антидепресанти групи третинних амінів (амітриптилін, іміпрамін і кломіпрамін) мають більший ефект на серцево-судинну систему, ніж група вторинних амінів (наприклад, нортриптилін). Було показано, що такі препарати як нортриптилін, менше спричиняють постуральну гіпотензію і, отже, можуть розглядатися у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і у літніх людей, у яких постуральна гіпотензія може бути дуже небезпечною. Існують докази (хоча і не з РКВ), що лофепрамін безпечніший при передозуванні, ніж інші трициклічні антидепресанти (Lancaster & Gonzalez 1989). Вважається, що лофепрамін блокує кардіотоксичні ефекти основного метаболіту дезипраміну. Дотіепін/досулепін досить токсичні при передозуванні в неконтрольованих дослідженнях (Henry & Antao, 1992; Buckley *et al.*, 1994).

11.9.3 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Було продемонстровано, що депресія у нелікованої популяції, збільшує серцево-судинну захворюваність та смертність. Вк виявилося, СІЗЗС зменшують цей ризик, оскільки два дослідження не виявили ніякої різниці в серцево-судинному ризику між пацієнтами з депресією, які отримували СІЗЗС, і нелікованими контролями без депресії (Cohen *et al.*, 2000; Meier *et al.*, 2001). Sauer і колеги (2001) порівняли показники інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів, які отримували СІЗЗС, з показниками тих, хто не отримував антидепресанти. Пацієнти, які застосовували СІЗЗС, мали значно нижчу частоту ІМ, ніж пацієнти, які не не лікувалися СІЗЗС. Численні дослідження (Roose, 2001) не показали клінічно значущих ефектів СІЗЗС на частоту серцевих скорочень, серцеву провідність або артеріальний тиск (більш докладно дивись нижче).

Дослідження пацієнтів з депресією з і без ішемічної хвороби серця (ІХС) зареєстрували збільшення активації та агрегації тромбоцитів, що потенційно сприяє утворенню тромбів (Musselman *et al.*, 1998). Лікування СІЗЗС нормалізує підвищені показники активації та агрегації тромбоцитів, які спостерігалися у нелікованих пацієнтів з депресією та ІХС. Існують докази того, що цей ефект відбувається при відносно низьких дозах і до появи антидепресивного ефекту (Pollock *et al.,* 2000). Проте, вплив на тромбоцитарний серотонін не завжди позитивний: СІЗЗС підвищують ймовірність серйозної шлунково-кишкової кровотечі, особливо у дуже пацієнтів дуже похилого (Walraven *et al.,* 2001).

Циталопрам

Серцева безпека циталопраму вивчалася в проспективному дослідженні за участю добровольців і пацієнтів, і в ретроспективній оцінці даних ЕКГ 40 клінічних випробувань (1789 пацієнтів, які отримували циталопрам) (Rasmussen *et al.*, 1999). Єдиним ефектом циталопраму було зниження частоти серцевих скорочень (вісім ударів на хвилину), але ніяких інших змін на ЕКГ. Були також повідомлення про випадки брадикардії з циталопрамом (Isbister *et al,* 2001) і низьку частоту гіпотензії і аритмій, включаючи блокаду лівої ніжки пучка Гіса (Muccі, 1997).

Флуоксетин

У 7-тижневому відкритому дослідженні людей похилого віку із захворюваннями серця Roose і колеги (1998b) показали, що флуоксетин не викликав серйозних серцево-судинних змін. Strik і колеги (2000) показали, що флуоксетин був безпечним у 27 пацієнтів з недавнім ІМ (більше 3-х місяців з моменту ІМ) і не було ніяких змін в серцево-судинних індексах у цих пацієнтів порівняно з плацебо. Проте, флуоксетин не продемонстрував клінічної ефективності у цій групі в порівнянні з плацебо (n = 54; WMD = -2,50, 95% ДІ, -5,64 до 0,64). Слід зазначити, що флуоксетин має значний потенціал взаємодії з препаратами, які зазвичай використовуються при лікуванні захворювань серця (Mitchell, 1997).

Флувоксамін

Не було виявлено зв’язку флувоксаміну з серцево-судинними змінами або змінами на ЕКГ (Хьювер і співавт., 1995). Флувоксамін є безпечним при передозуванні (Гарньєр і співавт., 1993). Кардіотоксичність не була серйозною проблемою; синусова брадикардія, що не потребувала лікування, була відзначена в кількох випадках.

Пароксетин

Добова доза від 20 до 30 мг пароксетину порівнювалася з нортриптиліном (дозу приводять у відповідність до отримання концентрації в плазмі від 80 до 120 мг/мл) в подвійному сліпому дослідженні 41 пацієнтів з тяжким депресивним розладом і ІХС (Roose *et al,* 1998a). Пароксетин не був пов'язаний з клінічно важливими сталими змінами частоти серцевих скорочень, артеріального тиску або інтервалом провідності, в той час як нортриптилін викликав "клінічно значущі" зміни в цих показниках і "більш серйозні серцево-судинні ускладнення".

Сертралін

369 пацієнтів з нестабільною стенокардією (26%) або недавнім (протягом 30 днів) ІМ (74%) були рандомізовані на отримання плацебо або сертраліну (гнучкі дози, від 50 до 200 мг на день в рандомізованому подвійному сліпому випробуванні) (Glassman *et al,* 2002). Сертралін не мав істотного впливу на функцію лівого шлуночка у порівнянні з плацебо або на цілу низку клінічних та лабораторних досліджень. Частота важких серцево-судинних ускладнень склала 14,5% при сертраліну, чисельно, але не значно, менше, ніж плацебо в 22,4%.

Щодо відповіді на антидепресанти у всіх обстежених пацієнтів ніякої загальної різниці між сертраліном та плацебо не існувало. Проте, у пацієнтів з більш важкою депресією (HRSD = 18 і мінімум два попередні випадки депресії) були деякі свідчення про більше полегшення симптомів депресії у тих, хто приймав СІЗЗС, в порівнянні з плацебо (n = 90; WMD = -3,4, 95% ДІ, від -6,47 до -0,33180). Проте, це дослідження й інших в цій області не проводилися належним чином або не

були достатньої тривалості, щоб визначити серцево-судинну захворюваність і смертність в довгостроковій перспективі.

Передозування

На відміну від ТЦА, СІЗЗС, якщо приймаються окремо, рідко є смертельними при передозуванні (Barbey & Roose, 1998; Goeringer *et al.*, 2000). Смерті виникали, коли циталопрам надходив в організм у дуже високих дозах (Ostrom *et al.,* 1996). Проте, інші дослідження, повідомляючи про ускладнення від передозування циталопрамом, не повідомляли про смерть (Grundemar *et al.,* 1997; Personne *et al.,* 1997b). Механізми смертей, про які повідомили Ostrom і колеги (1996), не зрозумілі чітко. Існує низка доказів, що передозування циталопрамом асоціюється з порушеннями ЕКГ (Personne *et al.*, 1997a) та пролонгацією QTc (Catalano *et al.*, 2001). Проте, Boeck *et al.*, і його колеги (1982) не повідомляли про кардіотоксичність від високих доз циталопраму у собак, а у випадках смертей, за повідомленням Ostrom і колег (1996), рівні потенційно кардіотоксичного метаболіту були низькими. Інший потенційний механізм токсичності полягає в тому, що передозування циталопрамом викликає напади, як було показано на тваринах (Boeck *et al.*, 1982.) і у людей (Grundemar *et al* 1997; Personne *et al.,* 1997a). Glassman (1997) припустив, що передозування СІЗЗС стало причиною занепокоєння і порадив більш розсудливо призначать великі дози таблеток.

---

[180] Ці дані були розраховані за даними статті.

11.9.4 Інші лікарські засоби

Літій

Літій має низку наслідків для серця, які можуть мати клінічне значення у пацієнтів із захворюваннями серця, літніх людей, людей з вищими рівнями літію, гіпокаліємією і коли літій використовується з іншими препаратами, такими як діуретики, гідроксизин і ТЦА (Chong *et al.*, 2001). Загальні, часто субклінічні, ефекти літію включають синдром "слабкості синусового вузла", серцеву блокаду першого ступеня, шлуночкові ектопічні систоли, розгладжування Т-хвиль і збільшення дисперсії QT (Reilly *et al.,* 2000), але несприятливі клінічні випадки рідкісні. Увага і періодичний моніторинг ЕКГ рекомендується для груп ризику або пацієнтів з серцевими симптомами.

Міансерін

Ефекти міансеріну на серце рідкісні (Peet *et al.,* 1977; Edwards & Goldie, 1983; Jackson *et al.*, 1987), хоча були деякі повідомлення про брадикардію і повну блокаду серця при передозуванні (Hla & Boyd, 1987; Haefeli *et al.*, 1991) і, рідше, брадикардію при терапевтичних дозах (Carcone *et al.,* 1991). Bucknall і колеги (1988) показали, що міансерін добре переноситься більшістюі, але не всіма кардіологічними пацієнтами.

Міртазапін

Ніяких значних ефектів на серцево-судинну систему від міртазапіну не було виявлено (Nutt, 2002). Виявилося, що він має сприятливий профіль безпеки при передозуванні (Velazquez *et al.*, 2001).

Моклобемід

Моклобемід не асоціюється з будь-якими значними ефектами на серцево-судинну систему (Fulton & Benfield,1996), і немає ніяких повідомлень про випадки смерті при передозуванні моклобеміду в монотерапії.

Фенелзин

Фенелзин викликає виражену постуральну гіпотензію, особливо у перші тижні лікування, асоціюється зі значною брадикардією. Це не викликає порушення провідності (McGrath *et al.*, 1987a). Виявилося, що його індекс фатальної токсичності при передозуванні менший, ніж

більшості трициклічних антидепресантів (Henry & Antao, 1992). Немає ніяких даних безпеки та клінічної ефективності фенелзину у пацієнтів з ІХС.

Ребоксетин

Немає специфічних клінічних або ЕКГ відхилень від ребоксетіну (Fleishaker *et al.*, 2001), тож він відносну безпечний при передозуванні.

Тразодон

Вважається, що тразодон має низьку кардіотоксичність, хоча були деякі повідомлення про постуральну гіпотензію та, рідше, аритмію (Janowsky *et al.*, 1983).

Венлафаксин

Не було виявлено жодних очевидних лабораторних або клінічних змін з боку серця при звичайному використанні венлафаксину (Feighner, 1995). Існують докази того, що в більш високих дозах (більше 200 мг) зустрічається артеріальна гіпертензія в невеликій кількості випадків, а інші рекомендують регулярний контроль артеріального тиску на цій або вищій дозі (наприклад, Feighner, 1995). Існують також докази того, що при передозуванні (понад 900 мг) венлафаксин є просудомним в порівнянні з ТЦА і СІЗЗС (Whyte *et al.*, 2003) і має більш високий індекс смертельної токсичності при передозуванні, ніж СІЗЗС (Buckley & McManus, 2002). MHRA також вислолює занепокоєння з приводу підвищення частоти побічних ефектів з боку серцево-судинної системи і використання венлафаксину у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (MHRA, 2004). **

Коментар робочої групи:

Станом на 01.12.2014 Ребоксетин в Україні не зареєстрований.

11.9.5 Рекомендація

11.9.5.1 Див. рекомендацію 10.14.1.3.

11.10 ДЕПРЕСІЯ, АНТИДЕПРЕСАНТИ І САМОГУБСТВО

Наступні Розділи з депресії, антидепресантів та самогубств, відмічені зірочками (**_**), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, крім стилістики та невеликих уточнень.

11.10.1 Вступ

** Більшість пацієнтів з депресією мають, принаймні, епізодичні суїцидальні думки, які часто пов'язані з загальним негативом і безнадією. Дві третини людей, які намагаються накласти на себе руки, відчувають депресію. Суїцид є основною причиною підвищеної смертності від депресії і поширений серед пацієнтів з супутніми фізичними і психічними захворюваннями. Суїцидальна поведінка також має місце при легких формах депресії.

У мета-аналізі 36 досліджень поширеність самогубств впродовж життя склала 4% у госпіталізованих пацієнтів з депресією зі збільшенням до 8,6%, якщо пацієнт госпіталізований із суїцидальною поведінкою. У змішаній стаціонарній / амбулаторній популяції поширеність впродовж усього життя складає 2,2%, в порівнянні з менш ніж 0,5% у популяції без емоційних розладів (Bostwick & Pankratz, 2000). Harris and Barraclough (1997) виявили ризик самогубства в 12 разів вищу, ніж очікувалася в когорті пацієнтів з дистимією (DSM-III) (APA, 1980). Таким чином, ефективне розпізнавання і лікування депресії повинно призвести до зменшення загального рівня самогубств.

11.10.2 Суїцидальність і антидепресанти

Існують докази про невелике, але істотне збільшення кількості суїцидальних думок на ранніх етапах лікування антидепресантами (Jick *et al.*, 2004). Проте це потрібно протиставити останнім даним, які показують, що ризик клінічно значущої суїцидальної поведінки є найвищим за місяць перед початком прийому антидепресантів і потім зменшується (Simon *et al.*, 2006). Найбільш

високі показники суїцидальної поведінки були відмічені у пацієнтів, які лікувалися у психіатрів, але такі ж показники були при психологічних методах лікування і в в закладах, які надають первинну медичну допомогу (Simon & Savarino, 2007). За 6 місяців після початку прийому антидепресантів ніякого зв'язку з часом початку антидепресантів і здійсненими самогубствами не було виявлена (Simon *et al.*,2006). Ніякого збільшення кількості самогубств / суїцидальних думок або спроб не було виявлено при лікуванні СІЗЗС в порівнянні з іншими антидепресантами (Jick *et al.*, 2004; Simon *et al.*, 2006).

Проте, не зрозуміло, до якої міри суїцидальні думки або поведінка можуть бути пов'язані з прийомом антидепресантів (ефект спостерігався для всіх класів антидепресантів), на відміну від часу звернення за допомогою. Два мета-аналізи РКВ (Fergusson *et al.*, 2005; Gunnell *et al.*, 2005) з 702 і 477 дослідженнями відповідно і велике дослідження випадок-контроль, яке порівнювало нові рекомендації з застосування СІЗЗС і ТЦА (Martinez *et al.*, 2005), не виявили ніяких доказів збільшення кількості здійснених самогубств на СІЗЗС, але виявили докази можливої зміни суїцидальної поведінки / самоушкодження на СІЗЗС в порівнянні з плацебо (NNH 684 та 754 у двох мета-аналізах). Не було загальної різниці між СІЗЗС і ТЦА (Fergusson *et al.*, 2005; Martinez *et al.*, 2005), але Martinez і колеги (2005) виявили деякі докази збільшення прагнення до самоушкодження на СІЗЗС в порівнянні з ТЦА у осіб молодше 19 років. У своєму огляді Möller і колеги (2008) зробили висновок, що всі антидепресанти мають невеликий ризик виникнення суїцидальних думок та спроб самогубства у вікових групах до 25 років, при чому ризик в подальшому зменшується у віці від 30 до 40 років.

Може бути затримка в помітному поліпшенні після початку застосування антидепресантів, одразу після початку лікування настрій залишається поганим з почуттями провини і безвиходдя, але енергія та мотивація можуть поліпшуватися, що може бути пов'язано з підвищенням схильності до суїцидальних думок. Аналогічна ситуація може виникнути з пацієнтами, у яких розвивається акатизія або підвищена тривожність у зв'язку з прямим впливом деяких СІЗЗС і пов'язаних з ними ліків, і було зроблено припущення, що це може збільшити схильність до суїцидальних думок і суїцидальної поведінки (Healey, 2003). Таким чином, показаний ретельний моніторинг, коли починають лікування антидепресантами. Пацієнти повинні оглядатися незалежно від тяжкості їх депресії.

Мета-аналіз обсерваційних досліджень (Barbui *et al.*, 2009) виявив, що в порівнянні з людьми з депресією, які не приймають антидепресанти, підлітки, які отримують СІЗЗС, мають значно вищий ризик суїцидальних спроб та здійснених самогубств. На відміну від цього, дорослі, особливо літні люди, мали значно нижчий ризик суїцидальних спроб та здійснених самогубств. Дані, пов'язані з оточенням пацієнта, не змогли знайти будь-який зв'язок між застосуванням СІЗЗС і вищими показниками здійснених самогубств (Gibbons *et al.*, 2005; Hall & Lucke, 2006), фактично, було показано, що загальне зниження показників самогубств, може бути частково пов'язане з більш ефективним лікуванням депресії новими антидепресантами. Зокрема, було висловлено думку про те, що значне зменшення випадків самогубств в Швеції, Угорщині, США та Австралії відбулося внаслідок лікування цими препаратами (Isacsson *et al.*, 1997; Hall *et al.*, 2003). Проте, цю тенденцію може пояснити низка інших факторів, в тому числі зміна соціально-економічних умов і демонстрація причинно-наслідкових зв'язків між підвищенням застосування антидепресантів і падінням рівня самогубств не є однозначною, адже зв'язки не були остаточно виявлені (Гунел і Ешбі, 2004).

Застосування антидепресантів в лікуванні депресії також не в останню чергу пов'язане з ризиком через їх токсичність при передозуванні. Антидепресанти були причиною 18% випадків смерті від отруєння ліками в період між 1993 і 2002 роками (Morgan *et al.*, 2004), при чому ТЦА, які є кардіотоксичними при передозуванні (див. Розділ 8.2.9), відповідали за 89% з них. Це еквівалентно 30,1 смертям на один мільйон рецептів. Дотіепін / досулепін самі лише відповідали за 48,5 смертей на один мільйон рецептів (Morgan *et al.*, 2004). Навпаки, за той же період, на СІЗЗС припадало близько 6% всіх випадків смерті в результаті самогубства, і на інші антидепресанти, в тому числі венлафаксин, близько 3%. Це еквівалентно 1 і 5,2 смертям на мільйон рецептів відповідно (Morgan *et al.*, 2004).

Венлафаксин сам лише відповідальний за 8,5 смертей на мільйон рецептів. Morgan і його колеги (2004) показали загальне зниження смертності за вивчений період часу, з падінням показників, пов'язаних з ТЦА, невеликими змінами для СІЗЗС, але збільшенням для інших антидепресантів, багато в чому завдяки венлафаксину. Ці дані засновані на аналізі записів судових слідчих Англії та Уельсу і даних про рецептів на препарати в Англії (незалежно від країни походження рецепту). Вони можуть бути пов’язані з похибками, тому що показання не записані у рецептах. Деякі антидепресанти призначаються при певних станах, таких як обсесивно-компульсивний (схильність до повтору) розлад і посттравматичний стрес на додаток до депресії. Крім того, судові слідчі записують дані про антидепресанти добровільно і лише тоді, коли вони вважають, що антидепресанти стали причиною смерті (Morgan *et al.*, 2004). Інтерпретація цих даних ускладнюється можливістю диференціального призначення, тобто пацієнтам з високим ризиком самогубства, можливо, були призначені інші препарати, ніж пацієнтам з низьким ризиком ** MHRA (2006a, б) дійшли висновку, що збільшення показників, яке спостерігалося з венлафаксином, було частково, але не повністю, пов'язане з характеристиками пацієнтів.

11.10.3 Від доказів до рекомендацій

Існує невеликий ризик появи суїцидальних думок у молодих людей, що приймають антидепресанти.

Хоча останні дані свідчать про припинення цього після близько 25 років, попередня дані від MHRA стверджують про близько 30 років.

Лікарі-практики повинні прагнути використовувати стратегії щодо зниження ризику, наскільки це можливо, для людей, які піддаються підвищеному ризику самогубства, в тому числі призначати препарати з відносно низькою токсичністю і призначати невеликі кількості ліків. Вони повинні направляти людей з високим ризиком до фахівців галузі психології. Рекомендації в цьому розділі залишилися незмінними у порівнянні з попередньою настановою, але були перефразовані, щоб відповідати поточному стилю NICE і новими рекомендаціями, розробленими для оновленої настанови.

11.10.4 Рекомендації

11.10.4.1 Людина з депресією з початку прийому антидепресантів, яка представляє підвищений ризик самогубства або молодше 30 років (через можливе підвищення поширеності суїцидальних думок на ранній стадії лікування антидепресантами для цієї групи) зазвичай повинна оглядатися через тиждень і часто після цього у міру необхідності, поки ризик не перестане бути клінічно значущим 181.

11.10.4.2 Див. рекомендацію 5.2.24.15.

11.10.4.3 Див. рекомендацію 5.2.24.13.

11.10.4.4 Враховуйте токсичність при передозуванні при виборі антидепресанту для людей зі значним ризиком самогубства. Майте на увазі, що:

- у порівнянні з іншими однаково ефективним антидепресантами, які рекомендуються для регулярного застосування при наданні первинної медичної допомоги, венлафаксин пов'язаний з більшим ризиком смерті від передозування
- трициклічні антидепресанти (ТЦА), за винятком лофепраміну, пов'язані з більшим ризиком передозування.

[181] Докази цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Будь-які зміни формулювання були внесені лише для уточнення.

12. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ І ФІЗИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ, ЯКА АДЕКВАТНО НЕ ВІДПОВІЛА НА ЛІКУВАННЯ, А ТАКОЖ ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ

У цій главі розділи, позначені зірочками (** __ **) взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

12.1 ВСТУП

** Незважаючи на значні зміни в веденні розладів настрою, у клінічній практиці проблема неповної відповіді на лікування або її відсутність продовжує залишатися значущою. Багато результатів досліджень показали, що приблизно третина пацієнтів, які отримували лікування з приводу депресії, не відповіли задовільно на лікування антидепресантами першій лінії. Подальші спостереження показали, що значна кількість пацієнтів має поганий прогноз з 20% пацієнтів, які залишилися хворими через 2 роки після початку захворювання (Keller *et al.,* 1986). Навіть після кількох курсів лікування 10% пацієнтів залишаються з депресією (Nierenberg & Amsterdam, 1990). Низка досліджень показують, що від 10 до 20% пацієнтів з депресією мають поганий результат впродовж тривалого періоду часу (Lee & Murray, 1988; Winokur *et al.,* 1993).

Проте, з цих цифр важко оцінити істинний ступінь поганої відповіді на лікування депресії. Хоча погана відповідь відносно поширена в клінічній практиці, однією з основних проблем була непослідовність в тому, як вона характеризувалася і визначалася, що обмежує систематичне дослідження. В останні роки були зроблені спроби домовитися щодо визначення ”резистентність до лікування“ в цілях поліпшення характеристик явища, хоча все ще є розбіжності в деяких питаннях. Основні параметри, які були використані для характеристики і визначення резистентності до лікування, включають основні критерії, які використовуються для уточнення діагнозу, відповіді на лікування, попередніх спроб лікування та адекватність лікування (Nierenberg & Amsterdam, 1990).**

Важливо змогти описати ці параметри, але ця оновлена настанова, як описано в розділі 2, не використовує термін ”резистентна до лікування депресія“, який був визначений у попередній настанові, як депресія, яка адекватно не відповідає на два курси антидепресантів (адекватна доза і тривалість). Термін передбачає, що після двох невдалих курсів антидепресантів, депресія вступає в нову ”важку для лікування“ стадію. Крім того, цей термін може сприйматися як лікарями, так і пацієнтами, як ярлик, яким можна зневажити. Він також не підтверджується доказами. Наприклад, він не враховує факт існування поліпшення різного ступеня і стадії захворювання або можливі впливи інших процедур, включаючи психосоціальну терапію і інших засобів, неантидепресантів. Для оновлення цієї настанови ГРН підійшла до проблеми неадекватної відповіді з боку варіантів лікування "наступного кроку", а не з боку категоризації пацієнтів за відповіддю.

12.2 ПІДХІД ДО ОГЛЯДІВ

Основні огляди, проведені для попередньої настанови, представлені тут і поповнені новими дослідженнями. Дослідження були попередньо класифіковані як ”резистентні до лікування“, в які входили пацієнти, чия депресія не відповіла на два послідовних антидепресанти, призначені в адекватній дозі впродовж достатнього часу і ”відсутність відповіді у гострій фазі“, коли депресія учасників не адекватно відповіла на один антидепресант. Ці відмінності не були включені в цей огляд, хоча дослідження були закодовані за кількістю невдалих курсів антидепресантів як в анамнезі, так і проспективно (наприклад, H2P1 визначає, що учасники неадекватно відповіли на два антидепресанти в анамнезі і один проспективно). Крім того, дослідження стратегій збільшення, які не рандомізували пацієнтів саме тому, що їхня депресія не відповіла принаймні на одне попереднє лікування, були виключені з аналізу. Кілька досліджень використовували відкритий дизайн. Оскільки існує порівняно мало даних з цієї теми, вони були проаналізовані окремо і описані у розповідній формі.

Електронні бази даних пошуку опублікованих досліджень наведені в таблиці 102. Докладна інформація про використані пошуки наведені в додатку 8. В цілому, 11 нових випробувань були знайдені на додаток до попередніх оглядів. Дані були доступні для вивчення таких стратегій наступних кроків:

• Збільшення дози (див. розділ 12.3.1)
• Переведення на інший антидепресант (див. розділ 12.3.2).
• Поєднання антидепресанту з іншим антидепресантом (див. розділ 12.3.3)
• Додаткові до антидепресанта препарати, у тому числі:
• антипсихотичні препарати (див. розділ 12.3.4)
• літій (див. розділ 12.3.5)
• протисудомні препарати (див. розділ 12.3.6)
• піндолол (див. розділ 12.3.7)
• трийодтиронін (Т3) (розділ 12.3.8)
• бензодіазепіни (див. розділ 12.3.9)
• буспірон (розділ 12.3.10)
• атомоксетин (розділ 12.3.11)
• ЕСТ[182] (розділ 12.4).

Таблиця 102: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення з клінічної ефективності медикаментозного лікування

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	Бази даних починаючи з січня 2008 року
Оновлення пошуку	Липень 2008 року
Дизай досліджень	РКВ
Популяція	Люди з діагнозом депресії за DSM, ICD або аналогічними критеріями, чия депресія не відповіла на лікування
Лікування	Будь-яка фармакотерапія або фізичні методи лікування

Крім того, були включені огляди доказів у розповідній формі з транскраніальної магнітної стимуляції (TMS) і стимуляції блукаючого нерва (СБН) (розділ 12.5).

Не було ніяких нових даних щодо збільшення літію, протисудомних засобів, піндололу або бензодіазепінів, але збільшення було частиною теми, яка була перероблена для оновлення настанови. Розділи з гострої фази у пацієнтів без відповіді і лікування резистентної депресії в попередній настанові в цій оновленій настанові стали ”наступним кроком лікування“, а деякі розділи були перероблені.

** Зазначені вище стратегії були переглянуті, оскільки є достатньо доказів, щоб дійти висновку про ефективність та/або значне клінічне використання таких

[182] Цей розділ оновлює оцінкуі технологій NICE з ECT (тільки для депресії).

стратегій у Великобританії. Проте, є низка інших стратегій, використовуваних тоді, коли лікування першої лінії не було ефективним, для яких доказова база або дуже слабка, або клінічне застосування настільки низьке, що ГРН не включила їх в цей огляд. Приклади цих останніх стратегій включають застосування стимуляторів або антагоністів глюкокортикоїдів або в якості монотерапії, або для доповнення до антидепресантів.

Деталі доступної інформації про ці стратегії (наприклад, повідомлення про випадок, відкриті дослідження, думки експертів) можна знайти в іншому місці (Thase & Rush, 1997; Price *et al.*, 2001; Bauer *et al.*, 2002b). Ці документи також включають відомості про фармакологічні питання, пов'язані з цими стратегіями. Багато нових методів лікування на додаток до антидепресантів в даний час розробляються або знаходяться на експериментальному етапі випробування, що виходить за рамки даного огляду і деталі можна знайти в інших місцях (Tamminga *et al.*, 2002).

MAOIs широко використовуються в лікуванні резистентної до лікування депресії протягом 4 десятиліть, але немає даних рандомізованих випробувань, на основі яких можна зробити рекомендації. Більшість інформації та досвіду стосується фенелзину. McGrath і колеги (1987b)

лікували пацієнтів за перехресним дизайном лікування високими дозами фенелзину (максимум 90 мг), іміпраміну (максимум 300 мг) або плацебо і виявили, що з тих, хто не відповів на лікування лише 4 з 14 пацієнтів відповіли на перехресні трициклікі з 17 пацієнтами з 26, які відповіли на перехресні IMAO Були деякі докази щодо найкращої відповіді резистентних до лікування пацієнтів з атиповими симптомами депресії, але Nolen і колеги (1988) показали, що не тільки пацієнти з атиповими симптомами депресії, але й пацієнти з депресією і меланхолією відповіли на IMAO, зокрема на транілципрамін. Виявилося, що моклобемід не має того ж спектру ефективності в лікуванні резистентності, що і класичні IMAO. Nolen і колеги (1994) переводили пацієнтів з резистентною депресією, яка стабілізувалася на транілципроміні, на моклобемід. Близько 60% пацієнтів показали погіршення, а третина – рецидив. **

12.3 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ ”НАСТУПНОГО КРОКУ“, ЯКА НЕ АДЕКВАТНО ВІДПОВІЛА НА ЛІКУВАННЯ

12.3.1 Збільшення дози

Вступ

Якщо депресія адекватно не відповідає на лікування, загальна стратегія лікування полягає в збільшенні дози антидепресанту в межах, зазначених в інструкції. Існує мало об'єктивних доказів, які підтверджують кращу відповідь при збільшенні дози (в межах доз, вказаних в інструкції) більшості антидепресантів, але це не виключає можливості позитивного ефекту у окремих пацієнтів. Будь-який позитивний ефект, ймовірно, буде принаймні частково залежати від індивідуальних відмінностей метаболізуючих печінкових ферментів.

Розглянуті дослідження[183]

Було виявлено дев'ять досліджень, які порівнювали препарати в різних дозах після відсутності відповіді на початкові дози (див. таблицю 103), одне з яких було знайдене в пошуках для оновлення настанови (WHITMYER2007), але тільки два включали групу лікування, яка залишилася на попередній дозі після відповідної спроби початкового лікування (резюме характеристик цих двох досліджень наведені в таблиці 104 з докладним описом дослідження в додатку 17c). Тільки в одному дослідженні (Licht2002), в якому застосовували дозу, зазначену в інструкції у всіх пацієнтів на початковому етапі, було достатньо часу для відповіді на цю дозу, а потім рандомізували пацієнтів на отримання цієї ж дози або на отримання більш високої дози.

[183] Тут і в інших місцях настанови кожне розглянуте для огляду дослідження надалі позначається ID, яке складається з прізвища першого автора і дати публікації (якщо дослідження в пресі або тільки представлене для публікації, то використовується тільки прізвище першого автора). ID дослідження у назві стосується досліджень, включених в попередню настанову, ID досліджень заголовними літерами, стосуються досліджень, знайдених і включених в дану оновлену настанову. Посилання на дослідження з попередньої настанови наведені в Додатку 18, а посилання на дослідження для оновлення наведені в Додатку 17c.

Клінічні докази

Є докази того, що збільшення дози незначно поліпшує результати в порівнянні з продовженням поточної дози, хоча вони не є клінічно значущими. Проте, є кілька рандомізованих випробувань з цього питання (див. таблицю 105 щодо резюме профілю доказів). Повний профіль доказів і пов'язаних з ними графіків ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16 і додатку 19c відповідно.

Клінічні резюме

Є мало об'єктивних доказів того, що підвищення дози покращує результати, хоча є дуже мало рандомізованих випробувань. Відомо, що існують генетично визначені відмінності в активності деяких печінкових ферментів, які беруть участь у метаболізмі антидепресантів. Швидкі або екстенсивні метаболізатори можуть потребувати більш високих доз. Поки не з’являться нові дані, доцільно розглянути питання про збільшення дози антидепресанту в межах, рекомендованих SPC, особливо там, де була часткова відповідь і побічні ефекти не є проблемою.

Таблиця 103. Дослідження (РКВ), що порівнюють різні дози антидепресантів у людей, депресія яких стійка до лікування

ID дослідження	Початкове лікування	Рандомізоване лікування Група 1	Рандомізоване лікування Група 2	Рандомізоване лікування Група 3	Коментар
Fava1994	Флуоксетин 20 мг 8 тижнів	Флуоксетин висока доза 40-60 мг	Флуоксетин + міансерін	Флуоксетин + літій	Немає групи з такою ж дозою
Fava2002	Флуоксетин 20 мг 8 тижнів	Флуоксетин висока доза 40-60 мг	Флуоксетин + дезипрамін	Флуоксетин + літій	Немає групи з такою ж дозою
Licht2002	Сертралін 50 мг 4 тижні, потім 100 мг 2 тижні	Сертралін та ж сама доза 100 мг	Сертралін висока доза 200 мг	Сертралін +міансерін	Дозволяє порівнянню
Benkert *et al.,1997*	Мапротилін 100 мг 3 тижні	Мапротилін та ж сама доза 100 мг	Мапротилін висока доза 150 мг	Н/д	Відкрита фаза занадто коротка
Benkert *et al.,1997(2-*	Пароксетин 20 мг 3 тижні	Пароксетин та ж сама доза 20 мг	Пароксетин висока доза 40 мг	Н/д	Відкрита фаза занадто коротка
Schweizer *et al.,2001*	Сертралін 50 мг 3 тижні,	Сертралін та ж сама доза 50 мг	Сертралін висока доза 150 мг	Н/д	Відкрита фаза занадто коротка
Dornseif *et al.,1989*	Флуоксетин 20 мг 3 тижні	Флуоксетин та ж сама доза 20 мг	Флуоксетин висока доза 60 мг	Н/д	Відкрита фаза занадто коротка і висока доза флуоксетину дуже висока
Schweizer *1990*	Флуоксетин 20 мг 3 тижні	Флуоксетин та ж сама доза 20 мг	Флуоксетин висока доза 60 мг	Н/д	Відкрита фаза занадто коротка і висока доза флуоксетину дуже висока
WHITMYER2007	Дулоксетин 30 мг або 60 мг 6 тижнів	Дулоксетин 60 мг	Дулоксетин 120 мг	Н/д	Дозволяє порівнянню, хоча деяки учасники були на суб-терапевтичній дозі під час відкритої фази

Таблиця 104: Резюме характеристик включених досліджень щодо збільшення доз у пацієнтів, чия депресія адекватно не відповіла на лікування

Кількість випробувань(Всього учасників)	2 РКВ (540)
Коди досліджень	(1) Licht2002 (2) WHITMYER2007
Кількість/% жінок	(1) 34/? (2) 506/64
Середній вік	(1) Не дано (2) 43
Початкове лікування	(1) Сертралін 50 мг 4 тижні, потім 100 мг 2 тижні (2) Дулоксетин 30 мг або 60 мг 6 тижнів
Antidepressant	(1) Сертралін 100 мг (2) Дулоксетин 60 мг
Високодозовий антидепресант	(1) Sertraline 200 мг (2) Дулоксетин 120 mg
Заклади	(1)–(2) Амбулаторні
Тривалість початкового лікування	(1)–(2) 6 тижнів
Тривалість рандомізованого лікування	(1) 5 тижнів (2) 6 тижнів

12.3.2 Переведення на інший антидепресант

Вступ

** Приблизно від 20 до 30% пацієнтів з депресією не відповідають на перший призначений антидепресант (за умови адекватної дози, тривалості лікування та дотримання лікування; Cowen, 1998). Нормальною клінічною практикою на даному етапі є збільшення дози до максимально переносимої (в межах доз, зазначених в інструкції; див. розділ 12.3.1), а якщо все ще немає відповіді або вона мінімальна, перейти на альтернативні антидепресанти (Anderson *et al.*, 2008). Більшість з тих, хто призначає антидепресант, вибирає його з антидепресантів іншого класу (Fredman *et al.*, 2000). Рандомізовані дослідження переведення на інший антидепресант важко інтерпретувати, оскільки вони або включають пацієнтів, яким, за очікуванням буде погано на одному з антидепресантів (наприклад, пацієнти з атиповою депресією в дослідженні з IMAO і ТЦА; McGrath *et al.*, 1993), або використовують перехресний дизайн (Thase *et al.*, 1992; McGrath *et al.*, 1993). Відкриті дослідження, проте, показують, що близько 50% пацієнтів, які не відповіли на перше лікування, швидше за все, будуть мати відповідь на другий антидепресант, незалежно від того, чи він з того ж класу, чи з іншого (Thase & Rush, 1997)*. *

Таблиця 105: Резюме профілів доказів щодо збільшення доз після неадекватної відповіді

	Збільшення доз
Середні бали депресії в кінцевій точці (за оцінкою лікаря)	SMD –0,11 (–0,29 до 0,08)
Якість	Висока
Кількість випробувань, учасників	K = 1; n = 443
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 01.01
Немає відповіді	ВР 0,8 (0,59 до 1,1) (44,8% проти 54,5%)
Якість	Низька

Кількість випробувань, учасників	K = 2; n = 452
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 01.03
Немає ремісії	ВР 0,94 (0,83 до 1,06) (67% проти 71,2%)
Якість	Висока
Кількість випробувань, учасників	K = 2; n = 452
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 01.02
Дострокове припинення лікуванняу	ВР 0,7 (0,48 до 1,04) (15,7% проти 22,1%)
Якість	Помірна
Кількість випробувань, учасників	K = 2; n = 452
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 01.04
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 0,97 (0,45 до 2,11) (5,2% проти 5,4%)
Якість	Низька
Кількість випробувань, учасників	K = 2; n = 453
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 01.05

Розглянуті дослідження[184]

В цілому шість досліджень відповідали критеріям включення для оновлення, три з яких були включені в попередню настанову (два в інших оглядах) (Ferreri2001; Poirier1999; Thase2002a). Дані були доступні з порівняння різних стратегій зміни призначення, в тому числі продовження лікування антидепресантами порівняно зі зміною призначення, порівняння зміни призначення на інший один антидепресант і порівняння зміни призначення на одного антидепресант проти зміни на комбінації препаратів. Дані були доступні для порівняння безперервного лікування антидепресантами проти переходу на оланзапін, але ГРН не вважала це відповідним для клінічної практики, тому дані не повідомляються (але входять в графіки ”форест плот“ для повноти картини). Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 106 з усіма подробицями в додатку 17 с, який також включає деталі виключених досліджень.

[184] ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених у попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Клінічні докази

Продовження лікування антидепресантами порівняно зі зміною призначення

Дані були доступні для порівняння продовження нортриптиліну зі зміною призначення на флуоксетин, продовження флуоксетину зі зміною призначення на міансерин і продовження венлафаксину зі зміною призначення на флуоксетин. Немає жодних доказів, що будь-яка із стратегій була більш ефективною або більш прийнятною і краще переносилася пацієнтами. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 107. Повний профіль та пов'язані графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16, і додатку 19с відповідно.

Зміна лікування антидепресантами (порівняння стратегій)

Дані були доступні для порівняння наступних стратегій зміни призначень: перехід на венлафаксин у порівнянні з переходом на СІЗЗС (циталопрам або пароксетин) і перехід на флуоксетин плюс оланзапін в порівнянні з переходом на флуоксетин. Ця частина огляду оновлює огляд венлафаксину в лікуванні резистентної депресії, включений в попередню настанову.

Таблиця 106: Резюме характеристик включених досліджень з продовження лікування антидепресантами порівняно зі зміною призначення або зміною лікування

	Продовження лікування антидепресантами проти	**Зміна лікування (порівняння препаратів)**
Кількість випробувань, учасників	3 РКВ (433)	5 РКВ (1285)
IDs досліджень	(1) CORYA2006 (2) Ferreri2001 (3) SHELTON2005	(1) CORYA2006 (2) ENOXSMITH2008 (3) Poirier1999 (4) SHELTON2005 (5) Thase2003a*
Кількість/% жінок	(1) 119/73 (2) 104/ не відомо (3) 210/68	(1) 303/73 (2) 406/42 (3) 122/72 (4) 288/68 (5) 166/69
Середній вік (діапазон, якщо немає даних)	(1) 46 (2) Не дано (3) 42	(1) 46 (2) 42 (3) 21–62 (4) 42 (5) 21–65
Група лікування 1	(1) Продовження венлафаксину (2) Продовження флуоксетину (3) Продовження нортриптиліну	(1) Перехід на флуоксетин + олазапін (2) Перехід на венлафаксин (3) Перехід на венлафаксин 4) Перехід на флуоксетин+олазапін (5) Перехід на іміпрамін
Група лікування 2	(1) Перехід на флуоксетин (2) Перехід на міансерін (3) Перехід на флуоксетин	(1) Перехід на флуоксетин (2) Перехід на циталопрам (3) Перехід на пароксетин (4) Перехід на флуоксетин (5) Перехід на міансерін
Заклад	(1) Не відомо (2) Стаціонарні/амбулаторні (3) Не відомо	(1) Не відомо (2)–(3) Стаціонарні/амбулаторні (4) Не відомо (5) Амбулаторні
Тривалість лікування	(1) 12 тижнів (2) 6 тижнів (3) 8 тижнів	(1)–(2) 12 тижнів (3) 4 тижні (4) 8 тижнів (5)12 тижнів

*Учасники в цьому випробуванні були рандомізовані на початкове лікування і зміну стратегії, а потім проведено аналіз окремо.

Таблиця 107: Резюме профілю доказів щодо продовження лікування антидепресантами проти зміни призначення після неадекватної відповіді на лікування

	Нортриптилін проти флуоксетину	**Флуоксетин проти міансерину**	**Венлафаксин проти флуоксетину**
Середні бали депресії в кінцевій точці (самооцінка)	WMD 1,05 (–1,31 до 3,41)	WMD 1,8 (–1,63 до 5,23)	WMD –2,03 (–5,22 до 1,16)
Якість	Помірна	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	K =1; n=210	K=1; n=72	K =1; n _ 119
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 02.03	Pharm next-step 02.03	Pharm next-step 02.03
Немає відповіді	ВР 1,07 (0,69 до 1,66) 30,9% проти 28,.9%)	ВР 1,19 (0,8 до 1,78) (63,2% проти 52,9%)	ВР 0,94 (0,78 до 1,12) (78% проти 83,3%)
Якість	Низька	Низька	
Кількість досліджень/учасників	K =1; n=210	K=1; n=72	K =1; n= 119
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 02.01	Pharm next step 02.01	Pharm next-step 02.01
Немає ремісії	ВР 1,32 (0.68 до 2,56) (17,6% проти 13,4%)	ВР 1,26 (0,94 до 1,69) (81,6% проти 64,7%)	ВР 0,74 (0,55 до 1,01) (50,8% проти 68,3%)
Якість	Низька	Низька	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K =1; n=210	K=1; n=72	K =1; n=119
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 02.02	Pharm next step 02.02	Pharm next-step 02.02
Дострокове припинення лікування	ВР 0,6 (0,29 до 1,24) (11.8% versus 19.7%)	ВР 1,27 (0,65 до 2,48) (25.4% versus 20%)	Не повідомляється
Якість	Низька	Низька	–
Кількість досліджень/учасників	K =1; n=210	K =1; n=119	–
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 02.04	Pharm next-step 02.04	–
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 1.04 (0.20 to 5.56) (2.9% versus 2.8%)	RR 0.52 (0.23 to 1.17) (18.4% versus 35.3%)	RR 0.34 (0.04 to 3.17) (1.7% versus 5%)
Якість	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників			
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 02.05	Pharm next-step 02.05	Pharm next-step 02.05

Не було ніякої різниці між стратегіями зміни призначення, з яких були доступні дані з будь-яких заходів, крім кількості пацієнтів, які достроково припинили лікування через побічні ефекти, які виступали за флуоксетин порівняно з флуоксетином плюс оланзапін. Поєднання двох РКВ, в яких пацієнти, які не відповіли на лікування, були рандомізовані на отримання венлафаксину або СІЗЗС, не показали значної переваги венлафаксину (LENOX-SMITH2008; Poirier1999). Більш раннє дослідження (у тяжко хворих пацієнтів) показало перевагу венлафаксину в деяких результатах за повідомленням у попередній настанові, але пізніше дослідження цього не показало. Вторинний аналіз пізнішого дослідження, проте, показав перевагу венлафаксину у вторинному аналізі тяжкохворих пацієнтів. Отже, невизначено, чи венлафаксин має перевагу у пацієнтів з важкою депресією. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в Таблиці 108. Повний профіль та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16 і додатку 19c відповідно.

Таблиця 108: Резюме профілю доказів зі зміни антидепресанта (порівняння стратегій) після неадекватної відповіді на антидепресант

	Венлафаксин СІЗЗС	**Флуоксетин + оланзапін проти флуоксетину**
Середні бали депресії в кінцевій точці (самооцінка)	WMD -0,5 (-2,09 до 1,09)	WMD -1,13 (-3,22 до 0,97)
Якість	Помірна	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 2; n = 526	K = 2; n = 591
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 03.02	Pharm next-step 03.04
Немає відповіді	ВР 0,91 (0,73 до 1,14) (61,6% проти 65,5%)	ВР 0,88 (0,74 до 1,05) (47% проти 40,6%)
Якість	Низька	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K = 2; n = 519	K = 2; n = 591
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 03.01	Pharm next-step 03.04
Немає ремісії	ВР 0,91 (0,67 до 1,24) (52,2% проти 54,5%)	ВР 1 (0,69 до 1,47) (5,37% проти 34,2%)
Якість	Низька	Дуже низька
Кількість досліджень/учасників	K = 2; n = 519	K = 2; n = 591
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 03.01	Pharm next-step 03.04
Дострокове припинення лікування з будь-якої причини	**Венлафаксин СІЗЗС**	**Флуоксетин + оланзапін проти флуоксетину**
Якість	ВР 1,19 (0,85 до 1,67) (22,2% проти 18,7%)	ВР 1,12 (0,79 до 1,59) (23,1% проти 19,8%)
Кількість досліджень/учасників	Низька	Низька
Номер графіка ”форест плот“	K = 2; n = 529	K = 2; n = 591
Дострокове припинення	Pharm next-step 03.03	Pharm next-step 03.04
Якість	ВР 1,17 (0,58 до 2,36) (6,1% проти 5,2%)	ВР 2,41 (1,07 до 5,43) (10% проти 3,5%)
Кількість досліджень/учасників	Низька	Висока
Номер графіка ”форест плот“	K = 2; n = 529	K = 2; n = 591

Одне дослідження рандомізувало пацієнтів на стратегії початкового лікування і зміни призначення, і це було проаналізовано окремо (Thase2002a). Воно не показало статистично значущих переваг будь-якої зі стратегій (сертраліну порівняно з іміпраміном або іміпраміну з сертраліном), хоча була перевага у тих, хто починав з іміпраміну і перейшов на сертралін після неадекватної відповіді (див. додаток 16c).

На додаток до сліпих РКВ, які були включені в мета-аналіз, пошук дав два великих відкритих рандомізованих дослідження. У першому (Baldomero *et al.*, 2005) пацієнти, які не відповіли на лікування на один антидепресант були рандомізовані на отримання венлафаксину або іншого антидепресанту, а в другому (STAR * D, Rush *et al.*, 2003)[185] ті, хто не відповів на лікування циталопрамом були рандомізовані на зміну антидепресанту або на збільшення дози препарату;

тих, хто не входив у ці рамки, були далі рандомізовані. Обидва ці дослідження були виключені з основних аналізів, оскільки вони були відкритими, але описані у розповідній формі тут, тому що вони важливі у цій області.

Перше велике 24-тижневе відкрите дослідження (Baldomero *et al.*, 2005) включало 3502 амбулаторних пацієнтів з важкими депресивними розладами, симптомами підпорогової депресії (8,7%) і дистимії (16%), чиї симптоми депресії (бали за HRSD вище 17) не відповіли на лікування антидепресантами (найчастіше СІЗЗС) протягом 4 тижнів; 1830 учасників були рандомізовані на венлафаксин-XR (середня доза 164 мг) і 1672 на інші антидепресанти, ніж використовувані в попередньому лікуванні, в тому числі флуоксетин (17%), пароксетин (21,3%), циталопрам (20,1%), сертралін (19,1%) та міртазапін (7,9%). Була невелика різниця в середніх балах депресії в кінцевій точці між групою венлафаксину та групою інших антидепресантів: венлафаксин 7,89 (SD 6,5) і інші антидепресанти 8,84 (6,7). Проте, 967 пацієнтів (52% від рандомізованих), які приймали венлафаксин, досягли ремісії (HRSD <= 7), як і 755 (45% від рандомізованих), які приймали інші антидепресанти. Показники відповіді (50%-ве зниження базової оцінки HRSD) були 1262 (69%) в групі венлафаксину і 1034 (62%) в групі інших антидепресантів. Цифри розраховані від числа рандомізованих, а не з популяції "наміру лікуватися", використовувані авторами дослідження.

---

[185]Багато документів були опубліковані з дослідження STAR * D. Ті, що містять дані, наявні у цій настанові, наведені в Додатку 17, і дослідження посилання з Rush і його колег (2003), яка дає огляд дизайну дослідження.

Оскільки дослідження STAR*D (Rush *et al.*, 2003) включає групи зміни призначення групи збільшення дози, дані цих досліджень узагальнені далі в розділі збільшення дози.

Клінічні резюме

Враховуючи брак доказів з досліджень зміни призначення, докази з досліджень первинної ефективності, в яких безпосередньо порівнювалися антидепресанти, також були розглянуті. При екстраполяції даних з цих досліджень на тих, чия депресія не відповіла на лікування при послідовних випробуваннх антидепресантів, необхідна обережність.

Дані з досліджень зміни призначення і прямі порівняльні дослідження показують, що може спостерігатися дуже мала перевага ефективності венлафаксину та есциталопраму в порівнянні з іншими антидепресантами. Ця перевага є занадто малою, щоб бути клінічно значущою, коли всі пацієнти з депресією розглядаються разом, але може бути досить великою у тих, хто не отримав користі від лікування першим або другим антидепресантом. Проте в даний час докази не достатньо надійні, щоб сформувати основу рекомендації.

12.3.3 Комбінація одного антидепресанта з іншим

Вступ

** Поєднання антидепресантів різного механізму дії все частіше використовується в клінічній практиці. Комбінації серотонінергічних і норадренергічних препаратів можуть призвести до "подвійної дії", в той час як від комбінації серотонінергічних препаратів різних механізмів дії можна очікувати збільшення серотонінергічної нейропередачі більше, ніж від будь-якого з цих препаратів в якості монотерапії.

Оскільки ефективність цих комбінацій може бути додатковою (це не доведено для більшості комбінацій), те ж саме стосується і токсичності. Потрібно розглянути як фармакокінетичні, так і фармацевтичні взаємодії. Флуоксетин, флувоксамін і пароксетин можуть істотно і непередбачувано збільшувати рівні ТЦА в сироватці крові, що підвищує ризик розвитку побічних ефектів (Taylor, 1995). Комбінації серотонінергічних антидепресантів підвищують ризик розвитку серотонінового синдрому, який може бути фатальним. Особливостями є сплутаність свідомості, марення, тремтіння, пітливість, зміни кров'яного тиску і міоклонус. **

Розглянуті дослідження[186]

Нових досліджень комбінації з іншим антидепресантом не було знайдено після неадекватної відповіді на перший препарат, але оскільки ці дані могли бути проаналізовані разом, дослідження

представлені в стилі оновлення в цьому розділі. Є дані стосовно низки стратегій, включаючи додавання міансерину, дезипраміну (немає у Великобританії), міртазапіну, моклобеміду і атомоксетину до антидепресанта. Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 109 з усіма подробицями в додатку 17c, який також включає деталі про виключені дослідження.

[186] ID досліджень у назві випадку стосується досліджень, включених у попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Таблиця 109: Резюме характеристик включених досліджень поєднання антидепресантів у пацієнтів, чия депресія належним чином не відповіла на лікування

	Комбінація з другим антидепресантом
Кількість досліджень (всього учасників)	7 РКВ (518)
IDs досліджень	(1) Carpenter2002 (2) Fava1994 (3) Fava2002 (4) Ferreri2001 (5) Licht2002 (6) Maes1999 (7) Tanghe1997
Кількість /% жінок	(1) 26/62 (2) 41/не відомо (3) 101/ не відомо 4) 104 (не відомо) (5) 295 (не відомо) (6) 34/? (7) 59/?
Середній вік	(1) 46 (2) 39 (3)–(6) Немає даних (7) 43
Додатковий препарат	(1) Міртазапін 15 мг (30 мг у трьох пацієнтів) (2) Дезипрамін (доза не відома) (3) Дезипрамін (доза не відома) (4) Міансерін 60 мг (5)–(6) Міансерін 30 мг (7) Моклобемід 200–600 мгg
Антидепресант	(1) СІЗЗС, венлафаксин або бупропіон (2)–(4) Флуоксетин 20 мг (5) Сертралін 100 мг (6) Флуоксетин 20 мг (7) Амітриптилін до 280 мг
Заклад	(1)–(3) Амбулаторні (4) Стаціонарні/амбулаторні (5) Амбулаторні (6)–(7) Стаціонарні

Тривалість лікування	(1)–(3) 4 тижні (4) 6 тижнів (5)–(6) 5 тижнів (7) 4 тижні

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 110. Повний профіль та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

Результати показали, що комбіноване лікування, як правило, полегшує симптоми депресії краще, ніж продовження лікування одним антидепресантом в "стандартній" дозі. Проте, ці дані не досить сильні, і учасники, які застосовували комбіновану терапію, повідомляли про більше побічних ефектів, ніж ті, хто приймав один антидепресант.

У змішаній популяції пацієнтів є деякі докази того, що комбінація одного антидепресанта з іншим призводить до кращих результатів щодо відповіді, ремісії і середніх балів в кінцевій точці порівняно з одним антидепресантом в "стандартній" дозі. Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи це той випадок, коли порівнюється з одним антидепресантом в високій дозі.

Оскільки більшість досліджень використовували міансерін як другий антидепресант, аналізи зважувалися відносно цього препарату. Важливо відзначити, що немає РКВ комбінації ТЦА і незворотних ІМАО або будь-якого з венлафаксину, міртазапіну і ребоксетіну.

Клінічні резюме

Існує низка доказів, що комбінація антидепресантів асоціюється з більш високим тягарем побічних ефектів, ніж одного антидепресанта в стандартній або високій дозі, але немає достатніх доказів, щоб прокоментувати кількість пацієнтів, які достроково припинили лікування.

Таблиця 110: Резюме профілю доказів з поєднання антидепресантів проти антидепресанта з/без плацебо

	СІЗЗС +міансерін	**Флуоксетин+ дезипрамін проти високих доз флуоксетину**	**Антидепресант+ міртазапін**	**Амітриптилін + моноклобемід**
Середні бали депресії в кінцевій точці	SMD –0,46 (-1,07 до 0,15)	SMD 0,67 (0,05 до 1,28)	SMD –0,83 (-1,64 до –0,01)	SMD -0,63 (–1,28 до 0,01)
Якість	Низька	Низька	Помірна	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K= 3; n=288	K= 2; n=96	K=1; n= 26	K=1; n= 39
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 07.03	Pharm next-step 07.03	Pharm next-step 07.03	Pharm next-step 07.03
Немає відповіді	ВР 0,71 (0,44 до 1,17) 34,8% проти 43,6%)	Не повідомляється	ВР 0,45 (0,2 до 1,03) 36,4% проти 80%)	Не повідомляється
Якість	Низька	–	Помірна	–
Кількість досліджень/учасників	K= 3; n=290	–	K=1; n= 26	
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 07.01	–	Pharm next-step 07.01	–
Немає ремісії	ВР 0,81 (0,62 до 1,04) (56,2% проти 43,6%)	ВР 1,32 (0,96 до 1,81) (71,7% проти 54,2%)	ВР 0,63 (0,35 до 1,12) 54,5% проти 86,7%)	Не повідомляється
Якість	Низька	Помірна	Помірна	–
Кількість	K= 2; n=267	K= 2; n=96	K= 1; n=26	–

досліджень/учасників				
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 07.02	Pharm next-step 07.02	Pharm next-step 07.02	–
Дострокове припинення лікування	ВР 1,44 (0,81 до 2,58) (17,7% проти 12,4%)	ВР 1,71 (0,61 до 4,83) (17,4% проти 10,4%)	ВР 0,68 (0,07 до 6,61) (9,1% проти 13,3%)	Не повідомляється
Якість	Низька	Низька	Низька	–
Кількість досліджень/учасників	K= 2; n=267	K= 2; n=96	K= 1; n=26	–
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 07.05	Pharm next-step 07.05	Pharm next-step 07.05	–
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 1,52 (0,58 до 3, 96) (6,9% проти 4,4%)	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
Якість	Низька	–	–	–
Кількість досліджень/учасників	K= 2; n=167	–	–	–
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 07.06	–	–	–

12.3.4 Додавання до антидепресанта антипсихотичного засобу

Розглянуті дослідження[187]

Всього дев'ять досліджень знайдено в пошуку для оновлення настанови, які відповідали критеріям включення в огляд додавання антипсихотичних засобів (BERMAN2007, CORYA2006, KEIT-NER2009, MAHMOUD2007, MARCUS2008, MCINTRYRE2007B, SONG2007, THASE2007 [два дослідження повідомлялися в одній статті]). У попередній настанові включене тільки одне дослідження (Shelton2001). Резюме характеристик включених досліджень представлені в Таблиці 111 з усіма подробицями в додатку 17c, який також включає деталі виключених досліджень.

[187]ID у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Клінічні докази

Є докази з додавання арипіпразолу, оланзапіну, рисперидону і кветиапіну. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 112. Повний профіль та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайти в Додатку 16 і додатку 19c, відповідно.

Загалом, був помірний клінічно важливий ефект на симптоми депресії на користь додавання антипсихотичних засобів, що мало невеликий ефект на ремісію і відповідь. Результати окремих антипсихотичних препаратів були однаковими, але, як правило, не були статистично значущими через невелику кількість досліджень кожного препарату. Немає випробувань з прямого порівняння. Учасники, які приймали антипсихотичні препарати, швидше за все, достроково припинять лікування з будь-якої причини, а саме через побічні ефекти. Також частіше повідомляють про побічні ефекти.

Клінічне резюме

Попередня настанова знайшла мало доказів, на основі яких можна представити рекомендації з додавання антипсихотичних засобів до антидепресантів у пацієнтів, чия депресія не відповіла на лікування лише антидепресантами.

З того часу було опубліковано кілька досліджень, які, якщо їх розглядати разом, показують статистично значущу, але клінічно скромну користь додавання антипсихотичних засобів до антидепресантів. Пацієнти, у яких антидепресанти посилюються антипсихотичними засобами

мають набагато більше шансів достроково припинити лікування через побічні ефекти. Це було найбільш помітним для кветиапіну.

Таблиця 111: Резюме характеристик досліджень щодо додавання антипсихотичних засобів

	Додавання антипсихотичного засобус
Кількість випробувань (Всього учасників)	10 РКВ (2554)
IDs досліджень	(1) BERMAN2007 (2) CORYA2006 (3) KEITNER2009 (4) MAHMOUD2007 (5) MARCUS2008 (6) MCINTRYRE2007B (7) Shelton2001 (8) SONG2007 (9) THASE2007 дослідження 1 (10) THASE2007 дослідження 2
N/% жінок	(1) 362/70 (2) 483/73 (3) 55/57 (4) 274/72 (5) 381/67 (6) 58/64 (7) 28/н/д (8) 50/50 (9) 404/63 (10) 459/68
Середній вік	(1) 45 (2) 46 (3) 45 (4) 46 (5)–(6) 44 (7) 42 (8)–(10) 44
Препарат, який додається	(1) Арипіпразол (2) Оланзапін (3)–(4) Рисперидон (5) Арипіпразол (6) Кетіапін (7) Оланзапін (8) Рисперидон (9)–(10) Оланзапін
	Додавання антипсихотичного препаратус
Антидепресант	(1) СІЗЗС або венлафарин (2) Флуоксетин (3) Широкий спектр (4) Різні АД (5)–(6) СІЗЗС або венлафарин (7) Флуоксетин (8) Венлафарин (9)–(10) Флуоксетин

Заклад	(1) Амбулаторні (2) Н/д (3) Амбулаторні (4) Змішані включно з первинного рівня (5) Н/д (6) Первинний рівень і амбулаторні (7) Амбулаторні (8) Змішані (9)–(10) Н/д
Тривалість лвкування	(1) 6 тижнів (2) 12 тижнів (3) 4 тижні (4)–(5) 6 тижнів (6)–(7) 8 тижнів (8) 6 тижнів (9)–(10) 8 тижнів

Таблиця 112: Резюме профілю доказів щодо збільшення антипсихотичних засобів проти антидепресанту з/без плацебо

	Всього	**Аріпипразол**	**Оланзапін**	**Рісперідон**	**Кетіапін**
Середні зміни балів депресії в кінцевій точці	SMD –0,45 (–0,62 до –0,28)	SMD –0,32 (–0,53 до –0,12)	SMD –0,35 (–0,77 до 0,07	SMD –0,56) (–0,78 до –0,33)	SMD –0,77 (–1,3 до0,23)
Якість	Помірна	Помірна	Низька	Висока	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K=6; n=1146	K=1; n=369	K=2; n=401	K=2; n=318	K=1; n=58
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 08.03	Pharm next step 08.03	Pharm next-step 08.03	Pharm next step 08.03	Pharm next-step 08.03
Немає відповіді	ВР 0,88 (0,82 до 0,95) (64,3% проти 73%)	ВР 0.94 (0,81 до 1,1) (67% проти 72%)	ВР 0,81 (0,67 до 1) (59% проти 71,8%)	ВР 0,86 (0,77 до 0,97) (65,5% проти 96,9%)	ВР 0,71 (0,47 до 1,08) (51,7% проти 7,.4%)
Якість	Висока	Помірна		Висока	
Кількість досліджень/учасників	K=9; n=1689	K=2; n=734	K=3; n=436	K=3; n=471	K=1; n=58
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 08.01	Pharm next-step 08.01	Pharm next-step 08.01	Pharm next-step 08.01	Pharm next-step 08.01
Немає ремісії	ВР 0,88 (0,84 до 0,92) (74,7% проти 85,2%)	ВР 0,88 (0,82 до 0,95) (74,7% проти 84,8%)	ВР 0,87 (0,79 до 0,97) (73% проти 83,5%)	ВР 0,88 (0,81 до 0,96) (76,6% проти 88%)	ВР 0,83 (0,62 до 1,12) (69% проти 82,8%)
Якість	Висока	Висока	Висока	Висока	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K=8; n=1670	K=2; n=734	K=2; n=406	K=3; n=472	K=1; n=58
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 08.02	Pharm next-step 08.02	Pharm next-step 08.02	Pharm next-step 08.02	Pharm next-step 08.02
Дострокове припинення лікування	ВР 1,19 (0,93 до 1,51) (19,3% проти 16,3%)	ВР 1,3 (0,71 до 2,39) (12,1% проти 9,3%)	ВР 1,29 (0,9 до 1,84) (25,2% проти 19,9%)	ВР 1,21 (0,64 до 2,29) (17,1% проти 13,3%)	ВР 0,79 (0,43 до 1,43) (37,9% проти 48,3%)
Якість	Помірна	Низька	Помірна	Дуже низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	K=7; n=1209	K=1; n=354	K=3; n=436	K=2; n=371	K=1; n=58
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 08.04	Pharm next-step 08.04	Pharm next-step 08.04	Pharm next-step 08.04	Pharm next-step 08.04
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 2,43 (1,18 до 5,03) (7, 9% проти 3%)	ВР 2,01 (0,76 до 5,33) (3,5% проти 1,7%)	ВР 5,53 (2.17 to 14.08) (13,5% проти 2,4)	ВР 1,13 (0,27 до 4,74) (7,8% проти 6%)	ВР 4 (0,93 до 17,25) (27,6% проти 6,9%)
Якість доказів	Помірна	Помірна	Висока	Низька	Низька
Кількість досліджень/учасників	K=7; n=1566	K=2; n=735	K=2; n=406	K=2; n=371	K=1; n=58
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 08.05	Pharm next-step 08.05	Pharm next-step 08.05	Pharm next-step 08.05	Pharm next-step 08.05

12.3.5 Посилення антидепресанту літієм

Вступ

Літій є визнаним стабілізуючим настрій препаратом, який застосовується в лікуванні манії і в профілактиці біполярного афективного розладу. Він також широко використовується для збільшення відповіді на антидепресант при депресії, яка адекватно не відповіла початкове лікування антидепресантами.

Літій, в основному, виводиться нирками і може викликати гіпотиреоз, ураження нирок і низку інших побічних ефектів. Важливо мати дані базових біохімічних тестів та проводити поточний моніторинг. Наприклад, сироваткові рівні літію повинні контролюватися для досягнення стійкого терапевтичного рівня (див. нижче). Це включає моніторинг через 1 тиждень після початку (і 1 тиждень після будь-якої зміни дози), до досягнення стабільної дози і потім кожні 3 місяці; більш детальну інформацію можна знайти в настанові NICE з біполярних розладів (NICE, 2006c).

Літій є потенційно токсичним препаратом. Його рівні в плазмі від 0,5 до 1,0 ммоль/л, як правило, вважаються терапевтичними. Вище 1,5 ммоль/л незмінно розвивається токсичність і смерть може настати при рівні 2,0 ммоль/л. Багато з часто призначуваних препаратів можуть взаємодіяти з літієм і знижувати токсичність літію (British Medical Association і Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009; Taylor et al., 2007).

Розглянуті дослідження[188]

Не виявлено нових досліджень, які відповідають критеріям включення, але щоб дані можна було проаналізувати разом, дослідження представлені в стилі оновлення в цьому розділі. Дані з решти 10 досліджень були проаналізовані знову без поділу даних за історією відповіді на антидепресанти. Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 113 з усіма подробицями в додатку 17c, який також включає відомості про виключені дослідження.

[188]ID у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Посилання на ці дослідження наведені в Додатку 18.

Клінічні докази

Є низка доказів, що додавання літію було ефективним в зниженні симптомів депресії. Докази важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 114. Повний профіль та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в додатку 16, і додатку 19c відповідно.

Клінічне резюме

Існують докази клінічно важливої користі від додавання літію до антидепресанту порівняно з додаванням плацебо, хоча цей ефект не був виявлений щодо балів у кінцевій точці. Додавання літію до антидепресанту виявляється менш прийнятним для пацієнтів, з трохи більше 30% пацієнтів, які достроково припиняють лікування в порівнянні з 17,4% при прийомі плацебо. Є недостатньо доказів, щоб визначити, чи це відбувається через побічні ефекти.

Таблиця 113: Резюме характеристик досліджень з додавання літію

	Додавання літію
Кількість випробувань (Всього учасників)	10 РКВ (408)

IDs досліджень	(1) Baumann1996 (2) Bloch1997 (3) Cappiello1998 (4) Januel2002 (5) Jensen1992 (6) Joffe1993a (7) Nierenberg2003 (8) Shahal1996 (9) Stein1993 (10) Zusky1988
Кількість/% жінок	(1) 24/(н/д) (3) 149/(н/д) (4) 44 /(н/д) (6) 51/(н/д) (7) 35/45 (8) 22/(н/д) (9) 34/79 (10) 18/(н/д)
Середній вік (діапазон, якщо середній вік не представлений)	(1)-(2) н/д (3) 40 (4) 18-65 (5) 65+ (6)37 (7) н/д (8) 53 (10) 47
Доза літію	(1) Літій 800 мг (2)–(3) Літій 900 мг (4) Літій 750 мг (5)–(6) Літій 450 мг (7) Літій (Н/д) (8) Літій 630 мг (10) Літій 250 мг
Антидепресант	(1) Циталопрам 40–60 мг (2)–(3) Дезипрамін 200 мг (4) Кломіпрамін 150 мг (5) Нортриптидін 75 мг (6) ТЦА (7) Нортриптидін 100 мг (8) Іміпрамін (105-175 мг) (9) Амітриптилін >= 150 мг (10) Будь-який
Setting	(1) Стаціонарні (2) Амбулаторні (3) Стаціонарні/амбулаторні (4)–(5) Стаціонарні (6)–(7) Амбулаторні (8) Стаціонарні (9)–(10) Не ясно
Тривалість лікування	(1) 1 тиждень (2)–(3) 5 тижнів (4)–(5) 6 тижнів (6)–(7) 2 тижні (8) 5 тижнів (9)–(10) 3 тижні

12.3.6 Доповнення антидепресантів протисудомними засобами

Наступні розділи з доповнення антидепресантів протисудомними засобами, позначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

Вступ

Протисудомні засоби все частіше призначають людям з біполярними розладами. З'являється все більше даних, пов’язаних з їх ефективністю в лікуванні депресії і манії, а також в профілактиці біполярного розладу. Не було знайдено нових даних щодо посилення антидепресантів карбамазепіном або вальпроатом.

Карбамазепін

** Карбамазепін викликав найбільший інтерес, оскільки він був найпершим протисудомним засобом, який показав ефективність при біполярному розладі і тому, що він має деякі спільні з ТЦА нейрохімічні властивості. Проте, жодне з РКВ не відповідало критеріям включення, встановлених ГРН. Є кілька відкритих досліджень (Dietrich & Emrich, 1998), і одне РКВ з депресії (Zhang *et al.,* 2008) і кілька відкритих досліджень з лікуванні резистентної депресії (Cullen *et al.,* 1991; Ketter *et al.,* 1995), які показують деяку користь. Слід зазначити, що в дослідженні Cullen у багатьох літніх пацієнтів, які відповіли на лікування, довелося припинити карбамазепін через побічні ефекти.

Карбамазепін має широкий спектр побічних ефектів, протипоказань та взаємодій з іншими препаратами. У контексті депресії, слід зазначити, що одночасне призначення карбамазепіну знижує рівні ТЦА на 50% (Dietrich & Emrich, 1998) і СІЗЗС можуть впливати на метаболізм карбамазепіну і призводити до інтоксикації.

Існує недостатньо даних контрольованих випробувань і висока ймовірність розвитку побічних ефектів або клінічно важливих взаємодій, тому карбамазепін не може бути рекомендований рутинно для лікування депресії наступного кроку, яка погано відповідає на лікування. **

Таблиця 114: Резюме профілю доказів з додавання літію проти антидепресанта з/без плацебо

	Літій
Середні зміни балів депресії в кінцевій точці	SMD -0,32 (-0,56 до -0,08)
Якість	Висока
Кількість досліджень/учасників	K = 7; n = 273
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.03
Немає відповіді	ВР 0,83 (0,66 до 1,03) (64,4% проти 79,1%)
Якість	Moderate
Кількість досліджень/учасників	K = 6; n = 172
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.01
Немає ремісії	ВР 1,26 (0,72 до 2,17) (53,3% проти 48,6%)
Якість	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 3; n = 216
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.02
Дострокове припинення лікування	ВР 1,79 (1,23 до 2,6) (30,9% проти 17,4%)
Якість	Висока
Кількість досліджень/учасників	K = 8; n = 356
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.04
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	Не повідомляється

Якість доказів	–
Кількість досліджень/учасників	–
Номер графіка ”форест плот“	–

Вальпроат

Немає РКВ вальпроату при однополярній депресії. Наявні на сьогоднішній день докази показують, що вальпроат більш ефективний у запобіганні гіпоманії, а не депресії у людей з біполярним розладом.

Одне відкрите дослідження включало 33 пацієнтів з важким депресивним розладом у 8-тижневе дослідження монотерапії вальпроатом (Davis *et al.*, 1996). Приблизно 50% пацієнтів досягли ремісії. Вальпроат має низку побічних ефектів, у тому числі значне збільшення ваги. Він може також збільшувати в плазмі рівні інших часто призначуваних препаратів, таких як ТЦА, кветіапіну і варфарину. Флуоксетин може підвищувати рівні вальпроату, втручаючись в його метаболізм. Вальпроат також є тератогенним засобом.

Немає даних контрольованих випробувань і є висока ймовірність розвитку побічних ефектів або клінічно значущих взаємодій і, отже, вальпроат не може бути рекомендований рутинно для лікування депресії наступного кроку, яка погано відповідає на інше лікування.

Ламотриджин

Ламотриджин застосовується в лікуванні часткових і генералізованих судом. У клінічних випробуваннях при епілепсії було відзначено, що ті, хто отримував ламотриджин, мали поліпшення настрою, пильності і соціальної взаємодії.

Дослідження виявили докази ефективності ламотриджину при біполярній депресії (Geddes *et al.*, 2009). Проте, в дослідженні 437 пацієнтів з важким депресивним розладом, рандомізованих на отримання ламотриджину, дезипраміну або плацебо, “останнє спостереження“ не показало ніякої різниці між групами (Hurley, 2002). В іншому РКВ (Normann *et al.*, 2002) 40 пацієнтів з депресією (30 однополярною, 10 біполярною) отримували ламотриджин (200 мг) або плацебо на додаток до пароксетину (40 мг) впродовж 9 тижнів. Не виявлено ніякої користі ламотриджину в порівнянні з плацебо за шкалою HRSD в кінцевій точці. Існувало багато побічних ефектів і тих, хто достроково припинив лікування. Barbosa і його колеги (2003) повідомили про 23 хворих з депресією (65% важкі депресивні розлади), у яких було невдале лікування принаймні одним антидепресантом, і були рандомізовані на отримання плацебо 25 мг до 100 мг ламотриджину на додаток до флуоксетину 20 мг/день. Не було ніякої статистичної різниці в балах HRSD або MADRS між двома групами через 6 тижнів, хоча була користь в середніх результатах пацієнтів, які відповіли на лікування на основі CGI. Ще одне невелике дослідження (Santos *et al.*, 2008, N=34) амбулаторних пацієнтів, чия депресія не відповіла на лікування, принаймні, двома антидепресантами різних класів, принаймні 6 тижнів на найвищій переносимій дозі у порівнянні з додаванням ламотриджину у дозі до 200 мг із збільшенням плацебо впродовж 8 тижнів. Учасники продовжували лікування антидепресантами. Не було жодних переваг щодо збільшення ламотриджину при порівнянні балів депресії в кінцевій точці.

Нарешті, в 8-тижневому рандомізованому відкритому дослідженні додавання до антидепресантів ламотриджину (150 мг) або літію (рівень в сироватці від 0,6 до 0,8 ммоль/л) у 34 стаціонарних хворих з діагнозом важкого депресивного розладу, чия депресія не відповіла на дві спроби різних антидепресантів, Schindler and Anghelescu (2007) повідомили про відсутність значущої різниці між групами лікування в кінцевій точці на основі балів HRSD, ремісії або відповіді.

** У зв'язку з відсутністю позитивних даних, ламотриджин не може бути рекомендований для використання при однополярних розладах. Хоча він, як правило, добре переноситься і не має серйозних взаємодій, він може викликати серйозні висипання, які в деяких випадках можуть бути небезпечними для життя. Його профіль при епілепсії та біполярних розладах проказує, що подальші дослідження ламотриджину в лікуванні резистентної депресії мають сенс.

Немає ніяких даних, які показують, що інші протисудомні препарати, наприклад, габапентин і топірамат можуть рекомендуватися для лікування депресії **

12.3.7 Додавання піндололу до антидепресанту

Наступні розділи з додавання до антидепресантів піндололу, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

Вступ

** Серотонінергічні антидепресанти інгібують зворотне захоплення серотоніну в пресинаптичних нейронах, тим самим збільшуючи серотонінергічну нейротрансмісію. Прямим наслідком цього збільшення є стимулювання ауторецепторів серотоніну 1a, що призводить до зниження вивільнення серотоніну. З часом ці ауторецептори десенсибілізуються і вивільнення серотоніну повертається до норми. Вважається, що це в поєднанні з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну, призводить до виникнення антидепресивного ефекту.

Піндолол, в першу чергу, є адренергічним β-блокуючим препаратом, який також блокує ауторецептори серотоніну 1a. Одночасне введення піндололу і серотонінергічних антидепресантів, як очікується, призведе до негайного збільшення нейротрансмісії серотоніну, тим самим усуваючи затримку настання відповіді на антидепресант.

Крім використання для прискорення настання відповіді на антидепресант, піндолол також застосовувався для збільшення ефективності антидепресантів в гострій фазі у пацієнтів, які не відповіли на антидепресант, а також у пацієнтів з резистентною до лікування депресією. **

Розглянуті дослідження[189, 190]

** В пошуках електронних баз даних було знайдено двадцять чотири дослідження, шість з яких відповідали критеріям включення, встановлених ГРН (Bordet1998, Maes1999, Perez1997, Perez1999, Tome1997, Zanardi1997) і 18 з них не відповідали. ** Нових досліджень не було знайдено в оновленні пошуку.

** В аналіз були включені тільки дослідження, які порівнювали піндолол плюс антидепресант з піндололом плюс плацебо. Крім одного дослідження (Perez1999), яке включало кломіпрамін, а також низку СІЗЗС, всі дослідження використовували один СІЗЗС в якості антидепресанту. Дані ефективності були отримані з 282 учасників, а дані переносимості отримані у 333 учасників.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1997 і 1999 роками і включали учасників, рандомізованих в фазу експериментального лікування від 10 днів до 6 тижнів (в середньому = 4,25 тижня).

У двох дослідженнях учасниками були пацієнти стаціонарів (Maes1999, Zanardi1997), а в решті двох були амбулаторні (Perez1999, Tome1997), в одному пацієнти первинної медичної допомоги (Perez1997), а в іншому учасниками випробувань були пацієнти зі змішаних джерел (Bordet1998).

---

[189] Деталі використовуваного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідженні поряд з оцінками методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[190] IDs досліджень у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Література для цих досліджень наведена в Додатку 18.

У жодному з випробувань учасниками не були виключно літні пацієнти або пацієнти з атиповою депресією. Середня доза піндололу була 9,23 мг, від 7,5 мг до 15 мг.

Жодне з випробувань не класифікувалося як випробування гострої фази у тих, хто не відповів на лікування, і тільки одне дослідження включало пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування антидепресантами (Perez1999). Тут пацієнти були рандомізовані на додавання впродовж 10 днів піндололу (7,5 мг) або плацебо після отримання флуоксетину (40 мг), флувоксаміну (200 мг), пароксетину (40 мг) або кломіпраміну (150 мг) впродовж, принаймні, 6 тижнів. Крім того, депресія учасників вже не відповіла на 1-4 курси антидепресантів (в середньому два). Більшість пацієнтів у віці від 18 до 65 років лікувалися амбулаторно. Результати окремого аналізу цього випробування представлені нижче.

Результати класифікуються відповідно до того, коли проводилася оцінка. До 14 днів після початку лікування, відносили до категорії ”раннього етапу“, а понад 20 днів віднесені до категорії ”пізнього етапу“. Три дослідження (Bordet1998, Tome1997, Zanardi1997) дали результати обох етапів.

Заяви про клінічні докази: вплив лікування на ефективність[191]

Точка ранньої оцінки

Є докази того, що немає клінічно значущої різниці між СІЗЗС плюс піндолол і СІЗЗС плюс плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії на десятий день лікування (N=2, n=160; ВР=0,95, 95% ДІ від 0,82 до 1,11).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС плюс піндолол і СІЗЗС плюс плацебо щодо:

• підвищення ймовірності досягнення ремісії на 10 або 14 день лікування (K=3, N = 222; Випадкові ефекти ВР=0,73, 95% ДІ від 0,44 до 1,20)

• зменшення симптомів депресії на 10 або 14 день лікування (K=3, N=237; випадкових ефектів SMD= –0,30, 95% ДІ від –0,88 до 0,28).

[191]Графіки ”форест плот “ є в додатку 19в.

Точка пізньої оцінки

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС плюс піндолол і СІЗЗС плюс плацебо щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії на 35-й або 42-й день лікування (K=3, N = 214, ВР=0,75, 95% ДІ від 0,54 до 1,03).

Існують докази, які свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь СІЗЗС плюс піндолол в порівнянні з СІЗЗС плюс плацебо щодо збільшення ймовірності досягнення ремісії на 21, 28 або 42 день лікування (K=3, N=253, ВР=0,73; 95% ДІ від 0,55 до 0,98).

Існують докази того, що є клінічно важлива різниця на користь СІЗЗС плюс піндолол в порівнянні з СІЗЗС плюс плацебо щодо зменшення симптомів депресії на 21, 35 чи 42 день лікування, але величина цієї різниці навряд чи буде клінічно значущою (K=4, N=282; SMD = –0,26, 95% ДІ від –0,49 до –0,02).

Прийнятність лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між СІЗЗС плюс піндолол і СІЗЗС плюс плацебо щодо переносимості.

Заява про клінічні докази: вплив лікування на ефективність у пацієнтів з резистентною до лікування депресією[192]

Точка ранньої оцінки

У людей з резистентною до лікування депресією є докази того, що немає клінічно значущої різниці у проведенні оцінки додавання піндололу і монотерапії антидепресантом між днями 10 і 14 між щодо:

• підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії (K=1, N=80; ВР=1; 95% ДІ від 0,85 до 1,18)

• підвищення ймовірності досягнення ремісії (K=1, N=80; ВР=1,03, 95% ДІ, 0,88 до 1,2).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між додаванням піндололу і монотерапією антидепресантами щодо зниження симптомів депресії у пацієнтів з резистентною до лікування депресією (K=1, N=80; WMD=1,6, 95% ДІ, від –0,96 до 4,16).

[192]Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19с.

Прийнятність лікування

Немає даних щодо прийнятності лікування пацієнтами з резистентною до лікування депресією.

Клінічне резюме

Хоча й існують деякі докази скромної переваги на 21 до 42 днів на користь додавання піндололу до антидепресантів в порівнянні з додаванням плацебо щодо досягнення ремісії, цей ефект не є очевидним щодо відповіді або середніх балів в кінцевій точці. Немає доказів впливу на результати у пацієнтів з резистентною до лікування депресією в ранній точці оцінки. Жодних даних про оцінки в пізній точці не було.

Існує недостатньо доказів, щоб прокоментувати переносимість додавання піндололу до антидепресантів.

Слід зазначити, що існує невизначеність щодо оптимальної дози і тривалості лікування. **

12.3.8 Додавання трийодотироніну до антидепресанту

Наступні розділи з додавання трийодотироніну (Т3) до антидепресанту, відзначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

Вступ

** Відповідно до спостережень того, що поширеність депресії підвищується при гіпотиреозі (Loosen, 1987), і субклінічний гіпотиреоз частіше зустрічається у людей з клінічною депресією (Maes *et al.,* 1993), Т3 було використано в якості засобу, підсилюючого антидепресант для збільшення швидкості настання антидепресивної відповіді і збільшення величини відповіді.

Збільшення швидкості настання антидепресивної відповіді

Т3 в дозі 25 мкг на день може прискорити відповідь на ТЦА і цей ефект може бути більш надійними у жінок (Altshuler *et al.,* 2001). Оптимальна тривалість лікування невідома, хоча є пропозиція в літературі, що Т3 може бути безпечно припинений, якщо відповідь досягнута (Altshuler *et al.*, 2001). Немає ніяких досліджень з СІЗЗС або будь-яких нових антидепресантів. **

Збільшення величини відповіді на антидепресант

Хоча РКВ, які відповідали критеріям включення, встановлених ГРН, знайшли, що Т3 і літій бути однаково ефективними і кращими, ніж плацебо (див. нижче), також є кілька ”негативних“ не-РКВ (Steiner *et al.,* 1978; Gitlin *et al.,* 1987; Thase *et al.,* 1989). Показники відповіді були різними в різних дослідженнях (Aronson *et al.,* 1996). У всіх дослідженнях застосовувлися ТЦА. Немає ніяких досліджень з СІЗЗС або будь-якого з нових антидепресантів, крім STAR*D (Rush *et al.,* 2003), які використовували відкритий дизайн. В одному дослідженні було показано, що Т4 поступається Т3 (Joffe & Singer, 1990). У більшості досліджень застосовувалася доза 37,5 мкг Т3 на день. Оптимальна тривалість лікування невідома.

Розглянуті дослідження[193, 194]

В пошуках електронних баз даних було знайдено одне дослідженні (Joffe1993a), яке відповідало критеріям включення, встановлених ГРН. В ньому порівнянювалася низка антидепресантів з додаванням Т3 (37,5 мкг) з антидепресантами, посиленими плацебо. Учасниками були амбулаторні пацієнти, які не досягли ремісії після 5 тижнів лікування дезипраміном або іміпраміном. Жодних нових подвійних сліпих досліджень не було знайдено в пошуках для оновлення настанови, крім випробування STAR* D (Rush et al. 2003) з додавання Т3 (описані в цій главі).

[193]Деталі використовуваного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідження разом з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[194] ID у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Література з цих досліджень наведена в Додатку 18.

Заяви про клінічні докази[195]

Вплив лікування на результати ефективності

** Існує низка доказів, які свідчать про наявність клінічно значущої різниці на користь додавання Т3 порівняно з антидепресантами плюс плацебо щодо підвищення ймовірності досягнення 50% зниження симптомів депресії (K=1, N=33; ВР=0,51; 95% ДІ від 0,27 до 0,94).

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно значуща різниця між додаванням Т3 і антидепресантами плюс плацебо щодо полегшення симптомів депресії (K = 1, N = 33; ЗМЗ = -3,9; 95% ДІ -8,86 до 1,06).

[195]Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19c.

Прийнятність лікування

Немає жодних доказів, в яких оцінюється прийнятність лікування.

Клінічне резюме

Існує мало доказів, на основі яких можна було б зробити рекомендації, засновані на доказах щодо додавання до антидепресантів Т3 для лікування резистентної депресії. У людей з депресією підвищується поширення серцево-судинних захворювань (Glassman & Shapiro, 1998) і Т3 слід застосовувати з обережністю при серцево-судинних захворюваннях. Можливі побічні ефекти включають тахікардію, стенокардію та аритмію. ТЦА також мають побічні ефекти з боку серця, включаючи аритмію, тахікардію і ортостатичну гіпотензію. Рекомендується обережність при комбінації ТЦА і Т3. **

12.3.9 Додавання бензодіазепіну до антидепресанта

Наступні розділи з додавання бензодіазепіну до антидепресанта, позначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

Вступ

** Депресія і тривога часто співіснують, а безсоння є поширеним симптомом депресії. Антидепресанти зазвичай приймають від 2 до 4 тижнів, щоб мати клінічно значущий ефект.

Бензодіазепіни є ефективними анксиолітичними і снодійними засобами з негайним початком дії і, отже, можна очікувати поліпшення деяких симптомів депресії. Вони не мають специфічного антидепресивного ефекту.

Бензодіазепіни асоціюються з переносимістю, залежністю і абстинентний синдром може виникнути після 4-6 тижнів безперервного застосування. Щоб уникнути цих проблем, рекомендується не призначати їх постійно з приводу безсоння або через їх анксиолітичну дію протягом понад 4 тижнів (Royal College of Psychiatrists, 1997; British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009).

Національна служба охорони психічного здоров'я (Department of Health, 1999) не підтримує застосовування бензодіазепінів, і багато схем стимулювання первинної медичної допомоги включають в себе низькі показники призначення бензодіазепінів, що є показником належної практики. Кокранівський огляд, проте вважає, що раннє, обмежене за часом використання бензодіазепінів в поєднанні з антидепресантами може прискорити відповідь на лікування (Furukawa *et al,* 2002b).

Розглянуті дослідження[196, 197]

ГРН використала існуючий огляд (Furukawa *et al,* 2002b) в якості основи для цього розділу. Оригінальний огляд включав дев'ять досліджень, чотири з яких відповідали критеріям включення, встановлених ГРН (Feet1985, Nolen1993, Scharf1986, Smith1998). Новий пошук в електронних базах даних знайшов ще одне дослідження (Smith2002), яке було включене в огляд. Разом ці дослідження представили дані переносимості у 196 учасників і дані ефективності у 186 учасників. **

Нових досліджень в пошуку для оновлення настанови не було знайдено.

** Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1985 і 2002 роками тривалістю від 3 до 12 тижнів (в середньому 7 тижнів). В одному дослідженні були стаціонарні пацієнти (Nolen1993), а три включали амбулаторних пацієнтів (Feet1985, Smith1998, Smith2002), а в решті досліджень (Scharf1986) учасників були із змішаних джерел. Жодне з досліджень не проводилося в первинній медичній допомозі і жодне не включало виключно літніх пацієнтів або людей з атиповою депресією. Інші, крім Feet1985, де пацієнти лікувалися в загальній практиці без успіху, учасники дослідження не описувалися як такі, хто мав невдалі результати попереднього курсу антидепресантів.

Всі дослідження порівнювали антидепресант плюс бензодіазепін з антидепресантом плюс плацебо. Включені випробування застосовували наступні комбінації антидепресант/бензодиазепін:

- мапротилін або нортриптилін плюс флунітразепам (2 мг) або лорметазепам (2 мг) (Nolen1993)
- флуоксетин плюс клоназепам (0,5 мг до 1 мг) (Smith1998, Smith2002)
- іміпрамін плюс диазепам (10 мг) (Feet1985)
- амітриптилін плюс хлордиазепоксид (в середньому 44 мг) (Scharf1986).

Середня доза ТЦА була від 122,5 мг до 200 мг, а флуоксетин призначався від 20 мг до 40 мг.

Заява про клінічні докази[198]

Вплив на ефективність лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між антидепресантами плюс бензодиазепінами і антидепресантами плюс плацебо щодо будь-якого виміру ефективності.

---

[196]Деталі використовуваного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідження разом з оцінкою методологічної якості є в Додатку 17c, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[197] ID у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову. Література з цих досліджень наведена в Додатку 18.

[198] Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19c.

Прийнятність лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між антидепресантами плюс бензодиазепін і антидепресантами плюс плацебо щодо переносимості.

Клінічне резюме

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є ефект від додавання бензодіазепіну до антидепресантів з точки зору ефективності та переносимості. **

12.3.10 Додавання буспірону до антидепресанта

Розділи про підсилення антидепресанта буспіроном, зазначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

Вступ

Даних з подвійних сліпих РКВ з ефективності додавання буспірону немає. Буспірон застосовувався в дослідженні STAR*D (Rush *et al.*, 2003), яке було відкритим рандомізованим випробуванням, в якому посилення циталопраму буспіроном істотно не відрізнялися щодо відповіді на лікування, але було більше зниження балів депресії за самооцінкою у людей, які приймали бупропіон.

Заяви про клінічні докази[199]

Прийнятність лікування

Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між збільшенням буспірону і монотерапією СІЗЗС щодо переносимості. У дослідженні STAR*D (Rush *et al.*, 2003), відсів пацієнтів через побічні ефекти був вище при збільшенні дози буспірону, ніж при додаванні бупропіону до циталопраму.

Клініче резюме

** Немає доказів з подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань, на основі яких на засадах доказової можна було б представити рекомендації з посилення антидепресантів буспіроном у лікуванні резистентної депресії. **

---

[199] Графіки ”форест плот“ можна знайти в додатку 19c.

12.3.11 Посилення антидепресанта атомоксетином

Наступний розділ з посилення антидепресанта атомоксетином є новим у цій настанові.

Розглянуті дослідження[200]

В пошуках для оновлення настанови було виявлено одне дослідження з посилення атомоксетином. Резюме характеристик включених досліджень представлені в Таблиці 115 з усіма подробицями в додатку 17c, який також включає деталі виключених досліджень.

---

[200] ID досліджень великими літерами стосуються знайдених досліджень включених в оновлену настанову

Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 116. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ є в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

Клінічне резюме

Посилення антидепресанта атомоксетином не показало істотного впливу на симптоми депресії, а збільшило кількість людей, які припинили лікування на ранньому етапі з будь-якої причини через побічні ефекти у порівнянні з тими, хто приймав лише антидепресант.

Таблиця 115: Резюме характеристик досліджень з посилення антидепресанта атомоксетином

Кількість випробувань (Всього учасників)	1 (146)
ID дослідження	MICHELSON2007
Кількість/% жінок	146/71
Середній вік (діапазон, якщо середній не вказано)	45
Досліджуваний препарат	Атомоксетин 66 мг
Антидепресант	Сертралін 146 мг
Заклад	Не відомо
Тривалість лікування	8 тижнів

Таблиця 116: Резюме профілю доказів зі збільшення атомоксетину

	Атомоксетин
Середні зміни балів депресії кінцевій точці	SMD -0,23 (-0,56 до 0,1)
Якість	Помірна
Кількість досліджень/учасників	K= 1; n= 141
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.03
Немає відповіді	Не повідомляється
Якість	–
Кількість досліджень/учасників	–

Номер графіка ”форест плот“	–
Немає ремісії	ВР 1,23 (0,91 до 1,66) (59,7% проти 48,6%)
Якість	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 146
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.02
Дострокове припинення лікування	ВР 1,03 (0,51 до 2,06) (18,1% проти 17,6%)
Якість	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 146
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.04
Дострокове припинення лікування через побічні ефекти	ВР 1,8 (0,55 до 5,88) (9,7% проти 5,4%)
Якість доказів	Низька
Кількість досліджень/учасників	K = 1; n = 146
Номер графіка ”форест плот“	Pharm next-step 09.05

12.3.12 Послідовне альтернативне лікування для полегшення депресії

Послідовне альтернативне лікування для полегшення депресії [Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)] (Rush *et al*, 2003) – це дослідження чотирьох рівнів, яке має на меті оцінку лікування пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування. На кожному рівні пацієнти, які не відповіли на лікування на попередньому рівні, були рандомізовані на отримання різних варіантів лікування. На першому рівні, всі пацієнти отримували циталопрам. Ті, хто не відповів на лікування (QIDS-SR > 5) переходив на рівень 2, де їх рандомізували на отримання іншого антидепресанта (бупропіон, сертралін або венлафаксин-ER) або посилення лікування (бупропіон, буспірон або КПТ). Ті, хто не відповів на лікування на рівні 2, переходив на рівень 3, де їх рандомізували ще раз на перехід на міртазапін або нортриптилін або на отримання додаткового препарату (літію або Т3 у тих, хто на бупропіоні, сертраліні або венлафаксині-ER). Крім того, ті, хто не відповів на КПТ на рівні 2, були рандомізовані на отримання бупропіону або венлафаксину-ER, щоб переконатися, що всі на рівні 3 мали невдалі два курси антидепресантів. Ті, хто не відповів на лікування, переходив на рівень 3. Ті, хто не відповів на рівень 3, переходив на рівень 4 і були повторно рандомізовані на отримання транілципроміну або міртазапіну плюс венлафаксину-ER.

Дослідження було розроблено так, щоб відповідати можливостям реальної клінічної практики. Для того щоб досягти цього, пацієнтам було дозволено відмовитися від рандомізації на отримання інших препаратів, посилення лікування, а на рівні 2 КПТ. Вони не мали права відмовитися від рандомізації на отримання конкретного препарату у групі переведення на інший препарат або на збільшення. Крім того, всі лікування були відкритими. Лікування було безкоштовним для учасників випробування, але вони повинні були заплатити за когнітивно-поведінкову терапію (Weissman, 2007). Аспект переваги пацієнта у випробуванні означав, що на рівні 2 була можливість 12 перестановок рандомізації, що значно ускладнювало випробування. Наприклад, тільки дані пацієнтів, які прийняли рандомізацію на отримання посилення лікування або переведення на інший засіб, включаючи когнітивно-поведінкову терапію, можуть бути використані в порівнянні з КПТ (як варіант переведення на інший варіант або посилення лікування).

Важко зробити висновки про відповідні варіанти послідовності, оскільки в рамках випробування є багато можливих варіантів лікування. Пацієнти, які досягають рівня 4 (тобто, мали невдале лікування трьома препаратами або трьома препаратами плюс курс КПТ) мають різні маршрути, які є у дослідженні. Вони можуть приймати циталопрам безперервно (доповненого

двома окремими засобами) або, можуть спробувати три різні антидепресанти, або переходити з одного на комбінацію препаратів і назад. Відсоток ремісій, досягнутих в кожній стратегії лікування, показано в таблиці 117.

Дані РКВ (див. таблицю 118) показують, що перехід з одного антидепресанта на інший може бути клінічно доречним з підвищенням ремісії близько 20%, але з деякими препаратами досягнуто більш високого рівня ремісії; в межах класу перехід на інший засіб асоціюється ремісія близько 20%. Відкриті дослідження переходу на інші препарати показують більш високий рівень ремісії, коли пацієнти не відповіли на СІЗЗС і переведені на венлафаксин (BALDOMERO2005 [Baldermero *et al,* 2005]; Rush *et al,* 2003). Ця перевага має місце в сліпих дослідженнях, але величина користі значно скромніша (Rush *et al,* 2003).

Таблиця 117: Відсоток ремісій за стратегіями лікування в STAR*D (Rush *et al.*, 2003)

STAR*D Рівень 1	**% ремісії**
Циталопрам	28%
STAR*D Рівень 2	**% ремісії**
Венлафаксин	25%
Сертралін	18%
Бупропіон	21%
КПТ	25%
Циталопрам + Бупропіон	30%
Циталопрам + Бупропіон	30%
Циталопрам + КПТ	23%
STAR*D Рівень 3	
Міртазапін	12%
Нортриптилін	20%
Додавання літію	16%
Додавання літію ТЗ	21%
STAR*D Рівень 4	
Транилципромін	7%
Венлафаксин + Міртазапін	14%

Коментар робочої групи:
Станом на 01.12.2014 Транилципромін в Україні не зареєстрований.

12.3.13 Клінічне резюме лікування "наступного кроку"

Докази з ефективних стратегій у людей, чия депресія не відповіла адекватно на лікування, не сильні. Загальна стратегія першої лінії, збільшення дози, також не підтверджується переконливими доказами ефективності, хоча ця стратегія може бути ефективною у деяких людей, особливо якщо вони переносили препарат в початковій дозі.

Докази з переведення на інший антидепресант сильніші, але докази з переведення між класами антидепресантів не сильні. В цілому, проте, переведення з одного антидепресанта на інший, ймовірно, буде доцільною стратегією, а дані з первинних досліджень прямого порівняння ефективності показують, що венлафаксин і есциталопрам можуть мати граничну користь порівняно з іншими антидепресантами. Додавання літію другим антидепресантом, або антипсихотичним засобом також доцільно, але величина ефекту скромніша клінічно, а тягар побічних ефектів більший. Основним повідомленням з дослідження STAR* D (Rush *et al,* 2003) є те, що деякі пацієнти досягають ремісії з кожною наступною стратегією лікування, хоча пропорція

таких пацієнтів знижується щоразу. Відсутність хороших об'єктивних даних, які б чітко демонстрували вищу ефективність однієї стратегії порівняно з іншою, ймовірно, відображає той факт, що загальна різниця в силі ефекту між стратегіями невелика. Як було відмічено в дослідженні STAR*D (Rush *et al,* 2003), деякі пацієнти віддають чіткі переваги одному лікуванню над іншим, принаймні частково, щодо прийнятності лікування і щодо ступеня відповіді на поточне лікування.

12.3.14 Економічні ддокази й міркування в охороні здоров'я

Систематичний пошук в економічній літературі не виявив доказів ефективності витрат на лікування "наступного кроку". Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку в економічній літературі описані в главі 3, розділ 3.6.1.

Таблиця 118: Приблизні показники ремісії після переведення з одного на інший антидепресант (дані РКВ)

	Попередній препарат	**Клас**	**Препарат (середня доза [SD]0**	**% ремісій**
STAR*D (Rush et al., 2003) – рівень 2	Циталопрам	СІЗЗС	Сертралін (135 [57,4] мг)	18%
Poirier1999	СІЗЗС	СІЗЗС	Пароксетин (36.3 мг [4,9])	18%
Ferreri2001†	Флуоксетин	ТЦА	Міансерин (60 мг)	18%
STAR*D (Rush et al., 2003) – рівень 3	Низка побічних ефектів	ТЦА	Нортриптилін 96,8 мг [41,1])	20%
STAR*D (Rush et al., 2003) – рівень 2	Циталопрам	SNRI	Венлафаксин-XR (193,6 мг[106,2])	25%
Poirier1999	СІЗЗС	SNRI	Венлафаксин (269 mg [46.7])	36%
BALDOMERO2005	СІЗЗС	SNRI	Венлафаксин - XR (164 mg [64])	52% [Розраховано з кількості рандомізованих, а не з ITT популяції, використаних авторами дослідження]
STAR*D (Rush et al., 2003) – рівень 2	Циталопрам	Інший	Бупропіон‡	21%

†Компаратори у цьому випробуванні продовжували з додаванням флуоксетину і міазепіну
‡; Не мають дозволу на лікування депресії у Великобританії.

12.3.15 Від доказів до рекомендацій

Оскільки докази з послідовності стратегій фармакотерапії пацієнтів, чия депресія не відповіла адекватно на початкове лікування слабкі, рекомендації з попередньої настанови в значній мірі залишилися незмінними, хоча вони були оновлені, щоб відобразити новий стиль NICE. При виборі нового препарату слід керуватися принципами, аналогічними принципам вибору початкових ліків, наприклад, щодо потенціалу побічних ефектів препарату. Оскільки цілком можливо, що погана

відповідь на початкове лікування може бути тому, що не належним чином було розпочате лікування або його не дотримувалися, ці фактори повинні бути переглянуті спочатку, а потім розглянуте збільшення частоти спостережень.

12.3.16 Рекомендації клінічної практики

12.3.16.1 При розгляді медикаментозного лікування людини з депресією, чиї симптоми належним чином не відповіли на початкові медикаментозні втручання:

• необхідно перевірити дотримання і побічні ефекти початкового лікування

• необхідно збільшити частоту візитів з використанням результатів моніторингу з підтвердженими результатами вимірів

• необхідно пам'ятати, що застосування одного антидепресанта, а не комбінації або збільшення дози (див. 12.3.16.9 12.3.16.13), як правило, асоціюється з меншими побічними ефектами

• розглянути повернення попереднього лікування, яке проводилося неадекватно або його не дотримувалися, в тому числі збільшення дози

• розглянути можливість переходу на альтернативний антидепресант.

Докази переваг переходу на інший антидепресант порівняно з продовженням лікування існуючим антидепресантом не є сильними. Крім того, недостатньо надійних доказів про те, на які антидепресанти переходити. При виборі слід керуватися побічними ефектами і можливою взаємодією в період переходу на інший препарат.

12.3.16.2 При переході на інший антидепресант майте на увазі, що докази щодо відносної переваги переходу на інший препарат того ж або іншого класу слабкі. Розгляньте перехід на:

• зовсім інший СІЗЗС або антидепресант нового покоління, який краще переноситься

• згодом антидепресант іншого фармакологічного класу, який може гірше переноситься, наприклад, венлафаксин, ТЦА або ІМАО.

12.3.16.3 Не переводьте або не починайте дозулепін, тому що докази, які підтверджують його переносимість у порівнянні з іншими антидепресантами переважуються збільшенням ризику з боку серця і токсичності при передозуванні.

12.3.16.4 При переведенні на інший антидепресант, що зазвичай можна досягти впродовж 1 тижня при переході від препаратів з коротким періодом напіврозпаду, необхідно розглянути потенціал взаємодії при виборі нового препарату, характер і тривалість переходу. Необхідно дотримуватися особливої обережності при переході:

• з флуоксетину на інший антидепресант, оскільки флуоксетин має тривалий період напіввиведення (близько 1 тижня)

• з флуоксетину або пароксетину на ТЦА, оскільки обидва ці препарати пригнічують метаболізм ТЦА; необхідна нижня початкова доза ТЦА, особливо, якщо переводиться з флуоксетину, через його тривалий період напіврозпаду

• на новий серотонінергічний антидепресант або ІМАО через ризик синдрому серотоніну[201]

• з незворотних ІМАО: потрібна 2-тижнева перерва (в цей період не слід призначати інші антидепресанти).

Після кількох курсів лікування може бути доцільним направити людину з депресією до спеціаліста (наприклад, до спеціаліста з особливим інтересом в лікуванні депресії або до спеціалізованих служб). Перш, ніж прийняти рішення щодо наступного кроку дій, повинна бути проведена ретельна оцінка факторів, які впливають на вибір лікування, в тому числі ризик самогубства і пов'язаних з ним супутніх захворювань. Може бути доцільним знову відновити попереднє лікування, якщо воно проводилося не належним чином або його не дотримувалися.

12.3.16.5 У пацієнта, чия депресія не змогла відповісти на різні стратегії збільшення доз і комбінованого лікування, необхідно розглянути направлення до практикуючого лікаря, який лікує депресію, або до послуг спеціаліста[202]

12.3.16.6 Оцінка пацієнта з депресією, направленого до спеціалізованої психіатричної медичної служби, повинні включати:

• профіль їх симптомів, ризик самогубства і, при необхідності, попередньої історії лікування

• психосоціальні чинники стресу, особистісні фактори і значні труднощі стосунків, особливо якщо депресія хронічна або рецидивуюча

• пов'язані супутні захворювання, включаючи зловживання алкоголем і психоактивними речовинами і розлади особистості[203].

12.3.16.7 У спеціалізованих службах охорони психічного здоров'я після ретельного розгляду попереднього лікування депресії, необхідно розглянути ідею повернення до попереднього лікування, яке проводилося неадекватно або його не дотримувалися[204].

12.3.16.8 Лікування в закладі вторинної медичної допомоги служби охорони психічного здоров'я повинно починатися під наглядом консультанта-психіатра.

Враховуючи більший тягар побічних ефектів при застосуванні двох препаратів, ніж одного, комбінована терапія зазвичай не може бути початковим варіантом наступного кроку. Проте, є деякі докази ефективності. Більшість даних, опублікованих з часу попередньої настанови, стосуються посилення антидепресанту антипсихотичним засобом, що дає деяку користь. Проте, антипсихотичні препарати не мають ліцензії на лікування депресії у Великобританії. Все ще обмежені докази з комбінації антидепресантів. Рекомендації в основному залишилися без змін, але одна щодо посилення бензодіазепіном була внесена, оскільки ця стратегія рекомендується в настанові для короткотривалого лікування тривоги.

---

[201]Ознаки синдрому серотоніну включають сплутаність свідомості, марення, тремтіння, пітливість, зміни кров'яного тиску і міоклонус.

[202]Докази цієї рекомендації не були оновлені з часу попередньої настанови. Зміни у формулювання були внесені лише для уточнення

[203] Там же. [204] Там же

12.3.16.9 При застосуванні комбінації препаратів (яка повинні зазвичай починатися в первинній ланці охорони здоров'я за погодженням з консультантом-психіатром):

• необхідно вибрати ліки, які, як відомо, безпечні при застосуванні спільно

• потрібно знати про викликання більше побічних ефектів

• необхідно обговорити обгрунтування будь-якої комбінації з людиною з депресією, дотримуватися настанови GMC, якщо препарат призначають не за прямим призначенням, і уважно стежити за побічними ефектами

• необхідно знати первинні докази та розглянути питання про отримання ще однієї думки при застосуванні незвичайних комбінацій, якщо докази ефективності обраної стратегії обмежені або співвідношення ризику і користі неясні

• необхідно задокументувати обгрунтування вибраної комбінації.

12.3.16.10 Якщо людині з депресією повідомляють про збільшення навантаження від побічних ефектів і вона готова терпіти, необхідно розглянути питання про комбінацію або додавання до антидепресанту:

• літію або

• антипсихотичних засобів, таких як арипіпразол, оланзапін, кветіапін або рисперидон[205] або

• іншого антидепресанту, такого як міртазапін або міансерін.

---

[205]Ариіпипразол, оланзапін, кетиапін і рисперидон не мають у Великобританії дозволу призначення на момент публікації. Поінформована згода має бути отримана й задокументована.

[206]Буспірон, карбамазепін, ламотриджин, вальпроат, піндолол і гормони щитовидної залози не мали у Великобританії дозволу з зазначеного питання на момент публікації . Поінформована згода має бути отримана й задокументована

12.3.16.11 При призначенні літію:

• Необхідно контролювати функції нирок і щитовидної залози до початку лікування і кожні 6 місяців у процесі лікування (частіше за наявності ознак ниркової недостатності).

• необхідно проводити моніторинг ЕКГ у людей з депресією, які мають високий ризик серцево-судинних захворювань

• необхідно контролювати рівні літію в сироватці через 1 тиждень після початку і після кожної зміни дози до стабілізації і потім кожні 3 місяці.

12.3.16.12 При призначенні антипсихотичних препаратів контролювати вагу, рівні ліпідів, глюкози в крові і побічних ефектів (наприклад, екстрапірамідальні побічні ефекти і побічних ефектів пролактину, пов'язаних з рисперидоном).

12.3.16.13 Наступні стратегії не повинні використовуватися рутинно:

• посилення антидепресанту бензодіазепіном більш ніж на 2 тижні, оскільки є ризик залежності

• посилення антидепресанту буспіроном, карбамазепіном, ламотриджином або вальпроатом, оскільки немає достатніх доказів щодо їх застосування

• посилення антидепресанту піндололом або гормонами щитовидної залози, оскільки є суперечливі докази їх ефективності[206].

12.4 ЕЛЕКТРОШОКОВА ТЕРАПІЯ

12.4.1 Вступ

Електрошокова терапія (ЕШТ) використовується для лікування депресії з 1930 року. У своїй сучасній формі ЕШТ вважається безпечним і ефективним засобом для лікування важкої депресії, яка не відповіла на інші стандартні методи лікування (Geddes *et al.*, 2003b). Але інші, в тому числі багато груп пацієнтів, вважають її застарілим і потенційно небезпечним методом лікування (Rose *et al.*, 2003). Під час ЕШТ пропускається електричний струм через мозок, через електроди, які кріпляться до голови, щоб викликати генералізовану судомну активність. Пацієнтам, які отримують лікування, вводять загальний наркоз з м'язовою релаксацією, щоб запобігти спазми тіла. Електроди ЕШТ можуть бути розміщені на обох сторонах голови (двостороннє розміщення) або на одній стороні голови (односторонє). Одностороннє розміщення, як правило, не на домінуючу сторону мозку з метою зниження когнітивних побічних ефектів. Стандартним розміщенням є бітемпоральне/біфронтальне, але деякі дослідження використовували біфрональне розміщення в надії на зниження когнітивних побічних ефектів, пов'язаних зі стандартним розміщенням. Кількість сеансів, проведених в ході ЕШТ зазвичай коливається від шести до дванадцяти, хоча досить невелика кількість пацієнтів відповідали на менше шести сеансів. У Великобританії ЕШТ, як правило, проводиться два рази на тиждень; рідше вона проводиться один раз на два тижні або раз на місяць, як підтримуюча терапія для запобігання рецидиву симптомів. Вона може надаватися в стаціонарі або в денному стаціонарі.

ЕШТ викликає короткотривалу дезорієнтацію відразу після лікування і може призвести до короткотривалого або довготривалого погіршення пам'яті щодо останніх подій (ретроградна амнезія) і поточних подій (антероградна амнезія). Ці ефекти залежать від дози і розміщення електродів, можливо, від типу електричних стимулів і характеристик пацієнта (Ingram *et al.,* 2008). Проте, стійкість, серйозність і точна характеристика таких порушень є предметом дискусій. Є попередні докази того, що короткотривала дезорієнтації одразу після лікування прогнозує ретроградну амнезію після закінчення курсу лікування (Sobin *et al.*, 1995), але не 2 місяці після закінчення курсу. Когнітивні порушення були виділені як особлива заклопотаність багатьох пацієнтів, особливо ретроградною амнезією щодо автобіографічних подій (Rose *et al.*, 2003). Існує не простий зв'язок між суб'єктивними когнітивними порушеннями і когнітивними тестами, які сприють поляризації уявлень про відносні ризики і користь ЕШТ.

В даний час немає консенсусу щодо оптимального методу оцінки когнітивної функції під час курсу ЕШТ. Користь від використання тільки загальних вимірювань, таких як MMSE в оригінальному або модифікованому вигляді (3MSE) невизначена, враховуючи непослідовності ефекту ЕШТ на ці виміри у випробуваннях. А враховуючи той факт, що здатність до вивчення нових матеріалів (антероградна пам'ять) відновлюється після закінчення лікування ЕШТ, головною турботою є раннє виявлення та мінімізація стійкої втрати ретроградної пам'яті, особливо важливих спогадів автобіографічного характеру. Виявлення когнітивних порушень тільки в кінці лікування не дає можливості лікарю змінити лікування, щоб спробувати звести до мінімуму це, хоча це може призвести до того, що лікар розгляне когнітивну корекцію, проте, немає ніяких доказів, що це ефективною. Сукупність елементів, що складається з формальної шкали настрою (MADRS), 3MSE, задачі автобіографічної пам'яті, завдання вивчити слова, тести і рахування вперед і назад була показана (Porter *et al.*, 2008), але необхідно годину на їх введення.

Відповідно до політики NICE щодо взаємозв'язку оцінки технології з настановами клінічної практики, ця настанова оновлює оцінку технології NICE з ЕШТ (TA59) тільки з депресії у дорослих (ТА охоплює застосування ЕШТ в лікуванні манії і шизофренії а також депресії у дітей та підлітків; NICE, 2003).

Ключові моменти, які виходять з оглядів, що лежать в основі ТА NICE з ЕШТ (NICE, 2003), які дійшли висновку, що ЕШТ є ефективним методом лікування, включають:

- реальна ЕШТ мала більшу короткотривалу користь, ніж симуляція ЕШТ
- ЕШТ мала більше користі, ніж застосування деяких антидепресантів
- двостороння ЕШТ виявилася більш ефективною, ніж одностороння
- поєднання ЕШТ з медикаментозною терапією не показало більшу користь, ніж лише ЕШТ
- когнітивні порушення дійсно мають місце, але бувають лише короткотривалими
- порівняно з плацебо, продовження трициклічних антидепресантів і/або літію знижує частоту рецидивів у людей, які відповіли на ЕШТ
- попередні дослідження показують, що ЕШТ більш ефективна, ніж повторювана транскраніальна магнітна стимуляція.

12.4.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Для оновленого огляду шукали подвійні сліпі РКВ, в яких порівнювали ЕШТ з симуляцією ЕШТ або з іншою активною терапією в лікуванні людей з гострим епізодомом депресії або з профілактики рецидивів після успішного лікування (або з ЕШТ або застосування іншого лікування). Інформація про використані бази даних пошуку і критерії включення/виключення представлені в таблиці 119. Докладна інформація про пошук є в Додатку 8.

12.4.3 Розглянуті дослідження[207]

Всього 21 нове випробування було знайдено в результаті пошуку в електронних базах даних. У їх числі: десять випробувань, які порівнюють ЕШТ з транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС), яку ГРН не розглядала, оскільки NICE випустив настанову з ТМС (NICE, 2007d), чотири випробування продовження лікування після успішного лікування ЕШТ (два з яких включені продовження ЕСТ), які розглядаються в розділі, присвяченому профілактиці рецидиву, і вісім з порівняння односторонньої ЕШТ з двосторонньою, які розглянуті в розділі з лікування наступного кроку. Кілька досліджень включали популяції з відносно високою пропорцією учасників з біполярним розладом (до 30%). Вони були включені, оскільки не відомо, чи ЕШТ викликає перехід до манії (і, по суті, використовується в якості засобу для лікування манії).

Резюме характеристик включених досліджень представлені в таблиці 120, з усіма подробицями в додатку 17c, який також включає деталі виключених досліджень.

Таблиця 119: Бази даних пошуку і критерії включення/виключення з клінічної ефективності ЕШТ

Електронні бази даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дати пошуку	З січня 2002 року до січня 2008 року
Пошуки для оновлення настанови	липень 2008; січень 2009
Дизайн дослідження	РКВ
Популяція	Пацієнти з діагнозом депресії за DSM, ICD або аналогічними критеріями
Лікування	ЕШТ

Два старіші випробування з профілактики рецидивів після відповіді на ЕШТ також були обговорені в оповідній формі (Lauritzen1996, Sackheim2001), див. розділ 12.4.5.

Таблиця 120: Резюме характеристик досліджень ЕШТ або лікування після успішної ЕШТ, опублікованих після проведення систематичних оглядів, що лежать в основі NICE ТА

	Дослідження з профілактики рецидивів після ремісії з ЕШТ	**Дослідженнялікування наступного кроку (двостороння ЕШТ проти односторонньої ЕШТ)**
Кількість випробувань (Всього учасників)	4 РКВ (305)	8 РКВ (472)
IDs досліджень	(1) GRUNHAUS2001 (2) KELLNER2006 (3) NAVARRO2008 (4) VAN den BROEK2006	(1) ESCHWEILER2007 (2) HEIKMAN2002B (3) McCALL2002 (4) RANJKESH2005 (5) SACKEIM2008 (6) SIENAERT2009 (7) STOPPE2006 (8) TEW2002
Кількість/% жінок	(1) 39/56 (2) 201/68 (3) 38/55 (4) 27/74	(1) 92/58 (2) 24/54 (3) 77/64 (4) 45/60 (5) 90/57 (6) 81/60 (7) 39/56 (8) 24/не повідомляється
Середній вік	(1) 60 (2) 57 (3) 70 (4) 51	(1) 54 (2)-(3) 57 (4) 35 (5) 50 (6) 55 (7) 75 (8) 67
Діагноз	(1) MDD, 17% психотичні ознаки (2) MDD, 39% психотичні ознаки (3) MDD, 100% психотичні ознаки (4) MDD, 33% психотичні ознаки	(1) MDD і невдача >= 2 курсів антидепресантів (2)MDD, 21% психотичні ознаки (3)-(4) MDD (5) MDD, 30% з двосторонніми порушеннями (6) MDD, 20% з двосторонніми порушеннями 27% психотичнимиі ознаками (7) MDD, 33% психотичні ознаки (8) MDD, деякі психотичні ознаки (% не повідомляється), недостатня відповідь на 5–8 односторонніх ЕШИ (150% вище порогу судомів)
Лікування (% вище порогу судомів)	(1) Флуоксетин 20 мг - 40 мг + мелатонін 5 мг або 10 мг проти флуоксетину 20 мг - 40 мг (2) ЕШТ проти нортриптиліну+ літій (3) Нортриптилін проти нортриптиліну + ЕШТ (4) Іміпрамін проти плацебоо	(1) Двостороння 50% проти односторонньої 150% (2) Двостороння 0% проти односторонньої 400% проти односторонньої 150% (3) Двостороння 50% проти односторонньої 700% (4) Двостороння 50% проти двосторонньої 0% проти односторонньої 400% (5) Двостороння 150% (окремі групи ультракороткої і короткої ЕШТ) проти односторонньої 500% (окремі групи ультракороткої і короткої ЕШТ) (6) Двостороння 50% проти односторонньої 500% (7) Двостороння ”високодозова“ проти односторонньої ”високодозової“ (8) 6) Двостороння 50% проти односторонньої 450% *продовження*
Розміщення	Не досліджувалося	(1)–(2) Біфронтальне (3) Бітемпоральне (4)–(6) Біфронтальне (7)–(8) Бітемпоральне

Заклад	(1) Ізраїль, невідомо (2) US; unclear (3) Іспанія; амбулаторні + стаціонарні (4) Голандія; стаціонарні	(1) Німеччина і Австрія ; стаціонар (2) Фінляндія, стаціонар (3) США; не ясно (4) Іран; не ясно (пацієнти, направлені на ЕШТ) (5) США стаціонар (6) США; не ясно (7) Бразилія ; США; стаціонар (8) США; не ясно
Тривалість лікування	(1) 12 тижнів (2) 6 місяців (3) 24 місяці (результати на 6 місяці і 24 місяці) (4) 6 місяців	(1) 6 лікувань (2) Не ясно (3) В середньому 5,8 сеансів (4) >= 8 лікувань (5) >= 5 лікувань (6) В середньому 8 сеансів (7) 4-16лікувань (8) >= 3 лікування s

12.4.4 Клінічних докази з ЕШТ в якості лікування наступного кроку

Огляди ОМТ з ЕШТ в порівнянні з симуляцією ЕШТ і з медикаментозними втручаннями не були оновлені, оскільки жодних нових досліджень було виявлено. Проте, огляд порівняння двосторонньої ЕШТ з односторонньою ЕШТ, в тому числі субаналізу за дозами, було оновлено. Крім того, був проведений огляд когнітивних порушень, пов'язаних з розміщенням електродів і дозою.

Двостороння ЕШТ проти односторонньої ЕШТ

Огляд Geddes і колег (2003b) був використаний в якості основи даного огляду. Величини ефекту, повідомлені в опублікованому документі, були включені в CMA (комплексний мета-аналіз) і були поєднанні з величинами ефекту восьми знайдених нових досліджень (див. таблицю 120 щодо резюме цих досліджень). В цілому SMD розраховані Geddes і колегами (2003b) з 22 досліджень за участю 1137 учасників була -0,322 (випадковий ефект) (від -0,458 до -0,186). З додаванням відповідних нових даних величина ефекту SMD була трохи знижена до -0,23 (випадковий ефект) (-0,37, -0,09) (31[208] дослідження, 1693 учасників; I^2=39%), підтвердивши тим самим загальний від невеликого до середнього ефекту на користь двосторонньої ЕШТ (див. рис. 10).

Двостороня ЕШТ проти односторонньої ЕШТ - вплив дози і розміщення електродів на ефективність

Для оновлення цієї настанови за дозами проводивсяя також суб-аналіз щодо ефективності, пов'язаної з розміщенням електродів. Ця тема була також включена в огляд Geddes і колег (2003b), до якого увійшли сім досліджень, які порівнюють різні дози односторонньої ЕШТ і різні дози двосторонньої ЕШТ, а також п'ять які спеціально порівнювали двосторонню ЕШТ з односторонньою ЕШТ в дозах, пов'язаних із судомним порогом. Ці п'ять досліджень були включені в суб-аналіз (SACKHEIM1993, SACK-HEIM2000; Malitz *et al.*, 1986; Sackeim *et al.*, 1987; Letemendia *et al.*, 1993).

[208]Є 30 дослідженьх, але SACKHEIM2008 включає чотири групи лікування, які були використані в якості двох окремих порівнянь.

Доза була класифікована на основі відсотка вище судомного порога (в одному новому дослідженні дози описані як ”високі“ [STOPPE2006]). Дози, описані як ”вище судомного порога“ класифікувалися як 0%. Дози, представлені у дослідженнях,доступні для суб-аналізу, наведені у таблиці 121.

Таблиця 121: Дози (% вище судомного порогу) двосторонньої ЕШТ і односторонньої ЕШТ в наявних дослідженнях

	Група 1 з двосторонньою	**Група 2 з двосторонньою**	**Група 1 з одностороннньою**	**Група 2 з одностороннньою**	**Група 3 з одностороннньою**
ESCHWEILER2007	50%	–	150%	–	–
HEIKMAN2002	0%	–	400%	150%	–
Letemendia *et al.*, 1993*	0%	–	0%	–	–
Malitz *et al.*, 1986*	0%	–	0%	–	–
MCCALL2002	150	–	800%	–	–
RANJKESH2005	0%	50%	400%	–	–
SACKEIM1993*	*0%†*	250%†	*0%†*	250%†	–
SACKEIM2000*	150%	–	50%†	150%	500%†
SACKEIM 2008	150%	–	50%†	150%	500%†
SIENAERT2009	–	–	–	–	–
STOPPE2006	‘High’	–	‘High’	–	–
TEW2002	150%	–	450%	–	–

0% вказує лише вище судомного порога; *З огляду Geddes *et al.* (2003); †Групи в аналізі ефекту доз Geddes *et al.* (2003).

Низькодозова одностороння ЕШТ визначалася як дози до 150% вище судомного порога (тобто, низькі і стандартні дози, які використовуються в клініці) і високо дозова одностороння ЕШТ визначалася як доза понад 150% вище судомної порога. Є недостатньо доказів, щоб показати різницю між низькими дозами двосторонньої ЕШТ і низькодозової односторонньої ЕШТ з наявних досліджень в цій підгрупі, хоча напрямок ефекту був аналогічним ефекту в повно мій групі (див. таблицю 122). З одним показником результату (немає ремісії) високодозова одностороння ЕШТ більш ефективна, ніж низькодозова двостороння ЕШТ, але вона не була клінічно значущою і ніякої диференційної користі щодо інших показників результату не було показано. Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 122. Повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот“ можна знайта в Додатку 16, і Додатку 19c відповідно.

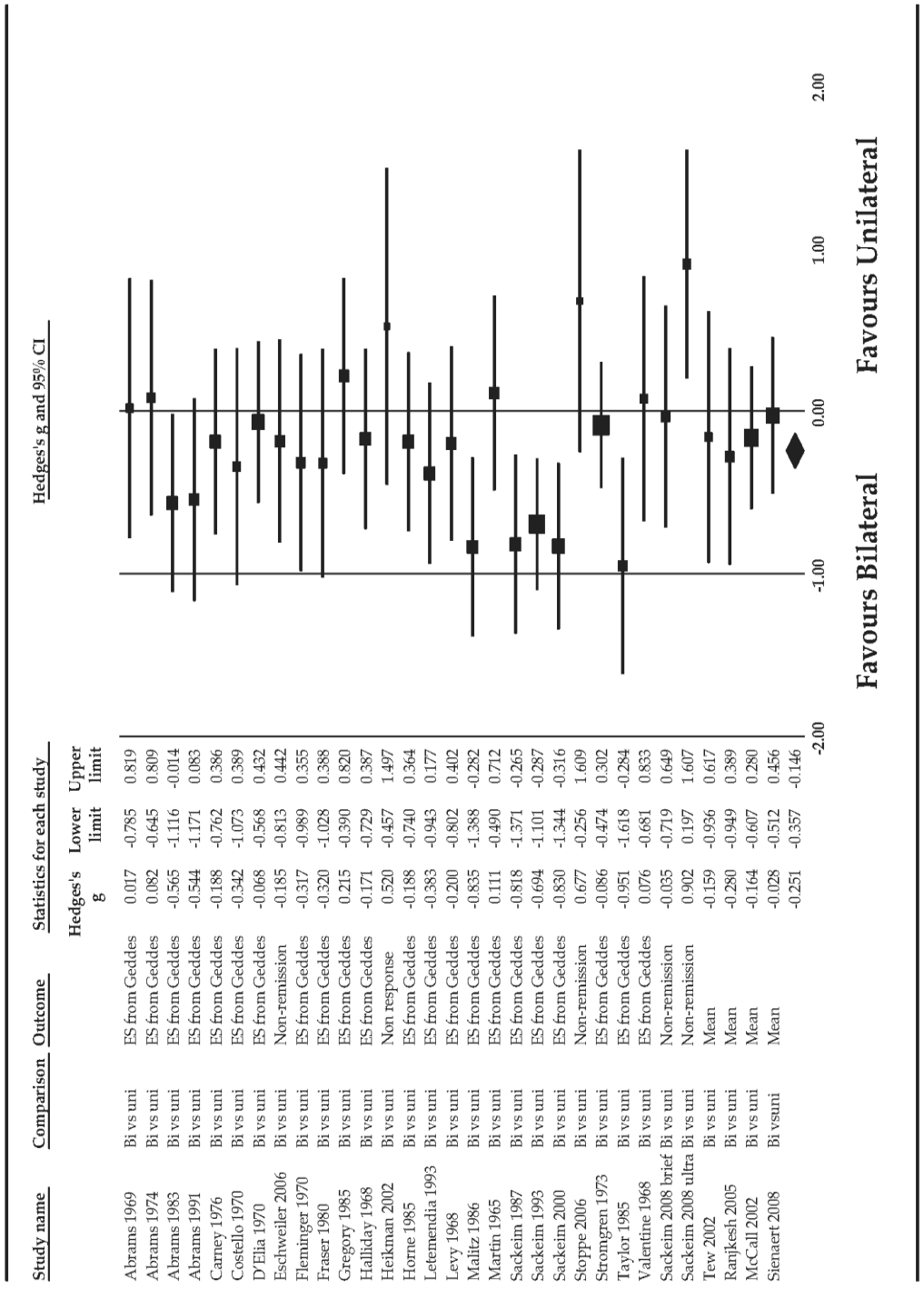
Візуальний огляд гафіків ”форест плот“ показав відсутність ефекту від різних двосторонніх розміщень електродів (біфронтальне або битемпоральне) і послідовного взаємозв'язку між розміщенням електродів і дозами, хоча недостатньо досліджень, які дозволяють систематичному вивченню цих факторів.

Когнітивні побічні ефекти, пов'язані з розміщенням електродів і дозами

Geddes і колеги (2003b) повідомили, що пацієнтам, які отримували двосторонню ЕШТ, потрібно більше часу для відновлення орієнтації, ніж пацієнтам з односторонньою ЕШТ (на основі шести випробувань, які про це повідомляли), і що вони показали більше погіршення в ретроградній пам'яті (чотири випробування повідомляли про це) і антероградній пам'яті (сім випробувань повідомляли про це). Geddes і колеги (2003b) також повідомляють, що вони знайшли лише два випробування, як представляють довгострівалу даних, яких було мало і вони були недостатньої сили, і які не встановили довготривалої різниці між дво- і односторонньою ЕШТ щодо когнітивної функції.

В розглянутих дослідженнях ГРН взяла біфронтально-скроневе розміщення як двостороннє скроневе. Поєднуючи нові дослідження з відповідними дослідженнями Geddes і колег (2003b), проведено порівняння між різними дозами двосторонньої скроневої ЕШТ і односторонньої скроневої ЕШТ у 6 дослідженнях, між біфронтальною і односторонньою ЕШТ в 4 дослідженнях і між біфронтальною ЕШТ і двосторонньою скроневою ЕШТ в одному дослідженні (див. табл. 123). В дослідженнях SACKHEIM1993 і SACKEIM2008 приблизно 30% пацієнтів мали біполярні розлади і в дослідженні SIENAERT2008 20% пацієнтів мали біполярні розлади; обидва були включені в цей огляд когнітивного ефекту.

Нові дослідження мали розбіжності при двосторонньому розміщенні електродів (двостороннє скроневе в порівнянні зі стандартним двостороннім скроневим розміщенням) і в тривалістю імпульсу стимулу (ультра короткий імпульс у порівнянні зі стандартним коротким імпульсом). Були варіанти при нижчій/"стандартній дозі" з двосторонньою скроневою ЕШТ з 150% вище судомного пороа часто використовуваними в ключових дослідженнях США у порівнянні з більш низькими дозами у рекомендаціях Королівського коледжу психіатрів Великобританії (від 50 до 100% вище, судомного порогу) (Royal College of Psychiatrists, 2005). При кількісному дослідженні (див. таблицю 123), високих доз (> 400% вище судомного порогу) одностороння ЕШТ виявилася такою ж ефективною, як і низька / стандартна доза (0 до 150% вище судомного порогу) двосторонньої ЕШТ, будь то двостороння скронева або двостороння лобна.



Study name	Comparison	Outcome	Statistics for each study		
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit
Abrams 1969	Bi vs uni	ES from Geddes	0.017	-0.785	0.819
Abrams 1974	Bi vs uni	ES from Geddes	0.082	-0.645	0.809
Abrams 1983	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.565	-1.116	-0.014
Abrams 1991	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.544	-1.171	0.083
Carney 1976	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.188	-0.762	0.386
Costello 1970	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.342	-1.073	0.389
D'Elia 1970	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.068	-0.568	0.432
Eschweiler 2006	Bi vs uni	Non-remission	-0.185	-0.813	0.442
Fleminger 1970	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.317	-0.989	0.355
Fraser 1980	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.320	-1.028	0.388
Gregory 1985	Bi vs uni	ES from Geddes	0.215	-0.390	0.820
Halliday 1968	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.171	-0.729	0.387
Heikman 2002	Bi vs uni	Non response	0.520	-0.457	1.497
Horne 1985	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.188	-0.740	0.364
Letemendia 1993	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.383	-0.943	0.177
Levy 1968	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.200	-0.802	0.402
Malitz 1986	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.835	-1.388	-0.282
Martin 1965	Bi vs uni	ES from Geddes	0.111	-0.490	0.712
Sackeim 1987	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.818	-1.371	-0.265
Sackeim 1993	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.694	-1.101	-0.287
Sackeim 2000	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.830	-1.344	-0.316
Stoppe 2006	Bi vs uni	Non-remission	0.677	-0.256	1.609
Stromgren 1973	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.086	-0.474	0.302
Taylor 1985	Bi vs uni	ES from Geddes	-0.951	-1.618	-0.284
Valentine 1968	Bi vs uni	ES from Geddes	0.076	-0.681	0.833
Sackeim 2008 brief	Bi vs uni	Non-remission	-0.035	-0.719	0.649
Sackeim 2008 ultra	Bi vs uni	Non-remission	0.902	0.197	1.607
Tew 2002	Bi vs uni	Mean	-0.159	-0.936	0.617
Ranjkesh 2005	Bi vs uni	Mean	-0.280	-0.949	0.389
McCall 2002	Bi vs uni	Mean	-0.164	-0.607	0.280
Sienaert 2008	Bi vsuni	Mean	-0.028	-0.512	0.456
			-0.251	-0.357	-0.146

Рис. 10: Двостороння ЕШТ проти односторонньої ЕШТ: оновлений графік ”форест плот”

Таблиця 122: Резюме профілю доказів з ЕШТ в гострій фазі: двостороння ЕШТ проти односторонньої ЕШТ

	Низькодозова двостороння проти односторонньої ЕШТ	**Низькодозова двостороння проти високодозової односторонньої ЕШТ**
Середні бали депресії в кінцевій точці (за оцінкою лікаря)	SMD -0,46 (-1,69 до 0,76)	SMD 0,01 (-0,27 до 0,29)
Якість	Дуже низька	Помірна
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 91	K = 4; n = 204
Графік ”форест плот“	Pharm next-step 12.05	Pharm next-step 12.08
Немаж відповіді	ВР 0,65 (0,35 до 1,21) (52% проти 69,7%)	ВР 0,98 (0,74 до 1,29) (35,2% проти 36,1%)
Якість	Дуже низька	Висока
Кількість досліджень, учасників	K = 4; n = 217	K = 7; n =362
Графік ”форест плот“	Pharm next-step 12.04	Pharm next-step 12.06
Немає ремісії	ВР 0,93 (0,77 до 1,14) (64,2% проти 68,7%)	ВР 1,24 (0,97 до 1,6) (52,5% проти 42,9%)
Якість	Висока	Помірна
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 134	K = 5; n = 237
Графік ”форест плот“	Pharm next-step 12.05	Pharm next-step 12.07

Одне дослідження, яке включало групи низькодозової односторонньої ЕШТ, знайшло її менш ефективною, ніж стандартної дози двосторонньої й високодозової двосторонньої ЕШТ. Інше дослідження показало, що порогова доза односторонньої ЕШТ була менш ефективною, ніж низька/стандартна доза двосторонньої ЕШТ.

Оцінки когнітивних побічних ефектів варіювалися в різних дослідженнях і не відповідали загальним балам (MMSE/3MS), але більш відповідали ефекту пам'яті (у тому числі погіршення автобіографічної пам'яті).

Попередні дослідження показали, що біфронтальна ЕШТ може призвести до менших когнітивних ефектів, ніж двостороння скронева ЕШТ, але з однаковою ефективністю (Lawson *et al.*, 1990; Letemendia *et al.*, 1993; Bailine *et al.*, 2000), тому два типи двостороннього ЕШТ були розглянуті окремо.

У п'яти дослідженнях, в яких двостороння низькодозова/стандартна доза ЕШТ порівнювалася з односторонньою високодозовою ЕШТ, два не виявили відмінностей в когнітивних ефектах, два виявили, що двостороння скронева ЕШТ викликала більше загальне зниження, а одне виявило, що двостороння скронева ЕШТ викликала більше погіршення автобіографічної пам'яті, але не інших оцінок ретроградної і антероградної пам'яті. В одному дослідженні спостерігалося загальне зниження когнітивної функції з високодозовою двосторонньою скроневою ЕШТ в порівнянні з високодозовою односторонньою ЕШТ. Дослідження, в яких двостороння скронева ЕШТ погіршила когнітивні функції у порівнянні з односторонньою ЕШТ, яка в основному використовує високі стандартні дози (150% вище судомного порога).

У трьох дослідженнях, в яких біфронтальна низька / стандартна доза ЕШТ порівнювалася з високодозовою односторонньою ЕШТ, в двох дослідженнях не було виявлено відмінностей взагальних когнітивних ефектах і в одному знайдено невелике погіршення. Дослідження, в якому обидві дози були низькими, не знайшло різниці в більшості когнітивних ефектів, крім меншої

невербальної антероградної амнезії при біфронтальній ЕШТ. Дослідження малих і стандартних доз двосторонньої скроневої і односторонньої ЕШТ встановило ефект як дози, розміщення електродів, так і їх взаємодії в залежності від використовуваного тесту, який відновився вище базової через 2 місяці після ЕШТ. У двох дослідженнях швидше наставало поліпшення з високою дозою односторонньої ЕШТ.

Ультракороткий імпульсу (0,3 мсек) високодозової ЕШТ не викликав когнітивних порушень у двох дослідженнях і когнітивні порушення були значно меншими, ніж при лікуванні стандартними і короткими імпульсами (1,5 мсек) в одному дослідженні.

Скоро будуть представлені великі дослідження порівняння двосторонньої скроневої (50% вище судомного порогуі), біфронтальної (50% перевищує вище судомного порогуі і правої односторонньої (400% вище судомного порогуі) з тривалістю імпульсу 1 мсек, аналогічні лікувальній практиці у Великобританії, знайшли деякі відмінності в когнітивних ефектах і ефективності між розміщеннями електродів (Charles Kellner, особисте повідомлення, 2009).

ОМТ NICE з ЕШТ (NICE, 2003) дійшла висновку, що когнітивні порушення більші у осіб, у яких електроди застосовувалися двосторонньо, ніж у тих, хто мав їх одностороннє розміщення, і що одностороннє розміщення на домінуючу півкулю викликає більше порушень, ніж розміщення не на домінуючу півкулю. Вони також виявили, що підвищення порогу стимулювання вище судомного порогу окремих пацієнтів збільшує ефективність односторонньої ЕШТ за рахунок збільшення когнітивних порушень. Загальний висновок полягає в тому, що зниження ризику когнітивних порушень відбивається зниженням ефективності.

Нові дослідження не дають достатніх доказів, щоб визначити, чи ефективність і когнітивні побічні ефекти можна відокремити шляхом маніпулювання розміщення електродів і стимулюючих доз або параметрів. Результати з високою дозою ультракороткої односторонньої ЕШТ потребують підтвердження.

Вплив етнічного походження

Дані з випробування гострої фази KELLNER2006, які були включені в аналіз вище, також аналізувалися за расовими ознаками, розглядаючи дані чорношкірих і білих учасників окремо (Williams, M. D., *et al.*, 2008). З 515 учасників 483 були білими і 32 чорношкірими. З них 63,4% білих учасників і 71,9% чорношкірих учасників досягли ремісії. Різниця не була статистично значущою, хоча може вказувати на тенденцію, що ЕШТ більш ефективна у чорношкірих учасників. Слід зазначити, що дослідження було проведено в США, де етнічні групи відрізняються від етнічних груп Англії та Уельса, так що результати цього дослідження навряд чи будуть узагальнювати.

Таблиця 123 Дослідження з порівняння двосторонньої і односторонньої ЕШТ: виявлена різниця у когнітивній функції і ефективності

Дослідження	Порівняння	Доза вище порогу	MMSE/3MS	Інші когнітивні функціїї	Ефективність
ESCHWEILER2007	BF проти UL	50% проти 150%	Жодних змін при лікуванні (BF =UL)	Час на переорієнтування BF=UL. Невербальна антероградна амнезія (BF =UL)	Однакова (низька відповідь)
HEIKMAN2002	BF проти високих доз UL проти нижчих доз UL	0% versus 400% проти 150%	Немає змін з лікуванням (BF=UL)	–	Висока доза UL швидший початок, тенденція до вищої відповіді

MCCALL2002	BT проти UL	50% проти 700%	–	AMI, антероградна амнезія з лікуванням, але поліпшення на 4 тижні; все ще на початковому рівні для AMI (BT= UL	Однакова
RANJKESH2005	BT проти BF проти UL	0% проти 50% проти 400%	Знижується з лікуванням (BF< BT= UL)	–	Однакова
SACKEIM1993	BT проти BT проти UL проти UL	0% проти 150% проти 0% проти 150%	Знижується BT проти UL після лікування; поліпується порівняно з початковим після 2 міс (BT= UL)	Пролонгована дезорієнтація BT> UL. Ретроградна і антероградна амнезія: BT> UL/вища доза>нижчої дози/місце взаємодії х дозу в залежності від використовуваного тесту після лікування. Поліпшення або без змін проти початкового рівня на 2 місз	BT≥вищої дози UL>нижчої дози UL
SACKEIM2000/ LISANBY2000	BT проти 3 доз UL	150% проти 50% проти 150% проти 500%	Знижується при лікуванні (BT>пов'язаної з UL дозоою	антероградна і ретроградна амнезія, AMI до 2 міс (BT> пов'язаної з UL дозоою	BT= висока доза UL. Обидва > низька доза UL
SACKEIM2008	BT проти †BT_{ub} Проти UL проти †UL_{ub}	150% проти 150% проти 450% проти 450%	Зниження при стандартному лікуванні проти ub (BT= UL)	Час дезорієнтації, антероградна і ретроградна амнезія, AMI менші групах ub (різниця AMI зберігається до 6 місяців). AMI менше у UL групах. † UL_{ub} група не мала значних когнітивних ефектів	† BT_{ub} < інші групи
SIENAERT2008	†BF_{ub} проти †UL_{ub}	50% проти 500%	Збільшення з лікуванням (BF=UL)	–	UL швидший початок, однакова відповідь

STOPPE2006	BT проти UL	Обидві фіксована доза	Зниження з лікуванням у BT проти UL	Тенденція до більшого марення з BT в порівнянні з UL. Ніяких істотних змін у антероградній і ретроградній амнезії, AMI 1 місяць після лікування, деяке поліпшення з UL не BL. Загальні BT = UL	Однакова
TEW2002	* BT проти UL	150% проти 450%	Зниження з лікуванням у BT проти UL	-	Однакова

* Двосторонній режим не вказано явно, але розглядати як двосторонню скроневу; † ультра короткий імпульс (0,3 мсек).
Скорочення: AMI, автобіографічні погіршення пам'яті; BF, біфронтальні, BT, двосторонні скроневі, UL, правсторонні; UB, ультра короткий імпульс.

12.4.5 Профілактика рецидивів після успішного лікування ЕШТ для профілактики рецидивів

Було виявлено чотири дослідження продовження лікування після успішного лікування ЕШТ, два з яких включали підтримуюче лікування ЕШТ (див. Таблиця 124; повні профілі доказів та пов'язані з ними графіки ”форест плот можна знайти в Додатку 16 і додатку 19c відповідно). У цих дослідженнях було мало різниці через 6 місяців після додаванням ЕШТ до антидепресантів і збереження тільки антидепресанта, або між ЕШТ в порівнянні з комбінацією нортриптиліну і літію. Проте, на 12 місяці менше учасників мали рецидиви, якщо вони отримували ЕШТ плюс нортриптилін в порівнянні з тими, хто продовжував лікування нортриптиліном в якості монотерапії. Аналогічні дані не були доступні для іншого дослідження.

У дослідженнях стратегій медикаментозної підтримки (див. таблицю 125), тільки нортриптилін плюс літій були ефективними (порівняно з плацебо), хоча спостерігається тенденція, що стратегія нортриптилін плюс літій в порівнянні з нортриптилін в якості монотерапі є більш ефективною. Дані є слабкими, оскільки тільки одне дослідження порівнює кожну стратегію. Проте, дані показують, що лікування комбінацією нортриптиліну і літію може бути ефективним у зниженні ймовірності рецидиву після успішного лікування ЕШТ.

Ще одне невелике дослідження рандомізувало 74 пацієнтів після відповіді на ЕШТ на отримання пароксетину та плацебо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і пароксетину або іміпраміну пацієнтами без ССЗ (Lauritzen *et al.*, 1996). За аналізом виживаності вища користь була у пароксетину над плацебо, хоча це було тільки на рівні тенденції в кінці 6 місяця, і для пароксетину над іміпраміном.

Таблиця 125: Резюме профілю доказів стратегій медикаментозної профілактики після успішної ЕШТ

	Флуоксетин + плацебо проти флуоксетин + melatonin	**Нортриптилін + літій проти плацебо**	**Нортриптилін проти плацебо**	**Нортриптилін + літій проти нортриптилін**
Рецидив – 1-е Спостереження	12 тижнів ВР 1,17 (0,4 до 3,39) (27,8% проти 23,8%)	6 місяців ВР 0,44 (0,25 до 0,8) (32,1% проти 72,4%)	6 місяців ВР 0,77 (0,51 до 1,15) (56,6% проти 72.4%)	6 months RR 0.6 (0.32 to 1.14) (32.1% versus 53.6%)
Якість	Низька	Помірна	Низька	Низька

Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 39	K= 1; n = 57	K= 1; n = 56	K= 1; n = 56
Номер діаграми ”форест плот“	Pharm Relapse prevention 10.01	Pharm Relapse prevention 10.01	Pharm Relapse prevention 10.01	Pharm Relapse prevention 10.01

12.4.6 Продовження / підтримка ЕШТ і когнітивна функція

Особливу стурбованість у ОМТ NICE з ЕШТ (NICE, 2003) щодо продовження або підтримки ЕШТ була відсутність доказів про можливі довготривалі когнітивні ефекти. З тих пір були опубліковані додаткові дані хоча кількість обстежених пацієнтів залишається відносно невеликою.

У єдиному проспективному РКВ продовження ЕШТ в порівнянні з продовженням антидепресантів після лікування ЕШТ в гострій фазі (Kellner *et al.,* 2007) оцінки MMSE покращилися в обох групах протягом 6 місяців після закінчення лікування гострої фази без жодної різниці між тими, хто не мав рецидиву або припинили лікування достроково. Проте, через 3 місяці у групі з продовженням ЕШТ покращення було менше, ніж у групі антидепресантів, а у одного з 15, які припинили лікування достроково у групі ЕШТ, зробила це через втрату пам'яті. Russell і його колеги (2003) провели ретроспективну оцінку 43 пацієнтів, які отримували підтримуючу ЕШТ, принаймні рік. У них було покращення клінічного стану і невелике поліпшення балів MMSE у порівнянні з балами перед початком ЕШТ. Побічні ефекти включали падіння, марення і серцеву аритмію, кожен приблизно у 10% хворих, але жоден не заподіяв значної захворюваності. Rami-Gonzalez і його колеги (2003) провели поперечне дослідження 11 пацієнтів на підтримуючій ЕШТ в порівнянні з групою, яка не отримувала ЕШТ. У пацієнтів, які отримували ЕШТ, мали порушення кодування нової інформації і результати тесту лобної долі в порівнянні з контрольною групою, але не було різниці в затримці пам’яті. Vothknecht і колеги (2003) провели проспективне дослідження (в середньому 61 тиждень) 11 пацієнтів, які отримували підтримуючу ЕШТ в порівнянні з 13 хворими, які отримували тільки антидепресанти. Не було ніякої різниці між групами щодо низки тестів, включаючитести на увагу і концентрацію, антероградну пам'ять і функції лобної долі. Однакова кількість в кожній групі мала суб'єктивні скарги щодо пам'яті. Rami і його колеги (2004) повідомили результати проспективної оцінки 26 пацієнтів, з яких 20 отримували підтримуючу ЕШТ протягом 1 року в порівнянні з 10 контролями. Не було ніякої різниці між групами або значних змін за 1 рік щодо уваги і концентрації, антероградної пам'яті і функції лобної долі. Було також кілька повідомлень про випадки, які показують відсутність впливу на когнітивні функції при підтримуючій ЕШТ (Wijkstra & Nolen, 2005; Zisselman *et al.,* 2007).

12.4.7 Економічні докази й міркування в охороні здоров'я

Систематичний пошук літератури визначив тільки одну економічну оцінку ЕШТ Greenhalgh і колег (2005) в рамках ОМТ на ЕСТ. Була проведена оцінка економічної ефективності ЕШТ з приводу депресії, шизофренії, кататонії і манії. Автори розробили економічну модель, засновану на тому, як ЕШТ використовується у Великобританії у людей з важкими депресивними розладами, які вимагають госпіталізації. Аналіз порівнює ЕШТ у стаціонарних пацієнтів з іншим медикаментозним лікуванням (ТЦА, СІЗЗС, SNRIs і літій). Ці методи лікування проводилися кількома способами так, щоб було сформовано вісім сценаріїв, за якими ЕШТ була в якості першої, другої і третьої лінії терапії. Думка експертів і дані з огляду клінічних доказів ефективності та інші відповідні дослідження були використані при розробці моделі. Дані використаних ресурсів і витрат були отримані з опублікованої літератури. Оцінки корисності витрат в охороні здоров'я були адаптовані з дослідження Bennett і його колег (2000) і включені в модель. Проте, оцінки змогли продемонструвати, що будь-який з цих сценаріїв мав явні економічні переваги перед будь-яким іншим. Це було пов'язано зі значною невизначеністю щодо даних ефективності оцінки корисності витрат.

Дослідження Greenhalgh і колег (2005) було однією з перших спроб оцінити економічну ефективність ЕШТ і, хоча багато даних різних моделей засновувалися на опублікованій літературі, через відсутність даних багато припущень лягли в основу результатів. Автори відзначили, що одним з основних недоліків з точки зору економічної ефективності ЕШТ був високий рівень використання ресурсів. Вони також відзначають більш високий рівень рецидивів з ЕШТ, ніж з медикаментозними методами лікування. Це вказує на одне з обмежень цієї оцінки. Дослідження з дуже різнорідними популяціями об'єднали для обчислення задіюваних ресурсів, таких як показників рецидивів і відповідей, у той час як випробування медикаментозного лікування популяцій пацієнтів з меншою депресію або не резистентних до лікування були поєднані з резистентними до лікування популяціями або направленими на ЕШТ. Характеристики пацієнтів дійсно грають важливу роль у визначенні результатів дослідження, а таке використання даних робить сумнівною точність оцінки ефективності використовуваної в моделі. Проте, автори визнати недостатність даних і проведели безліч аналізів чутливості, що ще більше підкреслює невизначеність результатів. Автори ОМТ вказують на необхідність РКВ, які б безпосередньо порівнювали ефективність лікування важкої депресії ЕШТ в порівнянні з медикаментозним лікуванням.

Для ефективності оновлення огляди з ЕШТ з медикаментозними втручаннями не оновлювалися, оскільки ніяких нових досліджень не було виявлено. В результаті, аналіз ефективності витрат не оновлювався. Проте, огляд порівняння двосторонньої ЕШТ з односторонньою, в тому числі суб-аналіз за дозами був оновлений. ОМТ вивчала цю різницю відповідно до ефективності, результатів і витрат в аналізі чутливості для включення різних підходів, що використовуються при проведенні ЕШТ без ефекту на результат. При цьому не повинна бути різниця у використанні ресурсів між двостороннім і одностороннім лікуванням. Клінічні докази показують невелику різницю в ефекті між двосторонньою і односторонньою ЕШТ з невеликою перевагою двосторонньої ЕШТ. Ці результати відповідають доказам ефективності в попередній настанові.

Автори також вказують на невизначеність щодо оцінок корисності витрат, використаних у дослідженні Bennett і його колег (2000). У цьому дослідженні була використана система класифікації стану здоров'я, пов’язаного з депресією McSad; NICE рекомендує використовувати універсальний інструмент (NICE, 2004a). Використані описи стану здоров'я стосуються нелікованої депресії. Популяція дослідження включала пацієнтів, які мали хоча б один епізод важкої уніполярної депресії в попередні 2 роки, але які в даний час у стадії ремісії. Це не типово для пацієнтів, яким зазвичай призначають ЕШТ. Це дослідження, отже, може недооцінювати користь від лікування щодо якості життя, а також потенційно переоцінювати користь, якщо когнітивні порушення після ЕШТ прийняті до уваги. Проте, дані корисності для станів, пов’язаних з психічним здоров'ям, недостатні, і під час цього дослідження було дуже мало досліджень, які стосувалося пацієнтів з депресією. Показники корисності були також піддані аналізу чутливості без ефекту на результати. На сьогоднішній день не було виявлено досліджень, які описують пов'язану зі здоров'ям якість життя, в яких стан здоров'я визначався в групі пацієнтів з хронічною або важкою депресією, які потребували ЕШТ.

ЕШТ є ресурсоємною, проте, пацієнти, які потребують такого лікування, як правило, з хронічною формою захворювання або які пройшли кілька варіантів лікування, перш ніж їх направлять на ЕШТ. До цієї групи зазвичай належить невеликий відсоток пацієнтів від усієї популяції з депресією в системі охорони здоров'я, і витрати для системи охорони здоров'я можуть бути дуже значними. Клінічні докази свідчать про те, що ЕШТ, яка має високий показник успіху у певних груп людей з важкою депресією її надання може виявитися економічно ефективним, оскільки може зменшити подальше використання ресурсів і, можливо, поліпшити якість життя, якщо її призначати у відповідності з рекомендаціями.

12.4.8 Від доказів до рекомендацій

Огляд ЕШТ для оновленої настанови знайшов порівняно мало додаткових даних для оновлення оглядів, проведених для оригінальної ОМТ NICE (NICE, 2003). Не знайдено ніяких нових даних з порівняння ЕШТ з удаваною ЕШТ, антидепресантами або комбінованим лікуванням гострої фази та знайдені обмежені нові дані у фазі продовження лікування після лікування гострого стану.

Поєднуючи докази ЕШТ з доказами інших методів лікування депресії, очевидно, що багато людей з депресією мають погану відповідь на лікування. Крім того, визначення важкості депресії змінено між попередньою настановою і цією оновленою настановою, так що багато пацієнтів, які раніше визначалися як пацієнти з важкою депресією, тепер будуть включені до категорії депресії помірної тяжкості. З цієї причини, оскільки ЕШТ як і раніше не рекомендується в якості рутинного лікування помірно важкої депресії, вона представлена в якості опції у пацієнтів з помірною депресією, які неодноразово не відповіли на медикаментозне і психологічне лікування.

Нові дані, які порівнюють двосторонню ЕШТ з односторонньою, не змінюють висновку, що двостороння ЕШТ є більш ефективною, ніж одностороння у пацієнтів з депресією, хоча величина ефекту невелика і ускладнюється варіаціями в дозуванні і розміщенні електродів. Суб-аналіз за дозами показує, що високодозова одностороння ЕШТ (дози більше 150% вище судомного порогу) може бути такою ж ефективною, як і низька / стандартна доза двосторонньої ЕШТ, але було порівняно мало даних і не було можливості вивчити це кількісно.

Стосовно когнітивних порушень, все ще не ясно, до якого ступеня компромісу між ефективністю і когнітивними побічними ефектами можна уникнути шляхом маніпулювання дози і розташування електродів. Проте, є докази того, що двостороння ЕШТ викликає більше когнітивних порушень, ніж одностороння ЕШТ і, що когнітивні порушення і ефективність від односторонньої ЕШТ пов’язані з дозами. Це тепер включено в настанову разом з більш докладними рекомендаціями про те, як і коли оцінювати когнітивні побічні ефекти і про принципи вибору розміщення електродів і доз у зв’язку з ефективністю і когнітивними побічними ефектами.

Є деякі дані про продовження/підтримуючу ЕШТ, які подтверджують щонайменше рівну ефективність у запобіганні рецидивів у порівнянні з фармакотерапією, але докази обмежені. Систематичні проспективні оцінки довгострокових ефектів когнітивного ефекту продовження/підтримуюяої ЕШТ також обмежені, хоча наявні оцінки не показують сукупних когнітивних побічних ефектів. Враховуючи відносну недостатність даних, не можна представити рекомендації з лікування щодо продовження ЕШТ / підтримуючої ЕШТ.

Проте, визнаючи, що продовження ЕШТ/підтримуючої ЕШТ будуть пролдовжувати використовувати у виняткових обставинах, і що переконливі дані з РКВ навряд чи будуть скоро доступні, рекомендації дослідження за зібраними даними для національного аудиту, коли продовження ЕШТ /підтримуючої ЕШТ було додано (див. розділ 12.4.10).

Профілактика рецидивів із використанням фармакологічних стратегій також були розглянуті, і дані свідчать про те, що продовження антидепресантів, особливо з додаванням літію до антидепресантів є ефективним.

12.4.9 Рекомендацій

12.4.9.1 Слід розглянути ЕШТ для лікування гострої важкої депресії, яка небезпечна для життя, коли потрібна швидка відповідь або коли інші методи лікування були не вдалими.

12.4.9.2 Не слід застосовувати рутинно ЕШТ у людей з помірною депресією, але слід розглядати її застосування, якщо депресія не відповіла на лікування кількома препаратами, а також на і психологічне лікування.

12.4.9.3 У пацієнтів, чия депресія не добре відповіла на попередній курс ЕШТ, слід розглянути повторну спробу ЕШТ тільки після:

- розгляду адекватності попереднього курсу лікування і
- з урахуванням всіх інших варіантів і
- обговорювати ризики і користь з пацієньом і / або, при необхідності, їх адвокатом і особою, яка здійснює догляд.

12.4.9.4 При розгляді ЕШТ як методу вибору необхідно переконатися, що пацієнт з депресією повністю поінформований про ризики, пов'язані з ЕШТ, а також ризики та користь, характерні для неї. Задокументуйте оцінку і розгляньте наступні питання:

- ризики, пов'язані з загальним наркозом
- поточний супутні захворювання
- потенційні побічні ефекти, зокрема, когнітивні порушення
- ризики, пов'язані з не отриманням ЕШТ.

Ризики, пов'язані з ЕШТ може бути більшими у літніх людей; будьте особливо обережними при розгляді ЕШТ в цій групі.

12.4.9.5 Рішення про використовувати ЕШТ необхідно приймати спільно з пацієнтом з депресією, наскільки це можливо, з урахуванням, у відповідних випадках, вимог Закону про охорону психічного здоров'я 2007 року. Також пам'ятайте, що:

• необхідно отримати поінформовану згоду (якщо людина може прийняти або відмовитися) без тиску чи примусу, які можуть виникнути в результаті обставин і клінічних особливостей

• пацієнту слід нагадати про його право відкликати свою згоду в будь-який час

• необхідне суворе дотримання настанов про згоду, а адвокати або особи, які здійснюють догляд, повинні бути залучені, щоб полегшити поінформоване обговорення

• якщо поінформована згода не представляється можливою, ЕШТ повинна проводитися тільки тоді, коли вона не суперечить прийнятому рішенню, а з захисником людини або особою, яка здійснює догляд, необхідно порадитися.

12.4.9.6 Вибір розміщення електродів і стимулюючої дози, пов'язаних з судомним порогом, повинні збалансовувати ефективність з ризиком когнітивних порушень. Необхідно врахувати, що:

• двостороння ЕШТ більш ефективна, ніж одностороння, але може викликати більше когнітивних порушень

• з односторонньою ЕШТ більш висока стимулююча доза асоціюється з більшою ефективністю, але також і зі збільшенням когнітивних порушень у порівнянні з нижчою дозою.

12.4.9.7 Необхідно проводити оцінку клінічного стану після кожної процедури ЕШТ за допомогою формального критерію оцінки, а також припинення лікування при досягненні ремісії або раніше, якщо побічні ефекти переважують потенційну користь.

12.4.9.8 Слід оцінювати когнітивні функції до першого лікування ЕШТ і контролювати принаймні, кожні три-чотири процедури і в кінці курсу лікування.

12.4.9.9 Оцінка когнітивної функції повинна включати:

• орієнтацію та час переорієнтації після кожного курсу лікування

• оцінка нового вивченого, ретроградної амнезії і суб'єктивних порушень пам'яті здійснюється принаймні через 24 годин після лікування.

Якщо є докази значущих когнітивних порушень на будь-якій стадії, слід обговорити з пацієнтом з депресією перехід від двостороннього до одностороннього розміщення електродів, зниження стимулюючої дози або припинення лікування в залежності від балансу ризиків і користі.

12.4.9.10 Якщо пацієнт з депресією відповів на курс ЕШТ, необхідно лікування антидепресантами почати або продовжити, щоб попередити рецидив. Слід розглянути додавання літію до антидепресантів.

12.4.10 Рекомендації дослідження

12.4.10.1 Ефективність підтримуючої ЕШТ для профілактики рецидивів у людей з важкою депресією і рецидивами, які не відповідають на фармакотерапію або психологічні втручання

Чи ефективна підтримуюча ЕШТ для профілактики рецидивів у людей з важкою депресією або її рецидивами, яка не відповідає на фармакотерапію або психологічні втручання?

Чому це важливо

Невелика кількість людей не отримують користі від фармакологічних або психологічних втручань, але відповідають на ЕШТ. Проте, у багатьох з цих пацієнтів виникають рецидиви і вони потребують повторного лікування ЕШТ. Це призводить до їх страждання і є дорогим, оскільки ЕШТ часто потребує стаціонарного лікування. Невелика кількість досліджень показують можливу користь від підтримуючої ЕШТ, але вона використовується мало в NHS. Результати аудиту і клінічні випробування повинні надавати інформацію про характеристики пацієнта, результаи, доцільність і прийнятність у зв'язку з використанням підтримуючої ЕШТ і, можливо, інформувати про її більш широке використання в NHS. Результати можуть мати важливі наслідки для надання ЕШТ в NHS.

Це питання слід вирішувати в рамках першого створенного національного аудиту для збору даних про всіх пацієнтів, які отримують підтримуючу ЕШТ. Характеристики людей, які, ймовірно,

будуть розглядатися на отримання підтримуючої ЕШТ, роблять рандомізоване контрольоване дослідження неможливим, але клінічні випробування з використанням альтернативних методів (наприклад, дзеркальне зображення або ретельно описане нерандомізоване дослідження) повинні бути здійснені в залежності від результатів аудиту.

Кількість пацієнтів, які отримують підтримуючу ЕШТ невелика, і значна невизначеність оточує її використання, наприклад, довгострокова ефективність і прийнятність і можливі побічні ефекти, які включають когнітивні порушення. Результати, вибрані для аудиту та клінічні випробування повинні відображати оцінки поліпшення спостерігачем і пацієнтом, вплив на когнітивні функції і оцінку прийнятності ЕШТ в якості підтримуючої терапії.

12.5 ІНШІ НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ ФІЗИЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

12.5.1 Транскраніальна магнітна стимуляція

Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) включає осередкову стимуляцію поверхневих шарів кори головного мозку за допомогою магнітного поля, яке швидко змінюється, використовуючи зовнішню котушку. Вона не вимагає анестезії і може бути виконана амбулаторно. Лікування ТМС зазвичай включає щоденні сеанси тривалістю близько 30 хвилин від 2 до 4 тижнів, а можливо, і довше. Її застосування в лікуванні депресії недавно було темою настанови NICE з інтервенційних процедур (IPG 242; NICE, 2007d).

Основні моменти, охоплені в огляді та настанові, такі:

• Невизначеність щодо клінічної ефективності процедури, яка може залежати від більш високої інтенсивності, більшої частоти, двостороннього застосування і / або тривалості лікування, ніж є в наявних на сьогоднішній день доказах.

• Відсутність серйозних проблем безпеки, пов'язаних з ТМС.

В огляді розглядається мета-аналіз 33 короткотермінових РКВ з депресії (Herrmann & Ebmeier, 2006), які виявили ефект зачної величини 0,71 проти симуляції лікування. Проте, дослідження були невеликими, неоднорідніим за методологією і розмірами ефекту і не змогли визначити предиктори результату. Недавній мета-аналіз пацієнтів з резистентною депресією, в який увійшли 24 дослідження (1092 пацієнтів), які відповідали критеріям включення (Lam *et al.*, 2008), показав, що активна повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (пТМС) була значно кращою для удаваних станів у досягненні клінічної відповіді, з різницею ризику 17%. Проте загальні показники відповіді та ремісії були тільки 25% і 17%, 9% і 6% для активної rTMC і симуляції станів відповідно. Вони дійшли висновку, що необхідні подальші дослідження, перш ніж приймати пТМС в якості терапії першої лінії для лікування резистентної депресії.

12.5.2 Від доказів до рекомендацій

У настанові використовуються рекомендації з поточної настанови NICE з інтервенційних процедур з ТМС (IPG 242, NICE, 2007d).

12.5.3 Рекомендація

12.5.3.1 Наявні докази показують, що немає серйозних проблем безпеки в зв’язку з транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС) з приводу важкої депресії. Існує невизначеність щодо клінічної ефективності процедури, яка може залежати від більш високої інтенсивності, більшої частоти, двостороннього застосування і / або тривалості лікування, ніж у наявних доказах. Тому ТМС слід виконувати тільки в наукових дослідженнях, спрямованих на вивчення цих факторів.

12.5.4 Стимуляція блукаючого нерва

Стимуляція блукаючого нерва (СБН) є одним з видів лікування, де невеликий електричний імпульс вводять через імплантований нейростимулятор до біполярного проводу, прикріпленого до лівого блукаючого нерва. Пристрій з живленням від батареї, який продукує імпульси, імплантується під шкіру лівої верхньої частини грудної клітки. Провід проводиться під шкірою і підключається до лівого блукаючий нерва в області шиї.

Параметри стимуляції (тривалість імпульсу і частота, сила струму, і цикли включення/виключення) програмуються в генератор імпульсів за допомогою пульту програмування. Батарея тримається від 8 до 10 років і може бути замінена під місцевою анестезією. Типовий режим лікування може включати переривчасту стимуляцію протягом 30 секунд кожні 5 хвилин протягом дня і ночі. Ця процедура вивчалася у пацієнтів з резистентною епілепсією і призначається для застосування в якості додаткової терапії для зниження частоти нападів у пацієнтів резистентних до лікування антиепілептичними препаратами. Настанова NICE з СБН з приводу резистентної епілепсії у дітей дійшла висновку, що в даний час наявних даних достатньо для підтримки використання цієї процедури "за умови наявності відповідного облаштування на місцях для отримання згоди, аудиту та клінічного управління“ (IPG 50, NICE, 2004c). Крім того, було описано, що антидепресивна дія СБН у пацієнтів з епілепсією, не залежить від зниження частоти нападів (наприклад, Harden *et al.*,2000).

Ефективність та безпека СБН для лікування резистентноїдо лікування депресії в даний час розглядається консультативною програмою інтервенційних процедур NICE. (NICE Interventional Procedures Advisory Programme). Читачам, стурбованим ефективністю та безпекою СБН, а також з рекомендації щодо її використання для лікування депресії, слід звернутися до цього документа, опублікованого в 2010 році.

12.6 ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ РЕЦИДИВІВ

Наступні розділи з фармакотерапії в профілактиці рецидивів, відзначені зірочками (** _ **), взяті з попередньої настанови і не були оновлені, за винятком стилю і незначних уточнень.

12.6.1 Вступ

** Важкий депресивний розлад є однією з найважливіших причин смерті та інвалідізації в усьому світі як в країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах (Murray & Lopez, 1997a). У зв'язку з довгостривалим характером депресії і суттєвим ризиком рецидиву у багатьох пацієнтів існує значна потреба у встановленні, як довго такі пацієнти повинні залишатися на антидепресантах. Існуючі клінічні настанови рекомендують продовжувати лікування протягом 4 - 6 місяців після гострого нападу (Anderson *et al.*, 2000; APA, 2000b; Bauer *et al.*, 2002a). На практиці існують відмінності, які свідчать, що багато пацієнтів не отримують оптимальне лікування. Geddes і колеги (2003a) розглянули усі опубліковані і неопубліковані дослідження, наявні для огляду в серпні 2000 року, в яких тривала терапія антидепресантами порівнювалася з плацебо у пацієнтів, які відповіли на лікування гострого стану антидепресантами. Було встановлено, що антидепресанти знижують ризик рецидиву депресії, а тривале лікування антидепресантами корисне у багатьох пацієнтів з рецидивом депресії. Користь від лікування конкретного пацієнта залежить від його абсолютного ризику рецидиву з більшою абсолютною користю у пацієнтів з вищим ризиком. За оцінками, пацієнтів, у яких все ще є помітний ризик рецидиву після 4 до 6 місяців лікування антидепресантами, ще один рік продовження лікування приблизно вдвічі скоротить ризик рецидиву. Автори не виявили жодних доказів на підтримку твердження того, що ризик рецидиву після припинення активного лікування в групі плацебо було пов'язано з прямим фармакотерапевтичним ефектом (наприклад, ”припинення“ або ”зворотний ефект“), оскільки впродовж місяця після відміни препарату не було багато випадків. **

12.6.2 Розглянуті дослідження[209, 210]

ГРН використаовувала огляд Geddes і колег (2003a) в якості основи для огляду в попередній настанові. Він включає 37 досліджень, з яких 20 відповідають критеріям включення, встановлених ГРН. Ще п'ять досліджень були виявлені в пошуках для попередньої настанови, один з яких був виключений. Ще одне дослідження було виявлено шляхом пошуку журнальних змістів, а інше дослідження було виявлено в пошуках, вжитих для огляду додавання літію в інших місцях цієї настанови. Обидва вони були включені. Таким чином, 26 досліджень лягли в основу даного огляду в попередній настанові (Alexopoulous2000, Bauer2000, Cook1986, Doogan1992, Feiger1999, Frank1990, Georgotas1989, Gilaberte2001, Хохштрассер-2001, Keller1998, Kishimoto1994, Klysner2002, Kupfer1992, Montgomery1988, Montgomery1992, Montgomery1993, Prien1984 ,

Reimherr1998, Robert1995, Robinson1991, Sackheim2001, Schmidt2000, Terra1998, Thase2001, Versiani1999, Wilson2003) і 18 були виключені.

Ще дев'ять досліджень були виявлені в пошуках для оновлення настанови і додані до огляду (GORWOOD2007 [есциталопрам порівняно з плацебо]; KORNSTEIN2006A [есциталопрам порівняно з плацебо]; MCGRATH2006 [флуоксетин проти плацебо]; PERAHIA2006 [дулоксетин порівняно з плацебо]; ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОБІГАННЯ [дослідження А і дослідження В: венлафаксин-ER порівняно з плацебо]; RAPAPORT2004 [есциталопрам порівняно з плацебо]; PAPA-PORT2006A [рисперидон + циталопрам в порівнянні з плацебо + циталопрам]; VAN den BROEK2006 [іміпрамін проти плацебо]).

** Дослідження включали фазу попередньої підтримки, під час якої учасники продовжували отримувати лікування після того, як була досягнута ремісія. Зпотім йшла підтримуюча фаза, в якій учасники, які досягли ремісії, були рандомізовані на отримання медикаментозного лікування або плацебо. Дослідження були включені, якщо учасники були класифіковані як такі, хто більше не відповідав діагнозу депресії або досяг нижчих граничних балів за шкалою HRSD або MADRS щодо легкої депресії. Так само дослідження були включені тоді, коли учасники оцінювалися як такі, у кого був рецидив за формальними критеріями, такі як вище специфічних балів за шкалою HRSD або MADRS або які відповідали формальним діагностичним критеріям депресії, а не тільки клінічній оцінці.

Один результат (кількість учасників дослідження з рецидивами) був визначений. Оскільки тривалість попередньої підтримки та фази підтримки варіювалася в різних дослідженнях, були проведені суб-аналізи з розподілом даних таким чином:

• за тривалістю продовження лікування (тобто, час продовження лікування після досягнення ремісії, але перед рандомізацією) – до або понад 6 місяців

• за тривалістю підтримуючої терапії – до або понад 12 місяців.

Найдовша фаза підтримуючої терапії 2 роки. Подальші суб-аналізи були проведені з поєднанням цих факторів, наприклад, дослідження з попередньою підтримуючою терапією до 6 місяців і підтримуючою терапією до 12 місяців. **

П'ятнадцять досліджень застосовували СІЗЗС як підтримуюче лікування, вісім досліджень застосовували ТЦА, і сім досліджень застосовували інші антидепресанти. Три дослідження порівнювали літій (з і без антидепресанту) з антидепресантами або плацебо[211]. В одному дослідженні порівнювали додавання СІЗЗС до інших засобів з СІЗЗС в якості монотерапії. Двадцять сім досліджень застосовували однакове лікування в гострій фазі і в фазі підтримування, а чотири не застосовували.

---

[209]Деталі стандартного пошуку є в Додатку 8. Інформація про кожне дослідженні поряд з оцінки методологічної якості є в Додатку 17св, який також містить список виключених досліджень із зазначенням причин виключення.

[210] Ідентифікатори досліджень у назві випадку стосуються досліджень, включених в попередню настанову і ідентифікатори досліджень великими літерами стосуються досліджень знайдених і включених в дану оновлену настанову. Посилання з досліджень в порівнянні з попередньою настановою наведені в Додатку 18.

Всі включені дослідження були опубліковані в період між 1984 і 2008 роками. У 21 дослідженні учасниками були амбулаторні пацієнти, один був з первинної медичної допомоги, а щодо інших, було не ясно, звідки учасники були отримані, або вони були із змішаних джерел. Не було ніяких досліджень стаціонарних пацієнтів. П'ять досліджень стосувалися літніх людей, і ніхто не мав атипової депресії.

З 25 випробувань лікування антидепресантами 13 (Bauer2000, Cook1986, Frank1990, Gilaberte2001, Hochstrasser2001, Kishimoto1994, Kupfer1992, Montgomery1988, Montgomery1993, PERAHIA2006, Robinson1991, Terra1998, Versiani1999) включали тільки учасників, які мали принаймні один попередній епізод депресії. П'ять досліджень (Alexopoulos2000, Feiger1999, Klysner2002, Thase2001, Wilson2003) стосувалися учасників з поєднанням першого епізоду і попереднього епізоду депресії. Для проведення суб-аналізу досліджень за епізодами, два (Klysner2002, Wilson2003) стосувалися першого епізоду депресії, оскільки у 70% учасників був

перший епізод. У решті семи дослідженнях (1992 Doogan, Georgotas1989, Keller1998, Montgomery1992, Robert1995, Schmidt2000, Sackheim2001) не було можливості оцінити кількість учасників з першим або наступним епізодом депресії. Додаткові суб-аналізи були зроблені з попередніх епізодів.

12.6.3 Заяви про клінічні докази[212]

Ефект лікування на рецидив

З аналізу всіх доступних даних з порівняння підтримуючого лікування антидепресантами з плацебо отримано переконливі докази щодо клінічно

---

[211]В одному дослідженні з 4 групами (Prien1984) були груи з лікуванням антидепресантами і літієм.

[212] ThГрафіки ”форест плот“ є в додатку 19c.

значущої різниці на користь продовження лікування антидепресантами в порівнянні з припиненням лікування антидепресантами щодо зниження ймовірності рецидиву (K = 32 N = 4982; ВР=0,46, 95% ДІ від 0,4 до 0,52; РР= –0,25 [–0,29 до –0,22]).

** Результати суб-аналізу за тривалістю лікування до рандомізації або після рандомізації або при поєднанні їх була невелика різниця між результатами лікування СІЗЗС і ТЦА, проаналізованими окремо. Ніякої різниці не було виявлено у пацієнтів у їх першому епізоді, або у пацієнтів з попередніми епізодами.

Що стосується додавання літію:

Існує низка доказів стосовно наявності клінічно значущої різниці у зниженні ймовірності рецидиву на користь продовження додавання літію до антидепресантів у порівнянні з:

• припиненням літію (тобто, продовження монотерапії антидепресантами) (K=3, N = 160, ВР=0,58, 95% ДІ від 0,37 до 0,92).

• припиненням літію та лікуванням антидепресантами (тобто прийом плацебо) (K = 2, N = 129, ВР=0,42, 95% ДІ, від 0,28 до 0,64).

У пацієнтів, які досягли ремісії при прийомі антидепресантів плюс літій, є деякі докази клінічно значущої різниці на користь припинення лікування літієм (тобто, продовження тільки антидепресантів) порівняно з припиненням лікування антидепресантами (тобто продовження монотерапії літієм) щодо зниження ймовірності рецидиву симптомів депресії (K=1, N=77; ВР=1,75, 95% ДІ від 1,03 до 2,96).

У пацієнтів, які досягли ремісії при прийомі антидепресантів плюс літію, немає достатніх доказів, щоб визначити, чи є клінічно важлива різниця між припиненням лікування антидепресантами (тобто, продовження монотерапії літієм) та припиненням лікування антидепресантами і літієм (прийом плацебо) щодо зниження ймовірності рецидиву симптомів депресії (K = 1, N = 71; ВР=0,88, 95% ДІ від 0,60 до 1,28).

12.6.4 Клінічне резюме

Більшість учасників дослідження в даному огляді пережили кілька епізодів депресії. Є переконливі докази того, що пацієнти, які відповідають на лікування, у яких було багато рецидивів, повинні залишитися на лікуванні, щоб запобігти рецидиву, незалежно від тривалості лікування перед відповіддю (від 6 тижнів до 12 місяців). Цей ефект триває понад 12 місяців. З наявних даних не представляється можливим визначити ефекти понад 2 роки. Ці ефекти були очевидні як з ТЦА, так і з СІЗЗС. Чи є ефект у тих, хто одужав після від першого епізоду або з плацебо, невідомо. Оскільки більшість досліджень рандомізували учасників або на продовження лікування, або на отримання плацебо, існує мало даних щодо порівняння тривалості підтримуючого лікування з активним лікуванням.

12.6.5 Економічні докази й міркування в охороні здоров'я

В систематичному пошуку в економічній літературі не було визначено доказів економічної ефективності медикаментозної профілактики рецидивів. Докладна інформація про методи, які

використовувалися для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1.

12.6.6 Від доказів до рекомендацій

У попередній настанові рекомендувалося спочатку продовження лікування протягом принаймні 6 місяців після досягнення ремісії і до 2-х років для пацієнтів з високим ризиком рецидиву. Немає ніяких нових доказів стосовно того, що ці рекомендації повинні бути змінені. Для пацієнтів, які досягли ремісії при прийомі літію на додаток до антидепресанту, варто продовж це лікування. Якщо той чи інший препарат припинено, докази того, що літій необхідно припинити на користь антидепресанту, засновуються на одному невеликому дослідженні, що не вважається достатнім, щоб підтримувати рекомендацію. Рекомендації були оновлені, щоб відповідати новому стилю NICE.

12.6.7 Рекомендації

12.6.7.1 Підтримуйте і заохочуйте людину, яка отримала користь від антидепресантів, продовжувати лікування протягом принаймні 6 місяців після досягнення ремісії. Обговоріть з людиною, що:

• це значно знижує ризик рецидиву

• антидепресанти не асоціюються зі звиканням.

12.6.7.2 Розгляньте разом з пацієнтом з депресією необхідність продовження лікування антидепресантами понад 6 місяців після досягнення ремісії, враховуючи:

• кількість попередніх епізодів депресії

• наявність залишкових симптомів

• супутні фізичні проблеми зі здоров'ям і психосоціальні труднощі.

12.6.7.3 Що стосується пацієнтів з депресією, у яких є значний ризик рецидиву або які мають в анамнезі рецидиви депресії, необхідно обговорити з ними лікування для зниження ризику рецидиву, в тому числі тривале лікування, додаткові ліки або психологічне лікування (КПТ). Лікування вибору повинно залежати від:

• попередньої історії лікування, в тому числі наслідків рецидиву, залишкових симптомів, відповіді на попереднє лікування і будь-яких симптомів припинення лікування.

• переваги людини.

12.6.7.4 Порадьте пацієнту з депресією продовжувати антидепресанти протягом принаймні 2 років, якщо у них є ризик рецидиву. Підтримувати рівень ліків, який був ефективним в гострій фазі (якщо є вагомі підстави для зменшення дози, такі як неприйнятні побічні ефекти), якщо:

• вони мали два або більше епізоди депресії останнім часом, протягом якого вони відчували значні функціональні порушення

• у них є інші фактори ризику розвитку рецидиву, такі як залишкові симптоми, кілька попередніх епізодів або в анамнезі важких або тривалих нападів депресії або неадекватна відповідь

• наслідки рецидиву, ймовірно, будуть важкими (наприклад, спроби самогубства, втрата роботи, погіршення життя і нездатність працювати).

12.6.7.5 При прийнятті рішення про те, чи продовжувати підтримуюче лікування більше 2 років, проведіть оцінку з людиною, з депресією, враховуючи вік, супутні захворюван та інші фактори ризику.

12.6.7.6 Пацієнтів з депресією на довгостроковій підтримуючій терапії слід регулярно оцінювати з частотою контакту, яка залежить від:

• супутніх захворювань

• факторів ризику рецидиву

• тяжкості і частоти нападів депресії.

12.6.7.7 Пацієнти, які мали кілька епізодів депресії, і які мали хорошу відповідь на лікування антидепресантами з додаванням іншого препарату, повинні залишатися на цій комбінації після досягнення ремісії, якщо вважається, що побічні ефекти допустимі і прийнятні. Якщо

припиняється застосування одного препарату, то це зазвичай додаткового засобу. Літій не повинен використовуватися в якості монопрепарату для запобігання рецидиву.

12.6.8 Рекомендації дослідження

12.6.8.1 Послідовність лікування антидепресантами після недостатньої початкової відповіді

Яка найкраща стратегія медикаментозного лікування у пацієнтів з депресією, які не мали достатньої відповіді на перший антидепресант СІЗЗС після 6-8 тижнів адекватного лікування?

Чому це важливо

Неадекватна відповідь на перший антидепресант є частою проблемою, але найкращий спосіб упорядкування лікування з наявних доказів не зрозуміле. Існує належний доказ того, що ймовірність можливої відповіді зменшується з тривалістю депресії, а кількість невдалих спроб лікування така, що досягнення максимальної відповіді на ранній стадії може бути важливим чинником у кінцевому результаті. Результати цього дослідження можуть бути застосовними до великої кількості пацієнтів з депресією і будуть інформувати про вибір лікування.

Це питання слід вирішувати за допомогою рандомізованих контрольованих випробувань і порівнювати ефекти продовження ліквння на тому ж антидепресанті (із збільшенням дози при необхідності) і переведення на інший СІЗЗС або антидепресант іншого класу. В дизайн дослідження повинна бути включена оцінка впливу збільшення частоти спостереження і моніторингу на поліпшення. Вибрані результати повинні відображати покращення як за оцінками спостерігача, так і за оцінками пацієнтів і оцінки прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити присутність або відсутність клінічно значущих ефектів з дослідженням медіаторів і модераторів відповіді.

13. ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ

13.1 Вступ

У попередній настанові були наведені рекомендації лише з важких депресивних розладів. Проте, обсяг оновлення включав лікування більш помірних депресивних розладів, у тому числі симптомів підпорогової депресії і стійких симптомів підпорогової депресї (у тому числі дистимії). Ця глава об'єднує дані медикаментозних і психологічних втручань у цієї групи.

Депресія, яка є "підпороговою", тобто не відповідає повним критеріям епізоду депресії/важкої депресії, все більше визнається як така, що викликає значні людські та економічні втрати. Вона частіше зустрічається у людей з випадками депресії у минулому і є фактором ризику майбутньої депресії (Rowe & Rapaport, 2006).

На сьогоднішній день не існує прийнятої класифікації підпорогової депресії в сучасних діагностичних системах, при чому найближчою є легка депресія, діагноз за DSM-IV. Необхідно принаймні два, але не більше п'яти симптомів, одним з яких є пригнічений настрій або зниження інтересу. Важливо розуміти, що це збігається з класифікацією МКХ-10 епізоду депресії з чотирма симптомами (див. також Додаток 11). Враховуючи практичні труднощі і пов'язану з цим невизначеність в ухваленні рішення щодо порогів тяжких симптомів та інвалідності, в повсякденній клінічній практиці немає природного розриву між симптомами підпорогової депресії і легкою депресією.

Обидві класифікації, DSM-IV і МКХ-10, мають категорію дистимії, яка складається з симптомів депресії, які є підпороговими для важкої депресії, але які зберігаються (за визначенням понад 2 роки). Виявляється, що немає ніяких емпіричних доказів того, що дистимія відрізняється від підпорогових депресивних симптомів, крім за тривалістю симптомів, а термін ”стійкі симптоми підпорогової депресії“ в цій настанові переважає. Термін дистимії все ще використовується в цій главі при описі доказів досліджень, які вживають цей термін.

МКХ-10 має категорію змішаної тривоги і депресії, яка менш чітко визначена, ніж легка депресія в DSM-IV, і в більшій мірі є діагнозом виключення у пацієнтів з тривогою і симптомами підпорогової депресії для конкретних розладів. Це гетерогенна категорія з відсутністю діагностичної стабільності з часом і з цієї причини вона не була спеціально включена у цю настанову.

Цей розділ складається з двох основних підрозділів: перший розглядає фармакологічні стратегії, а другий – психологічні втручання (включаючи дослідження, які порівнюють медикаментозні методи лікування з психологічними втручаннями) з приводу симптомів підпорогової депресії і стійких симптомів підпорогової депресії (дистимії).

13.2 МЕДИКАМЕНТОЗНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ СИМПТОМАХ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ І СИМПТОМІВ СТІЙКОЇ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ (ДИСТИМІЇ)

13.2.1 Вступ

Незважаючи на те, що легкі депресивні розлади є поширеними, існує набагато менше досліджень, проведених стосовно їх лікування, і їх визначення були більш різноманітними. Найкраще визнається в системах класифікації дистимія (симптоми підпорогової депресії, які зберігаються протягом не менше 2 років). Це є визнанням того, що хронічні захворювання, як правило, зберігаються і, отже, можуть потребувати підставою для лікування, навіть якщо вони відносно легкі. Було зроблено припущення, що симптоми гострої підпорогової депресії мають високий рівень природної ремісії і, отже, не мають користі від активного лікування. Це підтверджується апостеріорним аналізом двох досліджень (Stewart et al., 1983; Paykel et al., 1988), які виявили, що пацієнти з депресією нижче порогу важкої депресії зазвичай добре відповідали на лікування і не показували жодних переваг ТЦА над плацебо, на відміну від тих, хто мав важку депресію. Так само два РКВ посиленого лікування в первинній ланці медичної допомоги, яке покращило дотримання лікування, показали переваги втручання над звичайним лікуванням пацієнтів з важкою депресією, але не пацієнтів з симптомами підпорогової депресії, у яких, як правило, було поліпшення (Katon et al., 1996; Peveler et al., 1999).

Проблема в доказовій базі полягає в тому, що багато досліджень за участю пацієнтів зі стійкими симптомами підпорогової депресії часто мають змішану популяцію, включаючи пацієнтів з важкою депресію. Є також труднощі з приводу того, що, оскільки дистимія потребує 2-х років наявності симптомів, існує мало доказів про результати у пацієнтів з проміжною тривалістю захворювання (наприклад, від 3 місяців до 2 років), протягом якої треба визначити точку, в якій симптоми підпорогової депресії стають досить стійкими, щоб виправдати специфічне лікування; малоймовірно, що це відбудеться тільки через 2 роки. У клінічній практиці Великобританії термін дистимія не прийнятий, ймовірно, через плутанину з приводу того, що вона включає в себе, необхідну тривалість, труднощі з виключенням попередньої важкої депресії (що технічно робить її частково рецедивуючою важкою депресією), а також відсутність настанови з її лікування.

13.2.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Інформація про бази даних пошуку опублікованих досліджень і критерії включення / виключення представлені в таблиці 126. Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8.

Таблиця 126: Бази даних пошуку і критерії включення / виключення з клінічної ефективності медикаментозного лікування

Електронна база даних	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дата пошуку	Від початку до січня 2008
Пошук оновлень	Липень 2008; Січень 2009
Дизайн дослідження	РКД
Популяція	Люди з діагнозом дистимія, легка депресія або підпорогова депресія за DSM, МКХ або подібних критеріїв
Лікування	Будь-яке медикаментозне лікування

13.2.3 Характеристики досліджень[213]

Всього 52 дослідження були відібрані під час пошуку в електронних базах даних, з них 20 включено і 32 виключено. Декілька випробувань включали популяцію з різними діагнозами, в тому числі з дистимією, симптомами підпорогової депресії і важким депресивним розладом. Випробування, в яких більше 50% учасників мали діагноз важкого депресивного розладу, були виключені з даного огляду (але включені в інші огляди, де це доречно). Більшість досліджень стосувалися лікування гострої фази, при цьому одне з них – профілактики рецидивів. Резюме характеристик включених досліджень представлені в наступних розділах, з усіма деталями в Додатку 17d, який також включає деталі виключених досліджень.

Були доступні дані для порівняння антидепресантів та одного антипсихотичного препарату з плацебо, порівняння низки антидепресантів та порівняння нейролептиків з антидепресантами.

---

[213] Тут і далі в настанові кожне дослідження, що розглядається для огляду, називається «кодом дослідження», що складається з першого автора і дати публікації (якщо тільки дослідження не в пресі або представлене для публікації, коли використовується лише перший автор). Код дослідження з великої літери кожне слово відноситься до досліджень, включених в попередню настанову, а код дослідження великими літерами відноситься до досліджень, знайдених і включених в дане оновлення. Посилання на дослідження з оновлення наведені в Додатку 17d.

13.2.4 Невідкладні междикаментозні втручання з приводу стійких симптомів підпорогової депресії (дистимії)

Розглянуті дослідження плацебо-контроль

У цілому дев'ять плацебо-контрольованих досліджень відповідали критеріям включення. Резюме характеристик включених досліджень представлене в Таблиця 127, з усіма подробицями в Додатку 17d, який також включає деталі виключених досліджень.

Таблиця 127: Резюме характеристик плацебо-контрольованих РКВ медикаментозного лікування дистимії

	СІЗЗС	**ТЦА**	**МАОІ**	**Антипсихотичні засоби**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	6 РКД (1226)	4 РКД (654)	1 РКД (212)	1 РКД (219)
Код дослідження	(1) BARRETT1999* (2) HELLERSTEIN1993 (3) RAVINDRAN1999 (4) RAVINDRAN2000 (5) THASE1996A (6) VANELLE1997	(1) BAKISH1993 (2) BOYER1999 (3) THASE1996A (4) VERSIANI1997	(1)VERSIANI 1997	(1) BOYER1999
Кількість/ відсоток жінок	(1) 232†/50 (2) 35/46 (3) 97/58 (4) 310/67 (5) 274†/65 (6) 140/76	(1) 50/50 (2) 121†/75 (3) 276†/65 (4) 207†/71	(1) 212†/71	(1) 219†/75
Середній вік (рамки, якщо немає даних)	(1) 61 (2) 36 (3) 21–54 (4) 45 (5) 42 (6) 43	(1) 38 (2) 48 (3) 42 (4) 41	(1) 41	(1) 48
Лікарські препарати	(1) Пароксетин (2) Флуоксетин (3) - (5) Сертралін (6) Флуоксетин	(1) Іміпрамін (2) Амінептін (3) - (4) Іміпрамін	(1) Моклобемід	(1) Амісульприд
Установа	(1) Первинний рівень медичної допомоги (2) Громада /направлені (3) Громада (4)–(5) Амбулаторні пацієнти (6) Змішані	(1)–(4) Амбулаторні пацієнти	(1) Амбулаторні пацієнти	(1) Амбулаторні пацієнти
Тривалість лікування	(1) 11 тижнів (2) 8 тижнів (3)–(5) 12 тижнів (6) 13 тижнів	(1) 7 тижнів (2)–(3) 12 тижнів (4) 8 тижнів	(1) 8 тижнів	(1) 12 тижнів

Клінічні докази плацебо-контрольованих досліджень

Всі види лікування були ефективними порівняно з плацебо (якість доказів: низька, середня і висока). У порівнянні з плацебо, менше учасників, які приймали СІЗЗС або МАОІ, достроково припинили лікування з будь-яких причини, але більше з тих, хто припинив лікування достроково, були пацієнти, які приймали ТЦА або антипсихотичні препарати. Більшість достроково припинили лікування саме через побічні ефекти, якщо вони приймали психотропні препарати, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, і кількість повідомлень про побічні ефекти (немає даних з MAOIs) також було вищою в групах активного лікування. Докази з важливих результатів і загальна

якість доказів представлені в Таблиці 128 і 129. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16d і 19d відповідно.

Розглянуті прямі порівняльні дослідження

Було 11 досліджень, які проводили прямі порівняння активного лікування, включаючи антидепресанти і антипсихотичні препарати. У чотирьох дослідженнях було менше, ніж 100% учасників з дистимією (хоча всі мали принаймні 50% учасників з дистимією). Ці дослідження були проаналізовані окремо. У двох дослідженнях використовувалися змішані вибірки, але дані про дистимію можна було виокремити. Резюме характеристик включених досліджень представлені в Таблиця 130, з усіма подробицями в Додатку 17d, який також включає деталі виключених досліджень.

Клінічні докази прямих порівняльних досліджень

Щодо пацієнтів з дистимією, не було ніякої різниці в ефективності між різними антидепресантами (якість доказів: низька), або між антидепресантами і нейролептиками (якість доказів: середня або висока). Проте, в дослідженнях з учасниками з іншими симптомами підпорогової депресії (див. Таблицю 132) антипсихотичні препарати були більш ефективними, ніж СІЗЗС (амісульприд у порівнянні з сертраліном), хоча це було не так, коли антипсихотичні препарати порівнювалися з ТЦА, де не було ніякої різниці (якість доказів: низька чи середня). Див Таблицю 131 і Таблицю 132 з резюме доказів про дані ефективності.

У дослідженнях, де всі учасники мали дистимію, СІЗЗС були більш прийнятними для учасників, ніж інші антидепресанти, з меншою кількістю тих, хто достроково припинив лікування з якоїсь причини (якість доказів: середня), і менше достроково припиняли лікування саме через побічні ефекти (якість доказів: помірна). Амісульприд виявився більш прийнятним і допустимим, ніж амітриптилін, але величина ефекту була невелика і клінічно не важлива (якість доказів: середня або низька). У дослідженнях, де не всі учасники мали дистимію, було недостатньо доказів з прийнятності СІЗЗС в порівнянні з іншими антидепресантами (якість доказів: низька), були деякі докази того, що СІЗЗС більш прийнятні, ніж антипсихотичні перепарати (якість доказів: середня), але інші докази були непереконливі і низької якості.

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в Таблиці 131, 132, 133 і 134. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми можуть бути знайдені в Додатку 16d і 19d відповідно.

Таблиця 128: Резюме доказів з медикаментозного лікування порівняно з плацебо при дистимії (дані про ефективність)

	СІЗЗС	**ТЦА**	**МАОІ**	**Антипсихотичні препарати**
Немає відповіді	ВР 0,72 (від 0,63 до 0,82) (41,6% проти 64,6%)	ВР 0,52 (від 0,37 до 0,73) (36,8% проти 71,1%)	ВР 0,5 (від 0,36 до 0,71) (35,7% проти 71,1%)	Немає даних
Якість	Висока	Середня	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	K = 5; n = 727	K = 1; n = 144	K = 1; n = 146	-
Номер діаграми	Pharm subthreshold 01.01	Pharm subthreshold 01.01	Pharm subthreshold 01.01	-
Немає ремісії	ВР 0,78 (від 0,68 до 0,89) (52,7% проти 66,7%)	ВР 0,81 (від 0,63 до 1,03) (58,8% проти 71,3%)	Немає даних	Немає даних
Якість	Висока	Низька	-	-
Кількість досліджень, учасників	K= 3; n = 608	K = 2; n = 420	-	-
Номер діаграми	Pharm subthreshold	Pharm	-	-

	01.02	subthreshold 01.02		
Середня кінцева точка/ середня зміна	SMD -0,56 (-0,83 до -0,29) SMD -0,31 (-0,51 до -0,11)	SMD -0,62 (-0,9 до -0,35) SMD -0,61 (-0,9 до -0,31)	Немає даних SMD -0,97 (-1.32 до-0.62)	SMD -0,66 (-0,94 до -0,38) SMD -0,67 (-0,95 до -0,39)
Якість	Висока Висока	Середня Середня	Немає даних Середня	Середня Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 219 K = 2; n = 385	K= l ; n = 212 K = 3; n = 623	Немає даних K= l ; n = 139	K = 1; n = 206 K = 1; n = 206
Номер діаграми	Pharm subthreshold 01.03 Pharm subthreshold 01.05	Pharm subthreshold 01.03 Pharm subthreshold 01.05	Немає даних Pharm subthreshold 01.05	Pharm subthreshold 01.03 Pharm subthreshold 01.05

Таблиця 129: Резюме доказів з варіантів лікування порівняно з плацебо при дистимії (дані про ефективність) (прийнятність / переносимість)

	СІЗЗС	**ТЦА**	**МАОІ**	**Антипсихотичні препарати**
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,84 (від 0,57 до 1.24) (18.9% проти 21.8%)	ВР 1,1 (від 0,84 до 1,44) (23,2% проти 21,2%)	ВР 0,83 (від 0,42 до 1,67) (12% проти 14,4%)	ВР 0,66 (від 0,36 до 1,22) (14,5% проти 20,4%)
Якість	Низька	Середня	Низька	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 6; n = 1030	K = 4; n = 734	K= l ; n = 212	K= l;n = 212
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.01	Pharm subthreshold 02.01	Pharm subthreshold 02.01	Pharm subthreshold 02.01
Достроково припинили лікування через побічні ефекти	ВР 1,77 (від 0,71 до 4,41) (4,9% проти 2,8%)	ВР 5,44 (від 2,66 до 11,11) (12,3% проти 2,2%)	ВР 3,37 (від 0, 72 до 15,85) (6,5% проти 1,9%)	ВР 3,12 (від 0,33 до 29,47) (2,9% проти 0,9%)
Якість	Середня	Висока	Середня	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 497	K = 4; n = 735	K= ; n = 212	K= l; n = 212
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.02	Pharm subthreshold 02.02	Pharm subthreshold 02.02	Pharm subthreshold 02.02
Пацієнти, що повідомили про побічні ефекти	ВР 1,09 (від 0,95 до 1,25) (52,2% проти 48,9%)	ВР 1.4 (від 1,08 до 1,81) (62,2% проти 44,4%)	Немає даних	ВР 1,23 (від 0,94 до 1,62) (54,8% проти 44,4%)
Якість	Висока	Середня	-	Середня
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 673	K= l ; n = 219	-	K= l;n = 212
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.02	Pharm subthreshold 02.02	-	Pharm subthreshold 02.02

Таблиця 130: Резюме характеристик досліджень з порівняння активних програм лікування дистимії

	Антидепресанти роти антидепресантів	**Антидепресанти проти антипсихотичних репаратів**
Кількість досліджень	6 РКД (383)	5 РКД (1237)
Код дослідження	(1) BAKISH1993 (2) DEJONGHE1991* (3) SALZMANN1995 (4) THASE1996A (5) VALLEJO1987‡	(1) AMORE2001* (2) BOYER1999 (3) GEISLER1992 (4) RAVIZZA1999* (5) SMERALDI1996*
Кількість/ відсоток жінок	(1) 50/48 (2) 48/60 (3) 67/81 (4) 274†/65 (5) 73/71	(1) 313/68 (2) 323/75 (3) 67/78 (4) 253/64 (5) 281/65
Середній вік (рамки, якщо немає даних)	(1) 38 (2) 40 (3) 55 (4)–(5) 42	(1) 47 (2)–(3) 48 (4) 47 (5) 55
Лікарські препарати	(1) Іміпрамін проти ритансерину (2) Флувоксамін проти мапротиліну (3) Іміпрамін проти	(1) Амісульприд проти сертраліну (2) Амісульприд проти амінептіну (3) Флупентиксол проти іритансерину (4) Амісульприд проти амітриптиліну (5) Амісульприд проти флуоксетину
Установа	(1)–(6) Амбулаторні пацієнти	(1)–(2) Амбулаторні пацієнти (3) Первинна медична допомога (4)–(5) Амбулаторні пацієнти
Тривалість лікування	(1) 7 тижнів (2)–(3) 6 тижнів (4) 12 тижнів (5) 7 тижнів	(1)–(2) 12 тижнів (3) 6 тижнів (4) 6 місяців (5) 12 тижнів

* Дослідження мають менше ніж 100% учасників з дистимією (AMORE2001 11% подвійна депресія; DEJONGHE1991 46% важка депресія; RAVIZZA1999 2% депресія з частковою ремісією; SMERALDI1996 6% важкі депресивні розлади з частковою ремісією);
† N з дистимією у відповідних групах антидепресантів і плацебо;
‡ Змішана вибірка, але група з дистимією тільки виділяється тут (VALLEJO1987 група з дистимією виділяється для даних про ефективність; змішана вибірка виділяється для даних про втрати).

Таблиця 131: Резюме профілів доказів з порівнянь активного лікування дистимії (ефективність)

	СІЗЗС проти інших антидепресантів	**ТЦА проти інших антидепресантів**	**ТЦА проти антипсихотичних препаратів**	**Антипсихотичні препарати проти інших препаратів**
Немає відповіді	Немає даних	ВР 1,07 (від 0,79 до 1,46) (45,1% проти 41,7%)	Немає даних	Немає даних
Якість	-	Низька	-	-
Кількість досліджень, учасників	-	K = 2; n = 205 (іміпрамін проти мінаприну або моклобеміду)	-	-

Номер діаграми	-	Pharm subthreshold 03.02	-	-
Немає ремісії	ВР 0,87 (від 0,7 до 1,07) (53% проти 61%)	ВР 1,12 (від 0,81 до 1,55) (54,4% проти 48,6%)	Немає даних	Немає даних
Якість	Середня	Середня	-	-
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 270 (сертралін проти іміпраміну)	K = 1; n = 138 (іміпрамін проти моклобеміду)	-	-
Номер діаграми	Pharm subthreshold 03.03	Pharm subthreshold 03.04	-	-
Середня кінцева точка	Немає даних	SMD 0,34 (-0,10 до 0,77)	SMD 0,04 (-0,23 до 0,31)	SMD -0,26 (-0,4 до 0,22)
Якість	-	Низька	Середня	Низька
Кількість досліджень, учасників	-	K = 2; n = 83 (іміпрамін проти мінаприну; фенелзину)	K = 1; n = 208 (амітриптилін проти амісульприду)	K = 1; n = 67 (флупентиксол проти ритансерину)
Номер діаграми	-	Pharm subthreshold 03.06	Pharm subthreshold 03.06	Pharm subthreshold 03.07
Середня зміна	SMD 0,05 (-0,19 до 0,29)	SMD 0,12 (-0,23 до 0,6)	SMD 0,06 (-0,22 до 0,33)	Немає даних
Якість	Середня	Середня	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 270	K = 1; n = 130	K = 1; n = 208	-
Номер діаграми	Pharm subthreshold 03.08	Pharm subthreshold 03.09	Pharm subthreshold 03.09	-

Таблиця 132: Резюме доказів з порівняння активного лікування досліджень, в яких менше, ніж 100% (але не менше 50%) учасників мали дистимію (ефективність)

	СІЗЗС проти інших антидепресантів	**СІЗЗС проти антипсихотичних препаратів**	**ТЦА проти антипсихотичних препаратів**
Немає відповіді	ВР 1 (від 0,72 до 1,39) (75% проти 75%)	ВР 1,39 (від 1,06 до 1,83) (30,2% проти 21,7%)	ВР 0,97 (від 0,7 до 1,33) (39,1% проти 40,4%)
Якість	Низька	Висока	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K= 1; n= 48 (флувоксамін проти мапротиліну)	K =2; n =594 (СІЗЗС проти амісульприду)	K =1; n =253 (амітриптилін проти амісульприду)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 03.01	Pharm subthreshold 03.01	Pharm subthreshold 03.02
Немає ремісії	Немає даних	ВР 1,29 (від 0,92 до 1,81) (34,6% проти 26,8%)	Немає даних
Якість	-	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	-	K = 1; n =313 (СІЗЗС проти	-

(порівняння)		амісульприду)	
Номер діаграми	-	Pharm subthreshold 03.03	-
Середня кінцева точка	SMD -0,01 (від -0,62 до 0,59)	SMD 0,16 (від 0 до 0,32)	SMD -0,01 (від -0,27 до 0,25)
Якість	Низька	Висока	Середня
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K= 1; n= 42 (флувоксамін проти мапротиліну)	K =2; n =574 (СІЗЗС проти амісульприду)	K =1; n =250 (амітриптилін проти амісульприду)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 03.05	Pharm subthreshold 03.05	Pharm subthreshold 03.6

Таблиця 133: Резюме профілів доказів з порівняння активного лікування дистимії (прийнятність / переносимість)

	СІЗЗС проти інших антидепресантів	**ТЦА проти інших антидепресантів**	**ТЦА проти антипсихотичних препаратів**	**Антипсихотичні препарати проти антипсихотичних або інших препаратів**
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,47 (від 0,3 до 0,75) (15,7% проти 33,1%)	ВР 1,21 (від 0,61 до 2,42) (14,6% проти 12%)	ВР 1,34 (від 0,71 до 2,51) (18% проти 13,5%)	ВР 1,29 (від 0,23 до 7,24) (8,3% проти 6,5%)
Якість	Середня	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K =1; n =270 (сертралін проти іміпраміну)	K=1; n= 211 (іміпрамін проти моклобеміду)	K =1; n= 215 (амітриптилін проти амісульприду)	K =1; n= 67 (флупентиксол проти ритансерину)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 04.01	Pharm subthreshold 04.02	Pharm subthreshold 04.02	Pharm subthreshold 04.03
Рано залишили лікування через побічні ефекти	ВР 0,32 (від 0,15 до 0,.69) (6% проти 18,4%)	ВР 1,54 (від 0,72 до 3,3) (10,9% проти 7,1%)	ВР 1,87 (від 0,48 до 7,3) (5,4% проти 2,9%)	ВР 0,92 (від 0,14 до 6,14) (5,6% проти 6,1%)
Якість	Середня	Низька	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K =1; n =270 (сертралін проти іміпраміну)	K=1; n= 278 (іміпрамін проти моклобеміду)	K =1; n= 115 (амітриптилін проти амісульприду)	K =1; n= 69 (флупентиксол проти ритансерину)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 04.04	Pharm subthreshold 04.05	Pharm subthreshold 04.05	Pharm subthreshold 04.06
Пацієнти, що повідомили про побічні ефекти	Немає даних	ВР1,39 (від 0,85 до 2,26)	ВР 1,13 (від 0,9 до 1,42)	ВР 0,98 (від 0,58 до 1,.65)
Якість	-	Середня	Середня	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	-	K=1; n= 67 (іміпрамін проти моклобеміду)	K =1; n= 115 (амітриптилін проти амісульприду)	K =1; n= 69 (флупентиксол проти ритансерину)
Номер діаграми	-	Pharm	Pharm subthreshold	Pharm subthreshold

		subthreshold 04.08	04.08	04.09

Таблиця 134: Резюме доказів з порівняння активного лікування досліджень, в яких менше 100% (але не менше 50%) учасників мали дистимію (прийнятність / переносимість)

	СІЗЗС проти інших антидепресантів	**СІЗЗС проти антипсихотичних препаратів**	**ТЦА проти інших антидепресантів**	**ТЦА проти антипсихотичних препаратів**
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,67 (від 0,22 до 2,07) (16.7% проти 25%)	ВР 1,36 (від 0,98 до 1,89) (22,7% проти 16,7%)	ВР 1,22 (від 0,35 до 4,17) (13,5% проти 11,1%)	ВР 1,07 (від 0,81 до 1,.42) (47,1% проти 44%)
Якість	Низька	Середня	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K = 1; n = 48 (флувоксамін проти мапротиліну)	K = 2; n = 594 (СІЗЗС проти амісульприду)	K = 1; n = 73 (іміпрамін проти фенелзину)	K = 1; n = 253 (амітриптилін проти амісульприду)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 04.01	Pharm subthreshold 04.01	Pharm subthreshold 04.02	Pharm subthreshold 04.02
Достроково припинили лікування через побічні ефекти	Немає даних	ВР 0,97 (від 0,55 до 1.7) (7,5% проти 7,7%)	Немає даних	ВР 0,91 (від 0,47 до 1,78) (12,6% проти 13,.9%)
Якість	-	Низька	-	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	-	K = 2; n = 594 (сертралін/флуоксетин проти амісульприду)	-	K = 1; n = 253 (амітриптилін проти амісульприду)
Номер діаграми	-	Pharm subthreshold 04.04	-	Pharm subthreshold 04.05

Профілактика рецидивів

Було виявлено одне випробування (MILLER2001A), яке розглядало лікування для профілактики рецидивів у пацієнтів, які досягли ремісії при дистимії (характеристики дослідження наведені у Додатку 17d). Пацієнти були рандомізовані після ремісії або неповної ремісії на відкрите термінове лікування і 16 тижнів продовження лікування. Фаза термінового та фаза продовження лікування включали пацієнтів з важким депресивним розладом.

Набагато більше учасників, які приймали плацебо, мали рецидиви в порівнянні з тими, хто приймав дезипрамін, хоча за наявності лише одного невеликого дослідження, величина ефекту не є клінічно важливою. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми можуть є в Додатку 16d і 19d відповідно.

13.2.5 Термінове медикаментозне втручання при симптомах підпорогової депресії

Характеристики досліджень

Чотири дослідження включали учасників з діагнозом підпорогової депресії, у тому числі два мали змішані популяції. У цій групі базові вхідні показники були дуже низькими (наприклад,

HAMD-17 10,85; JUDD2004), і на відміну від попереднього аналізу, у учасників була більш пізня поява симптомів, ніж зазвичай при дистимії. Резюме характеристик включених досліджень представлені в Таблиці 135, з усіма подробицями в додатку 17d, який також включає деталі виключених досліджень

Клінічні докази

Дані про важливі результати і загальна якість доказів представлені в Таблиці 136 і 137. Повні профілі доказів та пов'язані з ними діаграми є Додатку 16d і 19d відповідно.

У людей з симптомами підпорогової депресії антидепресанти (пароксетин) виявилися не кращими, ніж плацебо (якість доказів середня або висока), хоча у прямих порівняльних випробуваннях пароксетин був більш ефективним, ніж мапротилін, а циталопрам був більш ефективним, ніж сертралін.

13.2.6 Клінічне резюме медикаментозних втручань при симптомах підпорогової депресії і стійких симптомах підпорогової депресії (дистимії)

Є деякі докази того, що препарати можуть бути ефективними при лікуванні людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії (у тому числі дистимії), вони включали низку антидепресантів і нейролептиків. СІЗЗС і MAOIs були більш прийнятними у пацієнтів, ніж ТЦА або нейролептики. Не було явної переваги одного препарату над іншим, хоча в дослідженнях за участю більш широкого спектру симптомів підпорогової депресії (у тому числі дистимії) антипсихотичні препарати виявилися більш ефективними, ніж СІЗЗС (амісульприд у порівнянні з сертраліном), але не ТЦА.

Таблиця 135: Резюме характеристик дослідження для лікування симптомів підпорогової депресії

	СІЗЗС проти плацебо	**Антидепресанти проти інших антидепресантів**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	2 РКД	2 РКД
Код дослідження	(1) BARRETT1999* (2) JUDD2004	(1) ROCCA2005† (2) SZEGEDI1997‡
Кількість/ відсоток жінок	(1) 656/50 (2) 162/59	(1) 138/28 (2) 543/72
Середній вік (рамки, якщо немає даних)	(1) 61 (2) 44	(1) 72 (2) Немає даних
Лікарські препарати	(1) Пароксетин (2) Флуоксетин	(1) Циталопрам проти сертраліну (2) Пароксетин проти мапротиліну
Установа	(1) Первинний рівень медичної допомоги (2) Не зрозуміло	(1)–(2) Амбулаторні пацієнти
Тривалість лікування	(1) 11 тижнів (2) 12 тижнів	(1) 1 рік (2) 7 тижнів

* Приклади, розділені на дистимію або легку депресію і включені у відповідний аналіз;
† 49% симптомів підпорогової депресії; ‡ 45% симптомів підпорогової депресії.

У пацієнтів з симптомами підпорогової депресії антидепресанти (пароксетин) виявилися кращими, ніж плацебо (якість доказів: середня або висока), хоча у прямих порівняльних випробуваннях пароксетин був більш ефективним, ніж мапротилін, а циталопрам був більш ефективним, ніж сертралін.

Антидепресанти не були явно кращими, ніж плацебо у пацієнтів з недавою появою симптомів підпорогової депресії, але були ефективними у пацієнтів зі стійкими симптомами підпорогової депресії. Пацієнтам з недавньою появою симптомів підпорогової депресії необхідно запропонувати ті ж варіанти лікування, що і пацієнтам з легкою депресією. Лікування

антидепресантами може бути корисним для тих, чиї симптоми не зникають. СІЗЗС переносяться краще, ніж ТЦА.

Таблиця 136: Резюме профілів доказів з лікування симптомів підпорогової депресії (дані про ефективність)

	СІЗЗС проти плацебо	**Антидепресанти проти інших антидепресантів**
Немає відповіді	ВР 0,99 (від 0,77 до 1,28) (51,9% проти 52,3%)	ВР 0,73 (від 0,48 до 1,09) (23,8% проти 32,8%)
Якість	Середня	Середня
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K= 1; n = 215 (пароксетин)	K = 1; n = 245 (пароксетин проти мапротиліну)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 01.01	Pharm subthreshold 03.01
Немає ремісії	ВР 1,06 (від 0,.84 до 1,34) (58,5% проти 55%)	ВР 1,24 (від 0,9 до 1,71) (58,3% проти 47%)
Якість	Середня	Середня
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K= 1; n = 215 (пароксетин)	K= 1; n= 138 (sertraline проти циталопраму)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 01.02	Pharm subthreshold 03.03
Середня кінцева точка	SMD -0.19 (-0.41 to 0.03)	Немає даних
Якість	Висока	–
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K = 2; n = 322 (пароксетин або флуоксетин)	–
Номер діаграми	Pharm subthreshold 01.03	–

Таблиця 137: Підсумкова таблиця доказів для лікування симптомів підпорогової депресії (дані про прийнятність / переносимість)

	СІЗЗС проти плацебо	**Антидепресанти проти інших антидепресантів**
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 1,2 (від 0,87 до 1,65) (31.6% проти 26.3%)	ВР 1,02 (від 0,59 до 1,75) (27,8% проти 27,3%)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K = 2; n = 377 (пароксетин або флуоксетин)	K= 1; n= 138 (сертралін проти циталопраму)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.01	Pharm subthreshold 04.01
Достроково припинили лікування через побічні ефекти	ВР 1,55 (від 0,51 до 4,68) (9,1% проти 5,3%)	ВР 0,73 (від 0,.31 до 1,75) (11,1% проти 15,2%)
Якість	Дуже низька	Низька

Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K = 2; n = 377 (пароксетин або флуоксетин)	K= 1; n= 138 (сертралін, проти циталопраму)
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.02	Pharm subthreshold 04.04
Пацієнти, які повідомили про побічні ефекти	ВР 0,76 (від 0,49 до 1,18) (23,6% проти 31,2%)	Немає даних
Якість	Середня	–
Кількість досліджень, учасників (порівняння)	K= 1; n = 215 (пароксетин)	–
Номер діаграми	Pharm subthreshold 02.03	–

13.2.7 Економічні докази й міркування в охороні здоров'я

Не було виявлено доказів економічної ефективності медикаментозних стратегій у цих групах під час систематичного пошуку в економічній літературі. Докладна інформація про методи, які використовувалися для систематичного пошуку в економічній літературі, описані в главі 3, розділ 3.6.1.

13.3 ПСИХОЛОГІЧНІ ТА ІНШІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ СТІЙКИХ СИМПТОМІВ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ (ДИСТИМІЇ)

13.3.1 Вступ

Є кілька досліджень психологічного лікування у людей з чітко визначеними симптомами підпорогової депресії, і варіанти лікування підпорогової депресії різняться (Cuijpers at al., 2007).

У цьому розділі розглядаються методи психологічного лікування і методи психологічного лікування в комбынацыъ з антидепресантами. Визначення психологічного втручання наведене в главі 8, за винятком короткотривалої психодинамічної арт-терапії, яка описана нижче.

Визначення

Короткотривала психодинамічна арт-терапія зосереджується на переносі відносин і використовує:

• творчий процес для полегшення самовираження;

• естетичну форму, аби "містити" і надати сенс досвіду пацієнта;

• мистецьке середовище в якості моста для словесного діалогу і порозуміння на основі психологічного розвитку. Мета полягає в тому, щоб надати пацієнту можливість випробувати себе по-різному і розробити нові способи взаємодії з іншими.

13.3.2 Бази даних пошуку і критерії включення / виключення

Інформація про бази даних пошуку і критерії включення / виключення представлені в Таблиця 138. Докладна інформація про пошук наведена в Додатку 8.

Таблиця 138: Бази даних пошуку і критерії включення / виключення для клінічної ефективності не-фармакологічних методів лікування

Електронна база	MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
Дата пошуку	Від початку до січня 2008
Пошук оновлень	Липень 2008, Січень 2009
Дизайн дослідження	РКД
Популяція	Пацієнти з діагнозом дистимія, легка депресія або підпорогова депресія відповідно до DSM, МКХ або подібних критеріїв

Лікування	Будь-яке психологічне, соціально-психологічне або інше немедикаментозне лікування

13.3.3 Характеристики досліджень[214]

У загальній складності вісім досліджень відповідали критеріям включення і 24 були виключені. декілька випробувань включали населення з поєднанням діагнозів, в тому числі дистимією, симптомами підпорогової депресії і важким депресивним розладом; там, де це має місце, ці дослідження були включені в огляди психологічного втручання (див. глави 7 і 8). Оскільки дослідження зі змішаними діагнозами розглядаються в іншому місці, наступні випробування включають лише дистимію. Випробування, в яких більше 50% учасників мали діагноз важкого депресивного розладу, були виключені з даного огляду (але включені в інші огляди, де це доречно). Резюме характеристик включених досліджень представлене в таблиці 139, з усіма подробицями в додатку 17d, який також включає деталі виключених досліджень.

[214] Код дослідження великими літерами відноситься до досліджень, знайдених і включених в дане оновлення**.**

13.3.4 Клінічні докази

Докази з важливих результатів і загальна якість доказів представлені в таблиці 140, 141 та 142. Повні дані про докази та пов'язані з ними діаграми є в Додатку 16d і Додатку 19d відповідно.

Психологічні втручання у порівнянні з плацебо

Є деякі докази невеликого несуттєвого ефекту психологічних втручань у пацієнтів зі стійкими симптомами підпорогової депресії (дистимією) у порівнянні з плацебо.

Психологічні втручання у порівнянні з антидепресантами

З деяких результатів були докази стосовно того, що психологічні втручання у людей, чиї симптоми депресії не відповідають порогу важкого депресивного розладу, настільки ж ефективні, як і антидепресанти (без відповіді і без ремісії). Щодо середніх балів депресії в кінцевій точці, антидепресанти виявляються більш ефективними, хоча величина ефекту незначна. Докази з комбінованої терапії були недостатніми у порівнянні з антидепресантами, але в порівнянні з психологічною терапією були деякі докази того, що комбіноване лікування було більш ефективним.

Докази з дослідження комбінованої терапії в порівнянні лише з антидепресантами були недостатніми.

Короткострокова психодинамічна словесна психотерапія у порівнянні короткостроковою психодинамічною арт-терапією

Не було жодних доказів суттєвої різниці в ефективності лікування короткострокової психодинамічної словесної психотерапії у порівнянні з короткостроковою психодинамічною арт-терапією.

Таблиця 139: Резюме характеристик РКД психологічних та інших не-фармакологічних методів лікування

	Психологічне втручання проти даних групи без лікування	**Психологічне втручання (з і без антидепресантів) проти антидепресантів**	**Короткострокова психодинамічна словесна психотерапія проти короткострокової психодинамічної арт-**
Кількість досліджень (кількість пацієнтів)	2 РКД (753)	6 РКД (1625)	1 РКД (43)

Код дослідження	(1) BARRETT1999* (2) RAVINDRAN1999*	(1) BARRETT1999* (2) BROWNE2002* (3) DUNNER1996 (4) HELLERSTEIN2001A† (5) MARKOWITZ2005* (6) RAVINDRAN1999*	(1) THYME2007
Кількість/ відсоток жінок	(1) 656/50 (2) 97/58	(1) 656/50 (2) 707/56 (3) 31/36 (4) 40/50 (5) 94/60	(1) 43/100
Середній вік (рамки, якщо немає даних)	(1) 61 (2) 21–54	(1) 61 (2) 42 (3) 36 (4) 45 (5) 42	(1) 34
Treatment/ second treatment group	(1) Вирішення проблеми (2) ЦБТ + плацебо	(1) Вирішення проблеми (2) IPT/IPT + сертралін (3) ЦБТ (4) група ЦБТ + флуоксетин 37 мг (5) IPT/IPT + сертралін / замісна терапія (6) ЦБТ + плацебо / ЦБТ +	(1) Короткострокова психодинамічна словесна психотерапія
Порівняння	(1)–(2) Плацебо	(1) Пароксетин 20 мг (2) Сертралін 200 мг (3) Флуоксетин 20 мг (4) Флуоксетин 39 мг (5) Сертралін 112 мг (6) Сертралін 178 мг	(1) Короткострокова психодинамічна арт-терапія
Діагноз	(1) 52% дистимія; 48% симптоми підпорогової депресії (2) дистимія	(1) 52% дистимія; 48% симптоми підпорогової депресії (2)–(3) дистимія (4) дистимія (частково брали участь у попередньому 8-	(1) 64% дистимічний розлад DSM-IV, 36% депресивні симптоми і труднощі
Установа	(1) Первинна медична допомога (2) Громада	(1)–(2) Первинна медична допомога (3) Амбулаторні пацієнти (4) Третинна медична допомога (5) Громада / первинна	(1) Амбулаторні пацієнти
Тривалість лікування	(1) 10 тижнів (2) 12 тижнів	(1) 10 тижнів (2) 6 місяців (3) 16 тижнів (4) 6 місяців (5) 16 тижнів	(1) 10 тижнів

* Дослідження з > 2 групами; † проаналізовані окремо, оскільки учасники частково брали участь у попередньому дослідженні.

13.3.5 Клінічне резюме

Докази з психологічних втручань з приводу стійких симптомів підпорогової депресії (дистимії) обмежені і охоплюють цілу низку різних видів лікування (в тому числі ІРТ, КПТ і терапію вирішення проблем), що ускладнює оцінку ефективності різних методів лікування. Існують обмежені докази стосовно деякої користі психологічного лікування порівняно з плацебо. У популяціях зі стійкими симптомами підпорогової депресії (дистимією) є недостатньо доказів стосовно відносної ефективності антидепресантів і психологічних втручань.

Комбіновані антидепресанти і психологічні методи більш ефективні, ніж психологічні втручання поодинці, але не більш ефективні, ніж антидепресанти в якості монотерапії. Докази про комбіноване лікування людей, які частково відповіли на початкове лікування, були недостатніми. Проте, бази даних з цих втручань невеликі і подальші дослідження допоможуть з'ясувати, чи дійсно ці втручання ефективні.

В одному невеликому дослідженні, яке порівнювало два види психологічних втручань (короткотривала психодинамічна словесна психотерапія і короткострокова психодинамічна арт-терапія), не було виявлено жодних клінічно значущих відмінностей між варіантами лікування.

Таблиця 140: Резюме профілів доказів з психологічних втручань порівняно з плацебо

	Психологічні втручання проти плацебо
Немає відповіді	ВР 0,86 (від 0,70 до 1,06) (51,8% проти 60,9%)
Якість	Висока
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 277
Номер діаграми	Psych sub-thresh 01.01
Немає ремісії	ВР 0,86 (від 0,69 до 1,08) (54% проти 62,.5%)
Якість	Низька
Кількість досліджень, учасників	K = 1; n = 227
Номер діаграми	Psych sub-thresh 01.01
Середня кінцева точка (за оцінкою лікаря)	SMD -0,27 (від -0,.55 до 0,.01)
Якість	Середня
Кількість досліджень, учасників	K= 1; n= 196
Номер діаграми	Psych sub-thresh 01.02
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,86 (0,50, 1,47) (14,.4% проти 16,.7%)
Якість	Висока
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 277
Номер діаграми	Psych sub-thresh 01.03

Таблиця 141: Резюме профілю доказів з психологічних втручань (з і без антидепресантів) в порівнянні лише з антидепресантами або психологічним втручанням

	Психологічні втручання проти антидепресантів	**Подальше спостереження**	**Психологічні втручання + антидепресанти проти антидепресантів**	**Подальше спостереження**	**Психологічні втручання + антидепресанти проти психологічних втручань**	**Подальше спостереження**
Немає відповіді	ВР 1,09 (від 0,92 до 1,.29) (56,8% проти 51,6%)	Немає даних	ВР 0,96 (від 0,52 до 1,79) (60,9% проти 65,2%)	Немає даних	ВР 0,48 (від 0,25 до 0,91) (32% проти 66,7%)	Немає даних
Якість	Висока	-	Низька	-	Середня	-
Кількість досліджень, учасників	K = 3; n = 319	-	K = 2; n = 92	-	K= l; n = 49	-
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.01	-	Psych sub-thresh 03.01	-	Psych sub-thresh 04.01	-
Немає ремісії	ВР 1.14 (від 0,92 до 1,41) (58% проти 51,9%)	Немає даних	ВР 0,82 (від 0,47 до 1,43) (47,6% проти 58,3%)	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Якість	Середня	-	Низька	-	-	-
Кількість досліджень, учасників	K = 2; n = 273	-	K= l; n = 45	-	-	-
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.01	-	Psych sub-thresh 03.01	-	-	-
Середня кінцева точка (за оцінкою лікаря)	SMD 0,29 (від 0,13 до 0,45)	6-міс: SMD 0,19 (від -0,02 до 0,4) 18-міс.: SMD 0,26 (від 0,05 до 0,48)	SMD 0,09 (від -0,1 до 0,27)	6-міс: SMD 0,01 (від -0,19 до 0,21) 18-міс: SMD 0,06 (від -0,14 до 0,27)	SMD -0,17 (-0,37 до 0,03)	6-міс: SMD -0,18 (від -0,38 до 0,03) 18-міс.: SMD -0,2 (від -0,41 до 0,01)
Якість	Висока	Середня Середня	Середня	Середня Середня	Середня	Середня Середня
Кількість досліджень, учасників	K= 4; n = 628	K = 1; n = 353 K = 1; n = 335	K = 2; n = 453	K = l ; n = 382 K = 1; n = 369	K= l;n = 390	K = 1; n = 363 K = 1; n = 346
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.02	Psych sub-thresh 02.02	Psych sub-thresh 03.02	Psych sub-thresh 03.02	Psych sub-thresh 04.02	Psych sub-thresh 04.02
Середня кінцева точка (за самооцінкою)	SMD 0,37 (від 0,11 до 0,86)	Немає даних	Немає даних	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Якість	Висока	-	-	-	-	-
Кількість досліджень,	K = 2; n = 67	-	-	-	-	-

учасників						
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.02	-	-	-	-	-
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,67 (від 0,42 до 1,06) (14,3% проти 22,3%)	Немає даних	ВР 1,09 (від 0,37 до 3,25) (10,9% проти 10,9%)	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Якість	Середня	-	Середня	-	-	-
Кількість досліджень, учасників	K = 4; n = 350	-	K = 2; n = 92	-	-	-
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.03	-	Psych sub-thresh 03.03	-	-	-
Достроково припинили лікування через побічні ефекти	ВР 0,45 (від 0,.02 до 10,3) (0% проти 5,6%)	Немає даних	Немає даних	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Якість	Низька	-	-	-	-	-
Кількість досліджень, учасників	K= l;n = 31	-	-	-	-	-
Номер діаграми	Psych sub-thresh 02.03	-	-	-	-	-

Таблиця 142: Резюме профілів доказів з короткотривалої словесної психодинамічної психотерапії проти короткотривалої психодинамічної арт-терапії

	Короткотривала словесна психодинамічна психотерапія проти короткотривалої психодинамічної арт-терапії	**Подальше спостереження**
Середня кінцева точка (за самооцінкою)	SMD -0,11 (від -0,74 до 0,52)	3-міс: SMD -0,26 (від -0,9 до 0,37)
Якість	Низька	Низька
Кількість досліджень, учасників	K= 1; n = 43	K= 1; n = 43
Номер діаграми	Pharm sub-thresh 05.01	Pharm sub-thresh 05.01
Достроково припинили лікування з будь-якої причини	ВР 0,32 (від 0,04 до 2,82) (4,5% проти 14,3%)	Немає даних
Якість	Низька	–
Кількість досліджень, учасників	K= 1; n = 43	–
Номер діаграми	Pharm sub-thresh 07.02	–

13.3.6 Економічні докази й міркування в охороні здоров'я

Не було виявлено доказів економічної ефективності психологічних і не медикаментозних стратегій у цих групах шляхом систематичного пошуку в економічній літературі. Докладна інформація про методи, які використовуються для систематичного пошуку економічної літератури, описані в главі 3, розділі 3.6.1.

13.4 ВІД ДОКАЗІВ ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ

Бази даних з медикаментозних і психологічних методів лікування відносно невеликі, особливо в порівнянні з тими, які стосуються важкого депресивного розладу. Проте, є певна користь від антидепресантів у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії (дистимії), але не у людей з діагнозом недавньої появи симптомів підпорогової депресії. Що стосується психологічних втручань, докази обмежені, тому що є лише декілька відповідних досліджень і, отже, немає доказової бази, на якій можуть грунтуватися рекомендації. Для ознайомлення з психосоціальними втручаннями з потенційною користю для цієї групи пацієнтів див. главу 7 щодо втручань низької інтенсивності, оскільки у низку випробувань в оглядах, проведених у цьому розділі, були включені пацієнти, які увійшли у випробування на основі балів за шкалами депресії, і ці випробування потенційно включали значну кількість пацієнтів з підпороговими симптомами.

13.5 РЕКОМЕНДАЦІЇ

13.5.1.1 Див. рекомендацію 9.10.1.1.

13.6 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

13.6.1.1 Див. рекомендацію 8.12.1.3.

13.6.1.2 Див. рекомендацію 8.12.1.4.

14. РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

14.1 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ

14.1.1 Надання інформації та підтримки й отримання поінформованої згоди

14.1.1.1 При роботі з людьми з депресією і членами їх сімей або або з особами, які здійснюють догляд:

• будуйте стосунки на основі довіри і працюйте у відкритій, приємній і неупередженій манері

• розглядайте варіанти лікування в атмосфері надії та оптимізму, пояснюючи різні етапи депресії і переконуючи, що одужання можливе

• пам'ятайте, що ярлики та дискримінація можуть бути пов'язані з діагнозом депресії

• забезпечуйте, щоб обговорення проходило в умовах поваги до конфіденційності, приватності і гідності.

14.1.1.2 При роботі з людьми з депресією і членами їх сімей або з особами, які здійснюють догляд:

• надайте інформацію, відповідну їх рівню розуміння, про природу депресії і перелік доступних процедур

• уникайте медичної термінології без адекватного пояснення

• забезпечте, аби вичерпна письмова інформація була доступна на відповідній мові і в аудіо-форматі, якщо можливо

• залучайте незалежних перекладачів (тобто, тих, хто не знайомий з людиною з депресією), якщо необхідно.

14.1.1.3 Проінформуйте людей з депресією про групи самодопомоги, підтримки та інших місцеві і національні ресурси.

14.1.1.4 Докладіть усіх необхідних зусиль для забезпечення того, щоб людина з депресією могла дати поінформовану згоду до початку лікування. Це особливо важливо, коли людина має важку депресію або підпадає під Закон про психічне здоров'я.

14.1.1.5 Переконайтеся, що згода на лікування заснована на наданні чіткої інформації (яка також повинна бути доступна в письмовій формі) про втручання, що охоплює:

• те, що воно включає в себе

• те, що очікується від людини, якій проводять втручання

• ймовірні наслідки (в тому числі побічні ефекти).

14.1.2 Попередні рішення і заяви

14.1.2.1 У пацієнтів з рецидивом важкої депресії або депресією з психотичними симптомами і у тих, хто лікувався у відповідності до Закону про психічне здоров'я, розгляньте можливість розробки попередніх рішень і попередніх заяв спільно з пацієнтом. Запишіть рішення і заяви і включіть копії в план догляду людини в мажах первинної та вторинної медичної допомоги. Дайте копії пацієнту та членам їх сімей або опікунам, якщо людина погоджується.

14.1.3 Підтримка сімей та осіб, які здійснюють догляд

14.1.3.1 Коли члени сім'ї або особи, яка здійснює догляд, беруть участь у підтримці людини з важкою або хронічною[215] депресією, розгляньте наступні питання:

• надання письмової та усної інформації про депресію та її лікування, в тому числі, як саме члени сім'ї або особи, яка здійснює догляд можуть підтримати пацієнта

• надання оцінки особі, яка здійснює догляд стосовно їх турботи, фізичних і психічних потреб, якщо це необхідно

• надання інформації про місцеві групи підтримки членів сім'ї або осіб, які здійснюють догляд та громадські організації, а також надання допомоги членам сім'ї та опікунам долучитися до них

• переговори між пацієнтом і членами їх сім'ї чи опікунами про конфіденційність і обмін інформацією.

14.1.4 Принципи оцінки, координації допомоги та вибору лікування

14.1.4.1 При оцінці людини, яка може мати депресію, проведіть комплексну оцінку, яка

ґрунтується не тільки на симптомах. Врахуйте ступінь функціональних порушень та / або інвалідність, пов’язану з можливою депресією і тривалістю епізоду.

14.1.4.2 Крім оцінки симптомів та пов'язаних з ними функціональних порушень, розгляньте, як наступні фактори можуть впливати на розвиток, перебіг і тяжкість депресії:

• будь-які попередні епізоди депресії і супутніх психічних або фізичних розладів

• будь-які попередні випадки змін настрою (щоб визначити, чи депресія може бути частиною біполярного розладу [216])

• будь-який попередній досвід і відповідь на лікування

• якість міжособистісних відносин

• умови життя і соціальна ізоляція.

14.1.4.3.1 Ставтеся з повагою до різних культурних, етнічних і релігійних особливостей при роботі з людьми з депресією і будьте в курсі можливих змін у клінічній картині депресії. Забезпечте компетентність у:

• оцінці культурних особливостей

• використанні різних пояснювальних моделей депресії

• усуненні культурних і етнічних відмінностей при розробці та реалізації планів лікування

• роботі з сім'ями з різними етнічними і культурними традиціями.

---

[215] Депресія характеризується як «хронічна», якщо симптоми присутні більш-менш безперервно протягом 2 і більше років.

[216] Див в разі необхідності "Біполярний розлад" (NICE clinical guideline 38; доступна за посиланням www.nice.org.uk/CG38).

14.1.4.4 При оцінці людини з підозрою на депресію будьте в курсі всіх проблем при навчанні або здобутих когнітивних порушень і, якщо необхідно, розгляньте можливість проведення консультацій з відповідними фахівцями при розробці плану та стратегії лікування.

14.1.4.5 При наданні допомоги людям з порушеною здатністю до навчання або здобутими когнітивними порушеннями, які мають діагноз депресії:

• де це можливо, забезпечте ті ж заходи, що і для інших людей з депресією

• при необхідності, скорегуйте спосіб надання або тривалість допомоги з урахуванням інвалідності або погіршення.

14.1.4.6 Завжди запитуйте у людей, що страждають депресією, про суїцидальні думки і наміри. Якщо є ризик членоушкодження або самогубства:

• оцініть, чи має людина адекватну соціальну підтримку і чи усвідомлює джерела допомоги

• організуйте допомогу у відповідності до рівня ризику (див. розділ 14.3.2)

• порадьте людині звернутися за додатковою допомогою, якщо ситуація погіршиться.

14.1.5 Ефективне надання допомоги при депресії

14.1.5.1 Усі втручання при депресії повинні бути здійснені компетентними лікарями-практиками. Психологічні та психосоціальні втручання повинні ґрунтуватися на відповідних настановах з лікування, які повинні визначати структуру та тривалість втручання. Лікарі повинні розглянути можливість використання планів дій, розроблених на основі відповідних настанов і для всіх заходів повинні:

• регулярно отримувати високоякісний нагляд/котроль

• регулярно використовувати оцінки результатів, аби переконатися, що людина з депресією залучена до перегляду ефективності лікування

• брати участь в моніторингу та оцінці прихильності до лікування та компетенції лікаря - наприклад, за допомогою відео- та аудіокасет, зовнішнього аудиту і контролю в разі необхідності.

14.1.5.2 Розгляньте можливість здійснення втручань мовою людини з депресією, де це можливо.

14.2 СТУПЕНЕВА ДОПОМОГА

Модель ступеневої допомоги забезпечує рамки організації надання послуг та підтримки пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд та лікарів у виявленні і забезпеченні найбільш ефективних втручань (див. рисунок нижче). У моделі ступеневого догляду найменш інвазійні і найбільш ефективні втручання здійснюються в першу чергу; якщо людина не отримує користь від першого втручання або відхиляє втручання, їй необхідно запропонувати відповідні втручання з наступного кроку.

Рис 11: Модель ступінчастої допомоги

Спрямованість втручання	**Природа втручання**
Крок 1: Всі виявлені і підозрювані прояви депресії	Оцінка, підтримка, психіатричне навчання, активний моніторинг та направлення для подальшої оцінки і втручання
Крок 2: Стійкі симптоми підпорогової депресії; легка або помірна депресії	Психосоціальні втручання низької інтенсивності, психологічні втручання, медикаментозне лікування і направлення для подальшої оцінки і втручання
Крок 3: Стійкі симптоми підпорогової депресії або легка та помірна депресії з неадекватною відповіддю на початкові заходи; помірна та важка депресії	Медикаментозне лікування, психологічні втручання високої інтенсивності, комбіновані методи лікування, спільний догляд[b] і направлення для подальшої оцінки і втручання
Крок 4: Важка і комплексна [a] депресії, ризик для життя, важка стадія self-neglect	Медикаментозне лікування, психологічні втручання високої інтенсивності, електрошокова терапія, лікування криз, в поєднане лікування, мультипрофесіональна та стаціонарна допомога

[a] Комплексна депресія велючає депресію, яка показує неадекватну відповідь на численні процедури, ускладнюється психотичними симптомами і / або пов'язана із значними супутніми психічними розладами і психосоціальними факторами.

[b] Лише для депресії, коли людина має у тому числі хронічні фізичні проблеми зі здоров'ям і пов'язані з ними функціональні порушення (див. «Депресія у дорослих із хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям: лікування та надання допомоги" [NICE clinical guideline 91]).

14.3 КРОК 1: РОЗПІЗНАННЯ, ОЦІНКА ТА ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ

14.3.1 Виявлення випадку

14.3.1.1 Будьте уважні до можливої депресії (особливо у людей з випадками депресії або хронічними соматичними проблемами зі здоров'ям, пов'язаними з функціональними порушеннями, у минулому) і запитайте у людей з депресію про таке:

• Протягом останнього місяця вас часто турбує відчуття пригніченості, депресії або безнадійності?

• Протягом останнього місяця вас часто турбує відсутність інтересу або задоволення від речей?

14.3.1.2 Якщо людина відповідає "так" на будь-яке з питань (див. 14.3.1.1), але лікар не може оцінити психічне здоров'я, він повинен направити пацієнта до відповідного спеціаліста. Якщо цей спеціаліст не є лікарем цієї людини, поінформуйте лікаря про направлення.

14.3.1.3 Якщо людина відповідає "так" на будь-яке з питань (див. 14.3.1.1), лікарю, який може оцінити психічне здоров'я, слід переглянути психічний стан людини і пов'язані з ним функціональні, міжособистісні та соціальні труднощі.

14.3.1.4 При оцінці людини з підозрою на депресію, розгляньте можливість використання підтверджених оцінок (наприклад, для симптомів, функцій та / або інвалідності), щоб оцінити лікування.

14.3.1.5 Для людей із серйозними труднощами мови або спілкування, наприклад, людей з сенсорними порушеннями або нездатністю до навчання, розгляньте можливість використання Термометра Стресу (Distress Thermometer) [217] і / або запитайте члена сім'ї чи оособи, яка здійснює догляд, про симптоми можливої депресії. Якщо виявлено значний рівень стресу, проведіть подальше обстеження.

[217] Термометр Стресу (Distress Thermometer) є екраном з одним питанням, який буде ідентифікувати стрес з будь-якого джерела. Людина ставить відмітку на шкалі відповідей: "Наскільки сильно Ви були схильні до стресу минулого тижня за шкалою від 0 до 10? оцінка 4 і більше свідчить про значний рівень стресу, який повинен бути предметом подальшого розслідування (Roth і співавт., 1998).

14.3.2 Оцінка ризиків і моніторинг

14.3.2.1 Якщо людина з депресією представляє значну безпосередню небезпеку для себе або інших осіб, направте її терміново до фахівців служб охорони психічного здоров'я.

14.3.2.2 Повідомте людям з депресією про потенціал збільшення збудження, неспокою і суїцидальних думок на початкових етапах лікування; активно виявляйте ці симптоми і:

• переконайтеся, що людина знає, як оперативно звертатися за допомогою

• перегляньте лікування людини, якщо розвиваються виражене і / або тривале збудження.

14.3.2.3 Порадьте людині з депресією і членам сім'ї або особам, які здійснюють догляд, про необхідність проявляти пильність щодо зміни настрою, суїцидальних думок, негативу і безнадії і зв'язуватися з їх лікарем при необхідності. Це особливо важливо в період високого ризику, такий як початок або зміна лікування, і в періоди підвищення особистого стресу.

14.3.2.4 Якщо людина з депресією оцінюється як така, що має ризик самогубства:

• візьміть до уваги токсичність при передозуванні, якщо призначені антидепресанти або людина вживає інші ліки; при необхідності, обмежте дозу препарату(ів)

• розгляньте питання про збільшення рівня підтримки, наприклад, частіші прямі або телефонні контакти

• розгляньте направлення до фахівця служби охорони психічного здоров'я.

14.4 КРОК 2: ВИЗНАЧЕНА ДЕПРЕСІЯ - СТІЙКІ СИМПТОМИ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ АБО ЛЕГКА ТА ПОМІРНА ДЕПРЕСІЯ

14.4.1 Загальні заходи

Депресія з тривогою

14.4.1.1 Коли депресія супроводжується симптомами тривоги, пріоритетом є лікування депресії. Коли людина має тривожний розлад і супутню депресію або депресивні симптоми, зверніться до настанов NICE з відповідного тривожного розладу і розгляньте лікування тривожних розладів першим (ефективність лікування тривожних розладів буде часто покращувати депресію або депресивні симптоми).

Гігієна сну

14.4.1.2 Запропонуйте людям з депресією поради з гігієни сну, якщо це необхідно, у тому числі:

• встановлення регулярної фази сну і неспання

• уникнення надлишкового харчування, паління або вживання алкоголю перед сном

• створення належних умов для сну

• регулярні фізичні вправи.

Активний моніторинг

14.4.1.3 У людей, які, на думку лікаря, можуть одужати без формальних втручань, або у людей з легкою депресією, які не хочуть втручання, або у людей з симптомами підпорогової депресії, які потребують втручання:

• обговоріть наявні проблеми і будь-які побоювання, які може мати людина

• надайте інформацію про характер і перебіг депресії

• організуйте подальшу оцінку, як правило, протягом 2 тижнів

• організуйте контакти, якщо людина не відвідує подальших зустрічей.

14.4.2 Психосоціальні втручання низької інтенсивності

14.4.2.1 У людей зі стійким симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією розгляньте питання про проведення одного або декількох з наступних звтручань, орієнтуючись на переваги для людини:

• індивідуально керована самодопомога, заснована на принципах когнітивно-поведінкової терапії (КПТ)

• комп'ютеризована когнітивно-поведінкова терапія (ККПТ) [218]

• структурована програма групової фізичної активності.

[218] Ця рекомендація (і рекомендація 1.4.2.1 CG91) оновлює рекомендації по депресії лише в 'Комп'ютерна когнітивно-поведінкова терапія депресії та тривоги (огляд) (NICE настанова з оцінки технологій 97).

Проведення психосоціальних втручань низької інтенсивності

14.4.2.2 Індивідуально керована програма самодопомоги заснована на принципах когнітивно-поведінкової терапії (в тому числі і активації поведінки та методи вирішення проблем) у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією повинна:

• включати надання письмових матеріалів відповідного віку читання (або альтернативних засобів масової інформації для забезпечення доступу)

• спиратися на кваліфікованого лікаря, який зазвичай сприяє програмі самодопомоги та слідкує за ходом та результатами

• містити до шести-восьми сеансів (віч-на-віч і по телефону), які зазвичай відбуваються протягом 9 до 12 тижнів, включаючи подальше спостереження .

14.4.2.3 ККПТ у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією повинна:

• надаватися через окрему комп'ютерну або веб-програму

• включати пояснення моделі КПТ, заохочувати завдання в період між сеансами і використовувати методики складних думок і активного моніторингу поведінки, мислення і результати

• спиратися на кваліфікованого лікаря, який зазвичай надає обмежене сприяння програмам та слідкує за ходом та результатами

• зазвичай проходити протягом 9 до 12 тижнів, включаючи спостереження.

14.4.2.4 Програми фізичної активності у пацієнтів зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією повинні:

• проводитися в групах за підтримки компетентних лікарів

• складатися зазвичай з трьох сеансів на тиждень середньої тривалості (45 хвилин - 1 година) протягом 10 до 14 тижнів (в середньому 12 тижнів).

14.4.3 Групова когнітивно-поведінкова терапія

Розгляньте групову КПТ у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією, які відмовляються від психосоціальних втручань низької інтенсивності (див. 14.4.2.1).

14.4.3.1 Групова КПТ у людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії легкою та помірною депресією повинна:

• ґрунтуватися на структурованій моделі, такій як "Боротьба з депресією"

• проводитися двома підготовленими і компетентними лікарями

• складатися з 10-12 зустрічей від 8 до 10 учасників

• зазвичай проходити протягом 12-16 тижнів, включаючи спостереження.

14.4.4 Медикаментозне лікування

14.4.4.1 Не використовуйте антидепресанти повсякденно для лікування стійких симптомів підпорогової депресії або помірної депресії, тому що співвідношення ризику і переваг незадовільне, але розгляньте їх у людей з:

• помірною або важкою депресією у минулому або

• початковим проявом симптомів підпорогової депресії, які були присутні протягом тривалого періоду (зазвичай не менше 2 років) або

• симптомами підпорогової депресії або помірною депресією, які зберігаються після інших втручань.

14.4.4.2 Хоча є свідчення того, що звіробій може бути корисним при легкій або помірній депресії, лікарі:

• не повинні призначати або радити його використання людям з депресією через невпевненість щодо доз, збереження ефекту, зміни в характері приготування і потенційно серйозної взаємодії з іншими препаратами (у тому числі з пероральними контрацептивами, антикоагулянтами і протисудомними препаратами)

• повинні консультувати людей з депресією про різну ефективність препаратів і потенційно серйозні взаємодії звіробою з іншими препаратами.

14.5 КРОК 3: СТІЙКІ СИМПТОМИ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ АБО ЛЕГКА ТА ПОМІРНА ДЕПРЕСІЯ З НЕАДЕКВАТНОЮ ВІДПОВІДДЮ НА ПОЧАТКОВІ ВТРУЧАННЯ; ПОМІРНА ТА ВАЖКА ДЕПРЕСІЇ

14.5.1 Варіанти лікування

14.5.1.1 Для людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією, які не отримали вигоду від психосоціального втручання низької інтенсивності, обговоріть відносні переваги різних втручань і забезпечте:

• антидепресантами (як правило, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну [СІЗЗС]) або

• психологічні втручання високої інтенсивності, як правило, один з таких варіантів:

- КПТ

- міжособистісна терапія (МОТ)

- поведінкова активація (але врахуйте, що докази менш надійні, ніж для КПТ або МОТ)

- поведінкова терапія пар для людей, які мають постійного партнера і де відносини можуть сприяти розвитку або підтримці депресії, або там, де залучення партнера може мати потенційну терапевтичну користь.

14.5.1.2 Для людей з помірною або важкою депресією забезпечте поєднання антидепресантів і психологічного втручання високої інтенсивності (КПТ або МОТ).

14.5.1.3 Вибір втручання має залежати від:

• тривалості випадку депресії та напрямку симптомів

• попереднього курсу депресії і відповіді на лікування

• ймовірності прихильності до лікування та будь-яких потенційних побічних ефектів

• вподобання і пріоритетів лікування людини.

14.5.1.4 Для людей, які страждають депресією і які відмовляються від антидепресантів, КПТ, МОП, активації поведінки і поведінкової терапії пар, розгляньте:

• консультування для людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією

• короткострокову психодинамічну психотерапію для людей з легкою та помірною депресією.

Обговоріть з людиною її невпевненість в ефективності консультування та психодинамічної психотерапії в лікуванні депресії.

14.5.2 Антидепресанти

Вибір антидепресантів[219]

14.5.2.1 Обговоріть з людиною з депресією варіанти лікування антидепресантами, що охоплюють:

• Вибір антидепресанту, включаючи будь-які очікувані побічні ефекти, наприклад, симптоми відміни (див. 14.9.2.1), і потенційні взаємодії з супутньої терапією або фізичними проблемами здоров'я [220]

• їх сприйняття ефективності та переносимості будь-яких антидепресантів, які вони раніше приймали.

14.5.2.2 При призначенні антидепресантів зазвичай призначаються СІЗЗС у формі генерика, тому що СІЗЗС є настільки ж ефективними, як і інші антидепресанти, і мають сприятливі співвідношення ризику і користі. Також візьміть до уваги наступне:

• СІЗЗС пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі, особливо у літніх людей або у людей, які приймають інші препарати, які можуть пошкодити слизову оболонку шлунково-кишкового тракту або перешкоджати згортанню. Зокрема, розгляньте призначення гастропротекторного препарату у літніх людей, що приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або аспірин.

• флуоксетин, флувоксамін і пароксетин пов'язані з більш високою схильністю до лікарських взаємодій, ніж інші СІЗЗС [221].

• пароксетин пов'язаний з більш високою частотою симптомів відміни, ніж інші СІЗЗС.

[219] Для отримання додаткових даних щодо використання антидепресантів та інших препаратів (у тому числі оцінки відносних ризиків і вигод) для жінок, які можуть завагітніти, зверніться до БНФ та індивідуальних інструкцій препаратів. Для жінок у допологовий і післяпологовий періоди див. також клінічні рекомендації NICE 45 «Допологове і післяпологове психічне здоров'я».

[220] Зверніться до додатка 1 BNF для отримання інформації про лікарську взаємодію і до настанови «Депресія у дорослих з хронічними соматичними проблеми зі здоров'ям: лікування і медична допомога» (NICE clinical guideline 91).

[221] Там же.

14.5.2.3 Візьміть до уваги токсичність при передозуванні при виборі антидепресантів для людини зі значним ризиком самогубства. Майте на увазі, що:

• у порівнянні з іншими настільки ж ефективними антидепресанти, що рекомендуються для повсякденного використання в первинній ланці охорони здоров'я, венлафаксин пов'язаний з великим ризиком смерті від передозування

• трициклічні антидепресанти (ТЦА), за винятком лофепраміну, пов'язані з найбільшим високим ризиком передозування.

14.5.2.4 При призначенні препаратів, відмінних від СІЗЗС, візьміть до уваги наступне:

• підвищена ймовірність припинення лікування особою через побічні ефекти (і випливаюча з цього необхідність збільшувати дозу поступово) з венлафаксином, дулоксетином і ТЦА.

• конкретні застереження, протипоказання та вимоги для деяких препаратів. Наприклад:

- здатність більш високих доз венлафаксину загострювати серцеву аритмію і необхідність контролювати артеріальний тиск людини

- можливе загострення гіпертонії від венлафаксину та дулоксетину

- можливе постуральна гіпотензія та аритмія з ТЦА

- необхідність гематологічного контролю з міансеріном у літніх людей [222].

• незворотні інгібітори моноамінооксидази (MAOIs), такі як фенелзин, як правило, призначає тільки спеціаліст з психічного здоров'я.

• досулепін не повинен призначатися.

Запуск і початкова фаза лікування

14.5.2.5 При призначенні антидепресантів дослідіть будь-які проблеми людини з депресією, пов’язані з прийняттям ліків, повністю поясніть причини призначення та надайте інформацію про призначені антидепресанти, в тому числі:

• поступовий розвиток повного антидепресивного ефекту

• важливість прийому ліків як наказано і необхідність продовження лікування після ремісії

• можливі побічні ефекти

• можливість взаємодії з іншими ліками

• ризик і характер симптомів відміни всіх антидепресантів, зокрема, препаратів з коротким періодом напіввиведення (наприклад, пароксетин і венлафаксин), і як ці симптоми можуть бути зведені до мінімуму

• той факт, що наркоманія не виникає від антидепресантів. Запропонуйте письмову інформацію відповідно до потреб людини.

[222] Зверніться до BNF для отримання більш детальної інформації.

14.5.2.6 Як правило, зустрічайтеся з людиною, що почала приймати антидепресанти і яка не має підвищеного ризику самогубства, через 2 тижні. Зустрічайтеся з нею надалі регулярно, наприклад, з інтервалом від 2 до 4 тижнів протягом перших 3 місяців, а потім через великі проміжки часу, якщо відповідь хороша.

14.5.2.7 Людину з депресією, що почала приймати антидепресанти і яка має підвищений ризик самогубства або молодше 30 років (через можливе підвищення поширеності суїцидальних думок на ранній стадії лікування антидепресантами для цієї групи), як правило, слід відвідати через 1 тиждень і часто після цього у міру необхідності, поки ризик вважається клінічно значущими.

14.5.2.8 Якщо у людини з депресією розвиваються побічні ефекти на початку лікування антидепресантами, надайте відповідну інформацію та розгляньте одну з наступних стратегій:

• проводьте постійний моніторинг симптомів, де побічні ефекти слабко виражені і прийнятні для людини або

• припиніть прийом антидепресантів або перейдіть на інший антидепресант, якщо людина воліє або

• обговоривши з людиною, розгляньте короткострокове супутнє лікування бензодіазепіном, якщо тривога, неспокій і / або безсоння є проблематичними (за винятком людей з хронічними симптомами тривоги); це зазвичай має бути не більше 2 тижнів для того, щоб запобігти розвитку залежності.

14.5.2.9 Люди, які починають з низьких доз ТЦА і які мають чіткий клінічний ефект, можуть продовжувати дані дози при ретельному моніторингу.

14.5.2.10 Якщо депресія людина не показує ніяких поліпшень після 2-4 тижнів з початку прийому антидепресантів, переконайтеся, що препарат приймався регулярно і в запропонованій дозі.

14.5.2.11 Якщо відповідь відсутня або мінімальна після 3-4 тижнів лікування терапевтичними дозами антидепресанту, підвищіть рівень підтримки (наприклад, за допомогою щотижневих контактів віч-на-віч по телефону) і розгляньте:

• збільшення дози відповідно до інструкції, якщо немає ніяких істотних побічних ефектів або

• перехід на інший антидепресант, як описано в розділі 14.8, якщо є побічні ефекти або якщо людина воліє.

14.5.2.12 Якщо депресія людина показує деякі поліпшення через 4 тижні, продовжуйте лікування ще протягом 2-4 тижнів. Розгляньте можливість переходу на інший антидепресант, як описано в розділі 14.8, якщо:

• відповідь досі не є адекватною або

• є побічні ефекти або

• людина воліє змінити лікування.

14.5.3 Психологічні втручання

Проведення психологічних втручань високої інтенсивності

14.5.3.1 Для всіх психологічних втручань високої інтенсивності тривалість лікування зазвичай має бути в межах, зазначених у цій настанові. Оскільки метою лікування є отримання значного поліпшення або ремісії, тривалість лікування може бути:

• зменшена, якщо ремісія була досягнута

• збільшена, якщо є прогрес і є згода між лікарем і людиною з депресією, що подальші зустрічі будуть корисні (наприклад, якщо є супутні розлади особистості або значні психосоціальні фактори, які впливають на здатність людини отримувати користь від лікування).

14.5.3.2 Для всіх людей, які страждають депресією і які мають індивідуальні когнітивно-поведінкову терапію, тривалість лікування повинна зазвичай знаходиться в діапазоні від 16 до 20 сеансів протягом 3-4 місяців. Також розгляньте можливість проведення:

• двох сесій на тиждень протягом перших 2-3 тижнів лікування для людей з помірною або важкою депресією

• подальшого спостереження, яке зазвичай складається з 3-4 сесій протягом наступних 3-6 місяців для всіх людей, які страждають депресією.

14.5.3.3 Для всіх людей, які страждають депресією і проходять МОТ, тривалість лікування повинна зазвичай знаходиться в діапазоні від 16 до 20 сеансів протягом від 3-4 місяців. Для людей з важкою депресією розгляньте питання про надання двох сесій на тиждень протягом перших 2-3 тижнів лікування.

14.5.3.4 Для всіх людей, які страждають депресією і проходять активацію поведінки, тривалість лікування повинна зазвичай знаходиться в діапазоні від 16 до 20 сеансів протягом 3-4 місяців. Також розгляньте можливість проведення:

• двох сесій на тиждень протягом перших 3-4 тижнів лікування для людей з помірною або важкою депресією

• подальшого спостереження, яке зазвичай складається з 3-4 сесій протягом наступних 3-6 місяців для всіх людей, які страждають депресією.

14.5.3.5 Поведінкова терапія пар з депресією, як правило, ґрунтується на поведінкових принципах, і адекватний курс терапії повинен складатися з 15-20 сеансів протягом 5-6 місяців.

Надання консультацій

14.5.3.6 Для всіх людей зі стійкими симптомами підпорогової депресії або легкою та помірною депресією, які проходять консультування, тривалість лікування звичайно становить в діапазоні від 6 до 10 сеансів протягом 8-12 тижнів.

Надання короткострокової психодинамічної психотерапії

4.5.3.7 Для всіх людей з легкою та помірною депресією, які проходять короткострокову психодинамічну психотерапію, тривалість лікування повинна зазвичай знаходиться в діапазоні від 16 до 20 сеансів протягом 4-6 місяців.

14.6 ВИБІР ЛІКУВАННЯ НА ОСНОВІ ПІДТИПУ ДЕПРЕСІЇ І ОСОБИСТИХ ЯКОСТЕЙ

14.6.1.1 Не змінюйте часто стратегії лікування депресії, описані у цій настанові або через підтип депресії (наприклад, атипова депресія або сезонна депресія), або через особистісні характеристики (наприклад, стать або етнічна приналежність), так як немає переконливих доказів, що підтверджують такі дії.

14.6.1.2 Порадьте людям із зимовою депресією, які бажають спробувати світлову терапію на відміну від антидепресантів або психологічного лікування, що дані про ефективність світлової терапії є невизначеними.

14.6.1.3 При призначенні антидепресантів для літніх людей:

• призначайте дозу відповідно до віку з урахуванням ефекту загального фізичного здоров'я і супутніх препаратів на фармакокінетику і фармакодинаміку

• уважно стежте за побічними ефектами.

14.6.1.4 Для людей з тривалою помірною або важкою депресією, які отримають вигоду від додаткової соціальної чи професійної підтримки, розгляньте:

• дружню підтримку як додаток до фармакологічного або психологічного лікування; дружня підтримка повинна здійснюватися навченими волонтерами і, як правило, з щотижневими контактами протягом 2-6 місяців

• програму реабілітації, якщо депресія людини призвела до втрати роботи або відсторонення від інших соціальних заходів протягом більш тривалого терміну.

14.7 РОЗШИРЕНИЙ ДОГЛЯД ПРИ ДЕПРЕСІЇ

14.7.1.1 Медикаментозне лікування як окреме втручання для людей з депресією не повинне надаватися повсякчасно. Це, ймовірно, буде ефективно тільки тоді, коли надаватиметься як частина більш складного втручання.

14.7.1.2 Для людей з важкою депресією і людей з помірною депресією і складними проблемами, розгляньте наступні питання:

• направлення до фахівця служби охорони психічного здоров'я за програмою скоординованої мультипрофесіональної допомоги

• забезпечення спільної допомоги, якщо депресія в контексті хронічних фізичних проблем зі здоров'ям, пов'язаних з функціональними порушеннями 223.

[223] Див «Депресія у дорослих з хронічними соматичними проблемами зі здоров'ям: лікування і управління» (клінічні рекомендації NICE 91) стосовно доказової бази з цього питання.

14.8 ПОСЛІДОВНІ ПРОЦЕДУРИ ПІСЛЯ ПЕРВИННОЇ НЕАДЕКВАТНОЇ РЕАКЦІЇ

14.8.1 Медикаментозне лікування

14.8.1.1 При перегляді медикаментозного лікування людини з депресією, симптомами якої належним чином не відреагували на початкові фармакологічні втручання:

• перевірте дотримання і побічні ефекти від первинного лікування

• збільшіть частоту зустрічей та використовуйте моніторинг з вимірюванням підтверджених результатів

• пам'ятайте, що вживання одного антидепресанта, а не комбінації або розширених схем (див. з 14.8.1.5 до 14.8.1.9), як правило, пов'язане з більш низьким тягарем побічних ефектів

• розгляньте ідею повернення до попереднього лікування, яке були неповністю пройдене або неправильно дотримувалося, в тому числі до збільшення дози

• розгляньте можливість переходу на альтернативні антидепресанти.

Зміна антидепресантів

14.8.1.2 При переході на інший антидепресант майте на увазі, що докази щодо переваг переходу всередині класу або між класами є слабкими. Розгляньте перехід до:

• спочатку різних СІЗЗС або антидепресантів нового покоління, що краще переносяться,

• згодом антидепресантів з різних фармакологічних класів, які можуть менш добре переноситися, наприклад, венлафаксин, ТЦА або МАОІ.

14.8.1.3 Не переходьте або не починайте досулепін, тому що доказів, які підтверджують його переносимість порівняно з іншими антидепресантами, нівелюється збільшенням ризику серцевих проблем і токсичності при передозуванні.

14.8.1.4 При переході на інший антидепресант, що зазвичай досягається протягом 1 тижня при переході від препаратів з коротким періодом напіввиведення, розгляньте потенціал для взаємодії при виборі нового препарату, характеру і тривалості переходу. Будьте обережні при переході:

• від флуоксетину на інші антидепресанти, тому що флуоксетин має тривалий період напіввиведення (близько 1 тижня)

• від флуоксетину або пароксетину на ТЦА, тому що обидва цих препаратів пригнічують метаболізм ТЦА; нижня початкова доза ТЦА буде необхідною, особливо при переході з флуоксетину через його довгий період напіввиведення

• на новий серотонінергічний антидепресант або МАОІ, через ризик синдрому серотоніну [224]

• від незворотних МАОІ: необхідний 2-тижневий період вимивання (інші антидепресанти не слід призначати регулярно протягом цього періоду).

[224] Особливості синдрому серотоніну включають сплутаність свідомості, марення, тремтіння, пітливість, зміни кров'яного тиску і міоклонус.

Поєднання і розширення схем препаратів

14.8.1.5 При використанні комбінації препаратів (яка повинна бути призначена лише в установах первинної медичної допомоги в консультації з психіатром):

• оберіть ліки, які, як відомо, безпечні при спільному використанні

• будьте в курсі підвищення побічних ефектів, що, як правило, виникає

• обговоріть обґрунтування для будь-якої комбінації з людиною з депресією, використовуйте настанову GMC, якщо призначаються препарати не за прямим призначенням, і уважно стежте за негативними наслідками

• ознайомтеся з первинними доказами та розгляньте можливість звернення до третіх осіб за порадою при призначенні незвичайних комбінацій, якщо свідчення про ефективність обраної стратегії обмежені або співвідношення ризику і користі неясне,

• задокументуйте обґрунтування для вибраної комбінації.

14.8.1.6 Якщо людина з депресією поінформована про збільшення побічних ефектів і готова їх терпіти, розгляньте питання про поєднання або розширення схеми антидепресантів з:

• літієм або

• антипсихотичними препаратами, такими як арипіпразол*, оланзапін*, кветіапін* або рисперидон* або [225]

• іншими антидепресантами, такими як міртазапін або міансерін.

14.8.1.7 При призначенні літію:

• проводьте моніторинг функцій нирок і щитовидної залози до початку лікування і кожні 6 місяців у процесі лікування (частіше при наявності ознак ниркової недостатності)

• розгляньте моніторинг ЕКГ у людей з депресією, які мають високий ризик серцево-судинних захворювань

• проводьте моніторинг рівня літію в сироватці крові через 1 тиждень після початку і при кожній зміні дози до стабільності і кожні 3 місяці після цього.

14.8.1.8 При призначенні антипсихотичних препаратів контролюйте вагу, рівні ліпідів і глюкози в крові і побічні ефекти (наприклад, екстрапірамідні побічні ефекти і пов’язані з пролактином побічні ефекти від рисперидону).

14.8.1.9 Наступні стратегії не повинні використовуватися регулярно:

• розширення схеми антидепресантів з бензодіазепіном більш ніж на 2 тижні, оскільки є ризик залежності

• розширення схеми антидепресантів з буспіроном*, карбамазепіном*, ламотриджином* або вальпроатом*, оскільки немає достатніх доказів для їх використання

• розширення схеми антидепресантів з піндололом* або гормонами щитовидної залози*, оскільки немає достатніх доказів ефективності [226].

[225] Назви лікарських препаратів відмічені зірочкою, якщо вони не мають у Великобританії дозволу на призначення на момент публікації. Інформована згода має бути отримана й задокументована.

[226] Там же.

Комбіноване психологічне і медикаментозне лікування

14.8.1.10 Для людини, чия депресія не відповіла на фармакологічне або психологічне втручання, розгляньте питання про об'єднання антидепресантів з КПТ.

Направлення

14.8.1.11 Для людини, чия депресія не відповіла на різні стратегії зі збільшення і поєднання лікування, розгляньте направлення до спеціаліста з лікування депресії або до спеціальної служби.

14.9 ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ І ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ

14.9.1.1 Підтримайте і заохочуйте людину, яка позитивно відповіла на антидепресанти, продовжувати лікування протягом принаймні 6 місяців після ремісії. Обговоріть з людиною, що:

• це значно знижує ризик рецидиву

• антидепресанти не пов'язані з наркоманією.

14.9.1.2 Перегляньте з людиною з депресією необхідність продовження лікування антидепресантами більш ніж протягом 6 місяців після ремісії, беручи до уваги:

• кількість попередніх епізодів депресії

• наявність залишкових симптомів

• одночасні фізичні проблеми зі здоров'ям і психосоціальні труднощі.

14.9.1.3 Обговоріть з пацієнтами, які страждають депресією і які мають значний ризик рецидиву або мають в анамнезі рецидивуючу депресію, лікування, щоб зменшити ризик рецидиву, включаючи безперервне лікування, розширення схеми або психологічне лікування (КПТ). Вибір лікування повинен залежати від:

• попередньої історії лікування, включаючи наслідки рецидиву, залишкові симптоми, відповідь на попереднє лікування і симптоми відміни

• переваг людини.

Використання препаратів для профілактики рецидивів

14.9.1.4 Порадьте людині з депресією продовжувати приймати антидепресанти не менше 2 років, якщо вона має ризик рецидиву. Підтримуйте рівень ліків, на якому екстренне лікування було ефективним (якщо тільки немає вагомих підстав для зниження дози, таких як неприйнятні побічні ефекти), якщо:

• вона мала останнім часом два або більше епізодів депресії, протягом яких вона відчувала значні функціональні порушення

• вона мала інші фактори ризику розвитку рецидиву, такі як залишкові симптоми, численні попередні епізоди або в анамнезі тяжкі або тривалі епізоди або неадекватні реакції

• наслідки рецидиву, ймовірно, будуть важкими (наприклад, спроби самогубства, втрата роботи, тяжке порушення життя і нездатність працювати).

14.9.1.5 При прийнятті рішення про те, чи продовжувати підтримуюче лікування більше 2 років, здійсніть переоцінку разом з людиною з депресією, з урахуванням віку, супутніх захворювань та інших факторів ризику.

14.9.1.6 Людей з депресією, які проходять довготривалу підтримуючу терапію, слід регулярно переоцінювати, причому частота контакту визначається:

• супутніми захворюваннями

• факторами ризику рецидиву

• тяжкістю і частотою нападів депресії.

14.9.1.7 Люди, які мали кілька епізодів депресії і які мали хорошу відповідь на лікування антидепресантами і розширення схеми, повинні залишатися на цій комбінації після ремісії, якщо вони знаходять побічні ефекти допустимими і прийнятними. Якщо прийом одного з препаратів призупинено, це повинно, як правило, бути тим препаратом, яким розширювалася схема. Літій не повинен використовуватися в якості єдиного агента для запобігання рецидиву.

Психологічні втручання для профілактики рецидивів

14.9.1.8 Людям з депресією, які мають значний ризик рецидиву (у тому числі ті, хто, незважаючи на рецидив або лікування антидепресантами, не можуть або не хочуть продовжувати лікування антидепресантами) або які мають залишкові симптоми, повинна бути запропоноване одне з наступних психологічних втручань:

• індивідуальна когнітивно-поведінкова терапія для людей, у яких стався рецидив, незважаючи на антидепресанти, і для людей зі значною історією депресії і залишковими симптомами, незважаючи на лікування

• когнітивна терапія на основі зосередження для людей, які в даний час почуваються добре, але зазнали три або більше нападів депресії.

Проведення психологічних втручань для профілактики рецидивів

14.9.1.9 Для всіх людей, які страждають депресією і які проходять індивідуальну когнітивно-поведінкову терапію для профілактики рецидивів, тривалість лікування повинна зазвичай знаходиться в діапазоні від 16 до 20 сеансів протягом від 3 до 4 місяців. Якщо тривалість лікування повинна бути продовжена для досягнення ремісії, воно повинно:

• складатися з двох занять на тиждень протягом перших 2-3 тижнів лікування

• включати в себе додаткові наступні сесії, які, як правило, складаються з чотирьох-шести сеансів протягом наступних 6 місяців.

14.9.1.10 Когнітивна терапія на основі зосередження, як правило, проводиться в групах від 8 до 15 учасників і складається із щотижневих 2-годинних нарад протягом 8 тижнів і 4 наступних сесій протягом 12 місяців після закінчення лікування.

14.9.2 Припинення або зменшення вживання антидепресантів

14.9.2.1 Порадьте людям, які страждають на депресію і які приймають антидепресанти, що симптоми відміни [227] можуть з'явитися при припиненні вживання, пропущених дозах або, іноді, при зниженні дози препарату. Поясніть, що симптоми звичайно слабко виражені і обмежуються приблизно 1 тижнем, але можуть бути дуже серйозними, особливо якщо препарат припинити вживати різко.

[227] Симптоми включають зміни настрою, неспокій, безсоння, нестійкість, пітливість, абдомінальні симптоми і мінливість відчуттів.

14.9.2.2 При припиненні прийому антидепресантів дозу поступово знижують, як правило, протягом 4-тижневого періоду, хоча деяким людям може знадобитися більш тривалий період, зокрема, при вживанні препаратів з коротким періодом напіввиведення (наприклад, пароксетин і венлафаксин). Це не обов'язково для флуоксетину, тому що його період напіввиведення тривалий.

14.9.2.3 Повідомте людині, щоб вона проконсультуватися з лікарем, якщо вона відчуває значні симптоми відміни. Якщо симптоми відміни виникають:

• проконтролюйте симптоми і заспокойте людину, якщо симптоми слабо виражені

• розгляньте ідею повернення оригінального антидепресанту в дозі, яка була ефективною (або іншого антидепресанту з тривалим періодом напіввиведення з того ж класу), якщо ознаки серйозні, і зменшіть дозу поступово, контролюючи симптоми.

14.10 КРОК 4: ВАЖКА І КОМПЛЕКСНА ДЕПРЕСІЇ

14.10.1.1 Оцінка людини з депресією відноситься до фахівців служб охорони психічного здоров'я і повинна включати:

• профіль їх симптомів, ризики самогубства і, при необхідності, попередню історію лікування

• пов'язані з депресією психосоціальні стреси, особистісні фактори і значні труднощі у відносинах, особливо якщо депресія хронічна або рецидивуюча

• пов'язані з депресією супутні захворювання, включаючи зловживання алкоголем і психоактивними речовинами і розлади особистості.

14.10.1.2 У спеціалізованих службах охорони психічного здоров'я, після ретельного розгляду попереднього лікування депресії, розгляньте ідею повернення попереднього лікування, яке було неповністю пройдене або якого неповністю дотримувалися.

14.10.1.3 Використовуйте команди управління кризами і лікування в домашніх умовах, щоб впоратися з кризами для людей з важкою депресією, які представляють значний ризик, і забезпечити високу якість невідкладної допомоги. Команди повинні стежити за ризиками таким чином, що дозволяє людям продовжувати своє життя без перебоїв.

14.10.1.4 Медикаментозне лікування у службах охорони психічного здоров'я вторинної медичної допомоги повинне розпочинатися під керівництвом консультанта-психіатра.

14.10.1.5 Команди, що працюють з людьми з комплексною і важкої депресією, повинні розробити комплексний міждисциплінарний план догляду разом з людиною з депресією (і їхніми родинами або опікунами, якщо погоджено з людини). План догляду повинен:

• чітко визначити ролі та обов'язки всіх залучених медичних та соціальних працівників

• розробити антикризовий план, який ідентифікує потенційні спускові гачки, які можуть призвести до кризи, і стратегії управління такими моментами

• використовуватися спільно з лікарем, людиною з депресією та іншими відповідними особами, що беруть участь в допомозі людини.

14.10.2 Стаціонарне лікування та команди з врегулювання криз і лікування в домашніх умовах

14.10.2.1 Розгляньте стаціонарне лікування для людей з депресією, які мають значний ризик самогубства, членоушкодження або самозневаги.

14.10.2.2 Повний спектр психологічних втручань високої інтенсивності, як правило, повинен бути запропонований в умовах стаціонару. Тим не менш, розгляньте питання про збільшення інтенсивності і тривалості втручань і переконайтеся, що вони можуть бути надані ефективно і при виписці.

14.10.2.3 Розгляньте команди з врегулювання криз і лікування в домашніх умовах для людей, які страждають депресією і які могли б отримати користь від ранньої виписки з лікарні після періоду стаціонарного лікування.

14.10.3 Фармакологічне лікування депресії з психотичними симптомами

14.10.3.1 Для людей, які страждають депресією з психотичними симптомами, розгляньте розширення поточної схеми лікування антипсихотичними препаратами (хоча оптимальна доза та тривалість лікування невідомі).

14.10.4 Електрошокова терапія (ЕШТ) [228]

[228] Рекомендації в даному розділі оновлюють тільки аспекти депресії "Настанови з використання електрошокової терапії" (NICE керівництвом оцінки технології 59).

14.10.4.1 Розгляньте ЕШТ для лікування гострої важкої депресії, яка загрожує життю, і коли потрібна швидка відповідь або інші методи лікування не мали успіху.

14.10.4.2 Не використовуйте ЕШТ повскчасно для людей з помірною депресією, але розгляньте її, якщо вони не відповіли на декілька варфантів медикаментозного лікування та психологічної допомоги.

14.10.4.3 Для людей, чия депресія не відповіл добре на попередній курс ЕШТ, розгляньте повторну ЕШТ тільки після:

• розгляду адекватності попереднього курсу лікування і

• урахуванням всіх інших варіантів і

• обговорення ризиків і вигод з особою і / або, при необхідності, їх адвокатом або опікуном.

14.10.4.4 При розгляді ЕШТ як метода лікування переконайтеся, що людина з депресією повністю поінформована про ризики, пов'язані з ЕШТ, і ризики та вигоди, характерні для неї. Задокументуйте оцінку і розгляньте наступні питання:

• ризики, пов'язані із загальним наркозом

• поточні супутні захворювання

• потенційні побічні ефекти, зокрема, когнітивні порушення

• ризики, пов'язані з не отримуванням ЕШТ. Ризики, пов'язані з ЕШТ можуть бути більшими у літніх людей; проявіть особливу обережність при розгляді ЕШТ в цій групі.

14.10.4.5 Рішення використовувати ЕШТ повинне бути прийняте спільно з людиною з депресією, наскільки це можливо, з урахуванням вимогам Закону про психічне здоров'я 2007 року. Також пам'ятайте, що:

• повинна бути отримана дійсна інформована згода (якщо людина має можливість надати згоду або відмовитися) без тиску чи примусу, які можуть виникнути в результаті обставин і клінічних установ

• особі слід нагадати про її право відкликати свою згоду в будь-який час

• повинне бути суворе дотримання визнаних принципів про згоду, і адвокати або опікуни повинні бути залучені. щоб полегшити інформоване обговорення

• якщо інформована згода не можлива, ЕШТ повинна бути надана тільки якщо це не суперечить дійсним рішенням заздалегідь, і адвокат людини або опікун повинні бути проконсультовані.

14.10.4.6 Вибір розміщення електродів і стимулювальні дози, що пов'язані з судомним порогом, повинні збалансовувати ефективність та ризик когнітивних порушень. Візьміть до уваги, що:

• двостороння ЕШТ більш ефективна, ніж одностороння ЕШТ, але може викликати більше когнітивних порушень

• при односторонній ЕШТ більш високі стимулювальні дози пов'язані з більшою ефективністю, але також і зі збільшенням когнітивних порушень у порівнянні з більш низькою стимулювальною дозою.

14.10.4.7 Оцініть клінічний стан після кожної ЕШТ з використанням формальних дійсних критеріїв оцінки, а також припиніть лікування при досягненні ремісії або раніше, якщо побічні ефекти переважають потенційні переваги.

14.10.4.8 Оцініть когнітивні функції до першого лікування ЕШТ і контролюйте їх принаймні кожні три-чотири процедури і в кінці курсу лікування.

14.10.4.9 Оцінка когнітивної функції повинна включати:

• орієнтацію та час на переорієнтацію після кожного курсу лікування

• оцінки нового навчання, ретроградної амнезії і суб'єктивних порушень пам'яті, здійснених принаймні протягом 24 годин після лікування.

Якщо є докази значного когнітивного порушення на будь-якій стадії, розгляньте, обговоривши з людиною з депресією, перехід від двостороннього до одностороннього розміщенням електродів, зниження стимулювальних доз або припинення лікування в залежності від співвідношення ризиків і вигод.

14.10.4.10 Якщо людина відповіла на ЕШТ, лікування антидепресантами має бути розпочато або продовжено, щоб запобігти рецидив. Розгляньте розширення схеми антидепресантів з літієм.

14.10.5 Транскраніальна магнітна стимуляція

14.10.5.1 Дані свідчать про те, що немає жодних серйозних проблем з безпекою, пов'язаних з транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС) для важкої депресії. Існує невизначеність щодо клінічної ефективності процедури, що може залежати від більш високої інтенсивності, більшої частоти, двостороннього застосування і/або тривалості лікування, що було виявлено в даних, наявних на сьогоднішній день. ТМС, таким чином, слід виконувати тільки в наукових дослідженнях, спрямованих на дослідження цих факторів [229].

[229] Ці рекомендації взяті з «Транскраніальна магнітна стимуляція для важкої депресії" (NICE IPG 242).

14.11 РЕКОМЕНДАЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.11.1.1 Послідовність лікування антидепресантами після недостатньої первинної відповіді

Якою є найкраща стратегія лікування для людей з депресією, які не мали достатньої відповіді на перше лікування СІЗЗС після 6-8 тижнів адекватного лікування?

Чому це важливо?

Неадекватна відповідь на перший антидепресант є частою проблемою, але найкращий варіант послідовності лікування не можна вивести з наявних доказів. Існують свідчення того, що ймовірність можливої відповіді зменшується з тривалістю депресії і числом невдалих спроб лікування, так що максимальна відповідь на ранній стадії може бути важливим чинником для кінцевого результату. Результати цього дослідження будуть поширені на велике число людей, які страждають депресією, і надаватимуть інформацію щодо вибору лікування.

Це питання слід вирішувати за допомогою рандомізованих контрольованих досліджень з метою порівняння впливу продовження одного антидепресанта (із збільшенням дози при необхідності) і переходу на інший СІЗЗС або антидепресант іншого класу. Оцінка впливу збільшення частоти спостереження і моніторингу на поліпшення має бути включена в дизайн дослідження. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.2 Ефективність короткострокової психодинамічної психотерапії в порівнянні з когнітивно-поведінковою терапією та антидепресантами в лікуванні помірної та важкої депресії

При чітко визначеній помірній та тяжкій депресії, якою є ефективність короткострокової психодинамічної психотерапії в порівнянні з когнітивно-поведінковою терапією та антидепресантами?

Чому це важливо?

Психологічні методи лікування є важливим терапевтичним варіантом для людей з депресією. КПТ має кращу доказову базу щодо ефективності, але це є ефективним не для всіх. Наявність альтернатив, що випливають з інших теоретичних моделей, таким чином, є важливою. Психотерапія на основі психодинамічних принципів історично надавалася в NHS, але надання цих послуг є неоднорідним і хороша доказова база відсутня. Тому важливо встановити, чи є короткострокова психодинамічна психотерапія ефективною альтернативою КПТ і чи повинна вона бути забезпечена. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність) протягом не менше 18 місяців. Особлива увага повинна бути приділена відтворюваності моделі лікування та навчанні і контролі осіб, які займаються наданням послуг з метою забезпечення того, щоб процедури були надійними та узагальненими. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.3 Економічна ефективність комбінованого лікування антидепресантами і когнітивно-поведінкової терапії в порівнянні з послідовним лікуванням помірної та важкої депресії

Якою є економічна ефективність комбінованого лікування антидепресантами і КПТ у порівнянні з КПТ після послідовного лікування і навпаки для помірної і важкої депресії?

Чому це важливо?

Існує достатня доказова база для високої ефективності комбінованого лікування антидепресантами і КПТ у порівнянні з кожним окремим видом лікування при помірній та важкій депресії. Однак практичність, прийнятність і економічна ефективність комбінованого лікування у порівнянні з послідовним підходом менш відомі. Відповідь на це питання має важливе практичне значення для надання послуг і наслідків для ресурсів охорони здоров'я.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, в якому люди з помірною та важкою депресією отримували або комбіноване лікування з самого початку, або один метод лікування з додаванням іншого методу, якщо є неадекватна реакція на початковій стадії лікування. Обрані результати повинні відображати оцінку гострих і середньострокові результатів протягом, принаймні, 6 місяців як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності та тягаря лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези разом з економічними оцінками у сфері охорони здоров'я.

14.11.1.4 Ефективність світлової терапії в порівнянні з антидепресантами при легкій та помірній депресії з сезонним характером

Наскільки ефективною є світлова терапія в порівнянні з антидепресантами при легкій та помірній депресії з сезонним характером?

Чому це важливо?

Хоча статус сезонної депресії як окремого типу депресії не зовсім зрозумілий, опитування незмінно повідомляють про високу поширеність сезонних (переважно взимку) депресій у Великобританії. Це відображає значну ступінь захворюваності, в основному в зимові місяці, для людей з цим станом. Світлова терапія була запропонована в якості специфічного лікування зимової депресії, але були проведені тільки малі безрезультатні випробування, і тому не представляється можливим говорити про те, наскільки світлова терапія або антидепресанти ефективні в лікуванні. Роз'яснення з приводу того, чи, і в якій мірі, лікування ефективне, допоможе при прийнятті рішень, які повинні зробити люди з сезонною депресією і їх лікарі при лікуванні зимової депресії.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, в якому люди з легкою та помірною депресії з сезонним характером (сезонний афективний розлад) отримують світлову терапію або СІЗЗС в частково плацебо-контрольованому дослідженні. Дози світла і СІЗЗС повинні бути на прийнятних або запропонованих терапевтичних рівнях і повинна бути початкова стадія протягом декількох тижнів, протягом якої вводиться правдоподібне лікування плацебо, після чого відбувається рандомізація до одного з активних методів лікування. Обрані результати повинні відображати оцінку прійнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.5 Ефективність КПТ в порівнянні з антидепресантами і плацебо при лікуванні стійких симптомів підпорогової депресії.

Якою є ефективність КПТ в порівнянні з антидепресантами і плацебо при лікуванні стійких симптомів підпорогової депресії?

Чому це важливо?

Стійкі симптоми підпорогової депресії все частіше визнаються обставиною, що впливає на значну кількість людей і заподіює значні страждання, але найкращий спосіб лікування не відомий. Існують дослідження ефективності антидепресантів при дистимії (стійких симптомах підпорогової депресії, які тривають не менше 2 років), але не вистачає доказів для КПТ. Симптоми підпорогової

депресії останніх часів почали поліпшуватися, але як довго лікарі повинні чекати, перш ніж пропонувати медикаментозне або психологічне лікування - не відомо. Ці рекомендації дослідження спрямовані на інформування про доступні варіанти лікування для цієї групи людей з симптомами підпорогової депресії, які зберігаються, незважаючи на втручання низької інтенсивності.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність) протягом не менше 6 місяців. Повинне бути використане ретельне визначення стійкості, що повинно включати в себе тривалість симптомів та розгляд причин невдачі втручань низької інтенсивності і не обов'язково має на увазі повну діагностику дистимії. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.6 Ефективність консультування в порівнянні з когнітивно-поведінковими втручаннями і лікуванням низької інтенсивності, що є звичним в лікуванні стійких симптомів підпорогової депресії і легкої депресії

При стійких симптомах підпорогової депресії і легкій депресії, якої є ефективність консультування в порівнянні з когнітивно-поведінковими втручаннями низької інтенсивності?

Чому це важливо?

Психологічні методи лікування є важливим терапевтичним варіантом для людей з підпороговими симптомами та помірною депресією. Когнітивні і поведінкові втручання низької інтенсивності мають кращі дані з ефективності, але дані обмежені і довгострокові результати є невизначеними, так само як і результати для консультування. Тому важливо встановити, чи є будь-який з цих заходів ефективною альтернативою лікування, яке може бути надане в NHS. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність) протягом не менше 18 місяців. Особлива увага повинна бути приділена відтворюваності моделі лікування та навчанні і контролі осіб, які займаються наданням послуг з метою забезпечення того, щоб процедури були надійними та узагальненими. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.7 Ефективність поведінкової активації в порівнянні з КПТ і антидепресантами при лікуванні помірної та важкої депресії

При чітко визначеній помірній та тяжкій депресії, якою є ефективність поведінкової активації в порівнянні з КПТ та антидепресантами?

Чому це важливо?

Психологічні методи лікування є важливим терапевтичним варіантом для людей з депресією. Поведінкова активація є перспективним лікування, але не має суттєвої доказової база, яку має КПТ. Наявність альтернатив, що випливають з різних теоретичних моделей, є дуже важливою, тому що результати скромні, навіть з кращими підтримуваними методами лікування. Тому важливо встановити, чи є поведінкова активація ефективною альтернативою КПТ і чи повинна вона бути забезпечена. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну

ефективність) протягом не менше 18 місяців. Особлива увага повинна бути приділена відтворюваності моделі лікування та навчанні і контролі осіб, які займаються наданням послуг з метою забезпечення того, щоб процедури були надійними та узагальненими. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники та модератори відповіді.

14.11.1.8 Ефективність та економічна ефективність різних систем для організації допомоги людям з депресією

У людей з легкою, середньої або важкою депресією, яка система допомоги (ступенева допомога проти узгодженої допомоги) є клінічно більш ефективною і економічно ефективною в плані поліпшення результатів?

Чому це важливо?

Найкращі структури для надання ефективної допомоги при депресії мало вивчені. Модель ступеневої допомоги широко застосовується, але ефективність цієї моделі в порівнянні з узгодженою допомогою невизначена. Необхідні дані про відносні переваги цих двох підходів і диференціальні ефекти від тяжкості депресії. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для структури служб з лікування депресії в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність) протягом не менше 18 місяців. У моделі ступеневої допомоги більшості хворих спочатку буде запропоновано напівпрофесійні втручання низької інтенсивності, якщо немає суттєвих чинників ризику. У моделі узгодженої допомоги загальна оцінка психічного здоров'я буде визначати, які втручання повинен отримувати пацієнт. Повний спектр ефективних заходів (як психологічних, так і фармакологічних) повинен бути доступним в обох групах дослідження. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, і повинні бути досліджені модератори відповіді (включаючи важкість депресії).

14.11.1.9 Ефективність та економічна ефективність КПТ, МОТ і антидепресантів в профілактиці рецидивів у пацієнтів з помірною та важкою рецидивуючою депресією

У людей з помірною та важкою рецидивуючою депресією, якою є відносна ефективність КПТ, МОТ і антидепресантів в запобіганні рецидивів?

Чому це важливо?

Психологічні методи лікування є важливим терапевтичним варіантом для людей з депресією, але свідчення про запобігання рецидивам (особливо для психологічного втручання) обмежені. Всі ці методи лікування обіцяють скорочення рецидивів, але частота рецидивів залишається високою. Нові розробки в області типу і здійснення КПТ та МОТ обіцяють скорочення рецидивів, але вони повинні бути перевірені у великих масштабах дослідження. Результати цього дослідження будуть мати важливі наслідки для надання психологічної допомоги в NHS.

На це питання слід відповісти, використовуючи рандомізоване контрольоване випробування, яке повідомляє про короткострокові та середньострокові результати (у тому числі економічну ефективність) протягом не менше 24 місяців. Особлива увага повинна бути приділена розробці та оцінці КПТ, IPT і медикаментозного втручання, спеціально розроблених для запобігання рецидивам, в тому числі характеру і тривалості втручання. Обрані результати повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, і оцінку прийнятності лікування. Дослідження повинно бути достатньо великим, щоб визначити наявність або відсутність клінічно значущих ефектів, використовуючи тестування гіпотези, і повинні бути досліджені посередники (включаючи направлення втручання) та модератори відповіді (включаючи важкість депресії).

14.11.1.10 Ефективність підтримуючої ЕШТ для профілактики рецидивів у людей з важкою і рецидивуючою депресією, які не реагують на фармакологічні або психологічні втручання

Чи є підтримуюча ЕШТ ефективною для профілактики рецидивів у людей з важкою і рецидивуючою депресією, які не реагують на фармакологічні або психологічні втручання?

Чому це важливо?

Невелика кількість людей не отримують жодну істотну вигоду від фармакологічних або психологічних втручань, але реагують на ЕШТ. Тим не менш, багато хто з цих людей мають рецидиви і потребують повторного лікуванні ЕШТ. Це призводить до значних страждань і також це дорого, тому що ЕШТ часто вимагає стаціонарного лікування. Невелика кількість досліджень показує можливі вигоди від підтримуючої ЕШТ, але вона мало використовується в NHS. Результати аудиту і клінічні випробування повинні надати інформацію про характеристики пацієнта, результати, доцільність і прийнятність у зв'язку з використанням підтримуючої ЕШТ і, можливо, забезпечувати більш широке її використання в NHS. Таким чином, результати можуть мати важливе значення для забезпечення проведення ЕШТ в NHS.

Це питання слід вирішувати в рамках першого національного аудиту для збору даних всіх людей, які отримують підтримуючу ЕШТ. Характеристики людей, які, ймовірно, будуть розглядатися для підтримуючої ЕШТ, роблять рандомізоване контрольоване дослідження неможливим, але клінічні випробування з використанням альтернативних методів (наприклад, дзеркального або ретельно охарактеризованого нерандомізованого дослідження) повинні здійснюватися залежно від результатів аудиту.

Число людей, що одержують підтримуючу ЕШТ, незначне, і тому значна невизначеність оточує її використання, довгострокову ефективність і прийнятність і можливі побічні ефекти, які включають когнітивні порушення. Результати, обрані для аудиту та клінічного дослідження, повинні відображати оцінку покращення як спостерігача, так і пацієнта, вплив на когнітивні функції і оцінку прийнятності ЕШТ в якості підтримуючої терапії.

15. ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1. РАМКИ РОЗРОБКИ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

НАЗВА НАСТАНОВИ

Депресія: лікування та ведення депресії у дорослих (оновлення)

Коротка назва

Депресія у дорослих (оновлення)

З ІСТОРІЇ ПИТАННЯ

Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості ("NICE" або "Інститут") запровадив Національний центр співпраці в області психічного здоров'я для розгляду останніх доказів з лікування та ведення депресії і оновлення існуючої настанови: "Депресія: ведення депресії в закладах первинної та вторинної медичної допомоги" (зі змінами) (клінічна настанова NICE 23, 2007a). Оновлена настанова представляє рекомендації з належної практики, засновані на найкращих наявних доказах клінічної та економічної ефективності.

Клінічна настанова Інституту підтримує впровадження Мережі Національної служби (NSFs) в тих аспектах допомоги, для яких вона була опублікована. Заяви про докази в кожній NSF відображають докази, які були використані під час підготовки NSF. Клінічні настанови і оцінки технологій, опубліковані NICE після видання NSF, мають ефект оновлення Мережі.

Клінічні рекомендації NICE підтримують важливість ролі медичних працівників у забезпеченні допомоги в партнерстві з користувачами послуг з урахуванням їх індивідуальних потреб і вподобань і гарантуючи, що користувачі послуг (і їх сім'ї, в разі необхідності) можуть приймати поінформовані рішення щодо допомоги і лікування.

КЛІНІЧНА ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

Депресія відноситься до цілої низки психічних розладів, які характеризуються відсутністю позитивного афекту (втрата інтересу і задоволення в звичайних речах і досвіді), поганим настроєм і низкою пов'язаних з ними емоційних, когнітивних, фізичних та поведінкових симптомів. Депресія часто супроводжується занепокоєнням, яке може бути навіть хронічним навіть при легких проявах. У людей з більш важкою депресією можуть також розвиватися психотичні симптоми (галюцинації і / або марення).

Симптоми депресії можуть виводити людину з ладу, а наслідки хвороби можуть бути глибокими. Депресія може істотно негативно впливати на особистість, соціальну і професійну діяльність, що лягає важким тягарем на людей і їх сім'ї, а також ставить певні вимоги до системи охорони здоров'я. Серед усіх захворювань, депресії в даний час є четвертою за значимістю причиною тягаря для суспільства. Прогнози Всесвітньої організація охорони здоров'я показують, що вона буде найважчим тягарем хвороб в розвинених країнах до 2020 року.

Щороку 6% дорослого населення будуть відчувати епізод депресії і більш Протягом свого життя більше 15% населення будуть переживати епізод депресії. Середня тривалість епізоду депресії становить від 6 до 8 місяців. Для багатьох людей епізод буде легким, але більш ніж у 30% депресія буде помірною або важкою і значно вплине на їхнє повсякденне життя. Показники повторних епізодів високі; є 50% вірогідність повторних епізодів після першого епізоду з підвищенням до 70% і 90% після другого або третього епізоду відповідно.

Поширеність серед чоловіків не сильно відрізняється між етнічними групами, але серед жінок сильно відрізняється. У Великобританії значно вищий рівень депресії у жінок азійського і східного походження в порівнянні з іншими групами, далі високі показники депресії відзначаються у білих жінок і найнижчі у жінок західного індійського або африканського походження. Проте, ці оцінки засновані на відносно невеликих зразках.

Депресія є провідною причиною самогубств, що складає менше 1% всіх смертей. Майже дві третини смертей через самогубства зустрічаються у людей з депресією (що складає близько 2600 самогубств на рік в одній тільки Англії).

Дані з аналізу витрат за рецептами (PCA; Департамент охорони здоров'я, 2008a) показують, що протягом 12 місяців до березня 2006 року антидепресанти складали 4,1% від усіх призначень у громаді в Англії з собівартістю інгредієнтів £31 млн.

Клінічна настанова NICE "Депресія: ведення депресії в закладах первинної і вторинної медичної допомоги" (клінічна настанова 23) була опублікована у грудні 2004 року і була доповнена у 2007 року з урахуванням нових рекомендацій з призначення венлафаксину. Нові докази з надання медичної допомоги людям з депресією за участю психосоціальних, медикаментозних та інших фізичних втручання означає, що оригінальна настанова NICE з депресії потребує оновлення.

НАСТАНОВА

Процес розробки настанови докладно описаний у двох публікаціях, які є на сайті NICE (див. розділ "Додаткова інформація") Процес розробки настанови: огляд для зацікавлених сторін, громадськості та NHS '(NICE, 2007b) описує, як організації можуть брати участь у розробці настанови.

"Посібник з настанови" (NICE, 2007c) надає рекомендації з технічних аспектів розробки настанови.

Даний документ представляє сферу охоплення. Він визначає, що саме ця настанова буде (і чого не буде) розглядати. Області, які розглядає настанова, описані в наступних розділах.

ПОПУЛЯЦІЯ

Групи, які будуть охоплені

● Дорослі (віком 18 років і старше), які мають клінічний діагноз депресії за визнаними діагностичними системами, такими як DSM-IV і МКХ-10. Настанова актуальна для людей з легкими, помірними і важкими депресивними розладами.

● Люди зазначених вище груп, які мають також труднощі в навчанні, надбані когнітивні порушення здоров'я або мовні труднощі.

Групи, які не будуть охоплені:

● Люди з хронічними соматичними захворюваннями. Окрема настанова з лікування депресії у людей з хронічними соматичними захворюваннями буде запроваджена і буде розроблятися відповідно до даної настанови.

● Люди з іншими первинними психічними розладами, такими як шизофренія або зловживанням психоактивними речовинами.

МЕДИЧНІ УСТАНОВИ

Заклади первинної, вторинної та третинної медичної допомоги. Настанова буде актуальною для всіх спеціалістів охорони здоров'я, які надають допомогу людям з депресією, незалежно від закладу.

КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ

● Розпізнання, оцінка та класифікації депресії, включаючи варіації оцінки з урахуванням потреб людей з труднощами в навчанні, надбаними когнітивними порушень або мовні труднощі.

● Лікування депресивних епізодів різного ступеня тяжкості, в тому числі відповідне використання психосоціальних втручань (наприклад, керована самодопомога, офіційні психологічні втручання, групи підтримки і програми, спрямовані на полегшення в роботі), фармакологічних втручань (включаючи антидепресанти та інші ліки) і фізичного втручання (наприклад, фізичні вправи і електрошокова терапія).

● Зміни в системах доступу та надання лікування повинні враховувати потреби людей з труднощами в навчанні, надбаними когнітивними порушеннями або мовними труднощами.

● Втручання з приводу зниження ризику рецидиву після гострого депресивного епізоду.

● Оцінка та лікування відомих побічних ефектів і інших впливів психотропних препаратів, фізичного втручання, і психосоціальних втручань, в тому числі довготривалих побічних ефектів і ризиків самогубства.

● Комбіновані психосоціальні та медикаментозні методи лікування, використання комбінованого медикаментозного лікування і послідовності як фармакологічних, так і психосоціальних втручань.

● Безпечна відміна / припинення психотропних препаратів.

● Взаємодія між психотропними препаратами і загальними призначеннями і ліками, які відпускаються без рецепта.

● різні підходи різних рас і культур, а також питань внутрішньої і зовнішні соціальної ізоляції.

● Роль сім'ї та вихователів у лікуванні та підтримці людей з депресію.

● способи, в яких надаються послуги, в тому числі моделі медичної допомоги, таких як тематичні управління і спільний догляд та структурованої передачі допомоги в первинному та вторинної медичної допомоги.

Зазначимо, що керівництво рекомендацій для фармакологічних втручань зазвичай знаходяться в ліцензованих показань; виняткових випадках, і тільки якщо явно підтримується доказами, використання за межами ліцензованих індикація може бути рекомендовано. У настанові Припустимо, що використовуватиме призначають резюме препарату продукту характеристики інформувати своїх рішень для індивідуальних користувачів сервісу.

Групи розвитку настанови буде вживати розумних заходів для виявлення неефективних заходів та підходів до лікування. Якщо надійні і заслуговують на довіру рекомендації з повторне позиціонування втручання для оптимального використання або зміни підхід до догляду в більш ефективне використання ресурсів може бути зроблено, вони будуть чітко сформульовані. Якщо ресурси, що вивільняються, були суттєвими, увагу буде приділено перерахуванню цих рекомендацій в «Основні пріоритети здійснення» частини керівництва.

СФЕРИ, НА ЯКІ НЕ ПОШИРЮЄТЬСЯ НАСТАНОВА:

● діагноз депресії

● первинна профілактика депресії.

ДОДАТОК 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ДЕПРЕСІЇ І ШКАЛИ ОЦІНКИ ДЕПРЕСІЇ / ЗАПИТАЛЬНИКИ

З історії питання

У цьому додатку викладається підхід до класифікації депресії, яка була використана при розробці даної настанови (у тому числі аналіз доказів і розробка рекомендацій) і буде корисною в повсякденній клінічній практиці.

Депресія є гетерогенним розладом, при якому ціла низка проявів можуть мати спільну феноменологію, але мають різну етіологію. Незважаючи на значну роботу з етіології депресії, включаючи нейробіологічні, генетичні і психологічні дослідження, належна система класифікації не з'явилася, яка б пов'язувалася з етіологією або прогнозуванням відповіді на лікування. Було використано низку систем класифікації / підгруп, у тому числі реактивну та ендогенну депресію, меланхолію, атипову депресію, сезонну депресію/сезонний афективний розлад і дистимію. Вони засновувалися на різних комбінаціях природи, кількості, важкості, типу і тривалості симптомів, а в деяких випадках і етіології. З часом з'явилися прагматичні визначення, закріплені у поточних двох основних системах класифікації DSM-IV-TR (DSM, 2000c) і МКХ-10 (ВООЗ, 1992). Ці класифікації визначили поріг важкості, клінічної значущості з подальшою класифікацією за ступенем тяжкості (наприклад, легка, середня або важка, прийнятої DSM-IV щодо важкого депресивного розладу), тривалістю і перебігом розладу (наприклад, рецидивуючі, наявність залишкових симптомів) і підтипом, заснованих на профілі симптомів (наприклад, меланхолійний, атиповий). Інші аспекти депресії такі, як відповідь на лікування (наприклад, лікування резистентної, рефрактерної) і етіологія (наприклад, попередні події життя) не визначені специфічно в класифікації і не мають загальноприйнятих визначень, хоча використовуються в клінічній практиці. Класифікація використовується в описі ймовірного результату і перебігу (Khan *et al.,* 1991; Barrett *et al.,* 2001; Sullivan *et al.,* 2003; Blom *et al.,* 2007; Jackson *et al.,* 2007; Conradi *et al.,* 2008; Holma *et al.,* 2008; Van *et al.,* 2008), хоча соціальна підтримка, соціальне погіршення або особистісні фактори також повинні враховуватися. Менш важкий і менш тривалий епізод депресії прогнозує, в деякій мірі, більшу вірогідність спонтанного або більш раннього полегшення, в той час, як більша важкість, хронічність і кількість попередніх епізодів прогнозують більш високу вірогідність подальшого рецидиву.

Відсутність високо надійної чи достовірної системи класифікації має значні і практичні клінічні наслідки, особливо в первинній ланці, де представлений весь спектр депресії. Однією з основних проблем є те, що депресія повинна класифікуватися з використанням розмірів або категорій. Категорії допомагають відрізнити випадки депресії від не-випадків, в той час, як розміри допомагають відрізнити важкі розлади від легких (Cole *et al.,* 2008). Клініцисти часто повинні приймати категоричні рішення, наприклад, чи лікувати антидепресантами, чи ні, направляти для подальших втручань, чи ні, і, отже, може бути тиск для інтерпретації даних за одним вимірюванням в ультимативний спосіб, наприклад, лікувати чи не лікувати виключно на основі рівня серйозності симптому наприклад, (лише оцінка за PHQ-9). Це суперечить визнаній необхідності враховувати кілька факторів / параметрів в рамках консультацій, в тому числі думку пацієнта на причини симптомів і прийнятність лікування, а в оновленій настанові основним завданням було забезпечити корисну класифікацію, яка адекватно відображає складність.

КЛАСИФІКАЦІЯ ДЕПРЕСІЇ І НАСТАНОВА NICE

Підхід, прийнятий у попередній настанові з депресії (NICE, 2004a; NCCMH, 2004) засновувався на МКХ-10 і спирався на підхід, заснований на параметрах симптомів з подальшим урахуванням погіршення соціальної ролі і тривалості як симптомів, так і соціальних порушень. Подальша категоризація депресії на легку, помірну і важку призвела до низки проблем на практиці. По-перше, така класифікація часто впроваджувалася з акцентом лише на кількість симптомів з ігноруванням інших важливих факторів, таких як тривалість і соціальне погіршення, хоча слід зазначити, що існує взаємозв'язок між кількістю симптомів і тяжкістю погіршень функцій (Faravelli *et al.,*1996). По-друге, це означає, що різні наявні симптоми еквівалентні, хоча типи симптомів можуть мати важливе значення. По-третє, вона не враховує тривалість хвороби і перебіг. Ця тенденція може загострюватися використанням таких заходів, як запитальник пацієнта

про здоров'я (PHQ-9; Kroenke *et al.,* 2001) або шкали депресії і лікарняної тривоги (HADS; Zigmond &Snaith, 1983) в рамках якості та результатів (Департамент охорони здоров'я, 2004).

Недолік, властивий використанню критеріїв депресії за МКХ-10, що більшість досліджень лікування, на яких настанова повинна засновуватися, використовують DSM-IV або попередньої, по суті подібної, версії DSM (DSM-III і DSM-III-R) критеріїв. Як обговорюється нижче, критерії схожі, але не ідентичні, і це має особливе значення для "порогового" діагнозу клінічно значущого депресивного епізоду і, отже, того, що вважається симптомами підпорогової депресії.

ДІАГНОСТИКА ЕПІЗОДІВ ДЕПРЕСІЇ/ ВАЖКОЇ ДЕПРЕСІЇ

Критерії діагностики епізодів депресії за МКХ-10 і DSM-IV значно співпадають, але є деякі відмінності в акцентах. За МКХ-10 пацієнт повинен мати два з перших трьох симптомів (пригнічений настрій, втрата інтересу до повсякденної діяльності, зниження енергії), а також щонайменше два з решти семи симптомів, у той час як за DSM-IV пацієнт повинен мати п'ять або більше з дев'яти симптомів, принаймні з одним з перших двох (пригнічений настрій і втрата інтересу). За обома діагностичними системами необхідно, щоб симптоми тривали принаймні 2 тижні, щоб поставити діагноз (але можуть тривати коротше за МКХ-10, якщо симптоми незвичайно важкі або зі швидким початком). За МКХ-10 і DSM-IV симптоми повинні призводити до порушення функціонування, яке збільшується з тяжкістю епізоду. Таблиця 143 порівнює симптоми за МКХ-10 і DSM-IV.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ ДЕПРЕСІЇ/ ЕПІЗОДІВ ВАЖКОЇ ДЕПРЕСІЇ

МКХ-10 і DSM-IV класифікують клінічно значущі депресивні епізоди як легкі, помірні та важкі, в залежності від кількості, типу і тяжкості симптомів і ступеня функціональних порушень. Таблиця 144 показує необхідну кількість симптомів для кожної діагностичної системи, які менш специфічні, ніж DSM-IV. Звичайний підхід до підрахунку симптомів за МКХ-10, як правило, дозволяє використання лише підрахунку симптомів тільки для встановлення ступеня тяжкості.

Таблиця 143: Порівняння симптомів депресії за МКХ–10 і DSM–IV

МКХ–10	DSM–IV
Погіршення настрою*	Пригнічений настрій за самооцінкою або за спостереженням інших*
Втрата інтересу*	Втрата інтересу або задоволеності е*
Зниження енергії*	Втома/втрата енергії
Втрата довіри або власної гідності	безпорадність/надмірна або необґрунтована провина
Необґрунтоване почуття докору або неналежної провини	
Повернення думок про смерть або самогубство суїцидальні думки або смерть самогубством або фактичних спроб самогубства	Повернення думок про смерть або самогубство або скоєння самогубства
Зниження здатності думати / зниження концентрації або нерішучість	Зниження здатності думати / зниження концентрації або нерішучість
Зміна психомоторної активності зі збудженням або загальмованістю	Психомоторна збудженість або загальмованість
Порушення сну	Безсоння / гіперсомнія
Зміна апетиту зі зміною ваги	Значний апетит і / або втрата ваги

Таблиця 144: Низка симптомів, необхідних за МКХ-10 і DSM-IV для діагнозу депресивного епізоду / важкої депресії (але зверніть увагу, вони також потребують оцінки важкості порушення і функціональні для встановлення діагнозу і важкості)

	Епізод депресії за МКХ–10	Важка депресія за DSM–IV

Легка	4	Мінімальна понад мінімум (5)
Помірна	5-6	Між помірною і важкою
Важка	7+	Кілька симптомів з понад 5

Оскільки МКХ-10 потребує наявності лише чотирьох симптомів для встановлення діагнозу епізоду легкої депресії, вона може визначити більше людей, як таких, хто має депресивний епізод в порівнянні з важким депресивним епізодом за DSM-IV. Одне дослідження в первинній медичній допомозі в Європі виявило в два-три рази більше людей з депресією за критеріями МКХ-10, порівняно з DSM-IV (11,3% проти 4,2%,. Wittchen *et al.,* 2001a). Проте, інше дослідження в Австралії (Andrews *et al.,* 2008) виявило аналогічні показники за допомогою двох критеріїв (6,8% проти 6,3%), але були виявлені дещо інші популяції (83% узгодження), які очевидно, пов'язані з наявністю тільки одного з двох основних симптомів за DSM-IV, але двох з трьох за МКХ-10. Ці дослідження підкреслюють, що ці дві системи не є ідентичними, хоча аналогічні і, що це особливо очевидно при порогових значеннях, прийнятих для визначення клінічної активності.

ДІАГНОСТИКА СИМПТОМІВ ПІДПОРОГОВОЇ ДЕПРЕСІЇ

Враховуючи те, наскільки часто мають місце легкі форми депресії, а також проблеми, пов'язані з визначенням "порогу" клінічного значення через відмінності діагностичних систем і відсутність будь-якого природного розриву виявлення критичного порога (Andrews *et al.,* 2008), ця оновлена настанова розширила рамки, включивши розгляд "підпорогової" депресії, тобто не відповідає повним критеріям депресії / епізоду важкої депресії. Ще однією причиною є визнання того, що підпорогова депресія все більше спричиняє значну захворюваність та людські і економічні втрати і частіше зустрічається у людей з важкою депресією в анамнезі і є фактором ризику майбутньої важкої депресії (Rowe & Rapaport, 2006).

В сучасних діагностичних системах немає прийнятої класифікації підпорогової депресії, а легка депресія є найближчим до неї діагнозом за DSM-IV. Потрібно принаймні два, але менше п'яти симптомів, одним з яких повинен бути пригнічений настрій або зменшення інтересу. За МКХ-10 до неї належить епізод депресії з чотирма симптомами і, враховуючи практичні труднощі і невизначеність щодо визначенні порогів важкості симптомів та інвалідізації, в повсякденній клінічній практиці немає природного розриву між незначною депресією і легкою депресією. Проте, існує небезпека "медикалізації" дистресу, прийнявши незначну депресію за дискретний діагноз, що неминуче розширить поняття депресії. Для цієї оновленої настанови ГРН тому використовує термін "симптоми підпорогової депресії", щоб уникнути цієї проблеми, забезпечуючи при цьому спосіб опису цієї частини депресивного спектру.

Обидві класифікації, DSM-IV і МКХ-10, мають категорію дистимії, яка складається з депресивних симптомів, які є підпороговими для важкої депресії, але які є стійкими (за визначенням протягом більше 2 років). Проте, немає ніяких емпіричних доказів того, що дистимія відрізняється від симптомів підпорогової депресії, крім тривалості симптомів.

МКХ-10 включає категорію змішаної тривоги і депресії, яка є менш чітко виражена, ніж незначна депресія, і в значній мірі є діагнозом виключення у людей з тривогою і симптомами підпорогової депресії для певних розладів. Як і слід було очікувати, вона є гетерогенною категорією з відсутністю діагностичної стабільності з часом (Wittchen *et al.,* 2001b; Barkov *et al.,* 2004). З цієї причини її не було включено в цю настанову.

ТРИВАЛІСТЬ

Тривалість депресивного епізоду може значно відрізнятися у різних людей. Середня тривалість нелікованого депресивного епізоду становить від 6 до 8 місяців з поліпшенням в перші 3 місяці, а 80% одужують за 1 рік (Coryell *et al.,* 1994). Існує доказ того, що пацієнти, які не звертаються за медичною допомогою з приводу депресії, можуть одужати швидше, ніж ті, хто шукають допомоги, але не отримують лікування (Posternak *et al.,* 2006). Існують також деякі дані, що показують, що у людей, які не звертаються за допомогою, тривалість депресивного епізоду більш коротка (Posternak *et al.,* 2006).

Традиційно мінімальна тривалість стійких симптомів важкої депресії становить 2 тижні,а при хронічній депресії (або дистимії) 2 роки. Ці визначення були прийняті у відсутності хороших доказів, оскільки є лише скромна емпірична база даних щодо мінімальної тривалості (наприклад, Angst & Merikangas, 2001), і жодних даних щодо "відсічення" між гострою і хронічною депресією. Як і тяжкість, тривалість краще розглядати як вимір із нижчою ймовірністю ремісії і більшим хронічним перебігом впродовж даного терміну (Van *et al.,* 2008). Загальноприйнятні критерії, отже, краще розглядати в якості керівництва, а не граничних точок. Цілком імовірно, що така мінімальна тривалість, після якої терапія дає більше користі, ніж при спонтанному поліпшенні складає більше 2 тижнів (можливо, від 2 до 3 місяців, Posternak *et al.,* 2006), але це ніколи не аналізували емпірично. На 2 році дійсно виявляється, що результат гірший, підтримуючи хронічний характер розладу, проте точка, в якій гостра переходить в хронічну форму, не зрозуміла, та й не може бути значущим питанням. Існує ряд доказів, що результат гірше приблизно через 1 рік (наприклад, Khan *et al.,* 1991). Проте, схоже, мало, дає перегляд тривалості для настанови, оскільки визнається, що звичайне визначення є лише покажчиками для включення тривалості в відношенні результату і необхідність лікування.

ПЕРЕБІГ ДЕПРЕСІЇ

Модель впливу перебігу важкої депресії передбачає, що початок епізоду депресії складається з погіршення симптомів в континуумі, починаючи з депресивних симптомів, до важкої депресії. Фази поліпшення на лікуванні складаються з відповіді (значне поліпшення) до ремісії (відсутність депресивних симптомів), які, якщо стабільні впродовж 4 - 6 місяців, призводять до одужання (симптоматично), це означає, що епізод закінчився (Frank *et al.,* 1991). Важливо відрізняти використання цього терміну одужання від останніх термінів, пов'язаних з якістю та сенсом життя, незважаючи на продовження симптомів. Після одужання наступний епізод депресії розглядається як повторний, щоб відрізнити його від рецидиву того ж епізоду. Немає єдиної думки щодо того, як довго повинен тривати період ремісії, щоб мати можливість оголосити про одужання; різні визначення в результаті призводять до різних визначень тривалості епізоду і часу до повного або підпорогового рецидиву депресії (Furukawa *et al.,* 2008). Таким чином, на практиці може бути важко відрізнити між рецидивом і повторенням, особливо, коли люди мають слабкі залишкові симптоми. Дослідження спостереження людей з депресією показали, що, в цілому, чим довше тривають симптоми підпорогової депресії, тим депресія важча і існує різний індивідуальний тип, що включає від хронічної важкої депресії до незначного, але неповного поліпшення (часткова ремісія), до повної ремісії і одужання (Judd *et al.,* 1998). DSM-IV визначає повну ремісію при повній відсутності симптомів протягом не менше 2 місяців. Щодо часткової ремісії, депресія більше не відповідає критеріям повної важкої депресії або немає істотних симптомів, але 2 місяці ще не пройшли. DSM-IV визначає поняття "з повним одужанням між епізодами", якщо повна ремісія досягається між двома останніми депресивними епізодами і ”без повного одужання між епізодами", якщо повна ремісія не досягнута. За DSM-IV окремі епізоди відрізняються відсутністю відповідності основним критеріям депресії впродовж 2 місяців, що, відрізняється від вимог МКХ-10 відсутності значних симптомів впродовж 2 місяців. Тому існує деяка невизначеність щодо того, чи потрібно визначити окремі епізоди для визначення повної ремісії.

Проте кількість епізодів і ступінь полегшення симптомів мають важливі наслідки для розгляду перебігу депресивних розладів у окремих пацієнтів. Ризик подальших епізодів важкої депресії протягом певного періоду часу більший зі збільшенням кількості попередніх епізодів (Solomon *et al.,* 2000; Kessing & Andersen, 2005), а також, якщо не було повної ремісії / симптоматичного одужання (Paykel *et al.,* 1995; Kanai *et al.,* 2003; Dombrovski *et al.,* 2007). Якщо хтось має прояви незначних симптомів депресії, дуже важливо визначити, чи вони безпосередньо випливають на епізод важкої депресії.

ПІДТИПИ ДЕПРЕСІЇ

Різні профілі симптомів були описані і включені в системи класифікації. За DSM-IV важка депресія може бути без або з психозом (психотична депресія), і є специфікатори, які включають меланхолію, атипові ознаки, кататонію, депресію з сезонного характеру (сезонне афективний

розлад) і післяпологові захворювання. МКХ-10 також має специфікатори для психотичних і соматичних симптомів, останні аналогічні меланхолії за DSM-IV. Проте, ці підтипи не утворюють окремих категорій (наприклад, Kendell, 1968; Angst *et al.,* 2007), додають ще складність в діагностиці депресії. ГРН розсудила, що ці специфікатори найкраще розглядати у відповідних випадках після встановлення діагнозу депресивного розладу і вони тут детально не обговорюються. Деякі специфікатори, особливо психозу і сезонної депресії, мають потенціал наслідків лікування і розглядаються в оновленій настанові, в якій є докази.

СИСТЕМА КЛАСИФІКАЦІЇ ДЕПРЕСІЇ В ОНОВЛЕНІЙ НАСТАНОВІ

Система класифікації депресії, прийнята для оновлення настанови, повинна відповідати низці критеріїв, а саме використання:

- системи, яка відображає не за категоріями багатоаспектний характер депресії
- системи, яка дозволяє найкращим чином використовувати наявні докази з ефективності та дієвості
- системи, яка може бути пристосована для практичного використання в медичних установах без потенційно шкідливого надмірного спрощення і спотворення
- термінів, які можуть бути легко зрозумілі і не відкриті для невірного тлумачення медичним персоналом і користувачами послуг
- системи, яка сприяла б розробці клінічних рекомендацій.

Ці критерії призвели до прийняття ГРН класифікаційної системи депресії за критеріями DSM-IV. При оцінці пацієнта важливо оцінити параметри для діагностики депресивного розладу – а) тяжкості (симптоматика і соціальне погіршення), б) тривалості, і в) перебігу як пов'язаних між собою, але окремих, факторів (див. нижче). Крім того, було визнано, що одного параметру тяжкості було недостатньо, щоб повністю охопити її багатоаспектний характер.

Як обговорювалося вище наступні симптоми депресії вимагають оцінки для визначення наявності важкої депресії. **Симптоми повинні зберігатися достатньо важкими і стійкими, щоб розглядати діагноз важкої депресії**. Принаймні один основний симптом потрібно мати; при помірній та важкій депресії очікуються обидва основні симптоми

Основні симптоми депресії

1) Пригнічений настрій більшу частину дня майже кожен день.

2) Помітне зниження інтересу або задоволення у всіх, або майже у всіх, активності впродовж дня, майже кожен день.

Соматичні симптоми

3) Значна втрата ваги без дотримання дієти або збільшення ваги (наприклад, зміна більше 5% маси тіла на місяць) або зменшення або збільшення апетиту майже кожен день.

4) Безсоння або підвищена сонливість майже щодня.

5) Психомоторне збудження або загальмованість майже щодня (помітне для інших, не просто суб'єктивні відчуття неспокою або загальмованості).

6) Втома або втрата енергії майже щодня.

Інші симптоми

7) Почуття марності або надмірної провини (які можуть бути маніакальними) майже щодня (а не тільки самобичування чи провина через хворобу).

8) Зниження здатності думати або концентруватися, або нерішучість майже щодня.

9) Повторні думки про смерть (не просто страх смерті), повторні суїцидальні думки без певного плану або спроба самогубства чи конкретний план скоєння самогубства.

Симптоми не за рахунок прямого фізіологічного впливу речовини (наприклад, препарату, неправильного застосування ліків) або загального стану (наприклад, гіпотиреоз) або за рахунок важкої втрати.

Існує доказ того, що лікарі відчувають труднощі щодо запам'ятовування дев'яти симптомів депресії за DSM-IV (Rapp & Davis, 1989; Krupinski & Tiller, 2001), що має важливі наслідки для застосування цих критеріїв. Крім того, існує необхідність діагностувати депресію у пацієнтів, чиї фізичні симптоми можуть пов'язуватися з захворюванням. Zimmerman і його колеги (2006) та

Andrews і колеги (2008) показали, що в порівнянні з діагнозом, який повністю відповідає критеріям DSM-IV, існує висока відповідність (від 94 до 97%) і хороша чутливість (93%) і специфічність (від 95 до 98%) при зменшенні кількості симптомів (за винятком чотирьох соматичних симптомів), з яких використовуються три з решти п'яти симптомів.

Таким чином, можна використовувати скорочений список симптомів, спочатку запитати про два основні симптоми депресії:

- стійкий пригнічений настрій
- помітне зниження інтересу або задоволеності.

Потім, якщо є один або обидва симптом, запитайте про:

- почуття марності або провини
- порушення концентрації уваги
- повторювані думки про смерть або самогубство.

Три або більше симптомів вказують на дуже високу ймовірність депресії. Проте, це не відміняє необхідність перейти до оцінки соматичних симптомів для визначення тяжкості депресії, щоб далі бути в змозі оцінювати відповідь на лікування. Це обмежує корисність скорочення списку симптомів на практиці, і це може бути найбільш корисним, коли є змішані соматичні симптоми.

Важкість

Визнаючи, що тяжкість не є унітарним параметром, на практиці корисно судити про тяжкість, принаймні, за низкою симптомів, тяжкістю окремих симптомів і наявністю функціональних порушень. Це дозволяє класифікувати депресію за наступними групами важкості за критеріями DSM-IV, які слід розглядати як зразки недискретних категорій. У оновленій настанові термін "депресія" стосується серйозної депресії:

- симптоми підпорогової депресії: менше п'яти симптомів депресії
- легка депресія деякі, якщо такі є, симптоми на додаток до п'яти необхідних, щоб поставити діагноз і симптоми, які призводять лише до незначного функціонального погіршення
- помірна депресія: симптоми або функціональні порушення між "легкою" і "важкою"
- важка депресія: є більшість симптомів, а симптоми помітно впливають на функціонування; може бути з або без психотичних симптомів.

Тяжкість симптомів і ступінь функціональних порушень високо корелюють (наприклад, Zimmerman *et al.,* 2008), але в окремих випадках це може бути не так і деякі пацієнти з легкими симптомами можуть мати значні функціональні порушення, в той час як у деяких людей з серйозними симптомами може, принаймні, на час зберігатися хороша функція, активність тощо.

Тривалість

Необхідно, щоб симптоми тривали стійко, принаймні, 2 тижні і, якщо вони зберігаються впродовж 2 і більше років, вони називаються хронічними у разі важкої депресії або дистимії у разі симптомів підпорогової депресії. Хоча певні значення можуть бути особливо корисними, достатніх емпіричних даних для зміни наступного не існує:

1) **Гострий** – відповідає одному з критеріїв важкості впродовж мінімум 2 тижнів і не більше 2 років.

2) **Хронічний** - відповідає одному з критеріїв важкості впродовж понад 2 років.

Враховуючи, що граничною точкою є 2 роки, найкраще на практиці розглядати конкретну тривалість і ступінь стійкості симптомів у людини в контексті важкості та перебігу захворювання.

Перебіг

В попередній настанові перебіг не розглядався як класифікаційне питання, але він має важливе значення в лікуванні, особливо щодо ймовірності рецидиву / повторення:

1) Кількість епізодів депресії за життя і інтервал між останніми епізодами: число коливається від одного /перший епізод до все більш частих рецидивів. Принаймні, 2 місяці повної або часткової ремісії необхідно, щоб відокремити епізоди.

2) Стадія епізоду: це стосується того, де людина перебуває в процесі депресії. Щодо епізоду, корисно визначити, чи депресія погіршується статичного або є поліпшення симптомів і чи

симптоми підпорогової депресії можуть відображати часткову ремісію від попередньої важкої депресії.

Зазвичай класифікація відокремлює один епізод і два і більше епізодів (повторна депресія), незалежно від того, скільки часу пройшло між епізодами і скільки повторів відбулося. Проте, той, у кого було два епізоди, розділені десятиліттями, має різний клінічний перебіг порівняно з іншими, у кого було три епізоди протягом декількох років, тому знати про кількість епізодів і їх останній тип важливо. Існує невизначеність щодо тривалості та ступеня одужання, які важливо знати для відокремлення різних епізодів депресії і хвилеподібний перебіг одного епізоду. На практиці це менш важливо, ніж визначення ризику стійких симптомів важкої депресії і рецидиву / повторення.

КЛАСИФІКАЦІЯ В СВІТЛІ ОЦІНОК ЗА ШКАЛАМИ Й АНКЕТАМИ

Шкали оцінок депресії і опитувальники дають діапазони, які пропонуються для опису різного ступеня важкості депресії. Деякі з них були описані в Додатку 13 попередньої настанови. При повторному розгляді цього для оновлення настанови швидко стало очевидним те, що немає консенсусу щодо пропонованого діапазону, але й, що діапазони різних шкал і анкети не відповідають один одному. Крім того, є різний ступінь кореляції між різними шкалами, що вказує на те, що вони не точно вимірюють одні й ті ж самі аспекти депресії. Коли ці фактори додаються до необхідності розглядати більше симптомів при визначенні важкості і більш, ніж важкості при встановленні діагнозу, ГРН була стурбована щодо не закріплення хибної точності, що стосується балів за оціночними шкалами депресії і анкет з діагностики або важкості депресії, які повинна в кінцевому рахунку бути клінічною оцінкою.

Проте необхідно спробувати перевести докази випробувань (які можуть тільки забезпечити оціночні шкали або бали за анкетою) в значимий клінічний контекст, а також зв’язати цю оновлену настанову з попередньою настановою, в якій використовували APA (2000a). Зміна на засновану на DSM-IV діагностику і включення незначної депресії (симптоми підпорогової депресії) в оновлення означає, що описані раніше діапазони не надійні. Таблиця 145 представляє дескриптори і діапазони, які використовуються в цій оновленій настанові з важливим застереженням, що вони не повинні прийматися чітких граничних точок для класифікації людей з депресією.

НАСЛІДКИ ЗАПРОПОНОВАНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ

Важливим наслідком є те, що бали симптомів окремо (наприклад, PHQ-9) не слід використовувати для визначення наявності або відсутності депресивного розладу, хоча це є важливою частиною оцінки. Оцінка за оціночною шкалою або запитальником може сприяти оцінці депресії і оціночні шкали також корисні для моніторингу прогресу лікування.

Ще один дуже важливий момент полягає в тому, що встановлення діагнозу депресії не означає автоматичне призначення специфічного лікування. Встановлення та узгодження діагнозу депресії є відправною точкою при розгляді найбільш належного способу допомоги людині в конкретних обставинах. Доказова база з лікування, розглянута в даній настанові, в основному базується на РКВ, в яких стандартизовані критерії були використані для визначення включення у випробування. Пацієнти, які спостерігалися клінічно, рідко оцінювалися за допомогою стандартних критеріїв, що підкреслює необхідність більш жорсткої екстраполяції РКВ в клінічній практиці.

Діагностика з використанням тяжкості, тривалості і перебігу (див. вище) обов'язково дає тільки частковий опис індивідуального досвіду депресії. Люди з депресією відрізняються за симптомами, сімейною історією, особистістю, труднощі в минулому (наприклад, сексуальне насильство), психологічне мислення і теперішні проблеми в стосунках і соціальні проблеми – всі з яких можуть значно впливати на результати. Крім того, люди з депресією мають супутні психіатричні діагнози, такі як тривога, соціальні фобії, паніка і різні розлади особистості (Braun *et al.,* 2001), і супутні соматичні захворювання, а також депресія буває в контексті біполярного розладу (не розглядається в цій настанові). Стать і соціально-економічні фактори дають великі варіації в популяційних показниках депресії і кілька досліджень медикаментозного, психологічного та

інших методів лікування депресії розглядають ці зміни. Це підкреслює , що вибір методу лікування являє собою складний процес і включає в узгодження і обговорення з пацієнтами. Враховуючи обмежені знання про те, які фактори пов'язані з кращими антидепресантами або відповіддю на психотерапію, більшість рішень буде спиратися на клінічну оцінку і переваги пацієнта, поки не з’являться подальші докази з досліджень. Пробне лікування у неясних випадках може бути виправдане, але невизначеність повинна обговорюватися з пацієнтом і користь від лікування ретельно контролюватися.

Таблиця 146. Рівні депресії за HRSD BDI в оновленій настанові порівняно з рівнями за APA (2002a)

Шкала оцінок депресії Гамільтона HRSD					
Оновлена настанова	**Немає депресії**	**Підпорогова**	**Легка**	**Помірна**	**Важка**
APA (2000a)*	**Немає депресії**	**Легка**	**Помірна**	**Важка**	**Дуже важка**
Бали	0-7	8-13	14-18	19-22	+23

Шкала депресії Бека (BDI)				
	Немає депресії	**Підпорогова**	**Легка до помірної**	**Помірна до важкої**
APA (2000a)*	Немає депресії	Легка	Помірна	Важка
Бали	0-9	10-16	17-29	+30

* Використовувались у попередній настанові

16. ПОСИЛАННЯ

1.Abas, M. (1996) Depression and anxiety among older Caribbean people in the UK: screening, unmet need and the provision of appropriate services. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 11*, 377–382.

2.Abas, M. A., Phillips, C., Carter, J., *et al.* (1998) Culturally sensitive validation of screening questionnaires for depression in older African–Caribbean people livingin south London. *British Journal of Psychiatry, 173*, 249–254.

3.Abbass, A., Sheldon, A., Gyra, J., *et al.* (2008) Intensive short-term dynamic psychotherapy for DSM–IV personality disorders: a randomized controlled trial. *Journal of Nervous and Mental Disease, 196*, 211–216.

4.Adli, M., Baethge, C., Heinz, A., *et al.* (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 255*, 387–400.

5.AGREE Collaboration (2003) Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality and Safety in Health Care, 12*, 18–23.

6.Ahn, H. & Wampold, B. E. (2001) Where oh where are the specific ingredients? Ameta-analysis of component studies in counseling and psychotherapy. *Journal of Counseling Psychology, 48*, 251–257.

7.Akiskal, H. S. (1986) A developmental perspective on recurrent mood disorders: a review of studies in man. *Psychopharmacology Bulletin, 22*, 579–586.

8.Almond, S. & Healey, A. (2003) Mental health and absence from work. *Work, Employment and Society, 17*, 731–742.

9.Altman, D. & Bland, M. (1994a) Statistics notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *British Medical Journal, 309*, 102.

10. Altman, D. & Bland, M. (1994b) Statistics notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *British Medical Journal, 308*, 1552.

11. Altshuler, L. L., Bauer, M., Frye, M. A., *et al.* (2001) Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1617–1622.

12. American College of Sports Medicine (1980) *Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription.* Madison, Wisconsin: American College of Sports Medicine.

13. Anderson, I. M. & Edwards, J. G. (2001) Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Advances in Psychiatric Treatment, 7*, 170–180.

14. Anderson, I. M., Nutt, D. J. & Deakin, J. F. (2000) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology, 14*, 3–20.

15. Anderson, I. M., Ferrier, I. N, Baldwin, R. C., *et al.* (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology, 22*, 343–396.

16. Andrews, G. & Jenkins, R. (eds) (1999) *Management of Mental Disorders* (UK edn, vol. 1). Sydney: WHO Collaborating Centre for Mental Health and Substance Misuse.

17. Andrews G., Anderson, T. M., Slade, T., *et al.* (2008) Classification of anxiety and depressive disorders: problems and solutions. *Depression and Anxiety, 25*, 274–281.

18. Anghelescu, I. G., Kohnen, R., Szegedi, A., *et al.* (2006) Comparison of hypericum extract WS 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomised multi-centre study. *Pharmacopsychiatry, 39*, 213–219.

19. Angst, J. (1993) Severity of depression and benzodiazepine co-medication in relationship to efficacy of antidepressants in acute trials: a meta-analysis of moclobemide trials. *Human Psychopharmacology, 8*, 401–407.

20. Angst, J. & Merikangas, K. R. (2001) Multi-dimensional criteria for the diagnosis of depression. *Journal of Affective Disorders, 62*, 7–15.

21. Angst, J. & Preisig, M. (1995) Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985.

22. *Schweizer Archiv fьr Neurologie und Psychiatrie, 146*, 5–16.

23. Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., *et al.* (2007) Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidty and personality. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115* (Suppl. 433), 72–84.

24. APA (1980) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd edn) (DSM–III). Washington, DC: APA.

25. APA (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edn) (DSM–IV). Washington, DC: APA.

26. APA (2000a) *Handbook of Psychiatric Measures.* Washington, DC: APA.

27. APA (2000b) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry, 157* (Suppl. 4), 1–45.

28. APA (2000c) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edn Text Revision) (DSM–IV-TR). Washington, DC: APA.

29. Aragones, E., Pinol, J. L. & Labad, A. (2006) The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. *Family Practice*, 23, 363–368.

30. Aronson, R., Offman, H. J., Joffe, R. T., *et al.* (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry, 53*, 842–848.

31. Arroll, B., Goodyear-Smith, F. & Kerse, N. (2005) Effect of the addition of a 'help' question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validation study. *British Medical Journal, 331*, 884–886.

32. Association of the British Pharmaceutical Industry (2003) *Edronax (reboxetine) SPC. Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics*. SPC available at: http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/8386/SPC/Edronax_4mg_Tablets/

33. Avery, D. & Winokur, G. (1976) Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Archives of General Psychiatry, 33*, 1029–1037.

34. Baca, E., Garcia-Garcia, M. & Porras-Chavarino, A. (2004) Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with non melancholic depressive disorders. *Progressive Neuro-psychopharmacology and Biology Psychiatry, 28*, 57–65.

35. Badamgarav, E., Weingarten, S. R., Henning, J. M., *et al.* (2003) Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *American Journal of Psychiatry, 160*, 2080–2090.

36. Baer, R. A. (2003) Mindfulness training as a clinical intervention: a conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice, 10*, 125–143.

37. Bailine, S. H., Rifkin, A., Kayne, E., *et al.* (2000) Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *American Journal of Psychiatry, 157*, 121–123.

38. Baldomero, E. B., Ubago, J. G., Cercys, C. L., *et al.* (2005) Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety, 22*, 68–76.

39. Baldwin, D. S., Cooper, J. A., Huusom, A. K., *et al.* (2006) A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *International Journal of Clinical Psychopharmacology, 21*, 159–169.

40. Baldwin, D. S., Stein, D. J., Dolberg, O. T., *et al.* (2009) How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 24*, 269–275.

41. Ballard, C., Bannister, C., Solis, M., *et al.* (1996) The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *Journal of Affective Disorders, 36*, 135–144.

42. Barber, J. P., Crits-Christoph, P. & Luborsky, L. (1996) Effects of therapist adherence and competence on patient outcome in brief dynamic therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*, 619–622.

43. Barber, J. P., Gallop, R., Crits-Christoph, P., *et al.* (2006) The role of therapist adherence, therapist competence, and the alliance in predicting outcome of individual drug counseling: results from the NIDA Collaborative Cocaine Treatment Study. *Psychotherapy Research*, 16, 229–240.
44. Barbey, J. T. & Roose, S. P. (1998) SSRI safety in overdose. *Journal of ClinicalPsychiatry, 59* (Suppl. 15), 42–48.
45. Barbosa, L., Berk, M. & Vorster, M. (2003) A double-blind, randomised, placebocontrolled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 403–407.
46. Barbui, C. & Hotopf, M. (2001) Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry, 178*, 129–144.
47. Barbui, C., Esposito, E. & Cipriani, A. (2009) Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *Canadian Medical Association Journal, 180*, 291–297.
48. Barkow, K., Heun, R., Wittchen, H. U., *et al.* (2004) Mixed anxiety-depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? *Journal of Affective Disorders, 79*, 235–239.
49. Barrett, J. E., Williams, J. W., Oxman, T. E., *et al.* (1999) The treatment effectiveness project. A comparison of the effectiveness of paroxetine, problem-solving therapy, and placebo in the treatment of minor depression and dysthymia in primary care patients: background and research plan. *General Hospital Psychiatry, 21*, 260–273.
50. Barrett, J. E., Williams, Jr, J. W., Oxman, T. E., *et al.* (2001) Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *Journal of Family Practice, 50*, 405–412.
51. Bauer, M. S. & Dunner, D. L. (1993) Validity of seasonal pattern as a modifier for recurrent mood disorders for DSM–IV. *Comprehensive Psychiatry, 34*, 159–170.
52. Bauer, M., Whybrow, P. C., Angst, J., *et al.* (2002a) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry, 3*, 5–43.
53. Bauer, M., Whybrow, P. C., Angst, J., *et al.* (2002b) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *The World Journal of Biological Psychiatry, 3*, 69–86.
54. Beck, A. T. (1997) The past and future of cognitive therapy. *Journal of Psychotherapy Practice and Research, 6*, 276–284.
55. Beck, A. T. (2008) The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry, 165*, 969–977.
56. Beck, A. T. & Beck, J. S. (1991) *The Personality Belief Questionnaire*. Unpublished manuscript, University of Pennsylvania.
57. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., *et al.* (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561–571.
58. Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., *et al.* (1979) *Cognitive Therapy of Depression.*
59. New York: Wiley.
60. Beck, A. T., Steer, A. & Brown, G. K. (1996) *Beck Depression Inventory Manual* (2nd edn). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
61. Beck, A. T., Guth, D., Steer, R. A., *et al*. (1997) Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for primary care. *Behaviour Research and Therapy, 35*, 785–791.
62. Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (2000) *BDI-Fast Screen for Medical Patients: Manual.* San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
63. Beck, J. S. (1995) *Cognitive Therapy: Basics and Beyond.* New York: Guilford Press. Beekman, A. F. T., Copeland, J. R. M. & Prince, M. J. (1999) Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry, 174*, 307–311.
64. Benedicte, Б., Arellano, J., De Cock, E., *et al.* (2010) Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *Journal of Affective Disorders, 120*, 94-104.
65. Benkert, O., Szegedi, A., Wetzel, H., *et al.* (1997)233 Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 95*, 288–296.
66. Bennett, K. J., Torrance, G. W., Boyle, M. H., *et al.* (2000) Cost-utility analysis in depression: the McSad utility measure for depression health states. *Psychiatric Services, 51*, 1171–1176.
67. Berlanga, C. & Flores-Ramos, M. (2006) Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *Journal of Affective Disorders, 95*, 119–123.
68. Berlin, J. A. (1997) Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? *Lancet, 350*, 185–186.
69. Bhugra, D. & Cochrane, R. (2001) Psychiatry in a multi-ethnic context. In *Psychiatry in Multicultural Britain* (eds D. Bhugra & R. Cochrane). London: Gaskell.
70. Bhui, K., Bhugra, D. & Goldberg, D. (2000) Cross-cultural validity of the Amritsar Depression Inventory and the General Health Questionnaire amongst English and Punjabi primary care attenders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 35*, 248–254.
71. Bhui, K., Bhugra, D., Goldberg, D., *et al.* (2001) Cultural influences on the prevalence of common mental disorders, general practitioners' assessments and help-seeking among Punjabi and English people visiting their general practitioner. *Psychological Medicine, 31*, 815–825.
72. Bhui, K., Stansfeld, S., Hull, S., *et al.* (2003) Ethnic variations in pathways to and use of specialist mental health services in the UK. *British Journal of Psychiatry, 182*, 105–116.
73. Biddle, L., Donovan, J. L., Gunnell, D., *et al.* (2006) Young adults' perceptions of GPs as a help source for mental distress: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, 56, 924–931.
74. Biddle, S., Fox, K. & Edmund, L. (1994) *Physical Activity in Primary Care in England.* London: Health Education Authority.
75. Black, N. (1996) Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *British Medical Journal, 312*, 1215–1218.
76. Blackburn, I. M., Euson, K. & Bishop, S. (1986) A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *Journal of Affective Disorders, 10*, 67–75.
77. Blashki, T. G., Mowbray, R. & Davies, B. (1971) Controlled trial of amitriptyline in general practice. *British Medical Journal, 1*, 133–138.
78. Blom, M. B., Spinhoven, P., Hoffman, T., *et al.* (2007) Severity and duration of depression, not personality factors, predict short term outcome in the treatment of major depression. *Journal of Affective Disorders, 104*, 119–126.
79. Boeck, V., Overo, K. F. & Svendsen, O. (1982) Studies on acute toxicity and drug levels of citalopram in the dog. *Acta Pharmacologica et Toxicologica, 50*, 169–174.
80. Bogetto, F., Bellino, S., Revello, R. B., *et al.* (2002) Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs, 16*, 273–283.
81. Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., *et al.* (1999) Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry, 174*, 297–303.
82. Bordin, E. S. (1979) The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 16*, 252–260.
83. Borghi, J. & Guest, J. F. (2000) Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *European Psychiatry, 15*, 378–387.
84. Bostwick, J. M. & Pankratz, V. S. (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1925–1932.
85. Bower, P. & Gilbody, S. (2005a) Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency: narrative literature review. *British Journal of Psychiatry, 186*, 11–17.
86. Bower, P. & Sibbald, B. (2000) On-site mental health workers in primary care: effects on professional practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Available at: http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000532.html
87. Bower, P., Byford, S., Sibbald, B., *et al.* (2000) Randomised controlled trial of nondirective counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. II: Cost-effectiveness. *British Medical Journal, 321*, 1389–1392.

88. Bower, P., Rowland, N. & Hardy, R. (2003) The clinical effectiveness of counselling in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine, 33*, 203–215.
89. Bower, P., Gilbody, S., Richards, D., *et al.* (2006) Collaborative care for depression in primary care. Making sense of a complex intervention: systematic review and meta-regression. *British Journal of Psychiatry, 189*, 484–493.
90. Braun, V. & Clarke, V. (2006) Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology, 3*, 77–101.
91. Bridges, K. W. & Goldberg, D. P. (1987) Somatic presentations of depressive illness in primary care. In *The Presentation of Depression: Current Approaches* (eds
92. P. Freeling, L. J. Downey & J. C. Malkin), pp. 9–11. London: Royal College of General Practitioners.
93. Briggs, A. H. (2000) Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics, 17*, 479–500.
94. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2003) *British National Formulary* (*BNF* 45). London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
95. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2008) *British National Formulary* (*BNF* 56). London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
96. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009) *British National Formulary (BNF 57).* London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
97. Brosan, L., Moore, R. & Reynolds, S. (2007) Factors associated with competence in cognitive therapists. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 35*, 179–190.
98. Brotman, M. A., Strunk, D. R. & DeRubeis, R. J. (2009) Therapeutic alliance and adherence in cognitive therapy for depression. In preparation.
99. Brown, G. & Harris, T. (1978) *The Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women.* London: Tavistock Publications.
100. Brown, T. A., Campbell, L. A., Lehman, C. L., *et al.* (2001) Current and lifetime comorbidity of the DSM–IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology, 110*, 585–599.
101. Bryant, M. J., Simons, A. D. & Thase, M. E. (1999) Therapist skill and patient variables in homework compliance: controlling an uncontrolled variable in cognitive therapy outcome research. *Cognitive Therapy and Research, 23*, 381–399.
102. Buckley, N. A. & McManus, P. R. (2002) Fatal toxicity of serotoninergic and other antidepressant drugs: analysis of UK mortality data. *British Medical Journal, 325*, 1332–1333.
103. Buckley, N. A., Dawson, A. H., Whyte, I. M., *et al.* (1994) Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet, 343*, 159–162.
104. Bucknall, C., Brooks, D., Curry, P. V., *et al.* (1988) Mianserin and trazodone for cardiac patients with depression. *European Journal of Clinical Pharmacology, 33*, 565–569.
105. Burns, D. D. (1980) *Feeling Good: the New Mood Therapy*. New York: William Morrow.
106. Burns, D. D. & Nolen-Hoeksema, S. (1992) Therapeutic empathy and homework compliance in cognitive-behavioral therapy. *Journal of Consulting and ClinicalPsychology, 60*, 441–449.
107. Burroughs, H., Morley, M., Lovell, K., *et al.* (2006) 'Justifiable depression': how health professionals and patients view late-life depression; a qualitative study. *Family Practice*, 23, 369–377.
108. Byford, S., Knapp, M., Greenshields, J., *et al.* (2003) Cost-effectiveness of brief cognitive behaviour therapy versus treatment as usual in recurrent deliberate self-harm: a decision-making approach. *Psychological Medicine, 33*, 977–986.
109. Cahill, J., Barkham, M., Hardy, G., *et al.* (2003) Outcomes of patients completing and not completing cognitive therapy for depression. *British Journal of Clinical Psychology, 42*, 133–143.
110. Cameron, D. E. (1947) The day hospital. An experimental form of hospitalisation for psychiatric patients. *Modern Hospital, 68*, 60–62.
111. Campbell, M., Fitzpatrick, R., Haines, A., *et al.* (2000) Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *British Medical Journal, 321*, 694–696.
112. Carcone, B., Vial, T., Chaillet, N., *et al.* (1991) Symptomatic bradycardia caused by mianserin at therapeutic doses. *Human Experimental Toxicology, 10*, 383–384.
113. Carels, R., Darby, L., Cacciapaglia, H., *et al.* (2005) Applying a stepped-care approach to the treatment of obesity. *Journal of Psychosomatic Research, 59*, 375–383.
114. Carney, R. M., Freedland, K. E., Sheline, Y. I., *et al.* (1997) Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clinical Cardiology, 20*, 196–200.
115. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., *et al.* (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*, 386–389.
116. Cassano, P. & Fava, M. (2002) Depression and public health: an overview. *Journal of Psychosomatic Research, 53*, 849–857.
117. Catalano, G., Catalano, M. C., Epstein, M. A., *et al.* (2001) QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. *Clinical Neuropharmacology, 24*, 158–162.
118. Chew-Graham, C. A., May, C. R., Cole, H., *et al.* (2000) The burden of depression in primary care: a qualitative investigation of general practitioners' constructs of depressed people in primary care. *Primary Care Psychiatry*, 6, 137–141.
119. Chew-Graham, C. A., Bashir, C., Chantler, K., *et al.* (2002) South Asian women, psychological distress and self-harm: lessons for primary care trusts. *Health and Social Care in the Community, 10*, 339–347.
120. Chew-Graham, C. A., Lovell, K., Roberts, C., *et al.* (2007) A randomized controlled trial to test the feasibility of a collaborative care model for the management of depression in older people. *British Journal of General Practice, 57*, 364–369.
121. Chew-Graham, C. A., Chamberlain, E., Turner, K., *et al.* (2008) General practitioners' and health visitors' views on the diagnosis and management of postnatal depression: a qualitative study. *British Journal of General Practice, 58*, 169–176.
122. Chong, S. A., Mythily, S. & Mahendran, R. (2001) Cardiac effects of psychotropic drugs. *Annals, Academy of Medicine, Singapore, 30*, 625–631.
123. Christensen, H., Griffiths, K. M. & Korten, A. (2002) Web-based cognitive behaviourtherapy: analysis of site usage and changes in depression and anxiety scores. *Journal of Medical Internet Research, 4*, e3.
124. Christensen, H., Griffiths, K. M. & Jorm, A. (2004) Delivering interventions for depression by using the internet: randomised controlled trial. *British Medical Journal, 328*, 265–268.
125. Christian, J. L., O'Leary, K. D. & Vivian, D. (1994) Depressive symptomatology in maritally discordant women and men: the role of individual and relationship variables. *Journal of Family Psychiatry, 8*, 32–42.
126. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Geddes, J. R., *et al.* (2008) Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry, 69*, 1732–1742.
127. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., *et al.* (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments metaanalysis. *The Lancet, 373*, 746–758.
128. Clark, D. M., Layard, R. & Smithies, R. (2008) *Improving Access to Psychological Therapy: Initial Evaluation of the Two Demonstration Sites.* CEP Discussion Papers, dp0897. London: Centre for Economic Performance, LSE.
129. Cochrane Collaboration (2003) *Review Manager (RevMan) Version 4.2.* Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. [Computer programme].
130. Cochrane Collaboration (2008) *Review Manager (RevMan) Version 5.0.* Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. [Computer programme].
131. Cohen, H. W., Gibson, G. & Alderman, M. H. (2000) Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication: association with use of tricyclic agents. *American Journal of Medicine, 108*, 2–8.
132. Cole, J., McGuffin, P. & Farmer, A. E. (2008) The classification of depression: are we still confused? *British Journal of Psychiatry, 192*, 83–85.

133. Commander, M. J., Sashidharan, S. P., Odell, S. M., *et al.* (1997) Access to mental health care in an inner city health district, I: Pathways into and within specialist psychiatric services. *British Journal of Psychiatry, 176*, 407–411.
134. Committee on Safety of Medicines (2000) Reminder: St John's wort (hypericum perforatum) interactions. *Current Problems in Pharmacovigilance, 26*, 6–7.
135. Conradi, H. J., de Jonge, P. & Ormel, J. (2008) Prediction of the three-year course of recurrent depression in primary care patients: different risk factors for different outcomes. *Journal of Affective Disorders, 105*, 267–271.
136. Cooper-Patrick, L., Powe, N. R., Jenckes, M. W., *et al.* (1997) Identification of patient attitudes and preferences regarding treatment of depression. *Journal of General Internal Medicine, 12*, 431–438.
137. Coryell, W., Akiskal, H., Leon, A. C., *et al.* (1994) The time course of nonchronic major depressive disorder. Uniformity across episodes and samples. National Institute of Mental Health Collaborative Program in the Psychobiology of Depression – Clinical Studies. *Archives of General Psychiatry, 51*, 405–410.
138. Cowen, P.J. (1998) Pharmacological management of treatment resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment, 4*, 320–327.
139. Coyne, J. C., Pepper, C. M. & Flynn, H. (1999) Significance of prior episodes of depression in two patient populations. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 67*, 76–81.
140. Craig, P., Dieppe, P., Macintyre, S., *et al.* (2008) Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *British Medical Journal, 337*, a1655.
141. Creed, F., Black, D., Anthony, P., *et al.* (1990) Randomised controlled trial of day patient versus inpatient psychiatric treatment. *British Medical Journal, 300*, 1033–1037.
142. Creed, F. & Marks, B. (1989) Liaison psychiatry in general practice: a comparison of the liaison-attachment scheme and shifted outpatient clinic models. *Journal of the Royal College of General Practice, 39*, 514–517.
143. Crowther, R. E., Marshall, M., Bond, G. R., *et al.* (2001) Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *British Medical Journal, 322*, 204–208.
144. Cuijpers, P. (1997) Bibliotherapy in unipolar depression: a meta-analysis. *Journal of Behavioural Therapy and Experimental Psychiatry, 28*, 139–147.
145. Cuijpers, P., Smit, F. & van Straten, A. (2007) Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115*, 434–444.
146. Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., *et al.* (2008a) Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Clinical Psychiatry, 69*, 1675–1685.
147. Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L., *et al.* (2008b) Psychological treatmeant of depression: a meta-analytic database of randomized studies. *BMC Psychiatry*, 8, 36–41.
148. Cullen, J. M., Mitchell, P., Brodaty, H., *et al.* (1991) Carbamazepine for treatmentresistant melancholia. *Journal of Clinical Psychiatry, 52*, 472–476.
149. Cullen, J. M., Spates, C. R., Pagoto, S., *et al.* (2006) Behavioral activation treatment for major depressive disorder: a pilot investigation. *The Behavior Analyst Today, 7*, 151–166.
150. Curtis, L. (2009) *Unit Costs of Health and Social Care 2008*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent.
151. Dago, P. L. & Quitkin, F. M. (1995) Role of the placebo response in the treatment of depressive disorders. *CNS Drugs, 4*, 335–340.
152. Darling, C. & Tyler, P. (1990) Brief encounters in general practice: liaison in general practice psychiatry clinics. *Psychiatric Bulletin, 14*, 592–594.
153. David, D., Szentagotai, A., Lupu, V., *et al.* (2008) Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial, posttreatment outcomes, and six-month follow-up. *Journal of Clinical Psychology, 64*, 728–746.
154. Davidson, J. & Pelton, S. (1986) Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Research, 17*, 87–95.
155. Davidson, K., Scott, J., Schmidt, U., *et al.* (2004) Therapist competence and clinical outcome in the prevention of parasuicide by manual assisted cognitive behaviour therapy trial: the POPMACT study. *Psychological Medicine, 34*, 855–863.
156. Davis, L. L., Kabel, D., Patel, D., *et al.* (1996) Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin, 32*, 647–652.
157. Davison, G. C. (2000) Stepped care: doing more with less? *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*, 580–585.
158. Delgrado, P. L. (2006) Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry, 67* (Suppl. 4), 22–26.
159. De Los Reyes, A. & Kazdin, A. E. (2008) When the evidence says, 'Yes, no, and maybe so': attending to and interpreting inconsistent findings among evidencebased interventions. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 47–51.
160. Del Piccolo, L., Saltini, A. & Zimmermann, C. (1998) Which patients talk about stressful life events and social problems to the general practitioner? *PsychologicalMedicine, 28*, 1289–1299.
161. Department of Health (1999) *National Service Framework for Mental Health.* London: Department of Health.
162. Department of Health (2000) *The NHS Plan. A Plan for Investment. A Plan for Reform.* London: HMSO.
163. Department of Health (2001) *Exercise Referral Systems: A National Quality Assurance Framework.* London: Department of Health.
164. Department of Health (2003) *Fast-forwarding Primary Care Mental Health: Graduate Primary Care Mental Health Workers – Best Practice Guidance.*
165. London: Department of Health. Department of Health (2004) *Quality and Outcomes Framework: Guidance.* London:
166. Department of Health. Department of Health (2007) *Improving Access to Psychological Therapies: Specification for the Commissioner-led Pathfinder Programme.* London:
167. Department of Health. Department of Health (2008a) *Prescription Cost Analysis: England 2007.* London:
168. Department of Health. Department of Health (2008b) *Report on Self Reported Experience of Patients FromBlack and Minority Ethnic Groups.* London: Department of Health.
169. Department of Health & Social Care Institute for Excellence (2009) *SCIE Guide 30: Think Child, Think Parent, Think Family: a Guide to Parental Mental Health and Child Welfare*. London: Department of Health.
170. Department of Health, Social Care Institute for Excellence & Care Services Improvement Partnership (2008) *Care Programme Approach (CPA) Briefing:*
171. *Parents with Mental Health Problems and Their Children.* http://www.cpaa. co.uk/cpa-briefing
172. Derogatis, L. R. (1974) The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behavioral Science*, 19, 1–15.
173. DerSimonian, R. & Laird, N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials, 7*, 177–188.
174. DeRubeis, R. J. & Feeley, M. (1990) Determinants of change in cognitive therapy for depression. *Cognitive Therapy and Research, 14*, 469–482.
175. DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., *et al.* (2005) Cognitive therapy versus medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry, 62*, 409–416.
176. Dick, P., Cameron, L., Cohen, D., *et al.* (1985) Day and full-time psychiatric treatment: a controlled comparison. *British Journal of Psychiatry, 147*, 246–249.
177. Dietrich, D. E. & Emrich, H. M. (1998) The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *Journal of Clinical Psychiatry, 59* (Suppl. 5), 51–58.
178. Dolan, P. & Williams, A. (1995) *A Social Tariff for EuroQol: Results from a UK General Population Survey*. York: Centre for Health Economics, University of York.
179. Dombrovski, A. Y., Mulsant, B. H., Houck, P. R., *et al.* (2007) Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *Journal of Affective Disorders, 103*, 77–82.
180. Donoghue, J. (2000) Antidepressant use patterns in clinical practices: comparisons among tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101* (Suppl. 403), 57–61.
181. Donoghue, J. & Hylan, T. R. (2001) Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *British Journal of Psychiatry, 179* (Suppl. 42), 9–17.

182. Donoghue, J. & Tylee, A. (1996) The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK. *British Journal of Psychiatry, 168*, 164–168.
183. Donoghue, J., Tylee, A. & Wildgust, H. (1996) Cross-sectional database analysis of antidepressant prescribing in general practice in the UK, 1993–1995. *British Medical Journal, 313*, 861–862.
184. Dornseif, B. E., Dunlop, S. R., Potvin, J. H., *et al.* (1989) Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacology Bulletin, 25*, 71–79.
185. Dowrick, C. F. (2004) *Beyond Depression*. Oxford: Oxford University Press.
186. Dowrick, C., Dunn, G., Ayuso-Mateos, J. T., *et al.* (2000) Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal, 321*, 1450–1454.
187. Doyle, J. J., Casciano, J., Arikian, S., *et al.* (2001) A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value in Health, 4*, 16–31.
188. Drevets, W. C., Price, J. L. & Furey, M. L. (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function, 213*, 93–118.
189. Drummond, M. F. & Jefferson, T. O. (on behalf of the *BMJ* Economic Evaluation Working Party) (1996) Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the *BMJ*. *British Medical Journal, 313*, 275–283.
190. Dunbar, G. C., Cohn, J. B., Fabre, L. F., *et al.* (1991) A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *British Journal of Psychiatry, 159*, 394–398.
191. Dunn, R. L., Donoghue, J. M., Ozminkowski, R. J., *et al.* (1999) Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guidelines. *Journal of Psychopharmacology, 13*, 136–143.
192. Dwamena, B. (2007) *MIDAS: Stata Module for Meta-analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies.* Statistical Software Components S456880. Boston, Massachusetts: Boston College Department of Economics.
193. Eagles, J. M., Wileman, S. M., Cameron, I. M., *et al.* (1999) Seasonal affectivedisorder among primary care attenders and a community sample in Aberdeen. *British Journal of Psychiatry, 175*, 472–475.
194. Eccles, M., Freemantle, N. & Mason, J. (1998) North of England evidence-based guideline development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *British Medical Journal, 316*, 1232–1235.
195. Edwards, J. G. & Goldie, A. (1983) Mianserin, maprotiline and intracardiac conduction. *British Journal of Clinical Pharmacology, 15* (Suppl. 2), 249–254.
196. Egan, G. (1990) *The Skilled Helper: A Systematic Approach to Effective Helping.* Pacific Grove, California: Brooks/Cole.
197. Einarson, T. R., Arikian, S. R., Casciano, J., *et al.* (1999) Comparison of extendedrelease venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Therapeutics, 21*, 296–308.
198. Ekers, D., Richards, D. & Gilbody, S. (2007) A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychological Medicine, 38*, 611–623.
199. Elgie, R. (2006) A patient and primary care perspective: a patient's perspective on the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 67* (Suppl. 6), 38–40.
200. Eli Lilly and Co. Ltd (2009) *Cymbalta. Summary of Product Characteristics*. Basingstoke: Eli Lilly. Available at: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15694
201. Elkin, I. (1994) The NIMH treatment of depression collaborative research programme: where we began and where we are. In *Handbook of Psychotherapy and Behaviour Change* (eds A.E. Bergin & S.L. Garfield), 4th edn. New York: Wiley.
202. Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J., *et al.* (1989) National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Programme. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry, 46*, 971–982.
203. Ellis, A. E. (1962) *Reason and Emotion in Psychotherapy: A Comprehensive Method of Treating Human Disturbances: Revised and Updated*. Secaucus, New Jersey: Carol Publishing Corporation.
204. Ellis, C. G. (1996) Chronic unhappiness: investigating the phenomenon in family practice. *Canadian Family Physician, 42*, 645–651.
205. Emery, G. (1981) Cognitive therapy with the elderly. In G. Emery, S. D. Hollon & R. C. Bedrosian (Eds.) *New Directions in Cognitive Therapy* (pp. 84–98). New York: Guilford Press.
206. Evans, C., Mellor-Clark, J., Margison, F., *et al.* (2000) Clinical Outcomes in Routine Evaluation: The CORE-OM. *Journal of Mental Health, 9*, 247–255.
207. Faravelli, C., Servi, P., Arends, J. A., *et al.* (1996) Number of symptoms, quantification and qualification of depression. *Comprehensive Psychiatry, 37*, 307–315.
208. Fava, G. A., Ruini, C., Rafanelli, C., *et al.* (2004) Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *The American Journal of Psychiatry, 161*, 1872–1876.
209. Fava, M. & Kendler, K. (2000) Major depressive disorder. *Neuron, 28*, 335–341.
210. Fava, M., Mulroy, R., Alpert, J., *et al.* (1997) Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *American Journal of Psychiatry, 154*, 1760–1762.
211. Feeley, M., DeRubeis, R. J. & Gelfand, L. A. (1999) The temporal relation of adherence and alliance to symptom change in cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67, 578–582.
212. Feighner, J. P. (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry, 56*, 574–579.
213. Feighner, J. P. & Boyer, W. F. (1989) Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum, 350*, 125–129.
214. Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C., *et al.* (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal, 330*, 396–403.
215. Fernandez, J. L., Montgomery, S. & Francois, C. (2005) Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics, 23*, 155–167.
216. Fischer, J. E., Bachmann, L. M. & Jaeschke, R. (2003) A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Medicine, 29*, 1043–1051.
217. Fleishaker, J. C., Francom, S. F., Herman, B. D., *et al.* (2001) Lack of effect of reboxetine on cardiac repolarisation. *Clinical Pharmacological Therapy, 70*, 261–269.
218. Fonagy, P. (2003) Some complexities in the relationship of psychoanalytic theory to technique. *Psychoanalytic Quarterly, 72*, 13–47.
219. Ford, D. E., Mead, L. A., Chang, P. P., *et al.* (1998) Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Archives of InternalMedicine, 158*, 1422–1426.
220. Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, J. B., *et al.* (1991) Conceptualization and rationale forconsensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry, 48*, 851–855.
221. Fredman, S. J., Fava, M., Kienke, A. S., *et al.* (2000) Partial response, non-response andrelapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current 'next-step' practices. *Journal of Clinical Psychiatry, 61*, 403–408.
222. Freud, S. (1917; reprinted 1953–1974) *Mourning and Melancholia*. In *The StandardEdition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud* (trans. & ed. byJ. Strachey), vol. 14. London: Hogarth Press.
223. Friedli, K., King, M. B., Lloyd, M., *et al.* (1997) Randomised controlled assessment of non-directive psychotherapy versus routine general-practitioner care. *Lancet, 350*, 1662–1665.
224. Friedli, K., King, M. B. & Lloyd, M. (2000) The economics of employing a counsellor in general practice: analysis of data from a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice, 50*, 276–283.
225. Fulton, B. & Benfield, P. (1996) Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs, 52*, 450–474.

226. Furukawa, T. A., Kitamura, T. & Takahashi, K. (2000) Time to recovery from an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *British Journal of Psychiatry, 177*, 331–335.
227. Furukawa, T. A., McGuire, H. & Barbui, C. (2002a) Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *British Medical Journal, 325*, 991–995.
228. Furukawa, T. A., Streiner, D. L. & Young, L. T. (2002b) Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software.
229. Furukawa, T. A., Fujita, A., Harai, H., *et al*. (2008) Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow up. *ActaPsychiatrica Scandinavica, 117*, 35–40.
230. Garnier, R., Azoyan, P., Chataigner, D., *et al.* (1993) Acute fluvoxamine poisoning. *Journal of International Medical Research, 21*, 197–208.
231. Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Hansen, R. A., *et al.* (2008) Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the AmericanCollege of Physicians. *Annals of Internal Medicine, 149*, 734–750.
232. Gask, L., Goldberg, D., Lesser, A. L., *et al.* (1988) Improving the psychiatric skills of the general practice trainee: an evaluation of a group training course. *Medical Education, 22*, 132–138.
233. Gask, L., Sibbald, B. & Creed, F. (1997) Evaluating models of working at the interface between mental health services and primary care. *British Journal of Psychiatry*, 170, 6–11.
234. Gask, L., Rogers, A., Oliver, D., *et al.* (2003) Qualitative study of patients' perceptions of the quality of care for depression in general practice. *British Journal of General Practice*, 53, 278–283.
235. Geddes, J. R. (2009) Clinical trial design: horses for courses. *World Psychiatry, 8*, 28–29.
236. Geddes, J. R., Freemantle, N., Mason, J., *et al.* (2002) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software.
237. Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., *et al.* (2003a) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet, 361*, 653–661.
238. Geddes, J., Carney, S., Cowen, P., *et al.* (2003b) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and metaanalysis. *Lancet, 361*, 799–808.
239. Geddes, J. R., Calabrese, J. R. & Goodwin, G. M. (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *British Journal of Psychiatry, 194*, 4–9.
240. Gellatly, J., Bower, P., Hennessy, S., *et al.* (2007) What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and metaregression. *Psychological Medicine, 37*, 1217–1228.
241. Gensichen, J., Beyer, M., Muth, C., *et al.* (2006) Case management to improve major depression in primary health care: a systematic review. *Psychological Medicine, 36*, 7–14.
242. Gerber, P. D., Barrett, J. E., Barrett, J. A., *et al.* (1992) The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *Journal of General Internal Medicine, 7*, 170–173.
243. Gibbons, R. D., Hur, K., Bhaumik, D. K., *et al.* (2005) The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Archives of General Psychiatry, 62*, 165–172.
244. Gilbody, S., Bower, P., Fletcher, J., *et al.* (2006) Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Archives of Internal Medicine*, 166, 2314–2321.
245. Gilbody, S., Richards, D. & Barkham, M. (2007) Diagnosing depression in primary care using self completed instruments: UK validation of PHQ-9 and CORE-OM. *British Journal of General Practice, 57*, 650–652.
246. Giles, D. E., Jarrett, R. B., Biggs, M. M., *et al.* (1989) Clinical predictors of recurrence in depression. *American Journal of Psychiatry, 146*, 764–767.
247. Gitlin, M. J., Weiner, H., Fairbanks L., *et al.* (1987) Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *Journal of Affective Disorders, 13*, 267–272.
248. Glassman, A. H. (1997) Citalopram toxicity. *Lancet, 350*, 818. Glassman, A. H. & Shapiro, P. A. (1998) Depression and the course of coronary artery disease. *American Journal of Psychiatry, 155*, 4–11.
249. Glassman, A. H., Roose, S. P. & Bigger, Jr, J. T. (1993) The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk–benefit reconsidered. *Journal of the American Medical Association, 269*, 2673–2675.
250. Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., *et al.* (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Journal of the American Medical Association, 288*, 701–709.
251. Goeringer, K. E., Raymond, L., Christian, G. D., *et al.* (2000) Post mortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases. *Journal of Forensic Sciences, 45*, 633–648.
252. Goldberg, D. P. & Bridges, K. (1988) Somatic presentations of psychiatric illness in primary care settings. *Journal of Psychosomatic Research, 32*, 137–144.
253. Goldberg, D. & Huxley, P. (1980) *Mental Illness in the Community: The Pathway to Psychiatric Care.* London: Tavistock.
254. Goldberg, D. P. & Huxley, P. J. (1992) *Common Mental Disorders: A Bio-Social Model.* London: Tavistock/Routledge.
255. Goldberg, D. P. & Williams, P. (1991) *A User's Guide to the General Health Questionnaire.* Windsor: NFER-Nelson.
256. Goldberg, D. P., Jenkins, L., Millar, T., *et al.* (1993) The ability of trainee general practitioners to identify psychological distress among their patients. *Psychological Medicine, 23*, 185–193.
257. Goldberg, D. P., Privett, M., Ustun, B., *et al.* (1998) The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *British Journal of General Practice, 48*, 1840–1844.
258. Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., *et al.* (2005) The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *American Journal of Psychiatry, 162*, 656–662.
259. Goodwin, G. (2000) Neurobiological aetiology of mood disorders. In *New Oxford Textbook of Psychiatry* (eds M. G. Gelder, J. J. Lopez-Ibor, & N. Andreasen), pp. 711–719. Oxford: Oxford University Press. GRADE Working Group (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal, 328*, 1490–1497.
260. Grant, C., Goodenough, T., Harvey, I., *et al.* (2000) A randomised controlled trial and economic evaluation of a referrals facilitator between primary care and the voluntary sector. *British Medical Journal, 320*, 419–423.
261. Grayer, J. & Rudge, R. (2005) Recruitment: lessons on setting up primary care mental health teams. *Health Service Journal, 115* (Suppl. 13).
262. Greenberg, J. R. & Mitchell, S. A. (1983) *Object Relations in Psychoanalytic Theory.* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
263. Greene, R., Pugh, R. & Roberts. D. (2008) *Black and Minority Ethnic Parents with Mental Health Problems and Their Children*. Research Briefing No. 29. London: Social Care Institute for Excellence.
264. Greenhalgh, J., Knight, C., Hind, D., *et al.* (2005) Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modeling studies. *Health Technology Assessment, 9*, 9.
265. Gregor, K. J., Overhage, J. M., Coons, S. J., *et al.* (1994) Selective serotonin reuptake inhibitor dose titration in the naturalistic setting. *Clinical Therapeutics, 16*, 306–315.
266. Greist, J., Mundt, J. C. & Kobak, K. (2002) Factors contributing to failed trials of new agents: can technology prevent some problems? *Journal of Clinical Psychiatry, 63* (Suppl. 2), 8–13.
267. Grundemar, L., Wohlfart, B., Lagerstedt, C., *et al.* (1997) Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet, 349*, 1602.
268. Gunnell, D. & Ashby, D. (2004) Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm? *British Medical Journal, 329*, 34–38.
269. Gunnell, D., Saperia, J. & Ashby, D. (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *British Medical Journal, 330*, 385–395.

270. Guthrie, E., Moorey, J. & Margison, F. (1999) Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilisers of psychiatric services. *Archives of General Psychiatry, 56*, 519–526.
271. Guy, W. (1976) *Early Clinical Drug Evaluation Programme Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised*. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH.
272. Haddad, P. M. (2001) Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Safety, 24*, 183–197.
273. Haefeli, W. E., Schoenenberger, R. A. & Scholer, A. (1991) Recurrent ventricular fibrillation in mianserin intoxication. *British Medical Journal, 302*, 415–416.
274. Hakkart-van Roijen, L., van Straten, A., Al, M., *et al.* (2006) Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. *British Journal of Psychiatry, 188*, 323–329.
275. Hall, W. D. & Lucke, J. (2006) How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 40*, 941–950.
276. Hall, W. D., Mant, A., Mitchell, P. B., *et al.* (2003) Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991–2000: trend analysis. *British Medical Journal, 326*, 1008–1011.
277. Hamilton, J. A., Grant, M. & Jensvold, M. F. (1996) Sex and treatment of depression. In *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones* (eds
278. M. F. Jensvold, U. Halbreich & J. A. Hamilton), pp. 241–260. Washington, DC: American Psychiatric Press.
279. Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry, 23*, 56–62.
280. Hammen, C., Henry, R. & Daley, S. E. (2000) Depression and sensitisation to stressors among young women as a function of childhood adversity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*, 782–787.
281. Harden, C. L., Pulver, M. C., Ravdin, L. D., *et al.* (2000) A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy and Behavior, 1*, 93–99.
282. Haringsma, R., Engels, G. I., Beekman, A. T. F., *et al.* (2004) The criterion validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 19*, 558–563.
283. Harris, E. C. & Barraclough, B. (1997) Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry, 170*, 205–228.
284. Harris, T. (2000) Introduction to the work of George Brown. In *Where Inner and Outer Worlds Meet: Psychosocial Research in the Tradition of George W. Brown*, (ed T. Harris), pp. 1–52. London & New York: Routledge.
285. Harris, T., Brown, G. W. & Robinson, R. (1999) Befriending as an intervention for chronic depression among women in an inner city. 1: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry, 174*, 219–224.
286. Hayhurst, H., Cooper, Z., Paykel, E. S., *et al.* (1997) Expressed emotion and depression: a longitudinal study. *British Journal of Psychiatry, 171*, 439–443.
287. Healey, D. (2003) The emergence of antidepressant induced suicidality. *Primary Care Psychiatry, 6*, 23–28.
288. Health and Safety Executive (2008) *Self-Reported Work-Related Illness and Workplace Injuries in 2006/07: Results from the Labour Force Survey*. Caerphilly: HSE Information Services.
289. Hemels, M. E. H., Kasper, S., Walter, E., *et al.* (2004) Cost effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *The Annals of Pharmacotherapy, 38*, 954–960.
290. Henkel, V., Seemьller, F., Obermeier, M., *et al.* (2009) Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders, 115*, 439–449.
291. Henry, J. A. & Antao, C. A. (1992) Suicide and fatal antidepressant poisoning. *European Journal of Medicine, 1*, 343–348.
292. Herrmann, L. L. & Ebmeier, K. P. (2006) Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 1870–1876.
293. Herz, M. I., Endicott, J., Spitzer, R. L., *et al.* (1971) Day versus inpatient hospitalisation: a controlled study. *American Journal of Psychiatry, 127*, 1371–1382.
294. Hewer, W., Rost, W. & Gattaz, W. F. (1995) Cardiovascular effects of fluvoxamine and maprotiline antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Clinical Psychopharmacology, 15*, 305–318.
295. Higgins, J. P. T. & Green, S. (eds) (2008) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.1. The Cochrane Collaboration. Available at: www.cochrane-handbook.org
296. Higgins, J. P. T. & Thompson, S. G. (2002) Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Statistics in Medicine, 21*, 1539–1558.
297. Hildebrandt, M. G., Steyerberg, E. W., Stage, K. B., *et al.* (2003) Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *American Journal of Psychiatry, 160*, 1643–1650.
298. Hindmarch, I., Kimber, S., & Cockle, S. M. (2000) Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Clinical Psychopharmacology, 15*, 305–318.
299. Hippisley-Cox, J., Pringle, M., Hammersley, V., *et al.* (2001) Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *British Medical Journal, 323*, 666–669.
300. Hla, K. K. & Boyd, O. (1987) Mianserin and complete heart block. *Human Toxicology, 6*, 401–402.
301. Hollon, S. D., Evans, M. D., Auerbarch, A., *et al.* (1988) Development of a system for rating therapies for depression: differentiating cognitive therapy, interpersonal psychotherapy, and clinical management. Unpublished manuscript. Nashville, Tennessee: Vanderbilt University.
302. Hollon, S. D., Stewart, M. O. & Strunk, D. (2005) Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *Annual Review of Psychology, 57*, 285–315.
303. Holm, K. J. & Spencer, C. M. (1999) Reboxetine: a review of its use in depression. *CNS Drugs, 12*, 65–83.
304. Holma, K. M., Holma, I. A., Melartin, T. K., *et al.* (2008) Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *Journal of Clinical Psychology, 69*, 270–276.
305. Holmes, J. (2001) *The Search for a Secure Base: Attachment Theory and Psychotherapy.* London: Brunner-Routledge.
306. Hooley, J. M. & Teasdale, J. D. (1989) Predictors of relapse in unipolar depressives: expressed emotion, marital distress and perceived criticism. *Journal of Abnormal Psychology, 98*, 229–235.
307. Hopko, D. R., Lejuez, C. W., Ruggiero, K. J., *et al.* (2003) Contemporary behavioural activation treatments for depression: procedures, principles, and progress. *Clinical Psychology Review, 23*, 699–717.
308. Howe, D. (1995) *Attachment Theory for Social Work in Practice*. Basingstoke: Palgrave.
309. Hunkeler, E. M., Meresman, J. F., Hargreaves, W. A., *et al.* (2000) Efficacy of nurse tele-health care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Archives of Family Medicine, 9*, 700–708.
310. Hunkeler, E. M., Katon, W., Tang, L., *et al.* (2006) Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *British Medical Journal, 332*, 259–263.
311. Hurley, S. C. (2002) Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Annals of Pharmacotherapy, 36*, 860–873.
312. Husain, N., Creed, F. & Tomenson, B. (2000) Depression and social stress in Pakistan. *Psychological Medicine, 30*, 395–402.
313. Husain, N., Waheed, W., Tomenson, B., *et al.* (2007) The validation of personal health questionnaire amongst people of Pakistani family origin living in the United Kingdom. *Journal of Affective Disorders, 97*, 261–264.
314. IAPT (2009) IAPT *Workforce Capacity Tool: Guidance for Use*. Available at: http://www.iapt.nhs.uk/2008/01/17/workforce-capacity-tool/ [accessed May 2009].
315. Iliffe, S., Haines, A., Gallivan, S., *et al.* (1991) Assessment of elderly people in general practice. 1. Social circumstances and mental state. *British Journal ofGeneral Practice, 41*, 9–12.
316. Ingram, A., Saling, M. M. & Schweitzer, I. (2008) Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *Journal of ECT, 24*, 3–9.

317. Institute of Medicine (US), Board on Global Health & Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries (2001) *Neurological, Psychiatric and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World.*
318. Washington, DC: National Academy Press.
319. Isacsson, G., Holmgren, P., Druid, H., *et al.* (1997) The utilisation of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992–1994. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 96*, 94–100.
320. Isacsson, G., Boethius, G., Henriksson, S., *et al.* (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *Journal of Affective Disorders, 53*, 15–22.
321. Isbister, G. K., Prior, F. H. & Foy, A. (2001) Citalopram-induced bradycardia and presyncope. *The Annals of Pharmacotherapy, 35*, 1552–1555.
322. Jackson, J. L., Passamonti, M. & Kroenke, K. (2007) Outcome and impact of mental disorders in primary care at 5 years. *Psychosomatic Medicine, 69*, 270–276.
323. Jackson, W. K., Roose, S. P. & Glassman, A. H. (1987) Cardiovascular toxicity of antidepressant medications. *Psychopathology, 20* (Suppl. 1), 64–74.
324. Jacobson, N. S., Fruzzetti, A., Dobson, K. S., *et al.* (1993) Marital therapy as a treatment for depression II: The effects of relationship quality and therapy on depressive relapse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 61*, 516–519.
325. Jacobson, N. S., Martell, C. R., & Dimidjian, S. (2001) Behavioral activation therapy for depression: returning to contextual roots. *Clinical Psychology: Science and Practice, 8*, 255–270.
326. Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., *et al.* (1996) Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials, 17*, 1–12.
327. James, I. A., Blackburn, I.-M., Milne, D. L., *et al.* (2001) Moderators of trainee therapists' competence in cognitive therapy. *British Journal of Clinical Psychology, 40*, 131–141.
328. Janowsky, D., Curtis, G., Zisook, S., *et al.* (1983) Trazodone-aggravated ventricular arrhythmias. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 3*, 372–376.
329. Jick, H., Kaye, J. A. & Jick, S. S. (2004) Antidepressants and the risk or suicidal behaviours. *Journal of the American Medical Association, 292*, 338–343.
330. Joffe, R. T. & Singer, W. (1990) A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Research, 32*, 241–251.
331. Johnson, J., Howarth, E. & Weissman, M. M. (1991) The validity of major depression with psychotic features based on a community sample. *Archives of General Psychiatry, 48*, 1075–1081.
332. Johnston, O., Kumar, S., Kendall, K., *et al.* (2007) Qualitative study of depression management in primary care: GP and patient goals, and the value of listening. *British Journal of General Practice, 57*, e1–e14.
333. Jones, E. & Asen, E. (1999) *Systemic Couple Therapy and Depression.* London:
334. Joy, C. B., Adams, C. E. & Rice, K. (2003) Crisis intervention for people with severe mental illnesses (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software.
335. Joyce, P. R., Mulder, R. T., Luty, S. E., *et al.* (2002) Patterns and predictors of remission, response and recovery in major depression treated with fluoxetine or nortriptyline. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 36*, 384–391.
336. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., *et al.* (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry, 55*, 694–700.
337. Judge, R., Parry, M. G., Quail, D., *et al.* (2002) Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *International Clinical Psychopharmacology, 17*, 217–225.
338. Kabat-Zinn, J. (1990) *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness.* New York: Dell Publishing.
339. Kahn, E. (1985) Heinz Kohut and Carl Rogers: a timely comparison. *American Psychologist, 40*, 893–904.
340. Kaltenthaler, E., Shackley, P., Stevens, K., *et al.* (2002) A systematic review and economic evaluation of computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety. *Health Technology Assessment, 6*, 1–89.
341. Kaltenthaler, E., Parry, G., Beverley, C., *et al.* (2008) Computerised cognitivebehavioural therapy for depression: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 193, 181–184.
342. Kanai, T., Takeuchi, H., Furukawa, T. A., *et al.* (2003) Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychological Medicine, 33*, 839–845.
343. Kasper, S., Wehr, T. A., Bartko, J. J., *et al.* (1989) Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Archives of General Psychiatry, 46*, 823–833.
344. Kasper, S., Volz, H. P., Mıller, A., *et al.* (2008) Continuation and longterm maintenance treatment with hypericum extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression: a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *European Neuropsychopharmacology, 18*,
345. 803–813.
346. Katon, W., von Korff, M., Lin, E., *et al.* (1992) Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Medical Care, 30*, 67–76.
347. Katon, W., von Korff, M., Lin, E., *et al.* (1995) Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *Journal of the American Medical Association, 273*, 1026–1031.
348. Katon, W., Robinson, P., von Korff, M., *et al.* (1996) A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Archives of General Psychiatry, 53*, 924–932.
349. Katon, W., von Korff, M., Lin, E., *et al.* (1999) Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomised trial. *Archives of General Psychiatry, 56*, 1109–1115.
350. Katon, W., von Korff, M., Lin, E., *et al.* (2001) Rethinking practitioner roles in chronic illness: the specialist, primary care physician and the practice nurse. *General Hospital Psychiatry*, 23, 138–144.
351. Katon, W., Russo, J., von Korff, M., *et al.* (2002) Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *Journal of General Internal Medicine, 17*, 741–748.
352. Katzelnick, D. J., Simon, G. E., Pearson, S. D., *et al.* (2000) Randomised trial of a depression management programme in high utilisers of medical care. *Archives of Family Medicine, 9*, 345–351.
353. Kazantzis, N., Deane, F. P. & Ronan, K. R. (2000) Homework assignments in cognitive and behavioral therapy: a meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice, 7*, 189–202.
354. Kazdin, A. E. (2008) Evidence-based treatment and practice: new opportunities to bridge clinical research and practice, enhance the knowledge base, and improve patient care. *American Psychologist, 63*, 146–159.
355. Keller, M. B., Lavori, P. W., Rice, J., *et al.* (1986) The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of non-bipolar major depressive disorder: a prospective followup. *American Journal of Psychiatry, 143*, 24–28.
356. Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, G., *et al.* (2007) Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the consortium for research in electroconvulsive therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry, 63*, 1337–1344.
357. Kendell, R. E. (1968) *The Classification of Depressive Illness.* Maudsley Monographs 18, 1st edn. Oxford: Oxford Unversity Press.
358. Kendler, L. & Prescott, C. (1999) A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Archives of General Psychiatry, 56*, 39–44.
359. Kendler, K. S., Gardner, C. O., Neale, M. C., *et al.* (2001) Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychological Medicine, 31*, 605–616.
360. Kendrick, T., Stevens, L., Bryant, A., *et al.* (2001) Hampshire depression project: changes in the process of care and cost consequences. *British Journal of General Practice, 51*, 911–913.
361. Kendrick, T., King, F., Albertella, L., *et al.* (2005) GP treatment decisions for patients with depression: an observational study. *British Journal of General Practice, 55*, 280–286.

362. Kendrick, T., Simons, L., Mynors-Wallis, L., *et al.* (2006a) Cost-effectiveness of referral for generic care or problem-solving treatment from community mental health nurses, compared with usual general practitioner care for common mental disorders: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 189, 50–59.
363. Kendrick, T., Peveler, R., Longworth, L., *et al.* (2006b) Cost-effectiveness and costutility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry, 188,* 337–345.
364. Kendrick, T., Chatwin, J., Dowrick, C., *et al.* (2009) Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREshold for AntiDepressant response) study. *Health Technology Assessment, 13,* 22.
365. Kennedy, N. & Foy, K. (2005) The impact of residual symptoms on outcome of major depression. *Current Psychiatry Reports, 7*, 441–446.
366. Kessing, L. V. (2007) Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115* (Suppl. 433), 85–89.
367. Kessing, L. V. & Anderson, P. K. (2005) Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports, 7*, 413–420.
368. Kessler, D., Bennewith, O., Lewis, G., *et al.* (2002) Detection of depression and anxiety in primary care: follow up study. *British Medical Journal, 325*, 1016–1017.
369. Kessler, R. C., Greenberg, P. E., Mickelson, K. D., *et al.* (2001) The effects of chronic mental health conditions on work loss and work cut back. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43, 218–225.
370. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., *et al.* (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association, 289*, 3095–3105.
371. Ketter, T. A., Post, R. M., Parekh, P. I., *et al.* (1995) Addition of monoamine oxidase inhibitors to carbamazepine: preliminary evidence of safety and antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 56*, 471–475.
372. Khan, A., Dager, S. R., Cohen, S., *et al.* (1991) Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacology, 4*, 125–130.
373. Khan, A., Leventhal, R., Khan, S., *et al.* (2002) Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 22*, 40–45.
374. Khan, N., Bower, P. & Rogers, A. (2007) Guided self-help in primary care mental health: meta-synthesis of qualitative studies of patient experience. *British Journal of Psychiatry, 191*, 206–211.
375. King, M., Sibbald, B., Ward, E., *et al.* (2000) Randomised controlled trial of nondirective counselling, cognitive-behaviour therapy and usual general practitioner care in the management of depression as well as mixed anxiety and depression in primary care. *Health Technology Assessment, 4*, 1–83.
376. Kingdon, D., Tyrer, P., Seivewright, N., *et al.* (1996) The Nottingham study of neurotic disorder: influence of cognitive therapists on outcome. *British Journal of Psychiatry, 169*, 93–97.
377. Kirsch, I. & Sapirstein, G. (1998) Listening to Prozac but hearing placebo: a metaanalysis of antidepressant medication. http://journals.apa.org/prevention/ volume1/pre0010002a.html
378. Kirsch, I. & Scoboria, A. (2001) Apples, oranges, and placebos: heterogeneity in a meta-analysis of placebo effects. *Advances in Mind-Body Medicine, 17*, 307–309.
379. Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A., *et al.* (2002a) The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. Available at: http://journals.apa.org/prevention/volume5/ pre0050023a.html
380. Kirsch, I., Scoboria, A. & Moore, T. J. (2002b) Antidepressants and placebos: secrets, revelations, and unanswered questions. Available at: http://journals.apa.org/ prevention/volume5/pre0050033r.html
381. Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., *et al.* (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Public Library of Science Medicine, 5*, 260–268.
382. Kisely, S., Gater, R. & Goldberg, D. P. (1995) Results from the Manchester Centre. In *Mental Illness in General Health Care: An International Study* (eds T. B. Ьstьn & N. Sartorius), pp. 175–191. Chichester: Wiley.
383. Klerman, G. L., Weissman, M. M., Rounsaville, B. J., *et al.* (1984) *Interpersonal Psychotherapy of Depression.* New York: Basic Books.
384. Knapp, M. (2003) Hidden costs of mental illness. *British Journal of Psychiatry, 183*, 477–478.
385. Knapp, M. & Ilson, S. (2002) Economic aspects of depression and its treatment. *Current Opinion in Psychiatry, 15*, 69–75.
386. Knekt, P., Lindfors, O., Harkanaen, T., *et al.* (2008) Randomized trial on the effectiveness of long-and short-term psychodynamic psychotherapy and solutionfocused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. *Psychological Medicine, 38*, 689–703.
387. Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., *et al.* (2000) Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1445–1452.
388. Kornstein, S. G., Wohlreich, M. M., Mallinckrodt, C. H., *et al.* (2006) Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 761–770.
389. Kovacs, M. (1996) Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry, 35*, 705–715.
390. Kovacs, M., Rush, A. T., Beck, A. T., *et al.* (1981) Depressed outpatients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy: a one-year follow-up. *Archives of General Psychiatry, 38*, 33–39.
391. Kris, E. B. (1965) Day hospitals. *Current Therapeutic Research, 7*, 320–323.
392. Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. (2001) The Patient Health Questionnaire-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine, 16*, 606–613.
393. Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J. B. (2003) The Patient Health Questionnaire- 2: validity of a two-item depression screener. *Medical Care, 41*, 1284–1292.
394. Krupinski, J. & Tiller, J. W. (2001) The identification and treatment of depression by general practitioners. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 35*, 827–832.
395. Kuehner, C. (2005) An evaluation of the 'Coping with Depression Course' for relapse prevention with unipolar depressed patients. *Psychotherapy and Psychosomatics, 74*, 254–259.
396. Kuhn, R. (1958) The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry, 115*, 459–464.
397. Kupfer, D. J. (1991) Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 52* (Suppl. 5), 28–34.
398. Kuyken, W. & Tsivrikos, D. (2009) Therapist competence, comorbidity and cognitive-behavioral therapy for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics, 78*, 42–48.
399. Kuyken, W., Taylor, R. S., Barrett, B., *et al.* (2008) Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*, 966–978.
400. Lam, R. W., Chan, P., Wilkins-Ho, M., *et al.* (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Canadian Journal of Psychiatry, 53*, 621–671.
401. Lambert, M. & Ogles, B. (2004) The efficacy and effectiveness of psychotherapy. In *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, 5th edn (ed N. M. J. Lambert). New York: Wiley.
402. Lancaster, S. G. & Gonzalez, J. P. (1989) Lofepramine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs, 37*, 123–140.
403. Lau, M. A., Segal, Z. V. & Williams, J. M. G. (2004) Teasdale's differential activation hypothesis: implications for mechanisms of depressive relapse and suicidal behaviour. *Behaviour Research and Therapy, 42*, 1001–1017.
404. Lauritzen, L., Odgaard, K., Clemmesen, L., *et al.* (1996) Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 94*, 241–251.

405. Lave, J. R., Franks, R. G., Schulberg, H. C., *et al.* (1998) Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Archives of General Psychiatry, 55*, 645–651.
406. Lawson, J. S., Inglis, J., Delva, N. J., *et al.* (1990) Electrode placement in ECT: cognitive effects. *Psychological Medicine, 20*, 335–344.
407. Layard, R. (2006) The case for psychological treatment centres. *British Medical Journal, 332*, 1030–1032.
408. Lebowitz, B. D., Pearson, J. L., Schneider, L. S., *et al.* (1997) Diagnosis and treatment of depression in later life. Consensus statement update. *Journal of the American Medical Association, 278*, 1186–1190.
409. Lee, A. S. & Murray, R. M. (1988) The long-term outcome of Maudsley depressives. *British Journal of Psychiatry, 153*, 741–751.
410. Leff, J., Vearnals, S., Brewin, C. R., *et al.* (2000) The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants vs. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *British Journal of Psychiatry, 177*, 95–100.
411. Leichsenring, F. (2004) Randomized controlled versus naturalistic studies: a new research agenda. *Bulletin of the Menninger Clinic, 68*, 137–151.
412. Leichsenring, F. & Rabung, S. (2008) Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association, 300*, 1551–1565.
413. Leichsenring, F., Rabung, S. & Leibing, E. (2004) The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry, 61*, 1208–1216.
414. Leith, L. M. (1994) *Foundations of Exercise and Mental Health*. Morgantown, West Virginia: Fitness Information Technology.
415. Lejoyeux, M. & Ades, J. (1997) Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry, 58* (Suppl. 7), 11–15.
416. Lejoyeux, M., Ades, J., Mourad, I., *et al.* (1996) Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. *CNS Drugs, 5*, 278–292.
417. Lenert, L. A. (2000) The reliability and internal consistency of an internet capable program for measuring utilities. *Quality of Life Research, 9*, 811–817.
418. Lepine, J. P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., *et al.* (1997) Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *International Clinical Psychopharmacology, 12*, 19–29.
419. Lepore, S. J. (1997) Expressive writing moderates the relation between intrusive thoughts and depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology, 73*, 1030–1037.
420. Letemendia, F. J. J., Delva, N. J., Rodenburg, M., *et al.* (1993) Therapeutic advantage of bifrontal electrode placement in ECT. *Psychological Medicine, 23*, 349–360.
421. Lewinsohn, P. M. (1975) The behavioural study and treatment of depression. In *Progress in Behavior Modification*, vol. 1 (eds M. Hersen, R. M. Eisler & P. M. Miller), pp. 19–64. New York: Academic Press.
422. Lewinsohn, P. M., Antonuccio, D. O., Steinmetz-Breckenridge, J. L., *et al.* (1984) *The Coping with Depression Course: A Psychoeducational Intervention for Unipolar Depression.* Eugene, Oregon: Castalia Publishing.
423. Lewinsohn, P. M., Munoz, R. F., Youngren, M. A., *et al.* (1986) *Control Your Depression* (2nd edn). Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.
424. Lewinsohn, P. M., Clarke, G. N. & Hoberman, H. M. (1989) The Coping with Depression course: review and future directions. *Canadian Journal of Behavioral Science, 21*, 470–493.
425. Lewinsohn, P. M., Solomon, A., Seeley, J. R., *et al.* (2000) Clinical implications of 'subthreshold' depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology, 109*, 345–351.
426. Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B., *et al.* (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal, 326*, 1167–1170.
427. Licht, R. W. & Qvitzau, S. (2002) Treatment strategies in patients with majordepression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology, 161*, 143–151.
428. Linde, K. & Mulrow, C. D. (2004) St John's wort for depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 1. Chichester: Wiley.
429. Linde, K., Berner, M. M., Kriston, L., *et al.* (2008) St John's Wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008*. CD000448. DOI10.1002/14651858.CD000448.pub3.
430. Lindert, J., Schouler-Ocak, M., Heinz, A., *et al.* (2008) Mental health, health care utilisation of migrants in Europe. *European Psychiatry, 23* (Suppl. 1), 14–20.
431. Lingam, R. & Scott, J. (2002) Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 105*, 164–172.
432. Livingstone, M. G. & Livingstone, H. M. (1996) Monoamine oxidase inhibitors: an update on drug interactions. *Drug Safety, 14*, 219–227.
433. Loosen, P. T. (1987) The TRH stimulation test in psychiatric disorders: a review. In *Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology* (eds P. T. Loosen & C. B. Nemeroff), pp. 336–360. Chichester: Wiley.
434. Lovell, K. & Richards, D. (2000) Multiple access points and levels of entry (MAPLE): ensuring choice, accessibility and equity for CBT services. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 28*, 379–392.
435. Lovell, K. & Richards, D. (2008) *A Recovery Programme for Depression*. London: Rethink.
436. Luborsky, L., Singer, B. & Luborsky, L. (1975) Comparative studies of psychotherapies: is it true that 'everyone has won and all must have prizes'? *Archives of General Psychiatry, 32*, 995–1008. Lundbeck Ltd. (2009) *Cipralex. Summary of Product Characteristics*. Milton Keynes: Lundbeck Ltd. Available at: http://www.medicines.org.uk/EMC/ medicine/21976/SPC
437. MacDonald, T. M., McMahon, A. D., Reid, I. C., *et al.* (1996) Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *British Medical Journal, 313*, 860–861.
438. MacMillan, H. L., Patterson, C. J. & Wathen, C. N. (2005) Screening for depression in primary care: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Canadian Medical Association Journal*, 172, 33–35.
439. Maes, M., Meltzer, H. Y., Cosyns, P., *et al.* (1993) An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a largescaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology, 18*, 607–620.
440. Magnusson, A. & Partonen, T. (2005) The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectrums, 10*, 625–634.
441. The MaGPIe Research Group (2005a) The effectiveness of case-finding for mental health problems in primary care. *British Journal of General Practice, 55*, 665–669.
442. The MaGPle Research Group (2005b) Do patients want to disclose psychological problems to GPs? *Family Practice, 22*, 631–637.
443. Malhi, G. S., Parker, G. B. & Greenwood, J. (2005) Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 111*, 94–105.
444. Malitz, S., Sackeim, H. A., Decina, P., *et al.* (1986) The efficacy of electroconvulsive therapy: dose-response interactions with modality. *Annals of the New York Academy of Sciences, 462*, 56–64.
445. Mallen, C. & Peat, G. (2008) Screening older people with joint pain for depression in primary care. *British Journal of General Practice*, 58, 687–692.
446. Malt, U. F., Robak, O. H., Madsbu, H.-P., *et al.* (1999) The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP). I: Randomised double-blind study. *British Medical Journal, 318*, 1180–1184.
447. Mann, A. H., Blizard, R., Murray, J., *et al.* (1998) An evaluation of practice nurses working with general practitioners to treat people with depression. *British Journal of General Practice, 48*, 875–879.
448. Mann, T. (1996) *Clinical Guidelines: Using Clinical Guidelines to Improve Patient Care Within the NHS.* London: NHS Executive.
449. Markowitz, J. S., DeVane, C. L., Liston, H. L., *et al.* (2000) An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. *International Clinical Psychopharmacology, 15*, 329–333.
450. Marks, I. M., Mataix-Cols, D., Kenwright, M., *et al.* (2003) Pragmatic evaluation of computer-aided self-help for anxiety and depression. *British Journal of Psychiatry, 183*, 57–65.
451. Marmor, J. (1973) The future of psychoanalytic therapy. *American Journal of Psychiatry, 130*, 1197–1202.
452. Marmor, J. (1975) Academic lecture: the nature of the psychotherapeutic process revisisted. *Canadian Psychiatric Association Journal, 20*, 557–565.

453. Marriott, M. & Kellett, S. (2009) Evaluating a cognitive analytic therapy service: practice-based outcomes and comparisons with person-centred and cognitivebehavioural therapies. *Psychology and Psychotherapy, 82*, 57–72.
454. Marshall, M., Crowther, R., Almaraz-Serrano, A. M., *et al.* (2001) Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehabilitation; (3) day hospital versus outpatient care. *Health Technology Assessment, 5*, 1–75.
455. Marshall, M., Crowther, R., Almaraz-Serrano, A. M., *et al.* (2003) Day hospital versus outpatient care for psychiatric disorders (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software.
456. Marteau, T. M. (1989) Psychological costs of screening. *British Medical Journal 299*, 527.
457. Martenyi, F., Dossenbach, M., Mraz, K., *et al.* (2001) Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *European Neuropsychopharmacology, 11*, 227–232.
458. Martin, D. J., Garske, J. P. & Davis, M. K. (2000) Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*, 438–450.
459. Martinez, C., Rietbrock, S., Wise, L., *et al.* (2005) Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested casecontrol study. *British Medical Journal, 330*, 389–395.
460. May, C. M., Allison, G., Chapple, A., *et al.* (2004) Framing the doctor-patient relationship in chronic illness: a comparative study of general practitioners' accounts. *Sociology of Health and Illness, 26*, 135–158.
461. McCrone, P., Chisholm, D., Knapp, M., *et al.* (the INCAT Study Group) (2003) Costutility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology, 10*, 687–694.
462. McCrone, P., Dhanasiri, S., Patel, A., *et al.* (2008) *Paying the Price: The Cost of Mental Health Care in England to 2026.* London: King's Fund.
463. McGorry, P. & Jackson, H. (1999) *Recognition and Management of Early Psychosis: A Preventative Approach.* Cambridge: Cambridge University Press.
464. McGrath, P. J., Blood, D. K., Stewart, J. W., *et al.* (1987a) A comparative study of the electrocardiographic effects of phenelzine, tricyclic antidepressants, mianserin and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 7*, 335–339.
465. McGrath, P. J., Stewart, J. W., Harrison, W., *et al.* (1987b) Treatment of refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *Psychopharmacology Bulletin, 23*, 169–172.
466. McGrath, P. J., Stewart, J. W., Nunes, E. V., *et al.* (1993) A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *American Journal of Psychiatry, 150*, 118–123.
467. Mead, G. E., Morley, W., Campbell, P., *et al.* (2008) Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4.* CD004366.
468. Meier, C. R., Schlienger, R. G. & Jick, H. (2001) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology, 52*, 179–184.
469. Meijer, W. E. E., Bouvy, M. L., Heerdink, E. R., *et al.* (2001) Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry, 179*, 519–522.
470. Melander, H., Ahlqvist-Rastad, J., Meijer, G., *et al.* (2003) Evidence-based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *British Medical Journal, 326*, 1171–1173.
471. Meltzer, H., Bebbington, P., Brugha, T., *et al.* (2000) The reluctance to seek treatment for neurotic disorders. *Journal of Mental Health, 9*, 319–327.
472. Merriman, S. H. (1999) Monoamine oxidase drugs and diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 12*, 21–28.
473. MHRA (2004) *Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants.* Available at: http://www.mhra. gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf
474. MHRA (2006a) Venlafaxine (Efexor) – summary of basis for regulatory position. Available at: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService_GET_FILE&dDocName_CON2023840&RevisionSelectionMethod_LatestReleased
475. MHRA (2006b) Updated prescribing advice for venlafaxine (Efexor/Efexor XL). Available at http://www.mhra.gov.uk/ (accessed May 2009).
476. Michelson, D., Fava, M., Amsterdam, J., *et al.* (2000) Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry, 176*, 363–368.
477. Miller, P., Chilvers, C., Dewey, M., *et al.* (2003) Counselling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care, 19*, 80–90.
478. Mills, M. & Pound, A. (1996) Mechanisms of change: the Newpin Project. *Mrace Bulletin, 2*, 3–7.
479. Mind (2007) *Learning Disabilities and Mental Health Problems*. Avaliable from: http://www.mind.org.uk/help/people_groups_and_communities/learning_disabilities_and_mental_health_problems#incidence
480. Mindham, R. H. (1982) Tricyclic antidepressants. In *Drugs in Psychiatric Practice* (ed. P. Tyrer). Cambridge: Cambridge University Press.
481. Mitchell, A. J. & Subramaniam, H. (2005) Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *AmericanJournal of Psychiatry, 162*, 1588–1601.
482. Mitchell, A. J., Vaze, A. & Rao, S. (2009) Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet, 374*, 609–619.
483. Mitchell, P. B. (1997) Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Safety, 17*, 390–406.
484. Mцller, H. J., Baldwin, D. S., Goodwin, G., *et al.* (2008) Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on pharmacopsychiatry: consensus statement. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 258*, 3–23.
485. Moncrieff, J., Wessely, S. & Hardy, R. (2001) Active placebos versus antidepressants for depression. In *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software.
486. Montgomery, S. A., Kennedy, S. H., Burrows, G. D., *et al. (*2004*)* Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *International Clinical Psychopharmacology, 19*, 271–280.
487. Moore, R. & Garland, A. (2003) *Cognitive Therapy for Chronic and Persistent Depression*. Chichester: Wiley.
488. Morgan, O., Griffiths, C., Baker, A., *et al.* (2004) Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993–2003. *Health Statistics Quarterly, 23*, 18–24.
489. Mork, A., Kreilgaard, M. & Sanchez, C. (2003) The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology, 45*, 167–173.
490. Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., *et al.* (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet, 370*, 851–858.
491. Mucci, M. (1997) Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *Journal of Psychopharmacology, 11* (Suppl. 4), S33–S37.
492. Murphy, G. E., Simons, A. D.,Wetzel, R. D., *et al.* (1984) Cognitive therapy and pharmacotherapy singly and together in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry, 41*, 33–41.
493. Murray, C. J. L. & Lopez, A. D. (eds) (1997a) *The Global Burden of Disease. A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, Massachussetts: Harvard University Press.
494. Murray, C. J. & Lopez, A. D. (1997b) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet, 349*, 1436–1442.
495. Murray, C. J. L., Lopez, A. D. & Jamison, D. T. (1994) The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the World Health Organization, 72*, 495–509.
496. Musselman, D. L., Evans, D. L. & Nemeroff, C. B. (1998) The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry, 55*, 580–592.
497. Mynors-Wallis, L. M., Gath, D. H. & Baker, F. (2000) Randomised controlled trial of problem-solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *British Medical Journal, 320*, 26–30.

498. National Center for Education Statistics (1997) *Adult Literacy in America: A First Look at the Results of the National Adult Literacy Survey.* US Department of Education.
499. NCCMH (2004) *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care.* Leicester & London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.
500. NCCMH (2010) *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management.* Leicester & London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.
501. Nemeroff, C. B., Entsuah, R., Benattia, I., *et al.* (2008) Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biological Psychiatry, 63*, 424–434.
502. Neumeyer-Gromen, A., Lampert, T., Stark, K., *et al.* (2004) Disease management programs for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical Care, 42*, 1211–1221.
503. Nezu, A. M. (1987) A problem-solving formulation of depression: a literature review and proposal of a pluralistic model. *Clinical Psychology Review, 7*, 121–144.
504. Nezu, A. M., Nezu, C. M. & Perri, M. G. (1989) *Problem-Solving Therapy for Depression: Theory Research and Clinical Guidelines.* New York: Wiley.
505. NHS, Business Services Authority, Prescription Pricing Division (2009) *Electronic Drug Tariff for England and Wales, May 2009.* Compiled on behalf of the
506. Department of Health. Available at: http://www.ppa.org.uk/edt/May_ 2009/mindex.htm [accessed 23 May 2009].
507. NICE (2002) *Guidance on the Use of Computerised Cognitive Behavioural Therapy for Anxiety and Depression.* Technology Appraisal 51. London: NICE.
508. NICE (2003) *Guidance on the Use of Electroconvulsive Therapy.* Technology Appraisal 59. London: NICE.
509. NICE (2004a) *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care*. Clinical Guideline 23. London: NICE.
510. NICE (2004b) *Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care.* Clinical Guideline 22. London: NICE.
511. NICE (2004c) *Vagus Nerve Stimulation for Refractory Depression in Children*. Interventional Procedures Guidance 50. London: NICE.
512. NICE (2005) *Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care.* Clinical Guideline 28. London: NICE.
513. NICE (2006a) *Computerised Cognitive Behaviour Therapy for the Treatment of Depression and Anxiety*. NICE Technology Appraisal 97. Review of Technology Appraisal 51. London: NICE.
514. NICE (2006b) *Dementia: Supporting People with Dementia and their Carers in Health and Social Care.* Clinical Guideline 42. London: NICE & SCIE.
515. NICE (2006c) *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary care.* NICE Clinical Guideline 38. London: NICE.
516. NICE (2007a) *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care*. Clinical Guideline 23 (amended). London: NICE.
517. NICE (2007b) *The Guideline Development Process – An Overview for Stakeholders, the Public and the NHS.* 3rd edn. London: NICE.
518. NICE (2007c) *The Guidelines Manual*. London: NICE.
519. NICE (2007d) *Transcranial Magnetic Stimulation for Severe Depression* Interventional Procedure Guidance 242. London: NICE
520. NICE (2007e) *Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance*. Clinical Guideline 45. London: NICE.
521. NICE (2008a) *Guide to the Methods of Technology Appraisal.* London: NICE.
522. NICE (2008b) *Social Value Judgements. Principles for the Development of NICE guidance*. 2nd edn. London: NICE.
523. NICE (2009a) *The Guidelines Manual*. London: NICE.
524. NICE (2009b) *Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions about Prescribed Medicines and Supporting Adherence.* Clinical Guideline 76. London: NICE.
525. NICE (2009c) *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management*. Clinical Guideline 91. London: NICE.
526. Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146,538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal, 27*, 2763–2774.
527. Nierenberg, A. A. & Amsterdam, J. D. (1990) Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *Journal of Clinical Psychiatry, 51*, 39–47.
528. Nierenberg, A. A., McLean, N. E., Alpert, J. E., *et al.* (1995) Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *American Journal of Psychiatry, 152*, 1500–1503.
529. Nierenberg, A. A., Farabaugh, A. H., Alpert, J. E., *et al.* (2000) Timing of onsent of antidepressant response with fluoxetine treatment. American Journal of Psychiatry, 157, 1423–1428.
530. Nolan, P., Murray, E. & Dallender, J. (1999) Practice nurses' perceptions of services for clients with psychological problems in primary care. International Journal of Nursing Studies, 36, 97–104.
531. Nolen, W. A., van de Putte, J. J., Dijken, W. A., *et al.* (1988) Treatment strategy in depression. II: MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants – two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 78*,
532. 676–683.
533. Nolen, W. A., Hoencampe, E. & Halmans, P. M. J. (1994) Classical and selective monoamine oxidase inhibitors in refractory major depression. In *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions* (eds W. A. Nolen, S. P.
534. Zohar, S. P. Roose & J. D. Amsterdam), pp. 59–68. Chichester: Wiley. Normann, C., Hummel, B., Schдrer, L. O., *et al.* (2002) Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry, 63*, 337–344.
535. Nuechterlein, K. H. & Dawson, M. E. (1984) A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin, 10*, 300–312.
536. Nutt, D. J. (2002) Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *HumanPsychopharmacology, 17* (Suppl. 1), S37–S41.
537. Ofman, J. J., Badamgarav, E., Henning, J. M., *et al.* (2004) Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *American Journal of Medicine, 117*, 182–192.
538. Okiishi, J., Lambert, M. J., Nielsen, S. L., *et al.* (2003) Waiting for supershrink: an empirical analysis of therapist effects. *Clinical Psychology and Psychotherapy, 10*, 361–373.
539. Ormel, J. & Costa e Silva, J. A. (1995) The impact of psychopathology on disability and health perceptions. In *Mental Illness in General Health Care: an International Study* (eds T. B. Ьstьn & N. Sartorius), pp. 335–346. Chichester: Wiley.
540. Ormel, J., van den Brink, W., Koeter, M. W. J., *et al.* (1990) Recognition, management and outcome of psychological disorders in primary care: a naturalistic follow-up study. *Psychological Medicine, 20*, 909–923.
541. Ormel, J., von Korff, M., Oldehinkel, T., *et al.* (1999) Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychological Medicine, 29*, 847–853.
542. Osgood-Hynes, D. J., Greist, D. H., Marks, I. M., *et al.* (1998) Self-administered psychotherapy for depression using a telephone-accessed computer system plus booklets: an open US–UK study. *Journal of Clinical Psychiatry, 59*, 358–365.
543. Ostler, K., Thompson, C., Kinmonth, A. L. K., *et al.* (2001) Influence of socioeconomic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: the Hampshire Depression Project. *British Journal of Psychiatry, 178*, 12–17.
544. Ostrom, M., Eriksson, A., Thorson, J., *et al.* (1996) Fatal overdose with citalopram. *Lancet, 348*, 339–340.
545. Palmer, S. C. & Coyne, J. C. (2003) Screening for depression in medical care: pitfalls alternatives, and revised priorities. *Journal of Psychosomatic Research, 54*, 279–287.
546. Papakostas, G. I., Montgomery, S. A., Thase, M. E., *et al.* (2007) Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry, 68*, 1907–1912.

547. Patten, S. B. (1991) Are the Brown and Harris 'vulnerability factors' risk factors for depression? *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 16*, 267–271.
548. Paykel, E. S., Freeling, P. & Hollyman, J. A. (1988) Are tricyclic antidepressants useful for mild depression? A placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry, 21*, 15–18.
549. Paykel, E. S., Ramana, R., Cooper, Z., *et al.* (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine, 25*, 1171–1180.
550. Paykel, E. S., Scott, J., Teasdale, J. D., *et al.* (1999) Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Archives of General Psychiatry, 56*, 829–835.
551. Peckham, C. S. & Dezateux, C. (1998) Issues underlying the evaluation of screening programmes. *British Medical Bulletin, 54*, 767–778.
552. Peet, M., Tienari, P. & Jaskari, M. O. (1977) A comparison of the cardiac effects of mianserin and amitriptyline in man. *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakologie, 10*, 309–312.
553. Penttinen, J. & Valonen, P. (1996) Use of psychotropic drugs and risk of myocardial infarction: a case-control study in Finnish farmers. *International Journal of Epidemiology, 25*, 760–762.
554. Personne, M., Sjoberg, G. & Persson, H. (1997a) Citalopram overdose: review of cases treated in Swedish hospitals. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology 35*, 237–240.
555. Personne, M., Sjoberg, G. & Persson, H. (1997b) Citalopram toxicity. *Lancet, 350*, 518–519.
556. Peselow, E. D., Filippi, A. M., Goodnick, P., *et al.* (1989) The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a six-week double-blind parallel design trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacology Bulletin, 25*, 267–271.
557. Peveler, R., George, C., Kinmonth, A. L., *et al.* (1999) Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *British Medical Journal, 319*, 612–615.
558. Peveler, R., Kendrick, T., Buxton, M., *et al.* (2005) A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technology Assessment, 9*, 1–134.
559. Piaggio, G., Elbourne, D. R., Altman, D. G., *et al.* (2006) Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Journal of the American Medical Association, 295*, 1152–1160.
560. Pignone, M. P., Gaynes, B. N., Rushton, J. L., *et al.* (2002) Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine, 136*, 765–776.
561. Pilgrim, D. & Bentall, R. (1999) The medicalisation of misery: a critical realist analysis of the concept of depression. *Journal of Mental Health*, 8, 261–274.
562. Pilgrim, D. & Dowrick, C. (2006) From a diagnostic-therapeutic to a socialexistential response to 'depression'. *Journal of Public Mental Health, 5*, 6–12.
563. Pilling, S. (2008) History, context, process, and rationale for the development of clinical guidelines. *Psychology and Psychotherapy, 81*, 331–350.
564. Pilling, S. A., Cape, J., Liebowitz, J. A., *et al.* (2010) Enhanced care for depression: a study in primary care (unpublished).
565. Plummer, S., Ritter, S. A. H., Leach, R. E., *et al.* (1997) A controlled comparison of the ability of practice nurses to detect psychological distress in patients who attend their clinics. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 4*, 221–223.
566. Pollock, K. & Grime, J. (2002) Patients' perceptions of entitlement to time in general practice consultations for depression: a qualitative study. *British Medical Journal*, 325, 687–690.
567. Pollock, B. G., Laghrissi-Thode, F. & Wagner, W. R. (2000) Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 20*, 137–140.
568. Popay, J., Kowarzik, U., Mallinson, S., *et al.* (2007) Social problems, primary care and pathways to at the individual level. Part I: the GP perspective help and support: addressing health inequalities. *Journal of Epidemiology and Community Health, 61*, 966–971.
569. Porter, R. J., Douglas, K. & Knight, R. G. (2008) Monitoring of cognitive effects during a course of electroconvulsive therapy: recommendations for clinical practice. *Journal of ECT, 24*, 25–34.
570. Posternak, M. A. & Miller, I. (2001) Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *Journal of Affective Disorders, 66*, 139–146.
571. Posternak, M. A. & Zimmerman, M. (2005) Is there a delay in the antidepressant effect? *Journal of Clinical Psychiatry, 66*, 148–158.
572. Posternak, M. A. & Zimmerman, M. (2007) Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials. *British Journal of Psychiatry, 190*, 287–292.
573. Posternak, M. A., Solomon, D. A., Leon, A. C., *et al.* (2006) The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *Journal of Nervous and Mental Disorders, 194*, 324–329.
574. Prasher, V. (1999) Presentation and management of depression in people with
575. Pratt, L. A., Ford, D. F., Crum, R. M., *et al.* (1996) Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the
576. Baltimore ECA follow-up. *Circulation, 94*, 3123–3129.
577. Price, L. H., Carpenter, L. L. & Rasmussen, S. A. (2001) Drug combination strategies. In *Treatment Resistant Mood Disorders* (eds J. D. Amsterdam, M. Hornig & A. A. Nierenberg), pp. 194–222. Cambridge: Cambridge University Press.
578. Priest, R. G., Vize, C., Roberts, A., *et al.* (1996) Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *British Medical Journal, 313*, 858–859.
579. Prins, M. A., Verhaak, P. F. M., Bensing, J. M., *et al.* (2008) Health beliefs and perceived need for mental health care of anxiety and depression: the patients' perspective explored. *Clinical Psychology Review, 28*, 1038–1058.
580. Proudfoot, J., Ryden, C., Everitt, B., *et al.* (2004) Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry, 185*, 46–54.
581. Pyne, J., Sieber, W., David, K., *et al.* (2003) Use of the quality of well-being selfadministered version (QWB-SA) in assessing health-related quality of life in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 76, 237–247.
582. Quitkin, F. M., Rabkin, J. D., Markowitz, J. M., *et al.* (1987) Use of pattern analysis to identify true drug response. A replication. *Archives of General Psychiatry, 44*, 259–264.
583. Quitkin, F. M., Harrison, W., Stewart, J. W., *et al.* (1991) Response to phenelzine and imipramine in placebo non-responders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Archives of General Psychiatry, 48*, 319–323.
584. Quitkin, F. M., Stewart, J. W. & McGrath, P. J. (2001) Gender differences in treatment response. *American Journal of Psychiatry, 158*, 1531–1533.
585. Quitkin, F. M., Petkova, E., McGrath, P. J., *et al.* (2003) When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *American Journal of Psychiatry, 160*, 734–740.
586. Rabins, P. (1996) Barriers to diagnosis and treatment of depression in elderly patients *American Journal of Geriatric Psychiatry, 4*, 79–84.
587. Rabkin, J. G., Markowitz, J. S., Stewart, J. W., *et al.* (1986) How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Research, 19*, 75–86.
588. Radloff, L. S. (1977) The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement, 1*, 385–401.
589. Raine, R., Lewis, L., Sensky, T., *et al.* (2000) Patient determinants of mental health interventions in primary care. *British Journal of General Practice, 50*, 620–625.
590. Rait, G., Burns, A., Baldwin, R., *et al.* (1999) Screening for depression in African- Caribbean elders. *Family Practice, 16*, 591–595.
591. Ramachandani, P. & Stein, A. (2003) The impact of parental psychiatric disorder on children. *British Medical Journal, 327*, 242–243.
592. Ramana, R., Paykel, E. S., Surtees, P. G., *et al.* (1999) Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome. *British Journal of Psychiatry, 174*, 128–134.
593. Rami, L., Bernardo, M., Boget, T., *et al.* (2004) Cognitive status of psychiatric patients under maintenance electroconvulsive therapy: a one-year longitudinal study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 16*, 465–471.

594. Rami-Gonzalez, L., Salamero, M., Boget, T., *et al.* (2003) Pattern of cognitive dysfunction in depressive patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine, 33*, 345–350.
595. Rapp, S. R. & Davis, K. M. (1989) Geriatric depression: physicians' knowledge, perceptions, and diagnostic practices. *Gerontologist, 29*, 252–257.
596. Rasmussen, S. L., Overo, K. F. & Tanghoj, P. (1999) Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 19*, 407–415.
597. Rawlins, M. D. (2008) *De Testimonio. On the Evidence for Decisions about the Use of Therapeutic Interventions*. The Harveian Oration of 2008. Delivered before the Fellows of The Royal College of Physicians of London on Thursday 16 October 2008. London: Royal College of Physicians. Available at: http://www. rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf
598. Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N., *et al.* (2000) QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet, 355*, 1048–1052.
599. Revicki, D. A. & Wood, M. (1998) Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *Journal of Affective Disorders, 48*, 25–36.
600. Richards, A., Barkham, M., Cahill, J., *et al.* (2003) PHASE: a randomised, controlled trial of supervised self-help cognitive behavioural therapy in primary care. *British Journal of General Practice, 53*, 764–770.
601. Richards, D. A. & Suckling, R. (2008) Improving access to psychological therapy: the Doncaster demonstration site organisational model. *Clinical Psychology Forum, 181*, 9–16.
602. Richards, D. & Whyte, M. (2008) Reach out: national programme student materials to support the delivery of training for practitioners delivering low intensity interventions. London: Rethink. Available at: http://www.iapt.nhs.uk/wpcontent/ uploads/2008/07/0725_student-manual-18july.pdf
603. Richards, D. A., Lovell, K., Gilbody, S., *et al.* (2008) Collaborative care for depression in UK primary care: a randomized comtrolled trial. *Psychological Medicine, 38*, 279–287.
604. Richardson, R., Richards, D. A. & Barkham, M. (2008) Self-help books for people with depression: a scoping review. *Journal of Mental Health, 17*, 543–552.
605. Ridge, D. & Ziebland, S. (2006) 'The old me could never have done that': how people give meaning to recovery following depression. *Qualitative Health Research, 16*, 1038–1053.
606. Rinaldi, M., Perkins, R., Glynn, E., *et al.* (2008) Individual placement and support: from research to practice. *Advances in Psychiatric Treatment, 14*, 50–60.
607. Roberts, D., Bernard, M., Misca, G., *et al.* (2008) *Experiences of Children and Young People Caring for a Parent with a Mental Health Problem*. Research Briefing No. 24. London: Social Care Institute for Excellence.
608. Robinson, L. A., Berman, J. S. & Neimeyer, R. A. (1990) Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychological Bulletin, 108*, 30–49.
609. Rodin, I. & Thompson, C. (1997) Seasonal affective disorder. *Advances in Psychiatric Treatment, 3*, 352–359.
610. Rogers, A., Hassell, K. & Nicolaas, G. (1999) *Demanding Patients? Analysing the Use of Primary Care*. Milton Keynes: Open University Press.
611. Rogers, A., May, C. & Oliver, D. (2001) Experiencing depression, experiencing the depressed: the separate worlds of patients and doctors. *Journal of Mental Health, 10*, 317–333.
612. Rogers, C. R. (1951) *Client-Centered Therapy: Its Current Practice, Implications, and Theory*. Oxford: Houghton Miffin.
613. Rogers, C. R. (1957) The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *Journal of Consulting Psychology, 21*, 95–103.
614. Rogers, C. R. (1986) Rogers, Kohut and Erikson. A personal perspective on some similarities and differences. *Person-Centered Review, 1*, 125–140.
615. Romeo, R., Patel, A., Knapp, M., *et al.* (2004) The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology, 19*, 125–134.
616. Roose, S. P. (2001) Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *Journal of Clinical Psychiatry, 62* (Suppl. 8), 19–22.
617. Roose, S. P. (2003) Treatment of depression in patients with heart disease. *Biological Psychiatry, 54*, 262–268.
618. Roose, S. P. & Glassman, A. H. (1989) Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry Monograph, 7*, 1–19.
619. Roose, S. P., Glassman, A. H., Giardina, E. G. V., *et al.* (1987) Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of General Psychiatry, 44*, 273–275.
620. Roose, S. P., Laghrissi-Thode, F., Kennedy, J. S., *et al.* (1998a) Comparison of paroxetine to nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *Journal of the American Medical Association, 279*, 287–291.
621. Roose, S. P., Glassman, A. H., Attia, E., *et al.* (1998b) Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *American Journal of Psychiatry, 155*, 660–665.
622. Rose, D., Fleischmann, P., Wykes, T., *et al.* (2003) Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *British Medical Journal, 326*, 1363.
623. Rosenbaum, J. F., Fava, M., Hoog, S. L., *et al.* (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biological Psychiatry, 44*, 77–87.
624. Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J. C., *et al.* (1984) Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry, 41*, 72–80.
625. Ross, D. C., Quitkin, F. M. & Klein, D. F. (2002) A typological model for estimation of drug and placebo effects in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 22*, 414–418.
626. Rost, K., Humphrey, J. & Kelleher, K. (1994) Physician management preferences and barriers to care for rural patients with depression. *Archives of Family Medicine, 3*, 409–414.
627. Rost, K., Williams, C., Wherry, J., *et al.* (1995) The process and outcomes of care for major depression in rural family practice settings. *Journal of Rural Health, 11*, 114–121.
628. Rost, K., Nutting, P. A., Smith, J., *et al.* (2000) Designing and implementing a primary care intervention trial to improve the quality and outcome of care for major depression. *General Hospital Psychiatry, 22*, 66–77.
629. Rost, K., Nutting, P., Smith, J., *et al.* (2001) Improving depression outcomes in community primary care practices: a randomized trial of the QuEST intervention. *Journal of General Internal Medicine, 16*, 143–149.
630. Roter, D. L., Hall, J. A., Kern, D. E., *et al.* (1995) Improving physicians' interviewing skills and reducing patients' emotional distress. A randomised clinical trial. *Archives of Internal Medicine, 155*, 1877–1884.
631. Roth, A. & Fonagy, P. (1996) *What Works for Whom: A Critical Review of Psychotherapy Research*. New York: Guilford.
632. Roth, A. D. & Pilling, S. (2009) The impact of adherence and competence on outcome in CBT and psychological therapies. In preparation.
633. Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., *et al.* (1998) Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer*, 82, 1904–1908.
634. Rothschild, A. J. (2003) Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biological Psychiatry, 53*, 680–690.
635. Rounsaville, B. J., Carroll, K. M. & Onken, L. S. (2001) NIDA's stage model of behavioral therapies research: getting started and moving on from Stage I. *Clinical Psychology: Science and Practice, 8*, 133–142.
636. Rowe, D. (1983) *Depression: the Way out of Your Prison*. London: Routledge & Kegan Paul.
637. Rowe, S. K. & Rapaport, M. H. (2006) Classification and treatment of sub-threshold depression. *Current Opinion in Psychiatry, 19*, 9–13.
638. Royal College of Psychiatrists (1997) *Benzodiazepines: Risks, Benefits or Dependence. A Re-evaluation*. Council Report CR59. London: Royal College of Psychiatrists. Royal College of Psychiatrists (2005) *The ECT Handbook Second Edition. The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT* (ed A. I. F. Scott). Council Report CR128. London: Royal College of Psychiatrists.

639. Royal College of Psychiatrists (2008) *Mental Health and Work.* London: Royal College of Psychiatrists.
640. Rush, A. J., Beck, A. T., Kovacs, M., *et al.* (1977) Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cognitive Therapy and Research, 1*, 17–37.
641. Rush, A. J., Kovacs, M., Beck, A. T., *et al.* (1981) Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders, 3*, 221–229.
642. Rush, A. J., Trivedi, M. & Fava, M. (2003) STAR*D treatment trial for depression. *American Journal of Psychiatry, 160*, 237.
643. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., *et al.* (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry, 163*, 1905–1917.
644. Russell, J. C., Rasmussen, K. G., O'Connor, M. K., *et al.* (2003) Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *Journal of ECT, 19*, 4–9.
645. Sackeim, H. A., Decina, P., Kanzler, M., *et al.* (1987) Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-does ECT. *American Journal of Psychiatry, 144*, 1449–1455.
646. Sainsbury Centre for Mental Health (2007) *Mental Health at Work: Developing the Business Case.* Policy Paper 8. London: Sainsbury Centre for Mental Health.
647. Salkovskis, P.M. (1995) Demonstrating specific effects in cognitive and behavioural therapy. In *Research Foundations for Psychotherapy Research* (eds M. Aveline &
648. D. A. Shapiro), pp. 191–228. Chichester: Wiley and Sons. Santos, M. A., Rocha, F. L., Hara, C., *et al.* (2008) Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of*
649. *Clinical Psychiatry, 10*, 187–190.
650. Sapin, C., Fantino, B., Nowicki, M. L., *et al.* (2004) Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health and Quality of Life Outcomes, 2*, 20.
651. Sartorius, N. (2001) The economic and social burden of depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 62* (Suppl. 15), 8–11.
652. Sartorius, N. (2002) Eines der letzen Hindernisse einer verbesserten psychiatrischen Versorgung: das Stigma psychisher Erkrankung [One of the last obstacles to better mental health care: the stigma of mental illness]. *Neuropsychiatrie, 16*, 5–10.
653. Sauer, W. H., Berlin, J. A. & Kimmel, S. E. (2001) Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation, 104*, 1894–1898.
654. Saver, B. G., Van-Nguyen, V., Keppel, G., *et al.* (2007) A qualitative study of depression in primary care: missed opportunities for diagnosis and education. *The Journal of the American Board of Family Medicine, 20*, 28–35.
655. Schaffer, A., Levitt, A. J., Hershkop, S. K., *et al.* (2002) Utility scores of symptom profiles in major depression. *Psychiatry Research, 110*, 189–197.
656. Schindler, F. & Anghelescu, I. G. (2007) Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *International Clinical Psychopharmacology, 22*, 179–182.
657. Schneider, L. S. & Small, G. W. (2002) The increasing power of placebos in trials of antidepressants. *Journal of the American Medical Association, 288*, 450.
658. Schweizer, E., Rickels, K., Amsterdam., J. D., *et al.* (1990) What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *Journal of Clinical Psychiatry, 51*, 8–11.
659. Schweizer, E., Rynn, M., Mandos, L. A., *et al.* (2001) The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *International Clinical Psychopharmacology, 16*, 137–143.
660. Scott, C., Tacchi, M. J., Jones, R., *et al.* (1997) Acute and one-year outcome of a randomised controlled trial of brief cognitive therapy for major depressive disorder in primary care. *British Journal of Psychiatry, 171*, 131–134.
661. Scott, J., Teasdale, J. D., Paykel, E. S., *et al.* (2000) Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *British Journal of Psychiatry, 177*, 440–446.
662. Scott, J., Palmer, S., Paykel, E., *et al.* (2003) Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Cost-effectiveness study. *British Journal of Psychiatry, 182*, 221–227.
663. Segal, Z., Teasdale, J. & Williams, M. (2002) *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression.* New York: Guilford Press.
664. Selmi, P. M., Klein, M. H., Greist, J. H., *et al.* (1990) Computer-administered cognitive-behavioural therapy for depression. *American Journal of Psychiatry 147*, 51–56.
665. Serby, M. & Yu, M. (2003) Overview: depression in the elderly. *Mount Sinai Journal of Medicine, 70*, 38–44.
666. Shah, R., Uren, Z., Baker, A., *et al.* (2001) Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993–1998. *Journal of Public Health Medicine, 2*3, 242–246.
667. Shaw, C. M., Creed, F., Tomenson, B., *et al.* (1999) Prevalence of anxiety and depressive illness and help seeking behaviour in African Caribbeans and white Europeans: two phase general population survey. *British Medical Journal, 318*, 302–306.
668. Simon, G. (2006) Collaborative care for depression: is effective in older people, as
669. IMPACT trial shows. *British Medical Journal, 332*, 249–250.
670. Simon, G. E. & Savarino, J. (2007) Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *American Journal of Psychiatry, 164*, 1029–1034.
671. Simon, G. E., von Korff, M., Heiligenstein, J. H., *et al.* (1996) Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *Journal of the American Medical Association, 275*, 1897–1902.
672. Simon, G. E., Goldberg, D. P., von Korff, M., *et al.* (2002) Understanding crossnational differences in depression prevalence. *Psychological Medicine, 32*, 585–594.
673. Simon, G. E., Ludman, E. J., Tutty, S., *et al.* (2004) Telephone psychotherapy and telephone care management for primary care patients starting antidepressant treatment: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association, 292*, 935–942.
674. Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B., *et al.* (2006) Suicide risk during antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry, 163*, 41–47.
675. Simpson, S., Corney, R., Fitzgerald, P., *et al.* (2003) A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychological Medicine, 33*, 229–239.
676. Singh, G., Verma, H. C., Verma, R. S., *et al.* (1974) A new depressive inventory.
677. *Indian Journal of Psychiatry, 161*, 83–188.
678. Singleton, N., Bumpstead, R., O'Brien, M., *et al.* (2001) *Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, 2000.* London: The Stationery Office.
679. Sir, A., D'Souza, R. F., Uguz, S., *et al.* (2005) Randomised trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry, 66*, 1312–1320.
680. Skodol, A. E., Oldman, J. M. & Gallaher, P. E. (1999) Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *American Journal of Psychiatry, 156*, 733–738.
681. Smith, D., Dempster, C., Glanville, J., *et al.* (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry, 180*, 396–404.
682. Sneed, J. R., Rutherford, B. R., Rindskopf, D., *et al.* (2008) Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 16*, 65–73.
683. Sobin, C., Sackeim, H. A., Prudic, J., *et al* (1995) Predictors of retrograde amnesia following ECT. *American Journal of Psychiatry, 152*, 995–1001.
684. Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., *et al.* (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Archives of General Psychiatry, 54*, 1001–1006.
685. Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., *et al.* (2000) Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry, 157*, 229–233.

686. Sotsky, S. M., Glass, D. R., Shea, M. T., *et al.* (1991) Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Programme. *American Journal of Psychiatry, 148*, 997–1008.
687. Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., *et al.* (1994) Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *Journal of the American Medical Assocaition, 27*2, 1749–1756.
688. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., *et al.* (1999) Validation and utility of a self-report version of the PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Journal of the American Medical Association, 282*, 1737–1744.
689. Stassen, H. H., Delini-Stula, A. & Angst, J. (1993) Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *European Neuropsychopharmacology, 3*, 127–135.
690. Steiner, M., Radwan, M., Elizur, A., *et al.* (1978) Failure of L-triiodothyronine (T3) to potentiate tricyclic antidepressant response. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental, 23*, 655–659.
691. Stewart, J. W., Quitkin, F. M., Liebowitz, M. R., *et al.* (1983) Efficacy of desipramine in depressed outpatients. Response according to research diagnosis criteria diagnoses and severity of illness. *Archives of General Psychiatry, 40*, 202–207.
692. Stiles, W. B., Barkham, M., Twigg, E., *et al.* (2006) Effectiveness of cognitivebehavioural, person-centred and psychodynamic therapies as practised in UK National Health Service settings. *Psychological Medicine, 36*, 555–566.
693. Stiles, W. B., Barkham, M., Mellor-Clark, J., *et al.* (2008) Effectiveness of cognitivebehavioural, person-centred and psychodynamic therapies in UK primary-care routine practice: replication in a larger sample. *Psychological Medicine, 38*, 677–688.
694. Stirman, S. W., Derubeis, R. J., Crits-Christoph, P., *et al.* (2005) Can the randomized controlled trial literature generalize to nonrandomized patients? *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 73*, 127–135.
695. Strik, J. J., Honig, A., Lousberg, R., *et al.* (2000) Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction:
696. findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine, 62*, 783–789.
697. Sullivan, M. D., Katon, W. J., Russo, J. E., *et al.* (2003) Patients' beliefs predict responses to paroxetine among primary care patients with dysthymia and minor depression. *The Journal of the American Board of Family Practice, 16*, 22–31.
698. Swindle, R. W., Rao, J. K., Helmy, A., *et al.* (2003) Integrating clinical nurse specialists into the treatment of primary care patients with depression. *International Journal of Psychiatry in Medicine, 33*, 17–37.
699. Szegedi, A., Muller, M. J., Anghelescu, I., *et al.* (2003) Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 413–420.
700. Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P. P., *et al.* (2009) Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*, 344–353.
701. Tamminga, C. A., Nemeroff, C. B., Blakely, R. D., *et al.* (2002) Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biological Psychiatry, 52*, 589–609.
702. Taylor, D. (1995) Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry, 167*, 575–580.
703. Taylor, D., Stewart, S. & Connolly, A. (2006) Antidepressant withdrawal symptoms: telephone calls to a national medication helpline. *Journal of Affective Disorders, 95*, 129–133.
704. Taylor, D., Paton, C. & Kerwin, R. (2007) *The Maudsley Prescribing Guidelines* (9th edn). London: Informa Healthcare.
705. Thase, M. E. (2002) Studying new antidepressants: if there were a light at the end of the tunnel, could we see it? *Journal of Clinical Psychiatry, 63* (Suppl. 2), 24–27.
706. Thase, M. E. & Rush, A. J. (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *Journal of Clinical Psychiatry, 58* (Suppl. 13), 23–29.
707. Thase, M. E., Kupfer, D. J. & Jarrett, D. B. (1989) Treatment of imipramine-resistant *Journal of Clinical Psychiatry, 50*, 385–388.
708. Thase, M. E., Mallinger, A. G., McKnight, D., *et al.* (1992) Treatment of imipramineresistant recurrent depression. IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry, 149*, 195–198.
709. Thiels, C., Schmidt, U., Treasure, J., *et al.* (1998) Guided self change for bulimia nervosa incorporating use of a self-care manual. *American Journal of Psychiatry, 155*, 947–953.
710. Thiels, C., Linden, M., Grieger, F., *et al.* (2005) Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *International Clinical Psychopharmacology, 20*, 1–7.
711. Thomas, C. M. & Morris, S. (2003) Cost of depression among adults in England in 2000. *British Journal of Psychiatry, 183*, 514–519.
712. Thompson, C. & Thompson, C. M. (1989) The prescribing of antidepressants in general practice. II: A placebo-controlled trial of low-dose dothiepin. *Human Psychopharmacology, 4*, 191–204.
713. Thompson, C., Kinmonth, A. L., Stevens, L., *et al.* (2000) Effects of good practice guidelines and practice-based education on the detection and treatment of depression in primary care. Hampshire Depression Project randomised controlled trial. *Lancet, 355*, 185–191.
714. Thompson, C., Ostler, K., Peveler, R. C., *et al.* (2001) Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care: the Hampshire Depression Project 3. *British Journal of Psychiatry, 179*, 317–323.
715. Thompson, C., Thompson, S. & Smith, R. (2004) Prevalence of seasonal affective disorder in primary care: a comparison of the seasonal health questionnaire and the seasonal pattern assessment questionnaire. *Journal of Affective Disorders, 78*, 219–226.
716. Thompson, L. W., Gallagher, D. & Breckenridge, J. S. (1987) Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 55*, 385–390.
717. Thoren, P., Floras, J. S., Hoffmann, P., *et al.* (1990) Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Medical Science, Sports and Exercise, 22*, 417–428.
718. Thorogood, M., Cowen, P., Mann, J., *et al.* (1992) Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. *Lancet, 340*, 1067–1068.
719. Tiemens, B., Ormel, J., Jenner, J. A., *et al.* (1999) Training primary-care physicians to recognise, diagnose and manage depression: does it improve patient outcomes? *Psychological Medicine, 29*, 833–845.
720. Tint, A., Haddad, P. M. & Anderson, I. M. (2008) The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomized study *Journal of Psychopharmacology, 22*, 330–332.
721. Treasure, J., Schmidt, U., Troop, N., *et al.* (1996) Sequential treatment for bulimia nervosa incorporating a self-care manual. *British Journal of Psychiatry, 168*, 94–98.
722. Trepka, C., Rees, A., Shapiro, D. A., *et al.* (2004) Therapist competence and outcome of cognitive therapy for depression. *Cognitive Therapy and Research, 28*, 143–157.
723. Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., *et al.* (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry, 163*, 28–40.
724. Truax, C. B. & Carkhuff, R. R. (1967) *Toward Effective Counseling and Psychotherapy: Training and Practice.* Chicago, Illinois: Aldine.
725. Unutzer, J., Katon, W., Callahan, C. M., *et al.* (2002) Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomised controlled trial. *Journal of the American Medical Association, 288*, 2836–2845.
726. Ustun, T. B. & Sartorius, N. (eds) (1995) *Mental Illness in General Health Care: An International Study.* Chichester: Wiley.
727. Van, H. L., Schoevers, R. A. & Dekker, J. (2008) Predicting the outcome of antidepressants and psychotherapy for depression: a qualitative, systematic review. *Harvard Review of Psychiatry, 16*, 225–234.
728. Van der Burght, M. (1994) *Citalopram Product Monography*. Copenhagen, Denmark: H Lundbeck A/S.
729. Van Os, T. W., van den Brink, R. H., Tiemens, B. G., *et al.* (2004) Are effects of depression management training for general practitioners on patient outcomes mediated by improvements in the process of care? *Journal of Affective Disorders, 80*, 173–179.

730. Van Schaik, D. J. F, Klijn, A. F. J., van Hout, H. P. J., *et al.* (2004) Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 26, 184–189.
731. Van Straten, A., Tiemens, B., Hakkaart, L., *et al.* (2006) Stepped care vs. matched care for mood and anxiety disorders: a randomized trial in routine practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 113*, 468–476.
732. Velazquez, C., Carlson, A., Stokes, K. A., *et al.* (2001) Relative safety of mirtazapine overdose. *Veterinary and Human Toxicology, 43*, 342–344.
733. Vergouwen, A. C., Bakker, A., Katon, W. J., *et al.* (2003) Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. *Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 1415–1420.
734. Vize, C. M. & Priest, R. G. (1993) Defeat Depression Campaign: attitudes to depression. *Psychiatric Bulletin, 17*, 573–574.
735. Von Korff, M. (1999) Pain management in primary care: an individualized steppedcare approach. In *Psychosocial Factors in Pain* (eds R.J. Gatchel & D.C. Turk), pp. 360–373. New York: Guilford Press.
736. Von Korff, M. & Goldberg, D. (2001) Improving outcomes in depression: the whole process of care needs to be enhanced. *British Medical Journal, 323*, 948–949.
737. Von Korff, M., Gruman, J., Schaefer, J., *et al.* (1997) Collaborative management of chronic illness. *Annals of Internal Medicine, 127*, 1097–1102.
738. Vothknecht, S., Kho, K. H., van Schaick, H. W., *et al.* (2003) Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. *Journal of ECT, 19*, 151–157.
739. Wade, A. G., Toumi, I. & Hemels, M. E. H. (2005a) A pharmacological evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clinical Therapeutics, 27*, 486–496.
740. Wade, A. G., Toumi, I. & Hemels, M. E. H. (2005b) A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Current Medical Research and Opinion, 21*, 631–642.
741. Wade, A. G., Fernandez, J. L., Franɔois, C., *et al.* (2008) Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. *Pharmacoeconomics, 26*, 969–981.
742. Waddell, G. & Burton A. K. (2006) *Is Work Good for Your Health and Well-being?* London: The Stationery Office.
743. Wagner, E. H. (1997) Managed care and chronic illness: health services research needs. *Health Services Research, 32*, 702–14.
744. Wagner, E. H. & Groves, T. (2002) Care for chronic diseases. *British Medical Journal, 325*, 913–914.
745. Wagner, E., Austin, B. & von Korff, M. (1996) Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Quarterly, 74*, 511–543.
746. Wagner, H. & Bladt, S. (1994) Pharmaceutical quality of hypericum extracts. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 7* (Suppl. 1), S65–S68.
747. Walraven, C., van Mamdani, M. M., Wells, P. S., *et al.* (2001) Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *British Medical Journal, 323*, 655–658.
748. Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., *et al.* (2002) Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association, 287*, 1840–1847.
749. Wang, Z.-J., Lin, S.-M. & Hu, M. L. (2004) Contents of hypericin and psuedohypericin in five commercial products of St John's Wort (Hypericum perforatum). *Journal of the Science of Food and Agriculture, 84*, 395–397.
750. Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., *et al.* (2004) Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry, 49*, 124–138.
751. Watkins, E., Scott, J., Wingrove, J., *et al.* (2007) Rumination-focused cognitive behaviour therapy for residual depression: a case series. *Behaviour Research and Therapy, 45*, 2144–2154.
752. Waugh, J. & Goa, K. L. (2003) Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs, 17*, 343–362.
753. Weich, S., Nazroo, J., Sproston, K., *et al.* (2004) Common mental disorders and ethnicity in England: the EMPIRIC study. *Psychological Medicine, 34*, 1543–1551.
754. Weinmann, S., Becker, T. & Koesters, M. (2008) Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine V SSRIs: meta-analysis. *Psychopharmacology, 196*, 511–520.
755. Weissman, M. M. (2007) Cognitive therapy and interpersonal psychotherapy: 30 years later. *American Journal of Psychiatry, 164*, 693–696.
756. Weissman, M. M., Bland, R., Joyce, P. R., *et al.* (1993) Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *Journal of Affective Disorders, 29*, 77–84.
757. Weissman, M. M., Markowitz, J. C. & Klerman, G. L. (2000) *Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy.* New York: Basic Books.
758. Westen, D., Novotny, C. M. & Thompson-Brenner, H. (2004) The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. *Psychological Bulletin, 130*, 631–663.
759. Westrin, A. & Lam, R. W. (2007) Seasonal affective disorder: a clinical update. *Annals of Clinical Psychiatry, 19*, 239–246.
760. Whitfield, G., Williams, C. & Shapiro, D. (2001) Assessing the take up and acceptability of a self-help room used by patients awaiting their initial outpatient appointment. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy, 29*, 333–343.
761. Whittington, C., Cape, J., Buszewicz, M., *et al.* (2009) Comparison of collaborative care for depression and anxiety in primary care with traditional general practice attachments: a meta-analysis and meta-regression. Manuscript in preparation.
762. WHO (1992) *The ICD–10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.* Geneva, Switzerland: WHO.
763. WHO (2001) *World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope.* Geneva, Switzerland: WHO.
764. WHO (2002) *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva, Switzerland: WHO.
765. Whooley, M. A., Avins, A. L., Miranda, J., *et al.* (1997) Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *Journal of General Internal Medicine, 12*, 439–445.
766. Whyte, I. M., Dawson, A. H. & Buckley, N. A. (2003) Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM, 96*, 369–374.
767. Wiersma, D., Kluiter, H., Nienhuis, F., *et al.* (1989) *Day-treatment with Community Care as an Alternative to Standard Hospitalisation: An Experiment in the Netherlands. A Preliminary Communication.* Groningen, the Netherlands: Department of Social Psychiatry, University of Groningen.
768. Wijkstra, J. & Nolen, W. A. (2005) Successful maintenance electroconvulsive therapy for more than seven years. *Journal of ECT, 21*, 171–173.
769. Wilfley, D. E, MacKenzie, K. R., Welch, R. R., *et al.* (2000) *Interpersonal Psychotherapy for Group.* New York: Basic Books.
770. Williams, J. B. W., Link, M. J., Rosenthal, N. E., *et al.* (1988) *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD).* New York: New York Psychiatric Institute.
771. Williams, J. M, Russell, I. & Russell, D. (2008) Mindfulness-based cognitive therapy: further issues in current evidence and future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*, 524–529.
772. Williams, Jr, J. W., Kerber, C. A., Mulrow, C. D., *et al.* (1995) Depressive disorders in primary care: prevalence, functional disability, and identification. *Journal of General Internal Medicine, 10*, 7–12.
773. Williams, M. D., Rummans, T., Sampson, S., *et al.* (2008) Outcome of electroconvulsive therapy by race in the Consortium for Research on Electroconvulsive Therapy multisite study. *Journal of ECT, 24*, 117–121.
774. Williams, R. & Hunt, K. (1997) Psychological distress among British South Asians: the contribution of stressful situations and subcultural differences in the West of Scotland Twenty-07 Study. *Psychological Medicine, 24*, 113–119.
775. Wilson, K., Mottram, P., Sivanranthan, A., *et al.* (2001) Antidepressant versus placebo for depressed elderly (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software.
776. Wilson, M. & MacCarthy, B. (1994) GP consultation as a factor in the low rate of mental health service use by Asians. *Psychological Medicine, 27*, 1173–1181.
777. Winokur, G., Coryell, W. & Keller, M. (1993) A prospective study of patients with bipolar and unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry, 50*, 457–465.

778. Wisniewski, S. R., Rush, A. J., Nierenberg, A. A., *et al.* (2009) Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry, 166*, 599–607.
779. Wittchen, H. U., Hofler, M. & Meister, W. (2001a) Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated*? International Clinical Psychopharmacology, 16*, 121–135.
780. Wittchen, H. U., Schuster, P. & Lieb, R. (2001b) Comorbidity and mixed anxiety–depressive disorder: clinical curiosity or pathophysiological need? *Human Psychopharmacology, 16* (Suppl. 1), S21–S30.
781. Wolberg, L. R. (1967) *Short-term Psychotherapy*. New York: Grune & Stratton.
782. Wolpe, J. (1971) Neurotic depression: experimental analogue, clinical syndromes and treatment. *American Journal of Psychotherapy, 25*, 362–368.
783. Wolpe, J. (1979) The experimental model and treatment of neurotic depression. *Behaviour Research and Therapy, 17*, 555–565.
784. World Bank (1993) *World Development Report: Investing in Health Research Development.* Geneva, Switzerland: World Bank.
785. Wyeth Pharmaceuticals (2008) *Efexor XL. Summary of Product Characteristics*. Maidenhead: Wyeth. Available at: http://www.medicines.org.uk/EMC/history/ 2210/SPC/Efexor_XL
786. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., *et al.* (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research, 17*, 37–49.
787. Zajecka, J., Fawcett, J., Amsterdam, J., *et al.* (1998) Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomised, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 18*, 193–197.
788. Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R, Dubo, E. D., *et al.* (1998) Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry, 155*, 1733–1739.
789. Zhang, Z. J., Tan, Q. R., Tong, Y., *et al.* (2008) The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double blind, randomised, placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders, 109*, 91–97.
790. Zigmond, A. S. & Snaith, R. D. (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361–370.
791. Zimmerman, M. & Thongy, T. (2007) How often do SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment? Evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1271–1276.
792. Zimmerman, M., Chelminski, I., McGlinchey, J. B., *et al.* (2006) Diagnosing major depressive disorder X: can the utility of the DSM–IV symptom criteria be improved*? The Journal of Nervous and Mental Disease, 194*, 893–897.
793. Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Posternak, M. A., *et al.* (2008) Remission in depressed outpatients: more than just symptom resolution? *Journal of Psychiatric Research, 42*, 797–801.
794. Zisselman, M. H., Rosenquist, P. B. & Curlik, S. M. (2007) Long-term weekly continuation electroconvulsive therapy: a case series. *Journal of ECT, 23*, 274–277.
795. Zung, W. W. K. (1965) A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry, 12*, 63–70.