

Терапевтическое применение метода сэмплирования переживаний в лечении депрессии: рандомизированное контролируемое исследование

INGRID KRAMER^{1,2}, CLAUDIA J.P. SIMONS^{1,2}, JESSICA A. HARTMANN^{1,2}, CLAUDIA MENNE-LOTHMANN², WOLFGANG VIECHTBAUER², FRENK PEETERS², KOEN SCHRUERS², ALEX L. VAN BEMMEL^{1,2}, INEZ MYIN-GERMEYS², PHILIPPE DELESPAUL^{2,3}, JIM VAN OS^{2,4}, MARIEKE WICHERS²

¹GGzE, Institute of Mental Health Care Eindhoven and the Kempen, P.O. Box 909, 5600 AX Eindhoven, The Netherlands (Нидерланды);

²Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Centre, European Graduate School of Neuroscience, SEARCH, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands (Нидерланды);

³Mondriaan Mental Health Trust, South Limburg, The Netherlands; ⁴King's College London, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK (Великобритания)

Перевод: Курсаков А.А.

Редактура: Фролов А.М.

При депрессии способность испытывать позитивные аффективные переживания в повседневной жизни предопределяет выздоровление и снижает частоту рецидивов. Вмешательства на основе метода сэмплирования переживаний (МСП-В) идеально подходят для выявления индивидуальных паттернов позитивного аффекта с учетом ситуационного контекста. Целью данного исследования была оценка целесообразности и эффективности связи в отношении редукции депрессивной симптоматики дополнительной обратной связи в виде обратной связи на основе МСП в индивидуальных паттернах позитивного аффекта. Принимавшие участие в контролируемом исследовании амбулаторные пациенты с депрессией (n=102), получающие фармакологическое лечение разделялись на три группы: экспериментальная группа, получавшая дополнительную обратную связь на основе МСП, псевдоэкспериментальная группа, применявшая МСП, но не получавшая обратной связи, а также контрольная группа. В отношении экспериментальной группы применялась процедура МСП (3 дня в неделю в течение 6 недель) с использованием карманного компьютера. Эта группа получала еженедельную стандартизированную обратную связь об индивидуальных паттернах позитивного аффекта. До и после вмешательства проводились обследования с помощью Шкалы депрессии Гамильтона-17 (HDRS) и Опросника депрессивных симптомов (IDS). В течение периода наблюдения сроком 6 месяцев обследование с помощью HDRS и IDS проводилось пять раз. Дополнение в виде обратной связи на основе МСП привело к статистически и клинически значимому снижению общего балла HDRS по сравнению с группой контроля (p<0,01; снижение на 25,5 баллов по HDRS за 6 месяцев). В сравнении с псевдоэкспериментальной группой клинически значимое снижение суммарного балла HDRS проявилось на 6-м месяце (B=23,6, p=0,053). Депрессивные симптомы, выявленные при самоопросе (IDS), с течением времени имели аналогичную динамику. Использование МСП-В оказалось приемлемым для пациентов, а обратная связь понималась ими без затруднений. Пациенты старались применить предложения, которые давались им в обратной связи на основе МСП, в своей повседневной жизни. Полученные результаты позволяют утверждать, что эффективность традиционного пассивного фармакологического подхода к лечению большой депрессии может быть увеличена за счет использования информации из повседневной жизни конкретных людей об их позитивных аффективных переживаниях.

(World Psychiatry 2014;13:68–77)

Согласно Всемирной организации здравоохранения, депрессия является одной из ведущих причин нетрудоспособности (1). Повышение эффективности фармако- и психотерапии рассматривается в качестве приоритетной задачи. В результате расширения возможностей наблюдения депрессивной симптоматики за пределами кабинета врача, оценка контекстуальных влияний на нее могла бы стать более полной и индивидуальной, что в результате могло бы привести к повышению эффективности существующих подходов к лечению.

Показано, что мониторинг на основе самоотчета (само-мониторинг), подразумевающий ретроспективную письменную оценку настроения один раз в день, снижает уровень депрессивной симптоматики (2-4). В то же время, учитывая, что данные самоотчета, полученные ретроспективным путем, подвержены конгруэнтным настроению эмоциональным и когнитивным

искажениям (5), использование проспективной оценки, регулярно осуществляемой в повседневной жизни, может применяться для повышения надежности оценки, поскольку дает более детальную картину динамики депрессивной симптоматики и способствует оптимизации терапевтической тактики. При этом цифровой формат оценки обладает преимуществом перед письменным, поскольку данные становятся доступными моментально.

Проспективный цифровой мониторинг в режиме «здесь и сейчас» широко используется в разных областях медицины. Продолжительный мониторинг, в частности, используется в лечении гипертензии и диабета (суточный мониторинг артериального давления или плазменной концентрации глюкозы). Однако в области психического здоровья это направление остается неосвоенным. В последнее время разработан ряд методов электронной моментальной оценки состояния,

эквивалентных мобильным средствам амбулаторной оценки медицинских показателей. Эти техники представляют собой комбинацию методов сэмплирования переживаний (МСП) с новыми электронными средствами, такими как PsyMate (6), позволяющими осуществлять непосредственную электронную регистрацию данных. МСП включает многократную оценку аффективных переживаний и контекста в потоке повседневной жизни (7-9).

До недавнего времени МСП использовался только в рамках исследований, направленных на идентификацию паттернов и механизмов возникновения психопатологических проявлений (10-14). Однако появление индивидуальных цифровых помощников (ИЦП) и сетевых приложений обеспечило мгновенный доступ к информации из реальной жизни – как самим пациентам, так и оказывающим им помощь специалистам. Это дает возможность для проведения МСП вмешательств (МСП-В), которые способны переводить имплицитные динамические паттерны реальной жизни в эксплицитные, визуализированные и поддающиеся подсчету конфигурации, благодаря чему появляется возможность модифицировать дисфункциональные паттерны. МСП-В имеет дополнительное преимущество, которое заключается в том, что оно легко может выполняться в рамках стандартного подхода к оказанию психиатрической помощи и не требует значительных инвестиций со стороны клиницистов (6, 11). Таким образом, МСП-В представляет собой новый практичный подход к улучшению персонализированной помощи в сфере психического здоровья и обещает стать популярным в клинической практике мобильным средством (10-13, 15).

Новой и интересной разработкой является само-мониторинг в условиях реальной жизни, при котором МСП-В используется у пациентов с депрессией для изучения индивидуальных паттернов позитивного аффекта и контекста, в котором он испытывается. Многочисленные исследования последнего времени (16-19), продемонстрировали важность системы вознаграждения и позитивных аффективных переживаний для устойчивости к возникновению депрессии. Было показано, что именно явления позитивного аффекта в большей степени, чем противоположные им проявления негативного аффекта способны предопределять восстановление от депрессии (20-23). Более того, в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании упор на вмешательства, повышающие уровень позитивных аффективных переживаний в условиях реальной жизни, был связан со значительным снижением выраженности депрессивной симптоматики (22). Таким образом, следующий шаг в лечении депрессии – определить, может ли само-мониторинг использоваться в качестве вмешательства, нацеленного на изучение индивидуальных паттернов позитивного аффекта. Индивидуальная обратная связь, сфокусированная на позитивном аффекте и контексте его возникновения, может быть полезной как для пациента, так и для специалиста – в процессе поиска индивидуальных возможностей его усиления и, вследствие этого, восстановления от депрессии.

Хотя вышеозначенные аргументы позволяют предположить, что МСП-В представляет собой новый подход, несущий в себе потенциал для улучшения качества лечения в сфере психического здоровья, необходимо учитывать осуществимость этого подхода на практике, а также пожелания пациентов. Необходимо знать, как чувствуют себя пациенты при проведении этой процедуры и то, способны и хотят ли они в ней участвовать. Исходя из этого, данное исследование имело своей целью определить: а) может ли использоваться индивидуальная обратная связь на основе МСП в комбинации со стандартными антидепрессивными препаратами в качестве эффективного дополнения в лече-

нии депрессивной симптоматики, направленного на усиление ресурсов пациента в отношении переживаний позитивного аффекта; б) можно ли считать МСП-В осуществимым на практике и полезным для пациентов.

Насколько, нам известно, это первое рандомизированное контролируемое исследование с применением МСП в качестве нового терапевтического вмешательства у пациентов с депрессией, нацеленное на улучшение индивидуальных подходов к лечению.

МЕТОДЫ

Участники и дизайн

Амбулаторные пациенты с депрессией, последовательно обращавшиеся за помощью в психиатрические учреждения, обслуживающие прикрепленные к ним районы нидерландских городов Эндховен и Маастрихт, включались в исследование по результатам визитов к их лечащим врачам. Кроме того, набор пациентов в тех же районах проводился вне контакта со службами охраны психического здоровья посредством распространения постеров и флаеров в учреждениях здравоохранения и местных средствах массовой информации. Набор осуществлялся с января 2010 до февраля 2012 года.

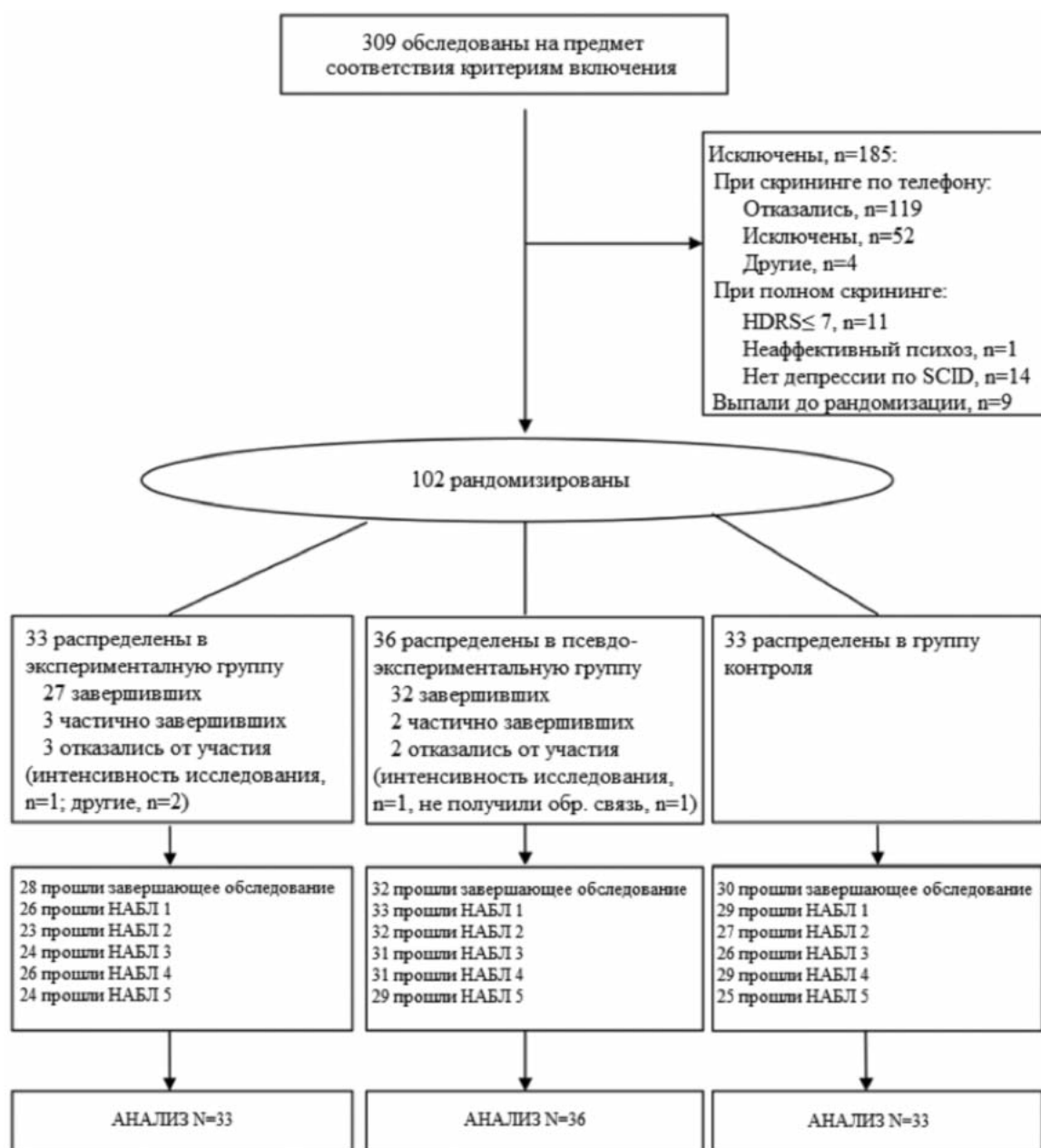
Критерии включения были следующими: возраст от 18 до 65 лет; соответствие критериям DSM-IV-TR для депрессивного эпизода с текущим баллом по Шкале депрессии Гамильтона-17 (HDRS) (24) не менее 8 (т.е. выше отрезной точки для ремиссии, но включая резидуальные депрессивные состояния); текущая фармакотерапия антидепрессантами или стабилизаторами настроения; хорошее зрение; достаточное владение нидерландским языком; отсутствие на момент обращения или в анамнезе пациента диагноза неаффективного психотического расстройства; отсутствие (гипо-) маниакального или смешанного эпизода в течение последнего месяца.

Протокол исследования был утвержден Медицинским этическим комитетом Медицинского центра Маастрихтского университета. Все участники дали информированное согласие. Исследование было зарегистрировано в Нидерландском реестре исследований (идентификационный номер: NTR1974).

Рандомизированное контролируемое испытание проводилось на трех терапевтических группах. После включения пациенты случайным образом распределялись в экспериментальную, псевдоэкспериментальную и контрольную группы. Помимо стандартного лечения (СЛ), пациенты экспериментальной группы проходили процедуру МСП (три дня в неделю в течение 6-недельного периода) с использованием карманного компьютера. Эта группа еженедельно получала стандартизованную обратную связь об индивидуальных паттернах позитивного аффекта. Обратная связь направлялась как пациенту, так и специалисту в области психического здоровья. Псевдоэкспериментальная группа также принимала участие в МСП процедуре (три дня в неделю в течение 6-недельного периода) в дополнение к СЛ, но без обратной связи. Контрольная группа не получала никаких вмешательств в дополнение к СЛ.

Рандомизация (распределение в соотношении 1:1:1) осуществлялась с учетом продолжительности терапии антидепрессантами (первое назначение или замена антидепрессанта / поддерживающее лечение, т.е. лечение антидепрессантом или стабилизатором настроения в течение менее / более чем 8 недель до включения в исследование), а также текущей психотерапии (проводилась или нет). Рандомизационная последовательность в блоках по 6 значений (с использованием генератора случайных чисел на Интернет сайте random.org) была получена первым автором данной работы. Независимый научный сотрудник записал код

Рисунок 1. Алгоритм исследования. HDRS – Шкала депрессии Гамильтона-17, SCID- Структурированное клиническое интервью для расстройств I оси DSM-IV, НАБЛ 1-5 – обследования в рамках периода наблюдения.



рандомизации в запечатанные пронумерованные конверты. После завершения всех первичных исследований, интервьюер распределял участников по их лечебным режимам на основании кода рандомизации из запечатанного конверта (который открывался в соответствии с порядком последовательности). Интервьюеры не были «ослеплены» по отношению к распределению пациентов по режимам терапии.

Процедура

Рисунок 1 отражает схему включения пациентов и процедуру исследования. Протокол исследования включал телефонное интервью, скрининг, первичное обследование (неделя 0), шестинедельный период вмешательства (недели 1 – 6), завершающее обследование (неделя 7) и пять обследований в период наблюдения (на 8, 12, 16, 20 и 32 неделе). Общая продолжительность исследования, начиная с первичного обследования (неделя 0) и до его окончания, составила 32 недели.

Процесс набора начинался с короткого телефонного опроса, осуществлявшегося психологом или психиатром с целью определения соответствия критериям включения. В процессе скрининга пациенты проходили Клиническое интервью для расстройств I оси DSM-IV (SCID-I) (25), заполнялись шкала HDRS и Опросник депрессивных симптомов (IDS-SR) (26). Полуструктурированное интервью HDRS и самоопросник IDS, предназначенные для оценки тяжести депрессивных симптомов, заполнялись при первичном обследовании, завершающем обследовании и в период наблюдения. IDS использовался в качестве оценочного инструмента, независимого от интерпретации интервьюера. Оценка МСП производилась в рамках первичного обследования (неделя 0), в течение 6-недельного периода вмешательства (1 – 6 неделя) и на завершающем обследовании (неделя 7). Возможность осуществления процедуры оценки МСП и желание пациентов получить обратную связь о позитивном аффекте на основе МСП

изучались при помощи специфических вопросов с оценкой по семибальной шкале Лайкерта (от 1 = «совсем нет» до 7 = «в большой степени»).

Процедура МСП осуществлялась согласно предыдущим исследованиям (7, 27-29). Недавно разработанный карманный компьютер PsyMate использовался для цифрового сбора повседневной информации о текущем уровне позитивного аффекта в режиме реального времени, во взаимосвязи с текущим ситуационным контекстом и активностью. PsyMate был запрограммирован таким образом, чтобы производить звуковой сигнал 10 раз в день со случайной периодичностью в каждый из десяти 90-минутных временных периодов между 7.30 и 22.30 часами. С каждым сигналом участники при помощи PsyMate заполняли в электронном виде короткий «сигнальный опросник», содержащий вопросы о текущем аффекте (4 о позитивном и 6 о негативном), а также о текущем ситуационном контексте и активности («повседневная активность», «присутствующие люди», «физическая активность» и «события»). Показатели позитивного аффекта PsyMate включали прилагательные «веселый», «удовлетворенный», «увлеченный» и «расслабленный» (22). Негативный аффект регистрировался посредством прилагательных «грустный», «подозрительный», «виноватый», «одинокий», «раздраженный» и «тревожный». Субъективная оценка производилась по семибальной шкале Лайкерта (в диапазоне от 1 = «совсем нет» до 7 = «в большой степени»). Участников просили заполнять сигнальный опросник как можно быстрее после сигнала.

В процессе 5-дневного первичного МСП-обследования и 5-дневного завершающего обследования каждый день заполнялось по 10 сигнальных опросников. Общее количество сигнальных опросников, таким образом, составило по 50 штук для первичного и завершающего обследования МСП. В течение 6-недельного периода вмешательства участники заполняли по 10 сигнальных опросников в день три дня в неделю подряд (10 x 3 x 6 = 180 опросников).

Процедура МСП разъяснялась на вводном инструктивном совещании, а для того чтобы убедиться, что участники поняли вопросы и принцип работы устройства, проводилось практическое занятие. Опрос относительно удобства проведения МСП процедуры с помощью PsyMate планировался на момент окончания первичного этапа оценки МСП.

Вмешательства

Экспериментальная группа получала стандартизированную обратную связь на основе МСП. Обратная связь предоставлялась непосредственно вслед за еженедельной МСП процедурой. Во время очных встреч обратная связь давалась исследователем (психологом или психиатром). Обратная связь о текущем аффективном состоянии участников в специфическом повседневном контексте и связи с депрессивными симптомами представлялась в вербальном, письменном или в графическом формате (рисунок 2). Обратная связь показывала актуальные уровни позитивного аффекта (средние значения показателей «веселый», «удовлетворенный», «увлеченный» и «расслабленный») в контексте повседневной активности (рисунки 2а и 2б), различных событий и социальной обстановке. Вторая часть обратной связи показывала изменения в уровне позитивного аффекта (рисунок 2в) и число депрессивных жалоб на протяжении МСП вмешательства.

Обратная связь на основе МСП была разделена на три модуля. В каждом модуле последовательно добавлялся новый элемент. Первые сеансы обратной связи (1 и 2) были сфокусированы на позитивных аффективных переживаниях, испытываемых во время различной активности. Третий и четвертый сеансы обратной связи дополнялись тем, что фокусировались на явлениях позитивного аффекта, имевших место после

событий повседневной жизни, различая при этом аффективные переживания во время событий, относимых за счет внутреннего или внешнего локуса контроля. Наконец, на пятом и шестом сеансе обратной связи дополнительное внимание уделялось позитивному аффекту в процессе повседневного социального взаимодействия.

Мнение участников о процедурах обратной связи оценивалось на завершающем обследовании.

Псевдоэкспериментальная группа проходила ту же самую процедуру, что и экспериментальная, за исключением обратной связи. Для того чтобы избежать влияния разной продолжительности сеансов, сеансы этой группы были заполнены альтернативной активностью (дополнительное интервью HDRS).

Статистический анализ

Статистические анализы проводились с использованием программы STATA 12.1 (30). Данные имели иерархическую структуру, так как множественные оценки депрессивных симптомов по HDRS и IDS каждого пациента были объединены в кластеры.

Сначала, для того чтобы исследовать влияние распределения по терапевтическим группам на течение депрессивных симптомов, средние значения общего балла HDRS были разбиты по времени (в неделях от первичного обследования до последнего обследования периода наблюдения) для каждой из трех групп. Наилучшее согласие обеспечивалось линейной моделью (время) для экспериментальной и контрольной групп и полиномиальной моделью (время и время²) для псевдоэкспериментальной группы.

Далее использовалась команда XTMIXED для проведения многоуровневого регрессионного анализа с двусторонним взаимодействием между временем (в неделях) и распределения по терапии как фиксированными эффектами и пациентами как случайными свободными членами и случайным отклонением по времени. Коварианта была бесструктурной. Команда LINCOM использовалась для подсчета оцениваемых межгрупповых эффектов. Разница в три или более балла по HDRS априори считалась клинически значимой (31, 32).

Расчеты мощности с использованием команды SAMPSI программы STATA (30) основывались на предыдущей работе (33) и привели к размеру первоначальной выборки равной 120, с мощностью 84 %, чтобы обнаружить различия в 3 балла по суммарному баллу HDRS (31, 32). Однако из-за того, что многие участники были исключены, доля включенных пациентов оказалась ниже ожидаемой. Окончательное число пациентов, вошедших в исследование, было равно 102.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки на момент скрининга показаны в таблице 1. Больших или значимых различий в социодемографических показателях между группами не было, но на момент скрининга были выявлены некоторые различия в клинических характеристиках. По сравнению с псевдоэкспериментальной и контрольной группой, пациенты экспериментальной группы чаще применяли литий и демонстрировали более низкие показатели общего балла HDRS и IDS (таблица 1). Групповые различия по HDRS и IDS или приему лития оказались незначимыми при первичном обследовании (двумя неделями позже, т.е. перед самым началом вмешательства) ($F(2;98)=1.00$, $p=0,37$; $F(2;98)=1,52$, $p=0,22$, а $\chi^2(2)=4,65$, $p=0,10$, соответственно).

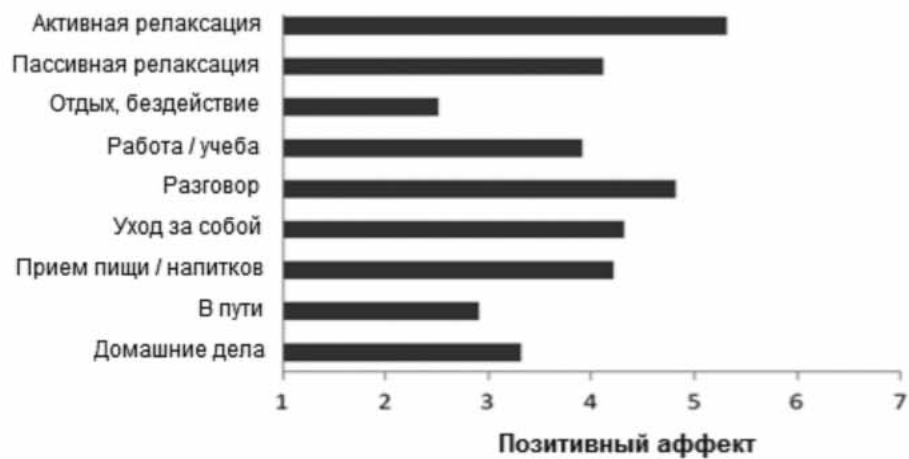
Из 102 рандомизированных пациентов 93 прошли хотя бы одно обследование по HDRS на протяжении периода после окончания вмешательства, длившегося около 6 месяцев. Не было больших или значимых межгрупповых различий по результатам хотя бы однократ-

Рисунок 2. Примеры диаграмм обратной связи. (а) Количество времени, проведенного за выполнением различных типов активности. (б) Количество позитивных аффективных переживаний, полученных в процессе различных типов активности. (в) Средний уровень позитивного аффекта на протяжении 6-недельного периода вмешательства.

а



б



в

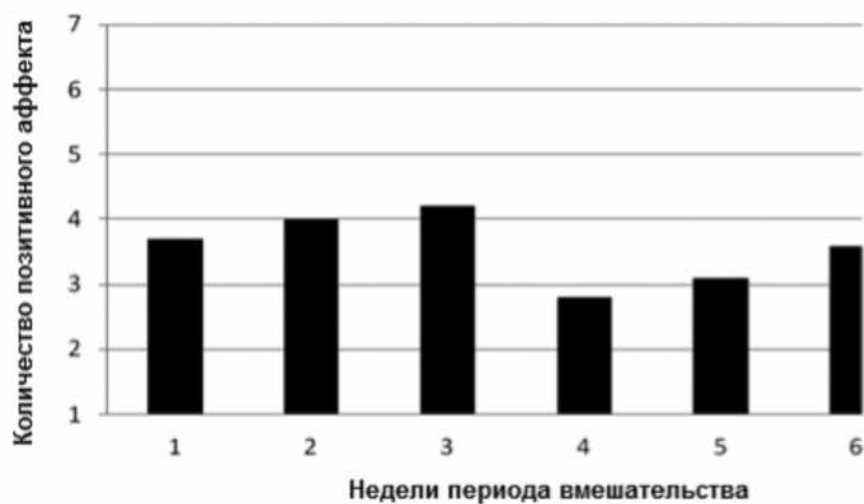


Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследованной выборки на момент скрининга HDRS – Шкала депрессии Гамильтона, IDS – Опросник депрессивных симптомов, GAF – Глобальная оценка функционирования. CO – стандартное отклонение. Уровень образования – низкий: нет/начальное/неполное среднее, средний: старшая школа/нижнее специальное, высокий: высшее специальное/университет.							
	Общее число (n=102)	Экспериментальная (n=33)	Псевдоэкспериментальная (n=36)	Контроль (n=33)	Тестируемый параметр	df	p
Возраст (средний+/-CO)	48,0+/-10,2	48,7+/-10,2	46,7+/-9,6	48,9+/-10,9	$\chi^2=2,06$	2	0,36
Пол (М/Ж)	46/56	17/16	14/22	15/18	$\chi^2=1,11$	2	0,57
Уровень образования							
Низкий	25	6	9	10			
Средний	38	12	14	12	$\chi^2=1,73$	4	0,79
Высокий	39	15	13	11			
Работа с полной или частичной занятостью	35	13	10	12	$\chi^2=1,12$	2	0,57
Проживание с партнером / собственной семьей	3	18	17	18	$\chi^2=0,50$	2	0,78
Биполярное расстройство	9	5	2	2	$\chi^2=2,43$	2	0,39
Коморбидные расстройства Яси DSM-IV	40	12	16	12	$\chi^2=0,64$	2	0,73
Общий балл HDRS (среднее+/-CO)	15,8+/-4,6	14,1+/-4,5	16,2+/-4,8	17,0+/-4,3	F=3,64	2;99	0,03
Общий балл IDS (среднее+/-CO)	36,2+/-10,4	32,9+/-10,2	36,4+/-10,0	39,2+/-10,5	F=3,19	2;99	0,045
GAF симптомы (среднее+/-CO)	56,3+/-7,7	58,0+/-7,5	55,9+/-7,6	55,0+/-7,8	F=1,35	2;95	0,26
GAFнетрудоспособность (среднее+/-CO)	54,6+/-10,9	54,0+/-10,5	55,9+/-11,5	53,9+/-10,9	F=0,34	2;95	0,71
Антидепрессанты							
Первое назначение/замена	19	5	6	8	$\chi^2=1,04$	2	0,66
Поддерживающее лечение	83	28	30	25			
Текущий прием бензодиазепинов	30	7	10	13	$\chi^2=2,70$	2	0,27
Текущий прием антипсихотиков	26	6	8	12	$\chi^2=3,18$	2	0,24
Текущий прием гипнотиков	22	5	9	8	$\chi^2=1,19$	2	0,55
Текущий прием лития	11	7	1	3	$\chi^2=6,23$	2	0,049
Текущая психотерапия	10	4	4	2	$\chi^2=0,77$	2	0,77

ного обследования по HDRS в течение этого периода ($\chi^2(2)=0,93$, $p=0,62$). Аналогичные результаты были получены для UDS ($\chi^2(2)=0,93$, $p=0,62$).

Из 69 пациентов, распределенных в экспериментальную или псевдоэкспериментальную группу, 59 (85,5 %) завершили 6-недельный период вмешательства, включавший в себя 6 x 3 дня МСП-оценок и 6 соответствующих сеансов вмешательств. Больших или значимых различий по депрессивным симптомам на момент первого обследования между пациентами, полностью прошедшими период вмешательства и не сделавшими этого, не было (HDRS: $B=0,76$, $p=0,72$; IDS: $B=1,03$, $p=0,80$). Среднее число заполненных сигнальных опросников у этих 59 пациентов составило 135,5+/-16,5 из 180, что указывает на частоту заполнения 75,3 %. Значимых различий между экспериментальной и псевдоэкспериментальной группой по среднему числу заполненных сигнальных опросников за весь период вмешательства ($t=0,91$, $df=57$, $p=0,18$), а также по количеству пациентов, прошедших все шесть сеансов вмешательства ($\chi^2(1)=0,69$, $p=0,50$), не установлено.

Сеансы обратной связи длились значительно дольше (среднее: 48,9+/-11,2 мин, диапазон 27 – 105 мин) по сравнению с псевдоэкспериментальными сеансами интервью (среднее: 39,5+/-12,9 мин, диапазон 15–90 мин) ($B=9,57$, $p<0,001$).

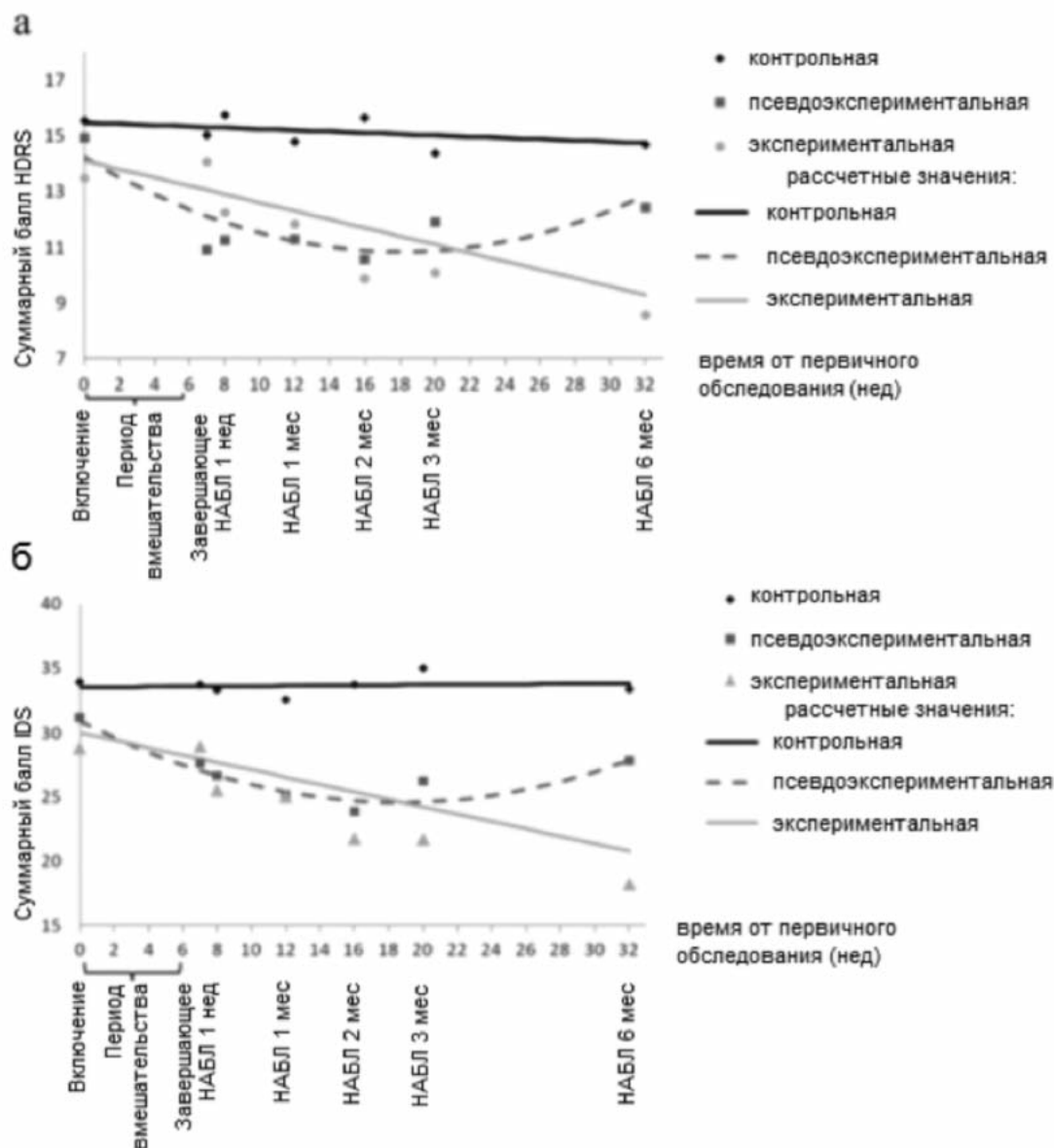
На рисунке 3 изображены результаты многоуровневого регрессионного анализа взаимодействия между распределением на терапевтические группы и временем по баллам HDRS и IDS. По сравнению с группой контроля в экспериментальной группе наблюдалось значительно более выраженное еженедельное снижение уровня депрессивных симптомов за полный период исследова-

ния (HDRS: $B=-0,15$, $p<0,001$; IDS: $B=-0,29$, $p=0,002$). Межгрупповые сравнения продемонстрировали, что снижение депрессивной симптоматики в экспериментальной группе по сравнению с контрольной становилось значимым на 8 неделе (IDS) и 11 неделе (HDRS) и оставалось таковым до конца исследования (32 неделя). Со временем различия между экспериментальной и контрольной группой становились более выраженными, достигая отметки – 5,5 по HDRS и – 13,1 по IDS на 32 неделе.

В псевдоэкспериментальной группе имела место другая закономерность: здесь наблюдались значительно более низкие баллы по HDRS и IDS по сравнению с контрольной группой, начиная сразу после периода вмешательства (неделя 7). Однако первоначальное снижение депрессивных симптомов не сохранялось до последнего обследования: после 26 недели (по HDRS) и 28 недели (по IDS) различия по уровню депрессивных симптомов между псевдоэкспериментальной и контрольной группой утрачивало значимость (рисунок 3). По сравнению с псевдоэкспериментальной группой пациенты экспериментальной группы демонстрировали более низкие баллы HDRS, что имело клиническую значимость, априори определенную как снижение на 3 или более значения (31, 32) в конце исследования (31 и 32 недели) ($B=-3,1$, $p=0,08$ и $B=-3,6$, $p=0,053$, соответственно).

У пациентов контрольной группы не наблюдалось изменений в показателях HDRS или IDS на протяжении исследования ($B=-0,02$, $p=0,56$, и $B=0,01$, $p=0,92$, соответственно). В таблице 2 приведены результаты оценки пациентами осуществимости МСП-В. Результаты показали, что процедура не была слишком стрессогенной в смысле количества сигналов, времени на заполнение

Рисунок 3. Средние баллы по шкалам депрессии и расчетные кривые, представленные относительно времени.
 (а) Шкала депрессии Гамильтона (HDRS).
 (б) Опросник депрессивных симптомов (IDS).
 Завершающее – завершающее обследование, НАБЛ – обследования в период наблюдений (1 неделя – 6 месяц).



сигнальных опросников или самого звука сигнала. Инструкции по использованию PsyMate расценивались как ясные. Результаты опроса мнения участников об обратной связи на основе МСП, также представленные в таблице 2, говорят о том, что обратная связь о позитивном аффекте понималась относительно легко. Кроме того, участники положительно оценили факт обратной связи на основе МСП и старались применять полученные из обратной связи предложения в своей повседневной жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показывает, что использование технологии дополнительной оценки в режиме реального времени может быть эффективным терапевтическим инструментом, дополняющим стандартное лечение антидепрессантами. Распределение в группу, получившую вмешательство с обратной связью на основе МСП о позитивном аффекте, было связано с линейным

снижением уровня депрессивных симптомов по HDRS с течением времени, сохранявшимся до последнего визита периода наблюдения шестью месяцами позднее. Различия с псевдоэкспериментальной группой были значимыми с клинической точки зрения, а со статистической – носили характер тенденции.

Хотя использование обратной связи на основе МСП в лечении депрессии предлагалось и раньше (8, 10, 11, 34, 35), настоящее исследование, насколько нам известно, было первым рандомизированным клиническим испытанием, в котором систематически изучалось МСП-В как терапевтический инструмент, помогающий пациентам с депрессией осознавать свои индивидуальные паттерны позитивного аффекта. По сравнению с теми, кто получает только фармакологическое лечение, пациенты, дополнительно получающие обратную связь об индивидуальных ситуациях переживания позитивного аффекта, продемонстрировали значительное и непрерывное снижение уровня депрессивной симптоматики.

Таблица 2. Осуществимость процедуры и мнения по поводу обратной связи согласно отчету пациентов				
		Среднее (Мин-Макс) (шкала от 1 до 7)	CO	N (пациентов)
Осуществимость процедуры:	Был ли текст читабельным?	5.8 (2-7)	1.4	102
	Было ли сложно включить устройство PsyMate?	1.6 (1-6)	1.2	102
	Было ли устройство PsyMate сложным в управлении?	1.4 (1-5)	0.8	102
	Были ли вербальные инструкции, которые Вы получили по поводу использования PsyMate, ясными?	6.6 (3-7)	0.7	102
	Были ли письменные инструкции, которые Вы получили по поводу использования PsyMate, ясными?	6.5 (1-7)	1.0	96
	Были ли вопросы, на которые Вы отвечали на устройстве PsyMate сложными или непонятными?	2.6 (1-6)	1.5	102
	Вызывало ли использование PsyMate у Вас раздражение или стресс?			
	В связи с количеством сигналов в день?	3.1 (1-7)	1.6	102
	В связи с количеством времени, которое занимали ответы на вопросы после каждого звукового сигнала?	2.5 (1-7)	1.5	102
	В связи с уровнем шума / громкостью звука?	2.0 (1-7)	1.5	102
Обратная связь на основе МСП:	Я легко понимал объяснение, которое давалось в рамках обратной связи	6.1 (4-7)	0.6	25
	Исследователь мог доходчиво ответить на мои вопросы, когда что-либо было мне непонятно	6.4 (6-7)	0.5	24
	Мне раздражало, что мне не позволялось получить ответы (помощи) на вопросы, которые касались моих конкретных проблем	2.3 (1-6)	1.6	22
	Хотели бы Вы получать более конкретный совет вслед за обратной связью, которая Вам давалась?	3.2 (1-6)	2.0	25
	Я был признателен за обобщение по поводу обратной связи	6.2 (5-7)	0.7	25
	Я легко понимал обобщенную информацию по поводу обратной связи	6.2 (3-7)	0.9	25
	Я был рад получить обратную связь в виде графиков	6.5 (4-7)	0.7	24
	Я легко понимал информацию, приведенную в графиках	6.3 (3-7)	0.9	25
	Я старался применить предложения, подчеркнутые из обратной связи, в своей повседневной жизни	5.4 (3-7)	1.1	25
	Количество информации в рамках обратной связи было достаточным	5.4 (4-7)	0.9	25
Продолжительность контакт, предусмотренная для обратной связи была достаточной	6.2 (4-7)	0.4	25	

Это отражает повышение осознания и сопутствующих изменений моделей поведения, усиливающих позитивный аффект. Напротив, эффекты в псевдо-экспериментальной группе (само-мониторинг без обратной связи) оказались неустойчивыми. Из-за того, что пациенты данной группы могли считать, что получают экспериментальное воздействие, их ответ мог иметь характер плацебо. Другое предположение состоит в том, что эти результаты являются следствием кратковременного эффекта поведенческой активации, возникающего в ответ на еженедельные встречи с исследователем в период вмешательства. Более того, эти встречи, на которых пациенты имели возможность поделиться своими депрессивными чувствами, могли оказывать более сильный поддерживающий эффект, чем обратная связь, которую получали пациенты экспериментальной группы. Это также может быть объяснением более выраженного и быстрого ослабления симптомов в этой группе. Наконец, можно предположить, что эффект продолжительного само-мониторинга (т.е. без обратной связи на основе МСП) может объясняться повышенной ситуационной бдительностью в отношении эмоций (36). Это может сделать МСП-В интересным средством для использования в когнитивной терапии, основанной на осознанности, как предложено Telford et al (36).

Хотя вмешательства, основанные на технологии оценки в реальном времени, разрабатывались для ряда психических расстройств и оздоровительных процедур (15, 37-43), непосредственно в психиатрической сети они до настоящего времени применяются редко (12). Примерами являются вмешательства, направленные на тренировку техник, снижающих тревогу (39), напоминающие пациентам использовать ранее приобретенные навыки (43) или напоминающие о необходимости соблюдать режим лекарственной терапии (41). Вмешательства, которые обеспечивали осознание в результате оценок в реальном времени, разработаны для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (38) и приступов мигрени (44).

Пациенты с умеренной и тяжелой депрессией (45, 46) были способны и имели достаточную мотивацию, чтобы осуществлять измерения МСП в течение более длительного времени (18 дней), и были активно вовлечены в процесс выздоровления, пытаясь применить предложения, полученные из обратной связи МСП в своей собственной повседневной жизни. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вмешательства на основе МСП, применяемые в качестве дополнительного терапевтического средства, осуществимы на практике и эффективны у пациентов с умеренной и тяжелой депрессией, в том числе с резидуаль-

ными депрессивными состояниями, чреватými рецидивом депрессии (47-52).

Первым недостатком исследования является то, что ни пациенты, ни исследователи не были ослеплены в отношении распределения на терапевтические группы. Если бы осведомленность о распределении на группы искажала результаты оценки депрессии пациентом, можно было бы, в противоположность настоящим результатам, ожидать, что экспериментальная группа (по сравнению с контрольной) продемонстрировала бы наибольшее снижение уровня депрессии по HDRS на завершающем обследовании. Осведомленность исследователями не привела к искажению результатов оценки депрессии по шкале HDRS, поскольку анализ с использованием шкалы IDS, основанной на самоотчете, продемонстрировал аналогичные результаты. Несмотря на клинически значимые различия в эффективности между экспериментальной и псевдоэкспериментальной группами, эти различия не были подтверждены значением традиционной альфы, что явилось вторым существенным недостатком исследования. Это может объясняться тем фактом, что размер выборки был несколько меньше ($n=102$), чем необходимый ($n=120$) для получения мощности $>0,80$. И наконец, учитывая, что более длительные очные встречи могут приводить к уменьшению депрессивных жалоб, большая продолжительность сеансов обратной связи (около 10 минут) могла повлиять на результаты. В то же время, учитывая сходство между двумя группами в отношении еженедельных МСП-оценок и последующих еженедельных очных встреч с исследователем, маловероятно, что это могло оказать существенное влияние на результаты.

Применение МСП-В при оказании психиатрической помощи потенциально способно сократить дистанцию между кабинетом врача и повседневной жизнью пациента благодаря поступлению информации о текущем состоянии пациента напрямую специалисту и получению от него своевременной обратной связи. Последнее может быть достигнуто посредством интерактивного приложения МСП-В на базе интернет-технологий, предоставляющего обратную связь в реальном времени на основе выявленных ранее индивидуальных паттернов аффекта и поведения. Результатом этого может быть получение полезной информации, относящейся к конкретному пациенту, которая способствует не только индивидуализированной терапии, но и диагностическому процессу, мониторингу ранних изменений в ответ на медикаментозную терапию или выявлению индивидуальных аффективных паттернов, свидетельствующих о выздоровлении или рецидиве (53). Этот подход может быть интегрирован с когнитивно-поведенческой терапией (54) и обеспечивать круглосуточный доступ к помощи 7 дней в неделю. На данный момент интерактивные приложения МСП-В на базе Интернет-технологий находятся на стадии разработки, и для изучения их терапевтической эффективности и рентабельности необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на то, что полученные в данной работе результаты говорят о принципиальной осуществимости вмешательства с использованием обратной связи на основе МСП и эффекте в виде устойчивого снижения уровня депрессивной симптоматики, полученные выводы требуют дальнейшего подтверждения и воспроизведения в будущих исследованиях.

Благодарности

М. Wichers получал поддержку от Нидерландской организации научных исследований (VENI грант номер 916.76.147). Исследование финансировалось Нидерландским советом по исследованиям в здравоохранении (ZON-MW гранты 171001002 и 91501003). Инструмент, с помощью которого производились

оценки в реальном времени (PsyMate) разработан под эгидой отдела передачи технологий Маастрихтского университета, частично поддерживаемого неограниченными грантами от Servier и Janssen-Cilag. Исследование, приведшее к этим результатам, получало финансирование от Седьмой рамочной программы Европейского сообщества по соглашению о грантах номер HEALTH-F2-2009-241909 (Project EU-GEI). Авторы благодарят всех пациентов за участие и все психиатрические центры, задействованные в наборе пациентов. Они также выражают благодарность W. Beuken и T. Driessen за административную поддержку и P. Dohn, K. Akkermans, R. Diederens, K. Gielen, M. Hendriks and E. Pols за помощь в сборе данных. Первые два автора внесли равный вклад в осуществление данной работы.

Библиография

1. World Health Organization. Depression. A global public health concern. Geneva: World Health Organization, 2012.
2. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-70.
3. Fuchs CZ, Rehm LP. A self-control behavior therapy program for depression. *J Consult Clin Psychol* 1977;45:206-15.
4. Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. In: Friedman RJ, Katz M (eds). *The psychology of depression: contemporary theory and research*. Oxford: Wiley, 1974:157-78.
5. Koster EHW, De Raedt R, Leyman L et al. Mood-congruent attention and memory bias in dysphoria: exploring the coherence among information-processing biases. *Behav Res Ther* 2010;48:219-25.
6. Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapil T. From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull* 2011;37:244-7.
7. Csikszentmihalyi M, Larson R. Validity and reliability of the experience-sampling method. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:526-36.
8. van der Rot M, Hogenelst K, Schoevers RA. Mood disorders in everyday life: a systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clin Psychol Rev* 2012;32:510-23.
9. Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D et al. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009;39:1533-47.
10. Wichers M, Hartmann JA, Kramer IMA et al. Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:402-3.
11. Wichers M, Simons CJP, Kramer IMA et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:262-72.
12. Trull TJ, Ebner-Priemer U. Ambulatory assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:151-76.
13. Trull TJ, Ebner-Priemer UW. Using experience sampling methods/ecological momentary assessment (ESM/EMA) in clinical assessment and clinical research: introduction to the special section. *Psychol Assess* 2009;21:457-62.
14. Thewissen V, Bentall RP, Oorschot M et al. Emotions, self esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol* 2011;50:178-95.
15. Heron KE, Smyth JM. Ecological momentary interventions: incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments. *Br J Health Psychol* 2010;15:1-39.
16. Wichers MC, Barge-Schaapveld DQCM, Nicolson NA et al. Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:923-31.

17. Wichers M, Peeters F, Geschwind N et al. Unveiling patterns of affective responses in daily life may improve outcome prediction in depression: a momentary assessment study. *J Affect Disord* 2010;124:191-5.
18. Dunn BD. Helping depressed clients reconnect to positive emotion experience: current insights and future directions. *Clin Psychol Psychother* 2012;19:326-40.
19. Garland EL, Fredrickson B, Kring AM et al. Upward spirals of positive emotions counter downward spirals of negativity: insights from the broaden-and-build theory and affective neuroscience on the treatment of emotion dysfunctions and deficits in psychopathology. *Clin Psychol Rev* 2010;30:849-64.
20. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F et al. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:241-7.
21. Dichter GS, Felder JN, Petty C et al. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biol Psychiatry* 2009;66:886-97.
22. Geschwind N, Peeters F, Drukker M et al. Mindfulness training increases momentary positive emotions and reward experience in adults vulnerable to depression: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:618-28.
23. Fredrickson BL, Cohn MA, Coffey KA et al. Open hearts build lives: positive emotions, induced through loving-kindness meditation, build consequential personal resources. *J Pers Soc Psychol* 2008;95:1045.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
25. First M, Spitzer R, Gibbon M et al. SCID-I. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Washington: American Psychiatric Press, 1996.
26. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996;26:477-86.
27. Delespaul P. Assessing schizophrenia in daily life: the experience sampling method. Maastricht: University of Limburg, 1995.
28. Wichers M, Myin-Germeys I, Jacobs N et al. Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life. *Br J Psychiatry* 2007;218-23.
29. Myin-Germeys I, van Os J, Schwartz JE et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
30. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 12. College Station: Statacorp LP, 2011.
31. Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-response differences. *J Psychopharmacol* 2010;24:445-8.
32. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline no. 23. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
33. Barge-Schaapveld DQ, Nicolson NA. Effects of antidepressant treatment on the quality of daily life: an experience sampling study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:477-85.
34. Palmier-Claus J. The clinical uses of momentary assessment. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:241-2.
35. Ebner-Priemer UW, Trull TJ. Ecological momentary assessment of mood disorders and mood dysregulation. *Psychol Assess* 2009;21:463-75.
36. Telford C, McCarthy-Jones S, Corcoran R et al. Experience sampling methodology studies of depression: the state of the art. *Psychol Med* 2011;42:1119-29.
37. Hareva DH, Okada H, Kitawaki T et al. Supportive intervention using a mobile phone in behavior modification. *Acta Med Okayama* 2009;63:113-20.
38. Tryon WW, Tryon GS, Kazlauskas T et al. Reducing hyperactivity with a feedback actigraph: initial findings. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2006;11:607-17.
39. Newman MG, Kenardy J, Herman S et al. Comparison of palmtop-computer-assisted brief cognitive-behavioral treatment to cognitive-behavioral treatment for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:178-83.
40. Litt MD, Kadden RM, Kabela-Cormier E. Individualized assessment and treatment program for alcohol dependence: results of an initial study to train coping skills. *Addiction* 2009;104:1837-8.
41. Granholm E, Ben-Zeev D, Link PC et al. Mobile Assessment and Treatment for Schizophrenia (MATS): a pilot trial of an interactive text-messaging intervention for medication adherence, socialization, and auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;38:414-25.
42. Miklowitz DJ, Price J, Holmes EA et al. Facilitated integrated mood management for adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14:185-97.
43. Depp CA, Mausbach B, Granholm E et al. Mobile interventions for severe mental illness: design and preliminary data from three approaches. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:715-21.
44. Sorbi MJ, Mak SB, Houtveen JH et al. Mobile web-based monitoring and coaching: feasibility in chronic migraine. *J Med Internet Res* 2007;9.
45. Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 2012;73:1287-91.
46. American Psychiatric Association Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
47. Cuijpers P, de Graaf R, van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord* 2004;79:71-9.
48. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97-108.
49. Rush A, Trivedi M, Wisniewski S et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
50. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Differential mortality rates in major and sub threshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013;202:22-7.
51. Cuijpers P, Smit F, Van Straten A. Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:434-41.
52. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *Br J Psychiatry* 2008;192:368-75.
53. van Os J, Delespaul P, Wigman J et al. Beyond DSM and ICD: Introducing "precision diagnosis" for psychiatry using momentary assessment technology. *World Psychiatry* 2013;12:113-7.
54. Kelly J, Gooding P, Pratt D et al. Intelligent real-time therapy: harnessing the power of machine learning to optimise the delivery of momentary cognitive-behavioural interventions. *J Ment Health* 2012;21:404-14.

DOI 10.1002/wps.20090