

Психологические вмешательства, направленные на редукцию позитивных симптомов при шизофрении: систематический обзор и сетевой мета-анализ

Irene Bighelli¹, Georgia Salanti², Maximilian Huhn¹, Johannes Schneider-Thoma¹, Marc Krause¹, Cornelia Reitmeir¹, Sofia Wallis¹, Felicitas Schwermann¹, Gabi Pitschel-Walz¹, Corrado Barbui³, Toshi A. Furukawa⁴, and Stefan Leucht¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; ²Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; ³Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan and School of Public Health, Japan

Перевод: Шкурина Ж.В. (Москва)

Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

Психологическая помощь все чаще рассматривается в числе полезных видов вмешательств при шизофрении. Однако многосторонняя оценка имеющихся тому доказательств отсутствует, а преимущество психологических вмешательств для пациентов, имеющих позитивные симптомы, до сих пор остается предметом дискуссий. Целью данного исследования является оценка эффективности, допустимости и переносимости психологических методов лечения при позитивных симптомах шизофрении при помощи сетевого мета-анализа, способного интегрировать как прямые, так и косвенные сравнения. По базам EMBASE, MEDLINE, PsychINFO, PubMed, BIOSIS, Кокрановская библиотека, Международный реестр клинических исследований Всемирной организации здравоохранения и ClinicalTrials.gov был выполнен поиск рандомизированных контролируемых исследований, посвященных психологическому лечению при позитивных симптомах шизофрении, опубликованных до 10 января 2018 г. Были рассмотрены исследования с участием взрослых пациентов, имеющих диагноз шизофрении или расстройства шизофренического спектра, сопровождаемого позитивными симптомами. Первичным клиническим исходом считалось изменение в позитивных симптомах, измеряемое при помощи валидированных рейтинговых шкал. Мы отобрали 53 рандомизированных контролируемых исследования семи разновидностей психологических вмешательств с участием 4068 пациентов, получавших психологическую помощь в дополнение к лечению антипсихотиками. В среднем на исходном уровне пациенты имели психическое расстройство умеренной степени выраженности. Сетевой мета-анализ продемонстрировал, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ; 40 исследований) больше способствует редукции позитивной симптоматики, чем неактивный контроль [стандартизованная разность средних (standardized mean difference – SMD) = –0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) от –0,55 до –0,03], стандартное лечение (SMD=–0,30; 95% ДИ от –0,45 до –0,14) и поддерживающая терапия (SMD=–0,47; 95% ДИ от –0,91 до –0,03). КПТ ассоциирована с более высоким числом случаев выбытия пациентов из лечения по сравнению со стандартным лечением [соотношение рисков (risk ratio) RR=0,74; 95% ДИ 0,58–0,95]. Достоверность оценок колебалась от умеренной до очень низкой. Другие методы лечения способствовали созданию сети с меньшим количеством исследований. Результаты в целом показали согласованность в анализе чувствительности с исключением ряда факторов, в том числе роли приверженности исследователей и использования слепого метода в отношении лиц, оценивавших исходы. КПТ представляется эффективной в отношении работы с позитивными симптомами у пациентов с умеренной формой расстройства при шизофрении, с величиной эффекта в нижнем и среднем диапазоне, в зависимости от контрольного условия.

Ключевые слова: шизофрения, позитивные симптомы, психологические вмешательства, когнитивно-поведенческая терапия, сетевой мета-анализ.

(World Psychiatry 2018;17(3):316-329)

Психологические вмешательства при шизофрении разрабатывались в отношении многих аспектов этого расстройства и, согласно рекомендациям Национального института совершенствования качества охраны здоровья (National Institute for Health and Care Excellence – NICE)¹ Великобритании и Группы исследований исходов при шизофрении (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team – PORT)² в США, признаются в качестве полезных.

Применительно к этим видам лечения выполнялся ряд систематических обзоров рандомизированных исследований³. Однако результаты представляются неясными и зачастую противоречивыми. Например, в то время как некоторые обзоры^{4,5} выявили преимущество когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) перед стандартным лечением, другие авторы не смогли подтвердить эти выводы, как только ими были исключены неслепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)⁶. Кокрановский обзор говорит об эффективности КПТ в долгосрочной перспективе, но не в краткосрочной или среднесрочной⁷; при этом другой мета-анализ не нашел у КПТ никаких преимуществ⁸.

Более того, имеющиеся доказательные данные обладают несколькими недостатками. Прежде всего, во всех существующих обзорах одновременно сравнивались два метода лечения путем попарного мета-анализа. Этот способ обобщает результаты, только когда два метода уже сопоставлялись между собой в предыдущих исследованиях, что оставляет открытым вопрос о всех других возможных сравнениях. Даже в обзоре Turner и соавт.⁹, включавшем только исследования по сравнению двух «активных психологических вмешательств», попарный мета-анализ применялся для сравнения каждого вида вмешательства со всеми другими в совокупности, снова не предоставляя информации о сравнениях, которые не рассматривались в исследованиях.

Помимо этого, для существующих обзоров характерна неоднородная выборка, состоящая из пациентов с различными наборами симптомов. Ни один обзор не фокусировался отдельно на пациентах, имеющих позитивную симптоматику, которая – по крайней мере, в своей острой фазе – формирует ядро расстройства. Также в обзоре Zimmerman и соавт.⁵, посвященном оценке воздействия КПТ на

позитивные симптомы, выборка не была ограничена только лишь пациентами с этим видом симптомов.

С учетом этих ограничений в существующих доказательных данных до сих пор остается неясным, имеются ли эффективные и приемлемые виды психологических вмешательств, позволяющие лечить позитивные симптомы при шизофрении.

Целью настоящего исследования было превзойти указанные ограничения путем проведения сетевого мета-анализа, который интегрирует как прямые, так и косвенные сравнения видов вмешательств¹⁰ и предоставляет данные о различиях между ними даже там, где прямые сравнения невозможны. Подобный мета-анализ требует определенного уровня однородности генеральной совокупности, условий и методов исследования. Таким образом, для получения информации, полезной для клинической практики, необходим тщательный подход к определению целевой генеральной совокупности.

Данный сетевой мета-анализ рассматривает психологические вмешательства, направленные на работу с позитивными симптомами шизофрении у пациентов, имеющих эти симптомы в настоящий момент, чтобы получить результаты, актуальные для этой конкретной генеральной совокупности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и участники

Детализированная методология настоящего систематического обзора и сетевого мета-анализа приведена в протоколе исследования, зарегистрированном априори на PROSPERO (№ CRD42017067795) и опубликованном³. В описании результатов мы руководствовались заявлением PRISMA для сетевых мета-анализов^{11,12}.

Были отобраны исследования с участием взрослых пациентов с диагнозом шизофрении или расстройства шизофренического спектра (таких как шизофреническое или шизоаффективное расстройство) с активной позитивной симптоматикой или в фазе обострения, согласно формулировке критерия включения в исследование, без ограничений по условиям лечения, гендерной и этнической принадлежности. Мы обеспечили гомогенность исследований в рамках и за пределами сравнений видов вмешательств, исключив исследования на пациентах с преобладающими негативными симптомами, сопутствующими заболеваниями или психическими расстройствами, а также пациентов с первым психотическим эпизодом или риском психоза. Исследования включались, если как минимум 80% пациентов имели шизофрению или расстройство шизофренического спектра. В случае смешанной генеральной совокупности данные о пациентах с шизофренией извлекались при условии их доступности. Исследования включались независимо от использованных критериев диагностики.

Вмешательства и группы сравнения

Как было априори определено в протоколе³, под вмешательствами понимаются любые методы психологического лечения, применяемые в процессе взаимодействия между терапевтом и пациентом в рамках индивидуальной или групповой терапии с основной целью редукции позитивных симптомов.

Группы сравнения были классифицированы следующим образом: а) вмешательства (например, когнитивная реабилитация, психообразование) с первичной целью, отличной от работы с позитивными симптомами (например, когнитивные функции, информирование о болезни, соблюдение режима приема препаратов, функционирование), которые изначально анализировались в качестве отдельных узлов, а

затем комбинировались в анализе чувствительности; б) неактивный контроль, определяемый как вмешательство, контролирующее неспецифические аспекты терапии (например, выслушивание, рекреация и поддержка, терапия социальной активности, поддерживающее консультирование) и иногда также именуемые «психологическим плацебо»; в) стандартное лечение (т. е. пациенты, продолжающие получать стандартное психиатрическое лечение); г) лист ожидания.

Клинические исходы

Первичным исходом считалось изменение в позитивных симптомах при шизофрении, оцениваемое при помощи рейтинговых шкал, таких как позитивная субшкала Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)¹³, позитивная субшкала Краткой психиатрической рейтинговой шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)¹⁴ или какая-либо другая опубликованная шкала.

В качестве вторичных исходов рассматривались: выбытие из исследования по любой причине, воздействие на общие симптомы шизофрении, влияние на негативные симптомы, ответ на терапию (как определено в исследовании), рецидив (определяемый при помощи рейтинговых шкал или, в случае невозможности, по повторной госпитализации из-за психопатологии), приверженность лечению и осознание, изменения в депрессивной симптоматике, качество жизни и функционирования, неблагоприятные события, которые могут быть связаны с психологическим лечением (по Linden и соавт.¹⁵) и смертность (рассматриваемая как смерть по любой причине, смерть по естественным причинам, смерть в результате суицида). Все исходы оценивались в конечной точке исследования, что определялось в каждом отдельном исследовании.

Стратегия поиска и критерии отбора

По базам EMBASE, MEDLINE, PsychINFO, PubMed, BIOSIS, Кокрановская библиотека, Международный реестр клинических исследований Всемирной организации здравоохранения и ClinicalTrials.gov нами был выполнен поиск РКИ, опубликованных до 10 января 2018 г. и посвященных сравнению психологических методов воздействия между собой или с нефармакологическими контрольными условиями у пациентов с шизофренией, имеющих активную позитивную симптоматику. Дополнительно мы искали библиографические списки предыдущих обзоров.

Ограничений по языку не вводилось, с тем лишь исключением, что не осуществлялся поиск по базам данных Китая. Мы обращались к авторам исследований, опубликованных в последние 30 лет, за недостающей или дополнительной информацией об их работах.

Извлечение данных и оценка риска систематической ошибки

Все тезисы исследований, идентифицированные поиском, изучались двумя исследователями из группы независимо друг от друга. Разногласия разрешались путем обсуждения, а в случае сомнений анализу подвергался текст работы целиком. Для всех подошедших работ оформлялись полные отчеты, которые затем вновь рассматривались двумя независимыми рецензентами. Разногласия обсуждались с ведущим автором исследования, а при необходимости за дополнительной информацией обращались к авторам работы.

Два исследователя независимо друг от друга извлекали данные из отобранных исследований, принимая во внима-

Характеристика исследований									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Watkinson и соавт. ²⁸	Великобритания	КПТ (n=57), стандартное лечение (n=56)	26	10,4	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Beschdoff и соавт. ²⁹	Германия	КПТ (n=40), психообразование (n=48)	8	11,9 (КПТ), 6,4 (психообразование)	Эпизод шизофрении или расстройства шизофренического спектра (МКБ-10)	SB	Высокий		
Birchwood и соавт. ³⁰	Великобритания	КПТ (n=98), стандартное лечение (n=99)	39	19	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (МКБ-10)	SB	Умеренный		
Dryu и соавт. ³¹	Великобритания	Когнитивная терапия (n=30), рекреация и поддержка (n=32)	12	Нет данных	Функциональный психоз (DSM-IV)	OL	Высокий		
Durham и соавт. ³²	Великобритания	КПТ (n=22), поддерживающая терапия (n=23), стандартное лечение (n=21)	39	20	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (МКБ-10 и DSM-IV)	SB	Высокий		
England ³³	Нет данных (страна автора – Канада)	Когнитивные сестринские вмешательства (n=44), стандартное лечение (n=21)	18	12	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Foster и соавт. ³⁴	Великобритания	КПТ (n=12), стандартное лечение (n=12)	4	4	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	OL	Высокий		
Freeman и соавт. ³⁵	Великобритания	КПТ (n=15), стандартное лечение (n=15)	8	6	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Низкий		
Freeman и соавт. ³⁶	Великобритания	КПТ (n=73), стандартное лечение (n=77)	8	5,5	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Высокий		
Freeman и соавт. ³⁷	Великобритания	КПТ (n=24), стандартное лечение (n=26)	12	7,3	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Умеренный		
Garety и соавт. ³⁸	Великобритания	КПТ (n=27), семейная интервенция (n=28), стандартное лечение (n=28)	39	13,9	Неаффективный психоз (DSM-IV и МКБ-10)	SB	Умеренный		
Garety и соавт. ³⁸	Великобритания	КПТ (n=106), стандартное лечение (n=112)	39	14,3	Неаффективный психоз (DSM-IV и МКБ-10)	SB	Умеренный		
Gottlieb и соавт. ³⁹	США	КПТ (n=19), стандартное лечение (n=18)	24	10	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или психоз без конкретного указания (нет данных)	SB	Умеренный		
Habib и соавт. ⁴⁰	Пакистан	КПТ (n=21), стандартное лечение (n=21)	21	13	Шизофрения (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Haddock и соавт. ⁴¹	Великобритания	КПТ (n=10), поддерживающее консультирование (n=11)	5	10,2	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Haddock и соавт. ⁴²	Великобритания	КПТ (n=38), терапия социальной активности (n=39)	26	17 (КПТ), 17,4 (терапия социальной активности)	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Nazell и соавт. ⁴³	Великобритания	КПТ (n=15), лист ожидания (n=15)	12	8	Шизофрения и сходные расстройства (нет данных)	SB	Умеренный		
Krakvik и соавт. ⁴⁴	Норвегия	КПТ (n=23), лист ожидания (n=22)	26	20	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или персистирующее бредовое расстройство (МКБ-10)	OL	Умеренный		
Kiureg и соавт. ⁴⁵	Великобритания	КПТ (n=28), стандартное лечение (n=32)	39	18,6	Параноидная шизофрения (DSM-III-R)	OL	Высокий		
Lescombe и соавт. ⁴⁶	Канада	КПТ (n=48), тренинг социальных навыков (n=54), лист ожидания (n=27)	13	24	Расстройство шизофренического спектра (нет данных)	SB	Умеренный		
Lee и соавт. ⁴⁷	Южная Корея	Когнитивно-поведенческий тренинг социальных навыков (n=12), стандартное лечение (n=13)	7	12	Шизофрения (DSM-IV-TR)	SB	Умеренный		
Lee и соавт. ⁴⁸	Южная Корея	КПТ (n=25), поддерживающая терапия (n=25)	32	20,1	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Levine и соавт. ⁴⁹	Нет данных (страна автора – Израиль)	Когнитивная терапия (n=6), поддерживающая терапия (n=6)	6	6	Параноидная шизофрения (DSM-III-R)	Нет данных	Высокий		
Li и соавт. ⁵⁰	Китай	КПТ (n=96), поддерживающая терапия (n=96)	24	15	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
McLeod и соавт. ⁵¹	Великобритания	КПТ (n=10), лист ожидания (n=10)	12	8	Шизофрения (DSM-IV)	Нет данных	Высокий		
Morrison и соавт. ⁵²	Великобритания	Когнитивная терапия (n=37), стандартное лечение (n=37)	39	13,3	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (МКБ-10 или PANSS)	SB	Умеренный		
Repp и соавт. ⁵³	США	КПТ (n=32), поддерживающая терапия (n=33)	12	8,3	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Низкий		
Pinninti и соавт. ⁵⁴	США	КПТ (n=18), стандартное лечение (n=15)	12	11,93	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Pol-Koldter и соавт. ⁵⁵	Нидерланды	КПТ в виртуальной реальности (n=58), лист ожидания (n=58)	12	16	Психотическое расстройство (DSM-IV)	SB	Низкий		
Reestor и соавт. ⁵⁶	Канада	КПТ (n=24), стандартное лечение (n=21)	26	20	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Sensky и соавт. ⁵⁷	Великобритания	КПТ (n=46), слушание (n=44)	39	19	Шизофрения (МКБ-10 – Исследовательские критерии и DSM-IV)	SB	Умеренный		
Startup и соавт. ⁵⁸	Великобритания	КПТ (n=47), стандартное лечение (n=43)	26	12,9	Шизофрения, шизофреноподобное расстройство или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	OL	Высокий		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Taggart и соавт. ⁵⁹	Великобритания	КПТ (n=33), поддерживающее консультирование (n=26), стандартное лечение (n=28)	10	20	Шизофрения, шизоаффективный психоз или бредовое расстройство (DSM-III-R)	SB	Умеренный		
Trowet и соавт. ⁶⁰	Великобритания	КПТ (n=18), стандартное лечение (n=20)	26	16	Шизофрения или сходное расстройство (МКБ-10)	SB	Высокий		
Turkington и соавт. ⁶¹	Великобритания	КПТ (n=13), выслушивание (n=6)	8	6	Шизофрения (МКБ-10 – Исследовательские критерии)	SB	Умеренный		
Valmaggia и соавт. ⁶²	Нидерланды, Бельгия	КПТ (n=36), поддерживающее консультирование (n=26)	23	16	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
van der Gaag и соавт. ⁶³	Нидерланды	КПТ (n=110), стандартное лечение (n=106)	26	13	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Velligan и соавт. ⁶⁴	США	КПТ (n=43), тренинг когнитивной адаптации (n=41), КПТ + тренинг когнитивной адаптации (n=40), стандартное лечение (n=42)	39	26,6 (КПТ), 27,5 (тренинг когнитивной адаптации), 27,5 (КПТ + тренинг когнитивной адаптации)	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Высокий		
Walhass & Kemp ⁶⁵	Саудовская Аравия	КПТ (n=3), стандартное лечение (n=3)	9	25	Шизофрения (МКБ-10)	OL	Умеренный		
Wittorf и соавт. ⁶⁶	Германия	КПТ (n=50), поддерживающая терапия (n=50)	33	20	Шизофрения, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (DSM-IV)	SB	Высокий		
Wykes и соавт. ⁶⁷	Великобритания	КПТ (n=45), стандартное лечение (n=40)	10	7	Шизофрения (DSM-IV)	OL	Высокий		
ACSTRN12616000 976482 ⁶⁸	Австралия	Метакогнитивный тренинг (n=28), когнитивная реабилитация (n=28)	4	4	Расстройство шизофренического спектра (DSM-V)	SB	Умеренный		
Wpki и соавт. ⁶⁹	Франция	Метакогнитивный тренинг (n=35), поддерживающая терапия (n=33)	8	14,6	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Favrod и соавт. ⁷⁰	Швейцария	Метакогнитивный тренинг (n=26), стандартное лечение (n=26)	8	7	Расстройство шизофренического спектра (МКБ-10)	SB	Умеренный		
Kumar и соавт. ⁷¹	Индия	Метакогнитивный тренинг (n=8), стандартное лечение (n=8)	4	8	Параноидная шизофрения (МКБ-10)	нет данных	Высокий		
So и соавт. ⁷²	Гонконг	Метакогнитивный тренинг (n=23), лист ожидания (n=21)	4	3,15	Расстройство шизофренического спектра (клинический диагноз)	SB	Умеренный		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
van Oosterhout и соавт. ⁷³	Нидерланды	Метакогнитивный тренинг (n=75), стандартное лечение (n=79)	8	8	Психотическое расстройство шизофренического спектра DSM-IV (DSM-IV-TR)	SB	Умеренный		
Shadwick и соавт. ⁷⁴	Великобритания	Терапия осознанности (mindfulness) (n=11), лист ожидания (n=11)	10	10	Психотическое расстройство (нет данных)	OL	Высокий		
Shadwick и соавт. ⁷⁵	Великобритания	Терапия осознанности (mindfulness) (n=54), стандартное лечение (n=54)	16	12	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (МКБ-10)	SB	Низкий		
Vach & Hayes ⁷⁶	США	Терапия принятия и ответственности (n=40), стандартное лечение (n=40)	16	4	Слуховые галлюцинации или бред (клинический диагноз) (81,25% имеют диагноз шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство)	OL	Высокий		
Shawyer и соавт. ⁷⁷	Австралия	Терапия принятия и ответственности (n=49), выслушивание (n=47)	13	7	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Низкий		
Schnackenberg и соавт. ⁷⁸	Германия	Консультирование, фокусированное на переживании (n=12), стандартное лечение (n=10)	44	Нет данных	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (нет данных)	OL	Высокий		
Jeppet и соавт. ⁷⁹	Нидерланды	Интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях (n=39), стандартное лечение (n=39)	39	11	Неаффективный психоз, включая шизофрению, шизоаффективное или психотическое расстройство без конкретного указания (DSM-IV)	OL	Высокий		
Staic и соавт. ⁸⁰	Великобритания	АВАТАР-терапия (n=75), поддерживающее консультирование (n=75)	12	5,6 (АВАТАР-терапия), 5,1 (поддерживающее консультирование)	Расстройство шизофренического спектра или аффективное расстройство с психотическими симптомами (МКБ-10)	SB	Низкий		

Примечание. OL – открытое исследование (open label), SB – простое слепое исследование (single blind), PANSS – Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale).

ние как основные тексты, так и дополнительные материалы, вносили необходимые сведения в базу Microsoft Access, созданную специально для настоящего исследования, и измеряли риск систематической ошибки инструментом оценки риска систематической ошибки Кокрановского сотрудничества¹⁶. Рассматривались следующие области возможного смещения: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения участников в группы, использование слепого метода в отношении участников и лиц, оценивавших исходы, неполные исходные данные, выборочная отчетность, предвзятость исследователей^{17,18}, другие систематические ошибки. Мы также сформировали общий рейтинг риска систематической ошибки для каждого исследования, основываясь на критериях, примененных в сетевом мета-анализе для антидепрессантов¹⁹.

Статистический анализ

Мы выполнили попарный мета-анализ с использованием модели случайных эффектов и сетевой мета-анализ в частотном подходе с помощью пакета *netmeta* в R (версия 3.4.3)^{20,21}. Была подсчитана стандартизованная разность средних (standardized mean difference – SMD) для непрерывных исходов и соотношение рисков (risk ratio – RR) для бинарных исходов, оба с 95% доверительным интервалом (ДИ). Также для каждого вида вмешательства было рассчитано относительное распределение путем определения поверхности под кумулятивной кривой распределения (Surface Under the Cumulative Ranking Curve – SUCRA) в частотном подходе (как P-значения)²².

Перед выполнением сетевого мета-анализа мы попытались оценить предположение о транзитивности. Оно подразумевает, что исследования, сравнивающие различные наборы методов вмешательств, достаточно схожи для того, чтобы обеспечить корректные косвенные выводы, что мы и пытались обеспечить, установив узкие критерии включения и добываясь как можно большей однородности генеральной совокупности как в рамках сравнения видов лечения, так и за его пределами. Также мы рассмотрели вопрос о том, распределяются ли похожим образом и модификаторы потенциального эффекта во всех доступных прямых сравнениях.

Мы взяли общий параметр неоднородности для различных сравнений видов лечения и вычислили дисперсию между исследованиями (τ^2) для каждого исхода. Уровень неоднородности был охарактеризован как низкий, умеренный или высокий на основе первого и третьего квантилей их эмпирических распределений²³. Статистическая несогласованность была оценена путем отделения прямых доказательств от косвенных, предоставленных всей сетью, и дальнейшей проверки на соответствие этих двух видов доказательств²⁴. Величина коэффициентов несогласованности (различия между прямыми и косвенными SMD) и соответствующие им значения *p* использовались для определения наличия несогласованности. Мы также применили модель для оценки взаимодействия результатов лечения, которая позволяет оценить непостоянство в сети в совокупности²⁵.

Для исследования возможных источников неоднородности и непостоянства мы спланировали априорный анализ субгрупп для первичного исхода по следующим модификаторам потенциального эффекта: количество сессий, продолжительность исследования, сеттинг (индивидуальная или групповая терапия), компетентность терапевта, начальная тяжесть состояния. Был выполнен анализ чувствительности с исключением открытых исследований, исследований только лишь с анализом полученного и завершеного лечения, исследований с общим высоким риском систематической ошибки¹⁹, исследований с высоким риском предвзятости исследователей, исследований, сфокусированных на резистентных к лечению пациентах и исследо-

ваний с неактивной группой сравнения. Нами также были оценены эффекты небольших исследований (потенциально ассоциированных с риском предвзятости при публикации) путем анализа воронкообразных участков в попарном мета-анализе и скорректированных по размерам воронкообразных участков, если исследований было 10 и больше²⁶. В дополнение к этому мы измерили достоверность оценок первичного исхода с помощью инструмента оценки достоверности CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis), адаптации системы градации измерения, разработки и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation framework – GRADE), разработанной специально для сетевого мета-анализа²⁷.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики включенных исследований

В результате поиска было найдено 21 772 ссылки (дата последнего обращения – 10 января 2018 г.), 2754 статьи были получены в полном тексте (рис. 1). Мы отобрали 62 рандомизированных контролируемых исследования, 53 из которых содержали пригодные данные и вошли в сетевой мета-анализ (с участием 4068 пациентов; см. таблицу).

В этих исследованиях сравнивались следующие методы психологического лечения: КПТ ($n=40$)^{28–67}, метакогнитивный тренинг ($n=6$)^{68–73}, терапия осознанности (mindfulness) ($n=2$)^{74,75}, терапия принятия и ответственности ($n=2$)^{76,77}, консультирование, фокусированное на переживании ($n=1$)⁷⁸, интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях ($n=1$)⁷⁹, и АВАТАР-терапия ($n=1$)⁸⁰.

Средний объем выборки составил 76,5 пациента (размах колебаний 6–218), а средняя продолжительность исследования – 13 недель (размах колебаний 4–44 недели). Из 3941 пациента с известными данными о поле 2361 были мужчинами (59,9%). Средняя продолжительность расстройства составляла 12,4 года, средний возраст пациентов – 37,4 года. В 9 исследованиях рассматривались только пациенты стационара, в 15 – только амбулаторные пациенты, в 14 – оба типа пациентов, а в 15 исследованиях информация о форме лечения пациентов не предоставлялась. В среднем пациенты имели симптомы шизофрении умеренной степени выраженности со средним баллом 68,26 по шкале PANSS^{81,82}. Благодаря готовности авторов к сотрудничеству нам удалось включить и неопубликованные данные для нескольких исследований^{36,37,41–43,57,61,68,72}.

Оценка риска систематической ошибки

Соответственно 6, 27 и 21 исследование были классифицированы как имеющие низкий, умеренный и высокий общий риск систематической ошибки (см. таблицу). Низкий риск показали: 26 (50%) исследований – относительно генерации случайной последовательности; 13 (25%) – относительно сокрытия распределения участников по группам; ни одно исследование – относительно использования слепого метода в отношении участников и персонала; 18 (34,6%) исследований – относительно использования слепого метода при оценках исходов; 7 (13,5%) – относительно систематической ошибки, связанной с выбыванием участников; 11 (21,1%) – относительно выборочной отчетности; 6 (11,5%) – относительно предвзятости исследователей и 41 исследование (78,8%) – относительно других возможных ошибок.

Первичный исход: позитивная симптоматика

На рис. 2 изображена сеть методов воздействия для первичных исходов. Два исследования не вошли в анализ,



Рис. 1. Схема процесса отбора исследований по PRISMA.

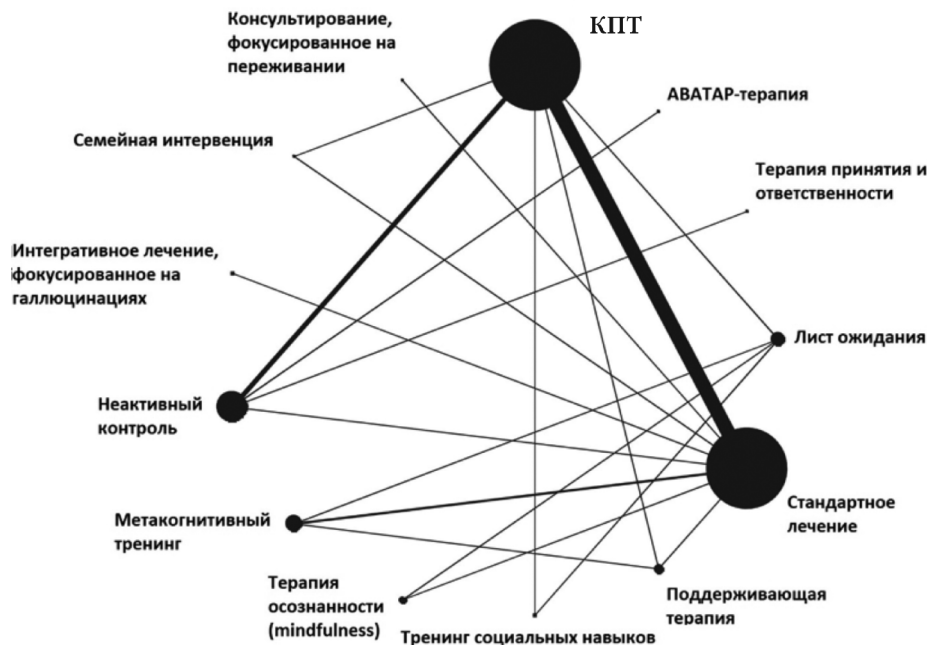


Рис. 2. Сетевой мета-анализ допустимых сравнений в отношении позитивных симптомов. Ширина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих соответствующую пару методов воздействия. Размер узла пропорционален количеству исследований, предоставляющих данные по каждому из методов.

поскольку не обнаружили связей с остальной сетью, не предоставив ни прямых, ни косвенных доказательств^{29,68}.

Результаты сетевого мета-анализа для первичного исхода показали ассоциированность КПТ с более высоким уровнем редукции позитивной симптоматики по сравнению с неактивным контролем (SMD=-0,29; 95% ДИ от -0,55 до -0,03, семь РКИ предоставили прямые доказательства в

сетевой мета-анализ с низкой достоверностью оценок), стандартным лечением (SMD=-0,30; 95% ДИ от -0,45 до -0,14; 18 РКИ предоставили прямые доказательства со средней достоверностью оценок) и поддерживающей терапией (SMD=-0,47; 95% ДИ от -0,91 до -0,03; два РКИ предоставили прямые доказательства с низкой достоверностью оценок). В сопоставлении с листом ожидания раз-

ница была незначимой ($SMD=-0,24$; 95% ДИ: от $-0,65$ до $0,16$), однако прямые доказательства в это сравнение предоставили лишь два небольших исследования с 30 и 45 участниками, соответственно^{43,44} (рис. 3).

Одно из исследований, посвященное интегративной терапии, фокусированной на галлюцинациях, продемонстрировало снижение выраженности симптоматики по сравнению со стандартным лечением и поддерживающей терапией (умеренная и низкая достоверность оценок, соответственно). Относительные эффекты от всех прочих методов лечения были очень неопределенными, но в среднем отражали преимущество активного психологического лечения перед методами неактивного контроля.

Неоднородность дисперсии (τ^2) составила 0,0514, что расценивается как значение в диапазоне от низкого до умеренного²³. Тест оценки взаимодействия результатов лечения не выявил значительной несогласованности ($p=0,35$). Разделив прямые и косвенные доказательства для каждого сравнения, мы не нашли подтверждений несоответствия между двумя видами доказательств для любого из сравнений. Ни один из использованных нами методов не предоставил серьезной несогласованности, но, с учетом небольшого количества исследований для большинства из сравнений, мощность этих тестов невысока. Измерение достоверности оценок с помощью CINeMA показало уровень достоверности от умеренного к очень низкому, в основном из-за ограничений исследования (высокий риск систематической ошибки) и неточностей.

Интерпретация анализа субгрупп ограничена ввиду недостаточного количества исследований для разных субгрупп. Мы не обнаружили какого-либо явного указания на то, что преимущество КПТ перед стандартным лечением определяется количеством сессий, продолжительностью исследования, сеттингом (индивидуальной или групповой терапией), компетентностью терапевта или изначальной тяжестью состояния.

Аналогичным образом, после исключения различных исследований в анализе чувствительности осталось небольшое количество исследований для большинства методов лечения. После исключения открытых исследований результаты сравнения КПТ со стандартным лечением и поддерживающей терапией сохранили согласованность с основным анализом ($SMD=-0,27$; 95% ДИ от $-0,41$ до $-0,13$ и $SMD=-0,47$; 95% ДИ от $-0,86$ до $-0,08$, соответственно), в то время как различия между КПТ и неактивным контролем утратили значимость ($SMD=-0,14$; 95% ДИ от $-0,37$ до $0,09$).

Анализ чувствительности с исключением только исследований с анализом полученного и завершеного лечения, исследований с высоким риском систематической ошибки, исследований с высоким риском систематической ошибки ввиду предвзятости исследователей, а также исследований, сфокусированных на пациентах, резистентных к лечению, в целом соответствовал результатам основного анализа.

Результаты *post-hoc* анализа чувствительности с объединением групп сравнения «активного контроля» не отличались от основных.

Изучение эффекта небольших исследований и риска предвзятости при публикации с использованием обычного графика воронки не выявило никакой связи между точностью исследования и величиной эффекта (применимо только к сопоставлению КПТ со стандартным лечением). Однако график воронки, скорректированный по размеру, позволяет предположить, что небольшие исследования, которые не продемонстрировали никаких преимуществ новых методов психологического лечения перед старыми, недопредставлены в наших материалах (возможно, они остаются неопубликованными).

Вторичные исходы

КПТ и неактивный контроль оказались менее предпочтительны по сравнению со стандартным лечением с позиции частоты случаев выбытия из исследования (по всем причинам). Для всех методов лечения количество выбывших пациентов было меньше, чем для тренинга социальных навыков (за исключением АВАТАР-терапии, терапии принятия и ответственности и поддерживающей терапии; рис. 3).

Также КПТ была связана с более высоким уровнем редукции общих симптомов по сравнению с листом ожидания и стандартным лечением и с более высоким уровнем редукции негативной симптоматики по сравнению со стандартным лечением (рис. 4). Интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях, и КПТ ассоциированы с большей вероятностью ответа на лечение в сравнении со стандартным лечением и неактивным контролем.

С точки зрения приверженности лечению и осознания, метакогнитивный тренинг, тренинг социальных навыков, КПТ и стандартное лечение приводили к большим улучшениям по сравнению с поддерживающей терапией. КПТ была более эффективна, чем стандартное лечение, в отношении качества жизни и функционирования. Никаких значимых различий в отношении депрессии не наблюдалось. Смертность в целом была достаточно редка и не различалась в зависимости от методов лечения. Данных о рецидивах, неблагоприятных событиях и смертельных исходах было предоставлено очень мало.

Неоднородность дисперсии (τ^2) колебалась от 0 до 0,0649, т. е. от полного отсутствия до низкого и умеренного уровня. Модель оценки взаимодействия результатов лечения продемонстрировала некоторую несогласованность вторичных исходов применительно к депрессии ($p=0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первый сетевой мета-анализ психологических воздействий в отношении пациентов с позитивными симптомами при шизофрении.

В 40 исследованиях наиболее часто встречающимся методом среди других стала КПТ. Мы обнаружили существенно более высокую эффективность КПТ по сравнению со стандартным лечением в отношении многих исходов (позитивные, общие и негативные симптомы, отклик на лечение, качество жизни и функционирования), большую эффективность по сравнению с неактивным контролем в отношении позитивных симптомов и отклика на лечение и по сравнению с поддерживающей терапией – в отношении приверженности лечению. Убедительных доказательств эффективности других методов получено не было, возможно, ввиду малого количества исследований.

КПТ также была ассоциирована с большим процентом выбытия пациентов из лечения по сравнению со стандартным лечением (18,8 против 12%). КПТ не всегда может быть подходящим методом, и не все пациенты могут захотеть участвовать в столь трудоемком лечении; впрочем, мы убеждены, что сопоставление КПТ по параметру числа пациентов, выбывших из лечения, с группой находящихся на стандартном лечении может быть некорректным. Последние по определению продолжают свое обычное лечение, и у них может быть меньше причин бросать его, в сравнении с теми, кому был назначен новый метод, который может представляться для них обременительным или сложным, или от которого они слишком многого ожидают и оказываются разочарованы, не получив результата за несколько сессий. Подтверждением этой гипотезы может служить тот факт, что при неактивном контрольном условии (когда сессии с пациентами ведутся в формате выслушивания или досуговых мероприятий) также наблюдался

HFIT	NMA 0.60 (0.10; 3.58)	NMA 0.53 (0.09; 3.01)	NMA 0.48 (0.08; 2.97)	NMA 0.48 (0.07; 3.20)	NMA 0.40 (0.08; 1.94); PWA 0.40 (0.08; 1.94)	NMA 0.39 (0.07; 2.29)	NMA 0.32 (0.06; 1.88)	NMA 0.31 (0.05; 1.82)	NMA 0.30 (0.06; 1.47)	NMA 0.28 (0.05; 1.39)	NMA 0.27 (0.05; 1.40)	NMA 0.11 (0.02; 0.66)
HFIT	MF	NMA 0.88 (0.30; 2.61)	NMA 0.80 (0.23; 2.79)	NMA 0.80 (0.21; 3.09)	NMA 0.67 (0.29; 1.56); PWA 0.67 (0.25; 1.74)	NMA 0.66 (0.24; 1.79); PWA 0.67 (0.14; 3.24)	NMA 0.54 (0.17; 1.70)	NMA 0.51 (0.16; 1.67)	NMA 0.50 (0.21; 1.19)	NMA 0.46 (0.19; 1.15)	NMA 0.45 (0.17; 1.19)	NMA 0.19 (0.07; 0.56)
NMA -0.31 (-1.23; 0.61)	AVATAR	MT	NMA 0.91 (0.28; 2.93)	NMA 0.91 (0.25; 3.27)	NMA 0.76 (0.36; 1.58); PWA 0.78 (0.34; 1.78)	NMA 0.75 (0.30; 1.85); PWA 0.68 (0.17; 2.71)	NMA 0.61 (0.21; 1.78)	NMA 0.58 (0.19; 1.75)	NMA 0.56 (0.26; 1.20)	NMA 0.52 (0.23; 1.17)	NMA 0.51 (0.21; 1.23)	NMA 0.22 (0.08; 0.58)
NMA -0.40 (-1.07; 0.28)	CBT	EFT	NMA 0.01 (-1.28; 1.29)	NMA 1.00 (0.25; 4.03)	NMA 0.83 (0.33; 2.08); PWA 0.83 (0.33; 2.08)	NMA 0.82 (0.25; 2.72)	NMA 0.67 (0.20; 2.24)	NMA 0.64 (0.19; 2.19)	NMA 0.62 (0.24; 1.59)	NMA 0.57 (0.22; 1.53)	NMA 0.56 (0.20; 1.58)	NMA 0.24 (0.07; 0.78)
NMA -0.47 (-1.21; 0.28)	MT	MT	NMA -0.07 (-0.44; 0.30)	FI	NMA 0.84 (0.29; 2.41); PWA 0.80 (0.24; 2.67)	NMA 0.82 (0.22; 3.02)	NMA 0.67 (0.18; 2.46)	NMA 0.64 (0.17; 2.43)	NMA 0.62 (0.22; 1.78); PWA 0.64 (0.20; 2.03)	NMA 0.58 (0.19; 1.72)	NMA 0.56 (0.18; 1.76)	NMA 0.24 (0.07; 0.86)
NMA -0.46 (-1.86; 0.94)	NMA -0.15 (-1.54; 1.25)	NMA -0.06 (-1.31; 1.19)	NMA 0.01 (-1.28; 1.29)	EFC	TAU	NMA 0.98 (0.45; 2.14)	NMA 0.80 (0.37; 1.77)	NMA 0.77 (0.34; 1.75); PWA 1.00 (0.31; 3.19)	NMA 0.74 (0.58; 0.95); PWA 0.76 (0.58; 0.98)	NMA 0.69 (0.48; 0.99); PWA 0.49 (0.27; 0.91)	NMA 0.67 (0.40; 1.11); PWA 0.44 (0.09; 2.02)	NMA 0.29 (0.13; 0.65); PWA 0.38 (0.15; 1.00)
NMA -0.55 (-1.46; 0.36)	NMA -0.15 (-1.13; 0.65)	NMA -0.15 (-0.79; 0.48); PWA -0.11 (-0.84; 0.63)	NMA -0.09 (-0.81; 0.64)	NMA -0.09 (-1.48; 1.29)	FI	WL	NMA 0.82 (0.28; 2.41)	NMA 0.78 (0.25; 2.39)	NMA 0.75 (0.35; 1.63); PWA 0.73 (0.27; 1.95)	NMA 0.70 (0.31; 1.59)	NMA 0.68 (0.28; 1.66)	NMA 0.29 (0.13; 0.65); PWA 0.38 (0.15; 1.00)
NMA -0.57 (-1.41; 0.28)	NMA -0.25 (-1.08; 0.57)	NMA -0.17 (-0.71; 0.38)	NMA -0.10 (-0.72; 0.52)	NMA -0.11 (-1.45; 1.24)	NMA -0.02 (-0.84; 0.81)	MF	AVATAR	NMA 0.95 (0.32; 2.81)	NMA 0.92 (0.43; 1.97)	NMA 0.86 (0.43; 1.73); PWA 0.86 (0.43; 1.73)	NMA 0.83 (0.34; 2.02)	NMA 0.36 (0.12; 1.03)
NMA -0.60 (-1.47; 0.27)	NMA -0.29 (-1.12; 0.54)	NMA -0.21 (-0.75; 0.34); PWA -0.10 (-0.69; 0.49)	NMA -0.14 (-0.77; 0.50)	NMA -0.15 (-1.50; 1.21)	NMA -0.05 (-0.89; 0.78)	NMA -0.04 (-0.78; 0.71)	SST	ACT	NMA 0.97 (0.42; 2.22)	NMA 0.90 (0.39; 2.05); PWA 1.15 (0.38; 3.52)	NMA 0.87 (0.34; 2.24)	NMA 0.37 (0.12; 1.13)
NMA -0.64 (-1.42; 0.14)	NMA -0.33 (-1.07; 0.41)	NMA -0.24 (-0.65; 0.16); PWA -0.40 (-0.90; 0.09)	NMA -0.18 (-0.64; 0.29); PWA 0.28 (-0.46; 1.02)	NMA -0.18 (-1.49; 1.12)	NMA -0.09 (-0.84; 0.66)	NMA -0.07 (-0.68; 0.53); PWA -0.26 (-1.29; 0.77)	NMA -0.04 (-0.61; 0.53); PWA 0.10 (-0.54; 0.74)	WL	CBT	NMA 0.93 (0.69; 1.25); PWA 0.94 (0.69; 1.27)	NMA 0.90 (0.57; 1.42); PWA 0.92 (0.58; 1.47)	NMA 0.39 (0.18; 0.81); PWA 0.32 (0.14; 0.73)
NMA -0.69 (-1.41; 0.03)	NMA -0.38 (-0.95; 0.19); PWA -0.38 (-0.95; 0.19)	NMA -0.29 (-0.55; -0.03); PWA -0.34 (-0.60; -0.07)	NMA -0.22 (-0.67; 0.22)	NMA -0.23 (-1.50; 1.04)	NMA -0.14 (-0.82; 0.54)	NMA -0.12 (-0.72; 0.48)	NMA -0.09 (-0.69; 0.52)	ACT	IC	NMA 0.97 (0.42; 2.22)	NMA 0.97 (0.57; 1.66)	NMA 0.42 (0.19; 0.92)
NMA -0.69 (-1.35; -0.04); PWA -0.69 (-1.35; -0.04)	NMA -0.38 (-1.02; 0.26)	NMA -0.30 (-0.45; -0.14); PWA -0.28 (-0.44; -0.12)	NMA -0.23 (-0.58; 0.12); PWA -0.30 (-0.72; 0.13)	NMA -0.24 (-1.47; 1.00); PWA -0.24 (-1.47; 1.00)	NMA -0.14 (-0.78; 0.49); PWA -0.10 (-0.82; 0.62)	NMA -0.13 (-0.66; 0.40); PWA -0.06 (-0.67; 0.54)	NMA -0.09 (-0.66; 0.47)	NMA -0.05 (-0.47; 0.36)	IC	IC	NMA 0.97 (0.57; 1.66)	NMA 0.43 (0.18; 1.02)
NMA -0.91 (-1.85; 0.02)	NMA -0.60 (-1.43; 0.22)	NMA -0.52 (-1.17; 0.14)	NMA -0.45 (-1.19; 0.30)	NMA -0.46 (-1.86; 0.95)	NMA -0.36 (-1.27; 0.55)	NMA -0.35 (-1.19; 0.50)	NMA -0.31 (-1.16; 0.54)	NMA -0.27 (-1.04; 0.49)	NMA -0.22 (-0.82; 0.37); PWA -0.22 (-0.82; 0.37)	NMA -0.22 (-0.89; 0.45)	ACT	SST
NMA -0.87 (-1.66; -0.07)	NMA -0.55 (-1.32; 0.21)	NMA -0.47 (-0.91; -0.03); PWA -0.29 (-0.84; 0.26)	NMA -0.40 (-0.88; 0.08); PWA -0.64 (-1.36; 0.08)	NMA -0.41 (-1.72; 0.90)	NMA -0.32 (-1.08; 0.45)	NMA -0.30 (-0.98; 0.38)	NMA -0.26 (-0.96; 0.43)	NMA -0.23 (-0.80; 0.35)	NMA -0.18 (-0.68; 0.33)	NMA -0.17 (-0.61; 0.27); PWA -0.11 (-0.88; 0.67)	NMA 0.05 (-0.74; 0.83)	ST

Методы воздействия

Случаи выбытия

Методы воздействия

Позитивные симптомы

Рис. 3. Сравнения методов психологического воздействия на позитивные симптомы и случаев выбытия пациентов из исследования. Результаты для позитивных симптомов представлены в нижнем треугольнике, результаты для случаев выбытия – в верхнем треугольнике. Значимые результаты выделены жирным шрифтом. Относительные эффекты от лечения измерены при помощи SMD для позитивных симптомов и RR – для случаев выбытия из лечения, с 95% ДИ. SMD ниже 0 и RR ниже 1 соответствуют лечению, определяемому по столбцу. Значение SMD -0.2 рассматривается как низкое, -0.5 – как среднее и -0.8 – как высокое. Чтобы получить SMD для сравнений в обратном направлении, следует взять обратные отношения. Здесь и на рис. 4: ACT – терапия принятия и ответственности (acceptance and commitment therapy), CBT – когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavioral therapy), EFC – консультирование, фокусированное на переживаниях (experience focused counselling), FI – семейная интервенция (family intervention), HFIT – интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях (hallucination focused integrative treatment), IC – неактивный контроль (inactive control), MT – метакогнитивный тренинг (metacognitive training), MF – терапия осознанности (mindfulness), SST – тренинг социальных навыков (social skills training), ST – поддерживающая терапия (supportive therapy), TAU – стандартное лечение (treatment as usual), WL – лист ожидания (waitlist), NMA – сетевой мета-анализ (network meta-analysis), PWA – парный мета-анализ (pairwise meta-analysis).

CBT	NMA 0.05 (-0.40; 0.49)	NMA 0.01 (-0.37; 0.39); PWA 0.08 (-0.32; 0.48)	NMA -0.00 (-0.65; 0.65); PWA 0.00 (-0.65; 0.65)	NMA -0.09 (-0.59; 0.41)	NMA -0.09 (-0.26; 0.08); PWA -0.09 (-0.26; 0.08)	NMA -0.12 (-0.48; 0.24); PWA -0.15 (-0.53; 0.22)	NMA -0.16 (-0.80; 0.48)	NMA -0.14 (-0.55; 0.26)	NMA -0.18 (-0.69; 0.33); PWA -0.19 (-0.78; 0.41)	NMA -0.16 (-0.29; -0.03); PWA -0.15 (-0.29; -0.02)
HFIT	ACT	NMA -0.04 (-0.63; 0.55)	NMA -0.05 (-0.84; 0.74)	NMA -0.14 (-0.81; 0.53)	NMA -0.14 (-0.55; 0.28); PWA -0.14 (-0.55; 0.28)	NMA -0.16 (-0.74; 0.41)	NMA -0.21 (-0.99; 0.57)	NMA -0.19 (-0.74; 0.36)	NMA -0.23 (-0.91; 0.44)	NMA -0.21 (-0.67; 0.26)
NMA -0.26 (-0.98; 0.46)	CBT	SST	NMA -0.01 (-0.77; 0.75)	NMA -0.10 (-0.73; 0.53)	NMA -0.10 (-0.52; 0.32)	NMA -0.13 (-0.55; 0.30); PWA 0.00 (-0.47; 0.47)	NMA -0.17 (-0.88; 0.54)	NMA -0.19 (-0.83; 0.44)	NMA -0.17 (-0.57; 0.23)	
NMA -0.10 (-1.55; 1.36)	NMA 0.16 (-1.13; 1.45)	EFC	ST	NMA -0.09 (-0.91; 0.73)	NMA -0.09 (-0.76; 0.59)	NMA -0.12 (-0.86; 0.63)	NMA -0.16 (-1.08; 0.75)	NMA -0.18 (-1.01; 0.64)	NMA -0.16 (-0.82; 0.51)	
NMA -0.42 (-1.35; 0.51)	NMA -0.16 (-0.75; 0.43); PWA -0.08 (-0.71; 0.55)	SST	SST	HFIT	NMA 0.00 (-0.52; 0.53)	NMA -0.02 (-0.64; 0.59)	NMA -0.07 (-0.87; 0.74)	NMA -0.09 (-0.79; 0.61)	NMA -0.07 (-0.55; 0.41); PWA -0.07 (-0.55; 0.41)	
NMA -0.43 (-1.21; 0.34)	NMA -0.17 (-0.46; 0.11); PWA -0.17 (-0.46; 0.11)	NMA -0.34 (-1.66; 0.99)	NMA -0.02 (-0.67; 0.64)	IC	IC	NMA -0.03 (-0.43; 0.37)	NMA -0.06 (-0.74; 0.59)	NMA -0.10 (-0.63; 0.44)	NMA -0.07 (-0.28; 0.14); PWA -0.12 (-0.70; 0.47)	
NMA -0.54 (-1.50; 0.43)	NMA -0.28 (-0.94; 0.39); PWA -0.23 (-1.01; 0.54)	NMA -0.44 (-1.88; 1.00)	NMA -0.12 (-1.01; 0.77)	NMA -0.10 (-0.83; 0.62)	FI	WL	NMA -0.04 (-0.66; 0.57); PWA -0.19 (-0.94; 0.55)	NMA -0.07 (-0.69; 0.55)	NMA -0.04 (-0.42; 0.34)	
NMA -0.59 (-1.60; 0.41)	NMA -0.33 (-1.03; 0.37)	NMA -0.49 (-1.96; 0.98)	NMA -0.17 (-1.09; 0.74)	NMA -0.16 (-0.80; 0.48); PWA -0.16 (-0.80; 0.48)	NMA -0.06 (-1.02; 0.91)	ACT	MT	NMA -0.02 (-0.84; 0.79)	NMA 0.00 (-0.64; 0.65) PWA -0.26 (-1.25; 0.73)	
NMA -0.59 (-1.47; 0.29)	NMA -0.33 (-0.86; 0.20); PWA -0.28 (-0.85; 0.29)	NMA -0.49 (-1.88; 0.90)	NMA -0.17 (-0.96; 0.62)	NMA -0.16 (-0.76; 0.45)	NMA -0.05 (-0.90; 0.79)	NMA 0.00 (-0.88; 0.88)	ST	NMA -0.04 (-0.69; 0.61)	NMA -0.01 (-0.44; 0.41)	
NMA -0.62 (-1.46; 0.21)	NMA -0.36 (-0.80; 0.07); PWA -0.50 (-0.96; -0.05)	NMA -0.53 (-1.89; 0.83)	NMA -0.20 (-0.81; 0.40); PWA -0.10 (-0.78; 0.58)	NMA -0.19 (-0.71; 0.33)	NMA -0.09 (-0.88; 0.70)	NMA -0.03 (-0.86; 0.79)	AVATAR	FI	NMA 0.03 (-0.48; 0.53); PWA 0.02 (-0.56; 0.60)	
NMA -0.64 (-1.33; 0.06) PWA -0.64 (-1.33; 0.06)	NMA -0.38 (-1.82; 0.74); PWA -0.54 (-0.54; -0.17)	NMA -0.54 (-1.82; 0.74)	NMA -0.22 (-0.83; 0.40)	NMA -0.20 (-0.54; 0.13)	NMA -0.10 (-0.77; 0.56); PWA -0.06 (-0.82; 0.70)	NMA -0.05 (-0.77; 0.68)	WL	TAU	TAU	
NMA -0.75 (-1.79; 0.29)	NMA -0.49 (-1.26; 0.28)	NMA -0.65 (-2.14; 0.84)	NMA -0.33 (-1.24; 0.58)	NMA -0.32 (-1.13; 0.50)	NMA -0.21 (-1.22; 0.79)	NMA -0.16 (-1.20; 0.88)	NMA -0.01 (-0.48; 0.45)	NMA -0.11 (-0.88; 0.66); PWA 0.77 (-0.37; 1.92)	MT	

Общие симптомы Методы воздействия Негативные симптомы Методы воздействия

Рис. 4. Результаты для общих симптомов представлены в нижнем треугольнике, результаты для негативных симптомов – в верхнем треугольнике. Значимые результаты выделены жирным шрифтом. Относительные эффекты от лечения измерены при помощи SMD с 95% ДИ. SMD ниже 0 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Значение SMD -0.2 рассматривается как низкое, -0.5 – как среднее и -0.8 – как высокое.

более высокий процент выбытия пациентов из лечения, нежели при стандартном лечении.

В рассмотренных исследованиях пациенты в среднем имели психическое расстройство умеренной степени выраженности, в отличие от мета-аналитических исследований, посвященных тестированиям антипсихотических препаратов в сравнении с плацебо, где принимали участие пациенты с выраженным расстройством⁸². Похоже, что пациенты, имеющие тяжелое состояние, обычно не участвуют в психотерапевтических исследованиях. Но это лишь отражает клиническую практику: психотерапия требует от пациента минимальной способности к сотрудничеству, которая отсутствует у многих, кто находится в крайне остром состоянии.

Интерпретация анализа субгрупп и анализ чувствительности были ограничены ввиду небольшого числа доступных исследований. Впрочем, результаты, касающиеся КПТ, сохраняли стабильность после проведения всех запланированных анализов чувствительности, что подтверждает надежность этого метода вмешательства. Мы также проверили потенциальную роль приверженности исследователей¹⁸, исключив работы, в которых авторы апробируют эффективность методов, разработанных ими самими, – и не обнаружили существенных различий по сравнению с результатами основного анализа.

Открытым и чрезвычайно актуальным остается вопрос о том, могут ли психологические воздействия причинять вред¹⁵. Мы собрали все доступные материалы о неблагоприятных событиях, вероятно связанных с психологическими воздействиями, но обнаружили, что этот аспект очень мало затронут в исследованиях. Мы убеждены, что эту информацию необходимо собирать и освещать в последующих работах, чтобы внести больше ясности в обсуждение этой проблемы⁸³.

Наши результаты согласуются с данными нескольких предшествующих попарных мета-анализов, в которых отмечалась эффективность КПТ в отношении как общих, так и позитивных и негативных симптомов шизофрении по сравнению с контролируемыми условиями⁴⁻⁶, но не с другими видами психотерапии⁷. Однако результаты прошлых исследований и обзоров эффективности КПТ при шизофрении противоречивы.

В этом смысле решающе важную роль может играть фактор слепых исследований⁸. Здесь наши результаты контрастируют с выводами Jauhar и соавт.⁶: исключив исследования с участием не «ослепленных» экспертов, они не обнаружили различий между КПТ и любым другим контролируемым условием. Мы же, напротив, выяснили, что преимущество КПТ перед стандартным лечением и неактивным контролем сохранялось и в слепых исследованиях. Преимущество не отмечалось перед поддерживающей терапией и листом ожидания, однако лишь небольшое число исследований (два и одно соответственно) предоставили прямые доказательства для этих групп сравнения.

Тем не менее нашу работу нельзя напрямую сравнивать с работой Jauhar и соавт.⁶, поскольку они фокусировались на любых пациентах с шизофренией, не ограничиваясь лишь имеющими позитивную симптоматику, а также использовали несколько иные критерии оценки риска систематической ошибки и объединяли все группы сравнения вместе в своем попарном мета-анализе.

Наши выводы имеют следующие ограничения. Во-первых, полученные данные для других методов лечения, помимо КПТ, и для КПТ в сравнении с другими узлами, помимо стандартного лечения, базируются лишь на нескольких исследованиях, что дает низкую мощность для обнаружения возможных различий. Следовательно, результаты следует интерпретировать с осторожностью, особенно в части анализа чувствительности и анализа суб-

групп. По этой причине мы в своей интерпретации не фокусировались на иерархиях (распределение SUCRA): был риск создать обманчивое впечатление, так как отсутствуют статистически значимые различия между активными методами лечения.

Во-вторых, нас интересовало лечение позитивной симптоматики, а наблюдения, полученные для других исходов, могли быть производными от эффективного лечения позитивных симптомов. К примеру, пациент может страдать от синдрома отмены, недостатка спонтанности, депрессивных симптомов или сниженного качества функционирования из-за проблем, причиняемых бредом и галлюцинациями. Избавление от этого положительно сказывается как на качестве жизни, так и на других симптомах. Поэтому наши интерпретации касались главным образом позитивной симптоматики.

В-третьих, пациенты в охваченных нами исследованиях параллельно получали антипсихотические препараты. Мы собирали всю доступную информацию, касающуюся использования антипсихотиков, однако эти сведения представлялись редко, а в отношении экспериментальной и контрольной групп по отдельности – никогда. Единственным исключением является работа Morrison и соавт.⁵², где пациенты не получали лечения антипсихотиками (*post-hoc* анализ чувствительности с исключением этой работы существенно не изменил результатов). В результате оценить роль фактора фармакологического лечения оказалось невозможным. Впрочем, по нашему предположению, прием препаратов может иметь сходный эффект во всех группах исследования ввиду рандомизации. Более того, мы убеждены, что ситуация в исследованиях отражает и происходящее в реальной клинической практике, где психологическое воздействие рассматривается как дополнение к фармакотерапии, а пациенты обычно продолжают принимать свои лекарства.

С другой стороны, настоящая работа имеет и серьезные сильные стороны. Во-первых, исследование было тщательно спланировано в соответствии с руководством PRISMA и выполнялось в соответствии с основательной методологией, априори опубликованной в протоколе³. Все это подрагивало обстоятельный подход к критериям оценки исходов и оценке качества на уровне исследования (риска систематической ошибки), а также достоверности результатов на уровне исходов (CINeMA). Во-вторых, рассмотрение стандартного лечения и листа ожидания в качестве отдельных контролируемых условий позволило оценить их относительную эффективность. Это представляется особенно важным, так как в отношении листа ожидания были выявлены предположения о связи с эффектом ноцебо⁸³. В-третьих, строгие критерии отбора обеспечили гомогенность генеральной совокупности, что подтверждалось крайне низкой неоднородностью, согласованностью между прямыми и косвенными сравнениями, тестом разделения и тестом оценки взаимодействия результатов лечения. Это позволяет утверждать, что результаты данного исследования надежны.

В заключение следует отметить, что когнитивно-поведенческая терапия, по-видимому, эффективна в работе с позитивной симптоматикой у пациентов с умеренно выраженной степенью расстройства при шизофрении, с размерами эффекта в нижнем и среднем диапазоне, в зависимости от контролируемого условия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование было профинансировано Программой научных исследований и инноваций Европейского Союза «Горизонт 2020», грант Марии Склодовской-Кюри № 701717. Спонсор не имел никакого отношения к разработке дизайна исследования, сбору данных, ана-

лизу или интерпретации, написанию отчета или решению предоставить работу к публикации. Авторы благодарят S. Roberts за помощь в поиске литературы, P. Kratochwill за содействие в подготовке полного текста и его вычитке, Y. Zhu за помощь в подборе и получении данных китайских исследований и C. Sargni за помощь в извлечении данных. Они благодарят авторов всех рассмотренных исследований, в особенности тех, кто предоставил дополнительную информацию и данные. На веб-сайте <http://www.psykl.mri.tum.de/node/69> можно найти расширенную информацию о стратегии поиска, отобранных методах воздействия, оценке риска систематической ошибки, результатах для вторичных исходов, распределениях SUCRA, оценке неоднородности и непостоянства, анализе субгрупп и анализе чувствительности, определении достоверности оценок. Эти сведения также можно получить у авторов по запросу.

Библиография

- National Collaborating Centre for Mental Health. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (Clinical Guideline CG82). London: National Collaborating Centre for Mental Health, 2009.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
- Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C et al. Psychological interventions for positive symptoms in schizophrenia: protocol for a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e019280.
- Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
- Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH et al. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77:1-9.
- Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014;204:20-9.
- Jones C, Hacker D, Cormac I et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008712.
- Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40:9-24.
- Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523-38.
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012;3:80-97.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- Linden M, Schermuly-Haupt M-L. Definition, assessment and rate of psychotherapy side effects. *World Psychiatry* 2014;13:306-9.
- Higgins JPT, Churchill R, Chandler J et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.2.0, Cochrane, 2017.
- Munder T, Brüttsch O, Leonhart R et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: an overview of reviews. *Clin Psychol Rev* 2013;33:501-11.
- Lieb K. von der Osten-Sacken J, Stoffers-Winterling J et al. Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010606.
- Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
- Schwarzer G. meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007;7:40-5.
- Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R (Use-R!)*. Basel: Springer, 2015.
- Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:58.
- Rhodes KM, Turner RM, Higgins JPT. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60.
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
- Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
- Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods* 2012;3:161-76.
- Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
- Barrowclough C, Haddock G, Lobban F et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;189:527-32.
- Bechdolf A, Knost B, Kuntermann C et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:21-8.
- Birchwood M, Michail M, Meaden A et al. Cognitive behaviour therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations (COMMAND): a randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2014;1:23-33.
- Drury V, Birchwood M, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996;169:593-601.
- Durham RC, Guthrie M, Morton RV et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2003;182:303-11.
- England M. Efficacy of cognitive nursing intervention for voice hearing. *Perspect Psychiatr Care* 2007;43:69-76.
- Foster C, Startup H, Potts L et al. A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2010;41:45-51.
- Freeman D, Pugh K, Dunn G et al. An early Phase II randomised controlled trial testing the effect on persecutory delusions of using CBT to reduce negative cognitions about the self: the potential benefits of enhancing self confidence. *Schizophr Res* 2014;160:186-92.
- Freeman D, Dunn G, Startup H et al. Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:305-13.
- Freeman D, Waite F, Startup H et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:975-83.
- Garety PA, Fowler DG, Freeman D et al. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;192:412-23.
- Gottlieb JD, Gidugu V, Maru M et al. Randomized controlled trial of an internet cognitive behavioral skills-based program for auditory hallucinations in persons with psychosis. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:283-92.
- Habib N, Dawood S, Kingdon D et al. Preliminary evaluation of culturally adapted CBT for psychosis (CA-CBTp): findings from developing culturally-sensitive CBT project (DCCP). *Behav Cogn Psychother* 2015;43:200-8.
- Haddock G, Tarrier N, Morrison AP et al. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:254-8.
- Haddock G, Barrowclough C, Shaw JJ et al. Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;194:152-7.
- Hazell CM, Hayward M, Cavanagh K et al. Guided self-help cognitive behavioral intervention for VoiceEs (GiVE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:351.

44. Krakvik B, Grawe RW, Hagen R et al. Cognitive behaviour therapy for psychotic symptoms: a randomized controlled effectiveness trial. *Behav Cogn Psychother* 2013;41:511-24.
45. Kuipers E, Garety P, Fowler D et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: Effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry* 1997;171:319-27.
46. Lecomte T, Leclerc C, Corbiere M et al. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:866-75.
47. Lee DH, Ko SM, Choi YS et al. A randomized controlled pilot study of cognitive behavioral social skills training (Korean version) for middle- or older-aged patients with schizophrenia: a pilot study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:192-201.
48. Lee DE, Lee HJ, Yoon OS et al. The effect of cognitive behavioral therapy in drug-resistant patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:26-32.
49. Levine J, Barak Y, Granek I. Cognitive group therapy for paranoid schizophrenics: applying cognitive dissonance. *J Cogn Psychother* 1998;12:3-12.
50. Li ZJ, Guo ZH, Wang N et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: a multicentre randomized controlled trial in Beijing, China. *Psychol Med* 2015;45:1893-905.
51. McLeod T, Morris M, Birchwood M et al. Cognitive behavioural therapy group work with voice hearers. Part 1. *Br J Nurs* 2007;16:248-52.
52. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395-403.
53. Penn DL, Meyer PS, Evans E et al. A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2009;109:52-9.
54. Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2010;61:940-3.
55. Pot-Kolder RMCA, Geraets CNW, Veling W et al. Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:217-26.
56. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2003;63:1-11.
57. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
58. Startup M, Jackson MC, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med* 2004;34:413-22.
59. TARRIER N, Yusupoff L, Kinney C et al. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *BMJ* 1998;317:303-7.
60. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:312-20.
61. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000;177:101-6.
62. Valmaggia LR, van der Gaag M, TARRIER N et al. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;186:324-30.
63. van der Gaag M, Stant AD, Wolters KJ et al. Cognitive-behavioural therapy for persistent and recurrent psychosis in people with schizophrenia-spectrum disorder: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:59-65.
64. Velligan DI, Tai S, Roberts DL et al. A randomized controlled trial comparing cognitive behavior therapy, cognitive adaptation training, their combination and treatment as usual in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:597-603.
65. Wahass S, Kent G. The modification of psychological interventions for persistent auditory hallucinations to an Islamic culture. *Behav Cogn Psychother* 1997;25:351.
66. Wittorf A, Jakobi UE, Bannert KK et al. Does the cognitive dispute of psychotic symptoms do harm to the therapeutic alliance? *J Nerv Ment Dis* 2010;198:478-85.
67. Wykes T, Hayward P, Thomas N et al. What are the effects of group cognitive behaviour therapy for voices? A randomised control trial. *Schizophr Res* 2005;77:201-10.
68. ACTRN12616000976482. Efficacy of individualised metacognitive therapy (MCT+) for delusions in psychosis. Australian New Zealand Clinical Trial Registry, 2016.
69. Briki M, Monnin J, Haffen E et al. Metacognitive training for schizophrenia: a multicentre randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2014;157:99-106.
70. Favrod J, Rexhaj S, Bardy S et al. Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: a randomized-controlled study. *Eur Psychiatry* 2014;29:275-81.
71. Kumar D, Zia Ul Haq M, Dubey I et al. Effect of meta-cognitive training in the reduction of positive symptoms in schizophrenia. *Eur J Psychother Couns* 2010;12:149-58.
72. So SH, Chan AP, Chong CS et al. Metacognitive training for delusions (MCTD): effectiveness on data-gathering and belief flexibility in a Chinese sample. *Front Psychol* 2015;6:730.
73. van Oosterhout B, Krabbendam L, de Boer K et al. Metacognitive group training for schizophrenia spectrum patients with delusions: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2014;44:3025-35.
74. Chadwick P, Hughes S, Russell D et al. Mindfulness groups for distressing voices and paranoia: a replication and randomized feasibility trial. *Behav Cogn Psychother* 2009;37:403-12.
75. Chadwick P, Strauss C, Jones AM et al. Group mindfulness-based intervention for distressing voices: a pragmatic randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2016;175:168-73.
76. Bach P, Hayes SC. The use of acceptance and commitment therapy to prevent the rehospitalization of psychotic patients: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1129-39.
77. Shawyer F, Farhall J, Thomas N et al. Acceptance and commitment therapy for psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;210:140-8.
78. Schnackenberg J, Fleming M, Martin CR. A randomised controlled pilot study of Experience Focused Counselling with voice hearers. *Psychosis* 2017;9:12-24.
79. Jenner JA, Nienhuis FJ, Wiersma D et al. Hallucination focused integrative treatment: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2004;30:133-45.
80. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:31-40.
81. Adams CE, Coutinho E, Davis JM et al. Cochrane Schizophrenia Group. The Cochrane library. Chichester: Wiley, 2011.
82. Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79:231-8.
83. Hutton P. Should people with psychosis be supported in choosing cognitive therapy as an alternative to antipsychotic medication: a commentary on a commentary. *Schizophr Res* (in press).

DOI:10.1002/wps.20577