

# Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией в лечении депрессии: результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов

Lynn Boschloo<sup>1,2</sup>, Ella Bekhuis<sup>2</sup>, Erica S. Weitz<sup>1</sup>, Mirjam Reijnders<sup>1</sup>, Robert J. DeRubeis<sup>3</sup>, Sona Dimidjian<sup>4</sup>, David L. Dunner<sup>5</sup>, Boadie W. Dunlop<sup>6</sup>, Ulrich Hegerl<sup>7</sup>, Steven D. Hollon<sup>8</sup>, Robin B. Jarrett<sup>9</sup>, Sidney H. Kennedy<sup>10</sup>, Jeanne Miranda<sup>11</sup>, David C. Mohr<sup>12</sup>, Anne D. Simons<sup>13</sup>, Gordon Parker<sup>14</sup>, Frank Petrak<sup>15</sup>, Stephan Herpertz<sup>15</sup>, Lena C. Quilty<sup>10,16</sup>, A. John Rush<sup>17-19</sup>, Zindel V. Segal<sup>20</sup>, Jeffrey R. Vittengl<sup>21</sup>, Robert A. Schoevers<sup>2</sup>, Pim Cuijpers<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion Regulation (ICPE), University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands;

<sup>3</sup>Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

<sup>4</sup>Department of Psychology and Neuroscience, University of Colorado, Boulder, CO, USA;

<sup>5</sup>Center for Anxiety and Depression, Mercer Island, Washington, WA, USA;

<sup>6</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA;

<sup>7</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany;

<sup>8</sup>Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA;

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada;

<sup>11</sup>Health Services Research Center, Neuropsychiatric Institute, University of California, Los Angeles, CA, USA;

<sup>12</sup>Center for Behavioral Intervention Technologies, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA;

<sup>13</sup>Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA;

<sup>14</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;

<sup>15</sup>Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, LWL-University Clinic (Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany);

<sup>16</sup>Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada;

<sup>17</sup>Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore;

<sup>18</sup>Department of Psychiatry, Duke Medical School, Durham, NC, USA;

<sup>19</sup>Texas Tech University Health Sciences Center, Permian Basin, TX, USA;

<sup>20</sup>Department of Psychology, University of Toronto Scarborough, Toronto, ON, Canada;

<sup>21</sup>Department of Psychology, Truman State University, Kirksville, MO, USA)

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019;18(2):183–191.

## Резюме

Недавний метаанализ индивидуальных данных пациентов показал, что антидепрессанты были несколько более эффективны, чем когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) в снижении общей тяжести депрессии у пациентов с депрессивным расстройством, установленным по критериям DSM. Мы использовали обновленный массив этих данных на основании семнадцати рандомизированных клинических исследований для более подробной оценки сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ с упором на отдельные депрессивные симптомы по Шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D-17). Пять симптомов («сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «соматические симптомы») показали более выраженное улучшение при использовании препаратов в сравнении с КПТ (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16), в то время как для других двенадцати симптомов не было найдено никаких различий. Также сетевая методика оценивания обнаружила, что все эффекты, за исключением связанного со «сниженным настроением», были прямыми и не могли быть объяснены какими-либо другими прямыми или косвенными эффектами лечения. Предварительный анализ показал, что информация о симптом-специфической эффективности могла бы помочь с выявлением тех пациентов, которым на основании оценки их симптомов до начала лечения с большей вероятностью поможет терапия антидепрессантами, чем КПТ (величина эффекта 0,30), в сравнении с теми, у которых оба лечения будут иметь равную эффективность. В целом наш симптомориентированный подход ведет к более тщательной оценке эффективности антидепрессантов в сравнении с КПТ и демонстрирует возможности «персонализированной психиатрии».

**Ключевые слова:** депрессия, антидепрессанты, когнитивно-поведенческая терапия, депрессивные симптомы, сниженное настроение, чувство вины, суицидальные мысли, психическая тревога, общие соматические симптомы, персонализированная психиатрия.

Проведенные исследования систематически демонстрировали, что как антидепрессанты, так и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) являются эффективными методами лечения острой фазы депрессии<sup>1-3</sup>. По данным стандартных метаанализов эффективность обоих методов лечения является сравнимой<sup>4</sup>. В то же время последние метаанализы индивидуальных данных пациентов (МИДП, indi-

vidual patient data meta-analysis – IPDMA) показали, что лечение антидепрессантами несколько более эффективно, чем КПТ<sup>5</sup>.

МИДП – сравнительно новый метод в области изучения психического здоровья, преимущество которого в использовании «сырых» данных вместо обобщенных результатов, используемых в стандартных метаанализах<sup>6</sup>. Это ведет к

повышению статистической значимости и предоставляет возможность не только обнаруживать относительно малые эффекты лечения, но и более подробно оценивать его эффективность.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по сравнительной эффективности антидепрессантов в сравнении с КПТ изначально уделяли основное внимание изменениям общей тяжести депрессии и связанным исходам, таким как частота ответов на лечение и ремиссий. Шкалы для оценки тяжести депрессии часто являются многофакторными<sup>7-10</sup>, и некоторые РКИ показали, что ответы по подшкалам различаются при лечении антидепрессантами или КПТ<sup>7-9</sup>.

В то же время Fried и соавт. сообщают, что многофакторная структура нескольких наиболее часто используемых шкал оценки депрессии не постоянна во времени и, как следствие, баллы шкал или подшкал могут не подходить для оценки показателей исхода. В связи с этим уместно использовать данные МИДП с его значительной статистической значимостью для более подробной сравнительной оценки эффективности антидепрессантов и КПТ, а именно, их эффекта на отдельные симптомы<sup>11-13</sup>.

Дополнительным преимуществом оценки отдельных симптомов является то, что она помогает в разработке гипотезы различных механизмов действия лечения. Наша команда была первой применившей сетевую методику оценки в исследовании эффективности лечения. При этом было установлено то, что дополнительное лечение антидепрессантами в сравнении только с психотерапией напрямую вело к более выраженному улучшению по пяти специфичным симптомам (прямые эффекты лечения). Это в дальнейшем соотносилось с более выраженным улучшением по двум другим симптомам (косвенный эффект лечения)<sup>13</sup>. Дополнительное лечение не имело ни прямого, ни косвенного эффекта на девять других симптомов. Так как сетевая методика оценки может определить сложные паттерны взаимосвязи улучшения симптомов, она имеет большой потенциал в оценке процессов в ходе лечения.

Подробная оценка симптом-специфичной сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ также важна, так как может дать клиницистам более точную информацию о предпочтительном методе лечения для пациентов с депрессией. Это особенно важно в виду различий клинической значимости симптомов. Так, например, эффект от лечения «суицидальных мыслей» может быть более клинически значимым, чем эффект от терапии «снижения веса».

Эти данные также могут быть полезны при выделении пациентов, которые в зависимости от их симптоматики до начала лечения получают наибольшую пользу от одного вида терапии в сравнении с другим. Другими словами, пациенты, изначально страдающие от симптомов, на которые воздействует одно лечение, вероятней всего получают большую пользу именно от этого лечения, чем пациент, изначально страдающий другими симптомами. Акцент на отдельные симптомы в связи с этим может быть важным шагом к «персонализированной психиатрии».

Насколько нам известно, это первый МИДП, который сфокусирован на отдельных симптомах с более подробной оценкой сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ в лечении депрессии. Следующим шагом в нашей работе было использование сетевой методики оценки для определения, являлись ли обнаруженные эффекты прямыми или косвенными. В-третьих, мы хотели исследовать, могла бы информация о симптом-специфических эффектах антидепрессантов в сравнении с КПТ помочь определить пациентов, которым на основании их симптоматики до начала лечения с большей вероятностью поможет один вид терапии по сравнению с другим.

## МЕТОДЫ

### Выборка

Нашей начальной точкой служил последний МИДП, включающий данные отдельных пациентов, которые участвовали в РКИ, напрямую сравнивающих лечение антидепрессантами и КПТ<sup>5</sup>. Включены были только исследования, включавшие амбулаторных пациентов с первичным диагнозом депрессивного эпизода по DSM-II, DSM-III или DSM-IV (рекуррентное депрессивное расстройство или дистимическим в соответствии со стандартизированным диагностическим опросом. Также требовалось, чтобы КПТ проводилась с применением руководства и использовала когнитивную реструктуризацию как основной компонент лечения. Исключались исследования с упором на пациентов в ремиссии или включавшие пациентов младше 18 лет. Исследования пациентов с коморбидным соматическим заболеванием не исключались. Также не применялись ограничения по языку.

Для МИДП были отобраны двадцать четыре исследования. Авторы получали по электронной почте приглашения предоставить оригинальные данные их исследований. Если авторы не отвечали на запрос спустя месяц, высылались письмо с напоминанием и предпринимались дополнительные меры для контакта с автором. Авторы четырех исследований оказались недоступны, а авторы других четырех исследований не имели больше доступа к данным. Из оставшихся шестнадцати исследований четырнадцать<sup>14-27</sup> использовали Шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D) для оценки депрессивных симптомов и были включены в текущий анализ (1472 пациента). Три исследования<sup>28-30</sup> были добавлены в рамках обновления базы данных (384 пациента).

Из 1856 включенных пациентов 843 (45,4%) были распределены случайным образом в группу КПТ и 1013 (54,6%) в группу лечения антидепрессантами (несколько исследований имели условия удвоенной терапии). В общей сложности 1513 (81,5%) пациентов имели полные данные по всем отдельным симптомам депрессии до начала терапии без различий между выборками с лечением антидепрессантами и КПТ (82,0% по сравнению с 80,9%,  $p=0,53$ ). Из выборки пациентов с полными данными до начала лечения 1070 (70,7%) также имели полные данные по всем отдельным показателям после терапии. Они составили выборку нашего анализа. Неполные данные после терапии несколько чаще были представлены в группе лечения антидепрессантами по сравнению с группой КПТ (31,4 и 26,7% соответственно,  $p=0,04$ ).

### Оценка депрессивной симптоматики

Отдельные депрессивные симптомы оценивались по пунктам шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)<sup>31</sup> из 17 вопросов как до, так и после лечения (т.е. 8-20 недель с момента оценки до начала терапии). HAM-D включает 17 вопросов, которые оцениваются от 0 до 4 баллов (вопросы 1-3, 7-11, 15-16) или от 0 до 2 баллов (вопросы 4-6, 12-14, 17). Мы выбрали HAM-D для оценки отдельных симптомов депрессии, так как это наиболее часто используемый инструмент в исследованиях сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ. Общая тяжесть депрессии оценивалась по сумме всех пунктов HAM-D.

### Статистический анализ

Весь несетевой анализ был выполнен с помощью SPSS (версия 24). Сначала исходные характеристики сравнили между пациентами из группы лечения антидепрессантами

и группы КПТ с использованием  $\chi^2$ -статистики для категориальных переменных (например, пола и условий набора). Для постоянных переменных (возраст, время оценки после лечения, общая тяжесть депрессии и баллы отдельных симптомов депрессии) применялся Т-тест для независимых выборок. Далее выполнялся парный Т-тест для сравнения баллов симптомов после лечения по отдельности для групп с антидепрессантами и КПТ. Т-тесты независимых выборок выполнялись для определения изменений баллов отдельных симптомов при сравнении двух вариантов лечения.

В качестве чувствительного анализа мы повторили вышеперечисленные тесты в базе данных (N=1513), где изменения баллов симптомов после лечения при их отсутствии были заполнены с использованием множественной подстановки баллов исходных симптомов и социодемографических данных в качестве предикторов.

Следующим шагом использовано статистическое программное обеспечение R (версия 3.3.3) для оценки сети, включавшей варианты лечения (препараты и КПТ) и изменения в отдельных депрессивных симптомах. Так как данный подход совмещает дихотомические переменные (вариант лечения) и постоянные переменные (изменение баллов), сеть была оценена с помощью пакета *mgm*<sup>32</sup> с использованием смешанной графической модели. Данный пакет в свою очередь использует пакет *glmnet*<sup>33</sup> для замещения забракованных обобщенных линейных моделей при выполнении выбора ближайших переменных<sup>34</sup>. Пакет *qgraph* использовался для визуализации сети.

В этой сети прямые связи между методом лечения и изменением в определенном симптоме обозначаются прямым симптом-специфическим эффектом, который не зависит от симптом-специфических эффектов для других симптомов. Если метод лечения связан с определенным симптомом одним или большим количеством изменений других симптомов, то это можно определить как косвенный симптом-специфический эффект.

В качестве анализа чувствительности мы изучили сети, включая изменения в отдельных симптомах при лечении антидепрессантами и КПТ. Использовалось сравнительное испытание комплексных сетей<sup>36</sup> для тестирования различия сетей.

Наконец, мы исследовали, возможно ли определить пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от одного варианта лечения в сравнении с другим. Мы ожидали, что пациенты, изначально страдающие симптомами, на которые действует одно лечение, получили бы больше пользы, чем пациенты, изначально страдающие другими симптомами. Для проверки этого были подсчитаны два специфических измерения тяжести депрессии, основанные на простой сумме баллов тех симптомов до лечения, на которые: а) одно лечение значительно повлияло по сравнению с другим лечением; и б) одно лечение наименьшим образом повлияло по сравнению с другим лечением. Мы ожидали, что эффект выбора лечения на общую тяжесть депрессии будет выше у пациентов с большими баллами при первом специальном измерении тяжести, но не у пациентов при втором специальном измерении тяжести.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходные показатели

Из 1070 включенных пациентов 500 проходили КПТ и 570 получали антидепрессанты. Пациенты в двух группах не отличались по каким-либо социодемографическим и изучаемым характеристикам, за исключением учреждений по набору. Кроме того, не было обнаружено никаких значи-

тельных различий по изначальной тяжести депрессии или какого-либо из ее отдельных симптомов (таблица 1).

### Симптом-специфическая сравнительная эффективность антидепрессантов в сравнении с КПТ

Хотя общая тяжесть депрессии значительно уменьшалась при обоих вариантах терапии (в обоих случаях –  $p < 0,001$ ), это улучшение было незначительным, но значительно больше для лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ (величина эффекта по Коуэну  $d = 0,15$ ) (таблица 2) Все отдельные симптомы также показали значительное улучшение при обоих вариантах лечения (все значения  $p \leq 0,01$  для КПТ и –  $\leq 0,04$  для антидепрессантов). Однако значимые различия в группах были обнаружены только для симптомов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы». Эти симптомы показали лучшую положительную динамику при лечении антидепрессантами, чем при КПТ, хотя показатели величины эффекта были малы (величина эффекта по Коуэну  $d$  в диапазоне от 0,13 до 0,16). Никаких значимых различий в зависимости от варианта лечения не было обнаружено для других двенадцати симптомов.

Результаты сенситивного анализа, основанные на введенных данных, были одинаковыми – значения  $p$  несколько отличались, но положительная динамика была сопоставима.

### Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ

Для получения более подробной информации о прямых и косвенных симптом-специфических эффектах антидепрессантов в сравнении с КПТ, сеть была оценена с учетом выбора варианта лечения и изменений в отдельных симптомах (рисунок 1). Ранее определенные симптом-специфические эффекты на «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическую тревогу» и «общие соматические симптомы» были хотя бы частично прямыми. Это означает, что большие выраженные улучшения при лечении антидепрессантами по сравнению с КПТ не могут быть объяснены какими-либо другими прямыми или косвенными симптом-специфическими эффектами.

Ранее определенный симптом-специфический эффект на «сниженное настроение» являлся полностью опосредованным. Это дает основания полагать, что положительная динамика четырех симптомов, на которые напрямую воздействовали антидепрессанты в сравнении с КПТ, вела, как напрямую, так и косвенно, к более выраженному улучшению «сниженного настроения».

Сенситивный анализ показал, что две сети, включавшие изменения во всех семнадцати отдельных симптомах, не различались при лечении антидепрессантами или КПТ ( $p = 0,77$  для глобальной связности и все значения  $p$  с поправкой Холма-Бонферрони  $\geq 0,95$  для индивидуальных связей).

### Определение пациентов, которые получают больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПТ

Наконец, мы исследовали, возможно ли выделить по симптоматике до начала лечения пациентов, которые получили бы больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПТ. Специальный показатель тяжести депрессии до лечения был рассчитан на основании пяти симптомов, которые в более значительной степени были затронуты при лечении антидепрессантами по сравнению с КПТ. Как

<b>Таблица 1. Характеристики выборки</b>			
	<b>Лечение АД (N=570)</b>	<b>КПТ (N=500)</b>	<b>p</b>
Пол, (% женщин)	67,0	68,8	0,53
Возраст на начало исследования (лет, среднее±SD)	39,8±12,7	40,0±12,6	0,85
Учреждения по набору (%)			<0,001
Амбулаторные	29,1	18,6	
Стационарные	51,2	59,2	
Оба вида	19,6	22,2	
Время оценки после лечения (недели, среднее±SD)	13,2±3,1	13,3±3,1	0,44
Общая тяжесть депрессии (общий балл HAM-D, среднее ±SD)	18,6±4,8	18,3±4,5	0,30
Баллы HAM-D по отдельным симптомам (среднее±SD)			
Сниженное настроение	2,2±0,8	2,2±0,8	0,64
Чувство вины	1,6±0,9	1,6±0,9	0,25
Суицидальные идеи	0,8±1,0	0,7±0,9	0,14
Ранняя бессонница	1,0±0,9	1,0±0,9	0,36
Средняя бессонница	1,1±0,8	1,1±0,8	0,57
Поздняя бессонница	0,8±0,8	0,7±0,8	0,34
Работа и хобби	2,4±0,9	2,3±0,9	0,15
Заторможенность	0,5±0,7	0,6±0,7	0,38
Ажитация	0,7±0,9	0,7±1,0	0,22
Психическая тревога	1,7±0,9	1,7±0,9	0,65
Соматическая тревога	1,6±0,9	1,6±0,9	0,73
Желудочно-кишечные симптомы	0,6±0,7	0,5±0,7	0,18
Общие соматические симптомы	1,7±0,6	1,5±0,6	0,38
Половые симптомы	1,2±0,8	1,1±0,8	0,31
Ипохондрия	0,6±0,8	0,7±0,8	0,16
Снижение веса	0,3±0,6	0,3±0,6	0,26
Критика	0,1±0,4	0,1±0,3	0,33
АД – антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale, шкала оценки тяжести депрессии Гамильтона.			

предполагалось, только у тех пациентов, которые имели максимальные баллы по этому показателю, значительно улучшилось состояние при лечении антидепрессантами по сравнению с КПТ (величина эффекта по Коуэну  $d=0,30$ , рисунок 2).

Для сравнения, другой специальный показатель тяжести был посчитан на основании пяти симптомов, которые в наименьшей степени реагировали на антидепрессанты в сравнении с КПТ («ажитация», «соматическая тревога», «половые симптомы», «снижение веса» и «критика»; все эффекты незначимы) и лишь слабо коррелировали с первичным показателем тяжести ( $r=0,23$ ). Как и предполагалось, пациенты с высокими баллами по этому показателю не показали значимо большого улучшения при лечении антидепрессантами в сравнении с КПТ. При этом интересно, что у пациентов с самыми низкими баллами данный эффект наблюдался (величина эффекта по Коуэну  $d=0,33$ , рисунок 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Основные результаты

Насколько нам известно, данное исследование является первым МИДП, который оценивает отдельные симптомы депрессии в сравнении эффективности лечения антидепрессантами и КПТ. Пять симптомов (т.е. «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») показали большее улучшение при использовании антидепрессантов по сравнению с КПТ, тогда как для двенадцати других симптомов различий выявлено не было.

Сетевые методики оценки обнаружили, что все эффекты были прямыми, за исключением непрямого эффекта на «сниженное настроение». Наши данные также позволяют говорить, что информация о симптом-специфической эффективности может помочь в выявлении пациентов, которым с большей вероятностью поможет лечение антидепрессантами, чем КПТ, на основании их симптоматики до начала лечения.

### Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с КПТ

Weitz и соавт.<sup>5</sup> ранее продемонстрировали, что антидепрессанты были несколько более эффективны в улучшении общей тяжести депрессии, чем КПТ. Это заключение было не только подтверждено нашим МИДП, но также расширено благодаря подробной информации о симптом-специфической эффективности. Поскольку эффект общей тяжести депрессии был малым (величина эффекта 0,15), неудивительно, что симптом-специфические эффекты пяти определенных симптомов также были малы (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16).

Малые эффекты при этом довольно часто встречаются в исследованиях сравнительной эффективности лечения. Принимая во внимание надежность данных, а также клиническую значимость определенных симптом-специфических эффектов (в особенности воздействие на «суицидальные мысли»), мы полагаем, что не стоит игнорировать значимость положительного эффекта лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ.

К нашему сведению, ни одно из предыдущих РКИ не оценивало широкий спектр отдельных симптомов депрес-

Таблица 2. Улучшение в депрессивной симптоматике при лечении АД в сравнении с КПТ				
	Лечение АД (N=570)	Лечение КПТ (N=500)	P	Величина эффекта по Коуэну
Общая тяжесть депрессии (общий балл по HAM-D, среднее±SD)	10,49±6,84	9,43±6,87	0,01	0,15
Баллы HAM-D для отдельных симптомов (среднее±SD)				
Сниженное настроение	1,43±1,11	1,28±1,19	0,03	,13
Чувство вины	0,99±1,14	0,82±1,05	0,02	,16
Суицидальные идеи	0,60±1,04	0,44±0,97	0,007	,16
Ранняя бессонница	0,52±0,95	0,49±1,00	0,56	,03
Средняя бессонница	0,50±1,02	0,45±0,95	0,39	,05
Поздняя бессонница	0,38±0,98	0,29±0,96	0,13	,09
Работа и хобби	1,53±1,29	1,39±1,33	0,08	,11
Заторженность	0,40±0,67	0,36±0,76	0,32	,06
Ажитация	0,35±0,97	0,37±0,97	0,68	-,02
Психическая тревога	1,00±1,09	0,85±1,17	0,03	,13
Соматическая тревога	0,68±1,10	0,69±1,16	0,88	-,01
Желудочно-кишечные симптомы	0,32±0,78	0,29±0,71	0,47	,04
Соматические симптомы	0,75±0,92	0,64±0,83	0,05	,13
Половые симптомы	0,55±0,94	0,57±0,98	0,77	-,02
Ипохондрия	0,29±0,84	0,32±0,94	0,67	-,03
Потеря веса	0,15±0,69	0,15±0,66	0,91	-,00
Критика	0,04±0,40	0,04±0,40	0,78	-,00
АД – антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale, шкала оценки тяжести депрессии Гамильтона.				

сии при сравнении эффективности лечения антидепрессантами и КПТ. При этом некоторые исследования рассматривали подшкалы, основанные на комбинации симптомов<sup>7-9</sup>. Ни одно из этих исследований не выявило различий в эффективности лечения когнитивных и аффективных симптомов<sup>7-9</sup>, хотя два исследования определили краткосрочные эффекты, которые исчезали на поздних стадиях<sup>7,8</sup>.

Объяснение определенных симптом-специфических эффектов в нашем исследовании может быть связано с использованием МИДП, который с учетом его значительной статистической мощности позволяет обнаружить достаточно малые эффекты. Более того, стратегия комбинирования симптомов в баллы подшкал могла сделать неясными дифференциальные реакции на уровне отдельных симптомов. Fournier и соавт.<sup>9</sup> обнаружили, например, отсутствие различий между эффектами антидепрессантов и когнитивной терапии по шкале «настроение», которая включает симптомы, которые различались («сниженное настроение») и не различались («работа и хобби» и «заторможенность») по эффекту терапии в нашем исследовании. Эта комбинация данных подчеркивает важность как достаточной статистической мощности, так и фокуса на отдельных симптомах в исследовании эффективности лечения.

Хотя Fournier и соавт. не обнаружили никаких различий в подшкалах когнитивных и аффективных симптомов, они установили, что когнитивная терапия была более эффективной, чем антидепрессанты, в улучшении атипично-вегетативных симптомов<sup>9</sup>. Дополнительный анализ показал, что этот эффект присутствовал только для гиперсомнии, но не для повышенного аппетита. Важно отметить, что эти два атипично-вегетативных симптома не включены в 17-балльную версию HAM-D и, поэтому, не рассматриваются в нашем исследовании.

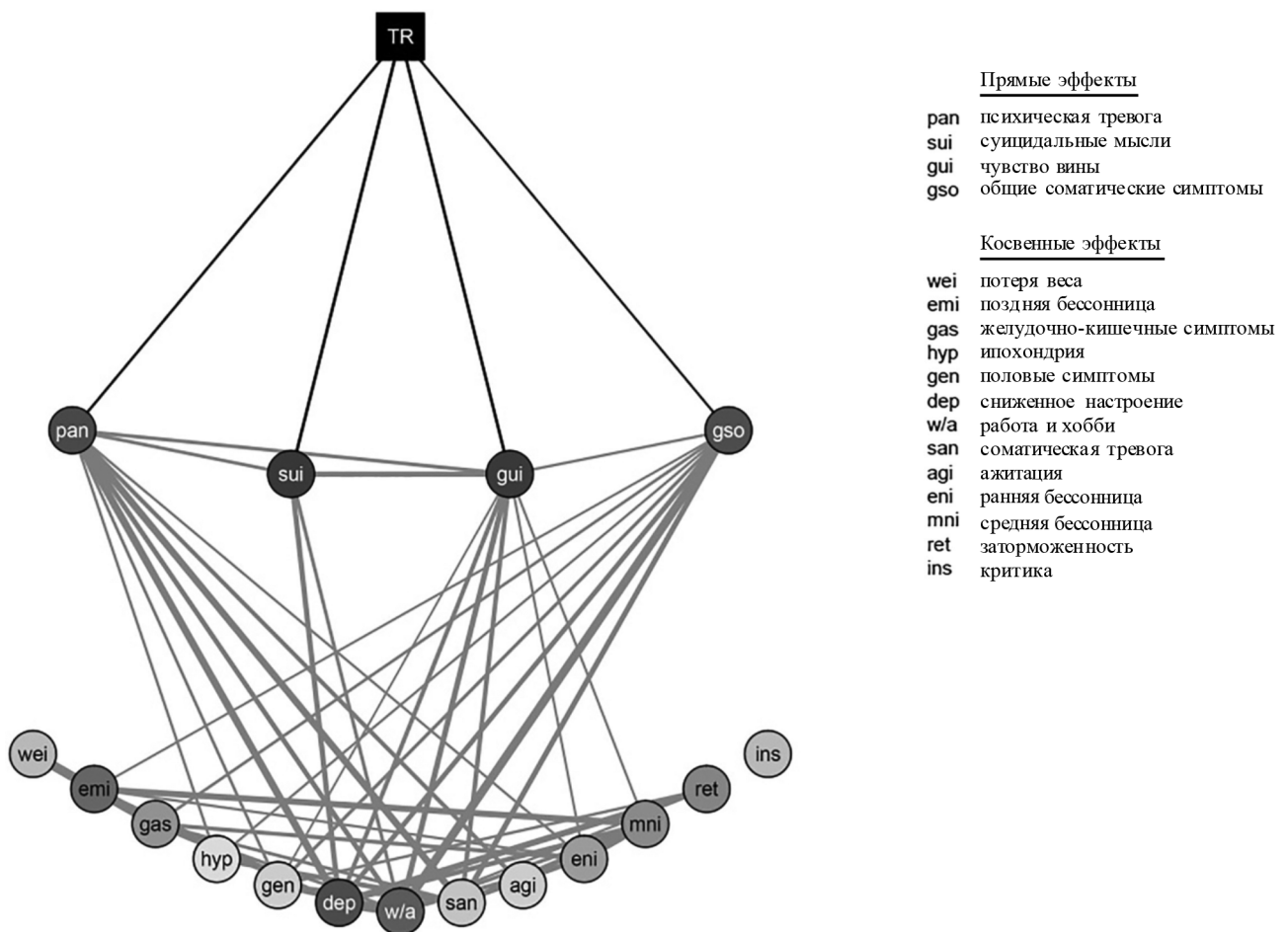
Мы полагаем, что оценка атипично-вегетативных симптомов и других клинически значимых симптомов (например, симптомов тревоги или проблем с алкоголем) будет важна для будущих исследований. Кроме того, было бы интересно рассмотреть другие клинически значимые

результаты, такие как различные аспекты качества жизни или ежедневного функционирования, с целью провести более тщательную оценку вариантов лечения.

### Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ

Наше исследование использовало сетевые методики оценки, чтобы пролить свет на механизмы изменений в ходе лечения. Эти анализы обнаружили, что четыре из пяти симптом-специфических эффекта были прямыми («чувство вины», «суицидальные идеи», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») и, следовательно, были независимы от каких-либо других прямых или косвенных симптом-специфических эффектов лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ. Эффект на «сниженное настроение» был косвенным, что означает, что более выраженное улучшение отмечалось только у тех пациентов, которые имели большее улучшение других симптомов при использовании антидепрессантов в сравнении с КПТ. Тем не менее, важно отметить, что сетевые оценки применяют методики регуляризации, которые устанавливают слабые связи равными нулю и, таким образом, определяют наиболее значимые связи с большим запасом. Это значит, что в действительности антидепрессанты могут иметь слабый прямой эффект на «сниженное настроение» и, следовательно, этот эффект не будет полностью косвенным. То же самое может быть верным и для других связей в сети. Сетевые оценки, таким образом, не предназначены для формального тестирования посредничества, но дают представления о закономерностях, в которых улучшения симптомов связаны между собой и могут использоваться для разработки гипотезы.

Сеть также обнаружила, что улучшения симптомов были связаны в очень сложные закономерности, причем в связи, которые часто интуитивно были вероятными. Например, можно предположить, что пациент, сообщающий о улучшении настроения после лечения, также чаще будет сообщать о меньших проблемах с работой и хобби, в то время как



**Рисунок 1.** Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты антидепрессантов (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). Вид лечения обозначен квадратом (TR), а отдельные симптомы – как круги. Черные линии обозначают прямые эффекты между выбором лечения и улучшением отдельных симптомов (прямые эффекты лечения), в то время как серые линии обозначают связи между улучшениями отдельных симптомов (возможные косвенные эффекты лечения). Линии толще обозначают более сильные связи, круги темнее обозначают более сильные эффекты АД в сравнении с КПТ. Сеть представлена при  $\gamma=0,25$ .

пациенты, сообщающие о меньших желудочно-кишечных симптомах, чаще сообщают о меньшей потере веса. Интересно, что сети были схожими для обоих вариантов лечения. Это указывает на то, что несмотря на вариант лечения, пациенты склонны сообщать об одновременном улучшении одинаковых симптомов. Единственным различием между вариантами лечения, таким образом, была разница в величине улучшения пяти симптомов, на которые специфически воздействуют антидепрессанты, а не КПТ.

Хотя наши данные дают возможность сформулировать гипотезу согласно механизмам изменений в ходе лечения, важно отметить, что, изменения в симптомах были оценены одновременно и, как следствие, временная связь между ними остается неизвестной. Для оценки текущей динамики симптомов во времени было бы более подходящим использовать дневниковый метод сбора данных, включая множественную оценку за короткий период времени<sup>37</sup>. Для такого исследования было бы важным рассмотреть другие клинически значимые показатели, а также факторы, которые гипотетически могут играть роль в механизме воздействия лечения, такие как терапевтический альянс или социальная поддержка.

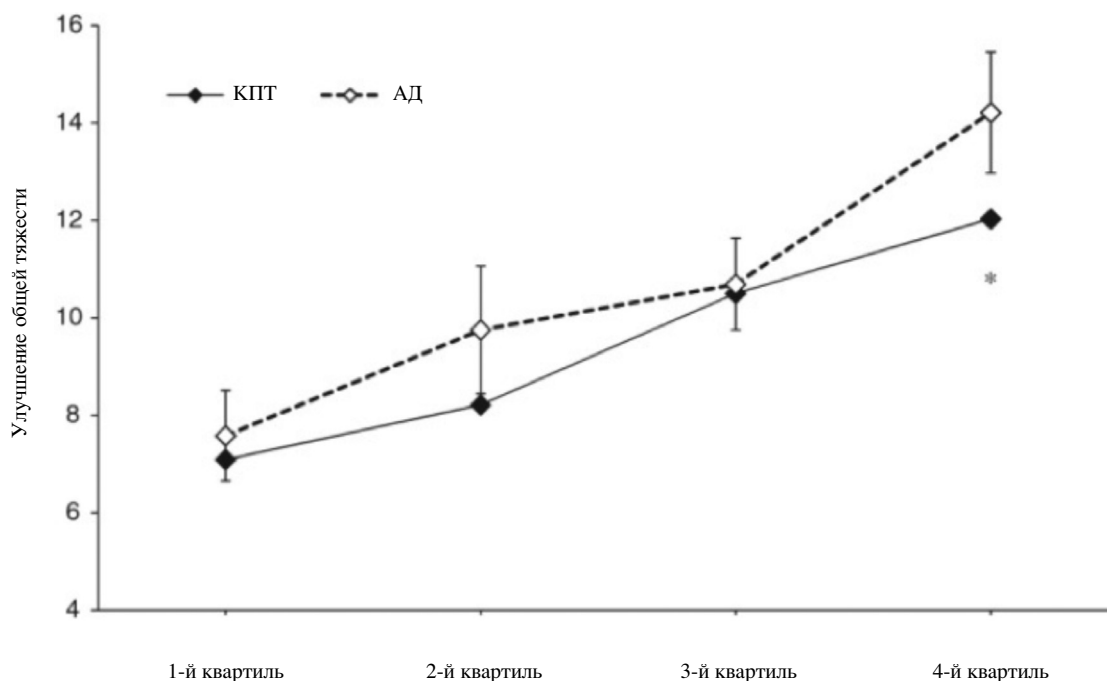
### Определение пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от лечения антидепрессантами, чем от КПТ

Наши данные показали, что в целом антидепрессанты были более эффективными, чем КПТ, в улучшении симп-

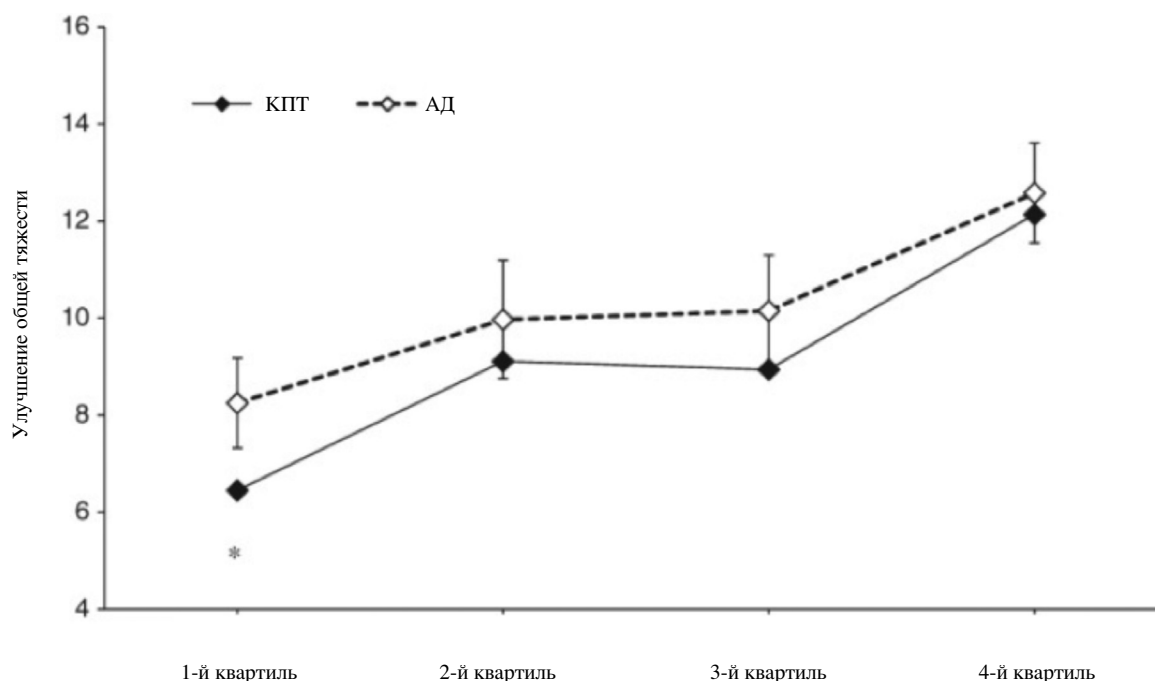
томов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы» (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16). Это говорит о том, что пациенты, изначально страдающие от этих пяти симптомов, получают больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПТ, что было подтверждено нашими предварительными анализами. Только пациенты с максимальными баллами по этим пяти симптомам показали значительное и значимое улучшение общей тяжести депрессии после лечения антидепрессантами, чем от КПТ (величина эффекта 0,30). Для пациентов с меньшими баллами по этим симптомам антидепрессанты и КПТ, напротив, были одинаково эффективны. Наши данные, таким образом, могут быть важным шагом к «персонализированной психиатрии», так как они могут дать клиницистам более точную информацию о предпочтительном выборе лечения, основанном на симптоматике пациента до лечения.

### Сильные стороны и ограничения исследования

Сильной стороной данного исследования было то, что мы использовали данные из обновленного МИДП, который позволяет нам оценивать эффективность лечения более подробно, концентрируясь на отдельных симптомах. Хотя несколько исследований использовали сетевые методики оценки для однократного изучения связей между депрессивными симптомами<sup>38-41</sup>, мы были первыми, кто использовал эти методики с учетом изменений симптомов



**Рисунок 2.** Стратификация, основанная на возрастающих баллах специального индикатора тяжести до лечения, рассчитанного суммированием пяти симптомов, которые наиболее выражено отвечали на лечение антидепрессантами (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). \*Величина эффекта по Коуэну  $d=0,30$ .



**Рисунок 3.** Стратификация, основанная на возрастающих баллах специального индикатора тяжести до лечения, рассчитанного суммированием пяти симптомов, которые ответили меньше всего на лечение антидепрессантами (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). \*Величина эффекта по Коуэну  $d=0,40$ .

во времени с целью разграничить прямые и косвенные эффекты лечения<sup>13</sup>.

Однако фокус на симптомах также несет ряд препятствий. Например, несколько исследований показало, что межэкспертная надежность нескольких пунктов HAM-D была низкой<sup>42</sup>, хотя некоторые исследователи были более

позитивно настроены<sup>43</sup>. В связи с этим необходимо больше исследований надежности и валидности оценки отдельных симптомов. Кроме того, количество вариантов ответов в HAM-D различается между симптомами. Чувствительность обнаружения изменения тяжести симптомов может быть больше для симптомов с большим количеством вари-

антов ответов, и это может объяснить тот факт, что в целом наибольшие симптом-специфические эффекты в нашем исследовании, как и в исследовании Hieronymus и соавт.<sup>12</sup>, наблюдались для симптомов с большим количеством вариантов ответов.

Пункты НАМ-D включают сравнительно узкий набор возможных показателей и поэтому было бы ценно также рассматривать другие клинически значимые показатели. Также было бы интересно рассмотреть другие варианты лечения и дифференцировать между типами антидепрессантов, которые, как известно, имеют разные побочные эффекты<sup>44</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что антидепрессанты были более эффективны, чем КПТ, в улучшении пяти, но не других двенадцати симптомов депрессии. Хотя пять симптом-специфических эффектов были малыми (величина эффекта от 0,13 до 0,16), все специфические симптомы (в частности, «суицидальные мысли») были клинически значимыми. В связи с этим было бы неразумно их игнорировать. Кроме того, предварительный анализ показал, что эта информация может быть полезна для «персонализированной психиатрии». Так, основываясь на симптоматике до начала лечения, будет возможно определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от лечения антидепрессантами, чем от КПТ (величина эффекта 0,30) и тех, у кого оба вида лечения будут одинаково эффективными.

Мы считаем, что подобный симптомориентированный подход может стать шагом вперед в исследованиях эффективности лечения, и призываем других исследователей применять его при изучении других вариантов терапии и/или при рассмотрении других показателей.

## Библиография:

- Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000;108:54-64.
- Churchill R, Hunot V, Corney R et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17-31.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
- Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as a moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy versus pharmacotherapy. An individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
- Stewart JG, Harkness KL. Symptom specificity in the acute treatment of Major Depressive Disorder: a re-analysis of the treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Affect Disord* 2012;137:87-97.
- Dunlop BW, Cole SP, Nemeroff CB et al. Differential change on depressive symptom factors with antidepressant medication and cognitive behavior therapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;229:111-9.
- Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther* 2013;51:392-8.
- Fried EI, Van Borkulo CD, Epskamp S et al. Measuring depression over time ... or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess* 2016;28:1354-67.
- Fried EI, Boschloo L, Van Borkulo CD et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Front Psychiatry* 2015;6:117.
- Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:523-30.
- Bekhuis E, Schoevers RA, De Boer MK et al. Symptom-specific effects of psychotherapy versus combined therapy in the treatment of mild to moderate depression: a network approach. *Psychother Psychosom* 2018; 87:121-3.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:31-44.
- Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-16.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
- Rush AJ, Beck AT, Kovacs M et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Ther Res* 1977;1:17-37.
- Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:57-65.
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:774-81.
- Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:778-88.
- Dunlop BW, Kelley ME, Mletzko TC et al. Depression beliefs, treatment preference, and outcomes in a randomized trial for major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:375-81.
- Segal ZV, Kennedy S, Gemar M et al. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:749-55.
- Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy: singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33-41.
- Dunner DL, Schmaling KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
- 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.
- Parker G, Blanch B, Paterson A et al. The superiority of antidepressant medication to cognitive behavior therapy in melancholic depressed patients: a 12-week single-blind randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:271-81.
- Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Study Protocol of the Diabetes and Depression Study (DAD): a multi-center randomized trial to compare the efficacy of a diabetes-specific cognitive behavioral group therapy versus sertraline in patients with major depression and poorly controlled diabetes mellitus. *BMC Psychiatry* 2013;13:206.
- Quilty LC, Dozois DJ, Lobo DS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:235-50.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Haslbeck JMB, Waldorp LJ. mgm: estimating time-varying mixed graphical models in high-dimensional data. Submitted for publication.
- Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.



34. Meinshausen N, Bühlmann P. High-dimensional graphs and variable selection with the Lasso. *Ann Statist* 2006;34:1436-62.
35. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. qgraph: network visualizations of relationships in psychometric data. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
36. Van Borkulo CD. Network comparison test: permutation-based test of differences in strength of networks. <https://github.com/cvborkulo/Network-ComparisonTest>.
37. Snippe E, Viechtbauer W, Geschwind N et al. The impact of treatments for depression on the dynamic network structure of mental states: two randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:46523.
38. Bekhuis E, Schoevers RA, van Borkulo CD. The network structure of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and somatic symptomatology. *Psychol Med* 2016;46:2989-98.
39. Boschloo L, Van Borkulo CD, Borsboom D et al. A prospective study on how symptoms in a network predict the onset of depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:183-4.
40. Boschloo L, Van Borkulo CD, Rhemtula M et al. The network structure of symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *PLoS One* 2015;10:e0137621.
41. Kendler KS, Aggen SH, Flint J et al. The centrality of DSM and non-DSM depressive symptoms in Han Chinese women with major depression. *J Affect Disord* 2018;227:739-44.
42. Cicchetti DV, Prusoff BA. Reliability of depression and associated clinical symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:987-90.
43. Morriss R, Leese M, Chatwin J et al. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *J Affect Disord* 2008;111:204-13.
44. Entsuah R, Schaffer M, Zhang J. A critical examination of the sensitivity of unidimensional subscales derived from the Hamilton Depression Rating Scale to antidepressant drug effects. *J Psychiatr Res* 2002;36:437-48.

DOI: 10.1002/wps.20630