

Сетевой метаанализ эффектов психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при лечении депрессии у взрослых

Pim Cuijpers¹, Hisashi Noma², Eirini Karyotaki¹, Christiaan H. Vinkers^{3,4}, Andrea Cipriani^{5,6}, Toshi A. Furukawa⁷

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Data Science, Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; ³Department of Psychiatry, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Anatomy and Neurosciences, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; ⁵Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; ⁶Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; ⁷Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

Перевод: Сулова Ж. В. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers C H, Cipriani A, Furukawa T A. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19(1):92–107.

Резюме

Сетевой метаанализ относительных эффектов психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при лечении депрессии у взрослых не выполнялся, хотя это представляет собой очень важную клиническую проблему. Мы выполнили систематический поиск в библиографических базах данных для отбора рандомизированных исследований, в которых психотерапия и фармакотерапия при кратковременном или долгосрочном лечении депрессии сравнивались между собой, или комбинация психотерапии и фармакотерапии – с каждой из них в отдельности. Основным исходом считался отклик на лечение (улучшение на 50% при сопоставлении начальной и конечной точек лечения). Также принимались во внимание ремиссия и переносимость (определяемая как выбытие участников из исследования по любым причинам). В качестве возможных переменных-модераторов оценивались хроническая и терапевтически резистентная депрессия и исходная тяжесть депрессии. Данные были объединены для оценки относительного риска (relative risk – RR) с использованием модели случайных эффектов. Было охвачено 101 исследование с участием 11 910 пациентов. В большинстве исследований речь шла о депрессии от умеренной до тяжелой степени. В сетевом метаанализе комбинированное лечение продемонстрировало большую эффективность по сравнению с только психотерапией (RR=1,27; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,14–1,39) и только фармакотерапией (RR=1,25; 95% ДИ: 1,14–1,37) в достижении отклика в конце лечения. Не было выявлено значимых различий между только психотерапией и только фармакотерапией (RR=0,99; 95% ДИ: 0,92–1,08). Похожие результаты были получены для ремиссии. Комбинированное лечение (RR=1,23; 95% ДИ: 1,05–1,45) и только психотерапия (RR=1,17; 95% ДИ: 1,02–1,32) показали лучшую переносимость, чем фармакотерапия. Для хронической и терапевтически резистентной депрессии результаты оказались схожими. Комбинация психотерапии и фармакотерапии представляется наилучшим выбором для пациентов с депрессией умеренной степени тяжести. Необходимо больше исследований в отношении долгосрочных эффектов лечения (включая экономическую эффективность), воздействия отдельных фармакологических и нефармакологических подходов, а также эффектов в специфических популяциях пациентов.

Ключевые слова: депрессия, психотерапия, фармакотерапия, комбинированное лечение, когнитивно-поведенческая терапия, интерперсональная терапия, антидепрессанты, переносимость, хроническая депрессия, терапевтически резистентная депрессия, сетевой метаанализ.

Психические расстройства вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней с приходящимися на их долю 23% лет жизни, прожитых с нетрудоспособностью¹. С учетом 350 миллионов людей, затронутых им во всем мире, депрессивное расстройство является вторым ведущим фактором глобального бремени болезней². Высокие прямые и косвенные издержки, связанные с большим депрессивным расстройством, во многом обусловлены серьезной нехваткой лечения³. Имеется ряд эффективных вмешательств при депрессивном расстройстве, и ключевой задачей является наилучшее применение доступных на сегодняшний день действенных видов лечения⁴.

Достоверно установлена эффективность психотерапии и фармакологической терапии при лечении депрессии у взрослых. Психотерапия продемонстрировала лучший эффект по сравнению с контрольными условиями в многочисленных клинических исследованиях. Более того, различные виды психотерапии, например, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и интерперсональная терапия, дают сопоставимые результаты при депрессии⁵. Большое количество других исследований показало, что при лечении депрессии эффективны различные классы антидепрессантов, в том числе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА) и некоторые другие.

Хотя абсолютная эффективность психотерапии и фармакотерапии хорошо подтверждена, данные об их относительных эффектах являются неоднозначными. Конвенциональные метаанализы исследований, посвященных непосредственному сравнению психотерапии и фармакотерапии, показали, что, как классы лечения, они имеют сопоставимые эффекты с отсутствующими или лишь минимальными различиями^{7,8}, хотя возможно некоторое влияние эффекта плацебо⁹, спонсорства¹⁰, а также, вероятно, превосходства одних лекарственных средств над другими⁶. В других попарных метаанализах было выявлено, что комбинация психотерапии и фармакотерапии может быть более эффективна, чем применение любого из этих методов по отдельности^{11,12}, хотя доказательные данные не являются окончательными^{13,14}. Более того, некоторые исследования показали, что две монотерапии обеспечивают дифференциальные эффекты на долгосрочную перспективу, при этом психотерапия сохраняет устойчивый эффект в отношении депрессии после прекращения фармакотерапии.

Ряд вопросов, касающихся дифференциальных эффектов комбинированного лечения, психотерапии и фармакотерапии, остаются нерешенными. В имеющихся метаанализах одновременно сравнивались лишь два вида вмешательства: психотерапия и фармакотерапия¹⁵, комбинирован-

ное лечение и психотерапия¹⁴ и комбинированное лечение и фармакотерапия^{11,12}. Для того чтобы лучше понять относительные эффекты этих видов лечения, необходимо сопоставить прямые и косвенные доказательные данные всех клинических исследований. Сетевые метаанализы позволяют объединить различные сравнения в одном анализе, а также использовать прямые и косвенные доказательства, тем самым давая возможность оптимальным образом задействовать все доступные данные. Следовательно, эти анализы позволяют более точно исследовать различия между видами лечения, обладают большей статистической мощностью для оценки переменных-модераторов исходов и могут предоставить консолидированные сравнения альтернативных видов лечения¹⁶.

Следующие важные вопросы до настоящего времени остаются без ответа. Большинство рандомизированных исследований в этой области могут быть подвержены методологическим систематическим ошибкам; отсутствуют данные по различным популяциям пациентов (например, легкая депрессия в сравнении с хронической или терапевтически резистентной депрессией); кроме того, переносимость видов лечения до настоящего времени углубленно не исследовалась.

Таким образом, мы выполнили сетевой метаанализ на базе рандомизированных исследований, в которых психотерапия и фармакотерапия при депрессии сравнивались между собой или комбинация психотерапии и фармакотерапии – с каждой из них в отдельности.

МЕТОДЫ

Идентификация и отбор исследований

Протокол для данного сетевого метаанализа был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42018114961). Для идентификации исследований мы использовали базу данных рандомизированных исследований, посвященных эффектам психотерапии при депрессии, которая была сформирована в результате тщательного изучения литературы (с 1966 г. по 1 января 2018 г.)¹⁷. Был выполнен поиск по четырем крупным библиографическим базам данных (PubMed, PsycINFO, EMBASE и Кокрановская библиотека) с использованием комбинации предметного указателя и ключевых слов депрессии и психотерапии, отфильтрованный по рандомизированным контролируемым исследованиям. Все материалы и полноценные тексты просматривались двумя независимыми исследователями. Любые разногласия разрешались посредством обсуждения.

Мы включали исследования, в которых психотерапия и фармакологическое лечение при депрессии напрямую сравнивались друг с другом, а также исследования, в которых комбинация психотерапии и фармакологического лечения сравнивалась с каждым из них в отдельности. Если в этих исследованиях применялось таблетированное плацебо или комбинация психотерапии и приема таблетированного плацебо, то мы также включали исследования такого типа.

Мы определили психотерапию как «информированное и целенаправленное использование клинических методов и межличностных взаимодействий, основывающихся на общепринятых психологических принципах, с целью помочь людям в изменении их поведения, убеждений, эмоционального состояния и/или других характеристик их личности в желаемых для пациентов направлениях»¹⁸. Допускались любые типы психотерапии⁸ в любом формате (индивидуальная, групповая, очная, по телефону или самопомощь, в том числе с использованием Интернета), а также лечение любым типом пероральных антидепрессантов в терапевтических дозах.

Нами были включены только исследования с участием пациентов с острым депрессивным расстройством, опреде-

ленным в соответствии с современными ориентированными на практическое применение и валидизированными критериями. Сопутствующие психические или соматические расстройства не исключались. Мы не устанавливали максимальных либо минимальных порогов в отношении продолжительности лечения или периода последующего наблюдения⁷.

Если в исследовании содержалось две или более группы, подлежащие включению в один узел (например, когда в одном исследовании сравнивались два типа психотерапии с одним условием фармакотерапии), мы рассматривали их как отдельные сравнения и разделяли их необходимым образом, чтобы избежать двойного учета¹⁹. Мы также выполнили анализы чувствительности, в которых две сравниваемые группы объединялись в одну.

Риск систематической ошибки и извлечение данных

Два независимых исследователя измеряли риск систематической ошибки для отобранных исследований с использованием четырех критериев Кокрановского инструмента оценки риска²⁰. Разногласия разрешались посредством дискуссии. Исследования, посвященные фармакотерапии, также оценивались с точки зрения используемой терапевтической дозы⁶ и режима титрации (например, выхода на терапевтическую дозу в течение 3 недель). Фармакотерапия считалась адекватной, если были соблюдены оба критерия. Психотерапия оценивалась с позиции использования руководства по лечению, осуществления ее терапевтами, прошедшими специальную подготовку, и проверки на соответствие протоколу лечения^{21,22}.

Нами также были закодированы характеристики участников (тип депрессивного расстройства, метод набора, целевая группа); тип психотерапии и количество сеансов лечения; тип лекарственного средства; было ли включено условие плацебо в исследование (так как в этом случае пациенты ослеплялись в отношении приема лекарственного средства или плацебо)⁹; время между тестированием «до» и «после» (в неделях); а также страна, где проводилось исследование.

Оценка исходов

Ответ на лечение, определяемый как сокращение депрессивной симптоматики на 50% в соответствии со стандартизированной шкалой оценок, был определен в качестве первичного исхода. Если не было указано иное, то уровень ответа рассчитывался нами с помощью валидизированного метода²³. Моментом оценки первичного исхода было окончание терапии. Мы также измеряли уровни респонса при последующем наблюдении до 6 месяцев, между 6 и 12 месяцами и в течение более чем 12 месяцев.

Уровень ремиссии определялся как число пациентов с показателями депрессивной симптоматики ниже специфического порогового значения валидизированной шкалы оценок. Также мы подсчитывали стандартизованную разность средних (standardized mean difference – SMD) между парами условий, выражающую размер эффекта вмешательства в каждом из исследований относительно вариабельности, наблюдаемой в данном исследовании. Переносимость форматов лечения определялась на основании выбытия участников из исследования по любым причинам в ходе лечения острой фазы расстройства.

Метаанализ

Мы выполнили попарный метаанализ для всех сравнений с использованием объединенной модели случайных эффек-

Таблица 1. Характеристика включенных исследований						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Ahmadpanah et al. ³³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	---	СИОЗС	Да	++++
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Управление стрессом	---	СИОЗС	Да	++++
Altamura et al. ³⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	++-	СИОЗС	Да	+--+
Appleby et al. ³⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	СВТ	-+-	СИОЗС	Нет	+--+
Ashouri et al. ³⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	---	Другая	Нет	--c/o-
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	---	Другая	Нет	--c/o-
Barber et al. ³⁷	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	DYN	++-	Другая	Да	+--+
Barrett et al. ³⁸	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	++-	СИОЗС	Да	+--+
Beck et al. ³⁹	Комбинированное лечение vs психотерапия	СВТ	++-	ТЦА	Да	----
Bedi et al. ⁴⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	Не указана	-+-	Другая	Нет	-+c/o-
Bellack et al. ⁴¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	Социальные навыки	++-	ТЦА	Да	--+-
Bellino et al. ⁴²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ИРТ	++-	СИОЗС	Да	--+-
Blackburn et al. ⁴³	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	---	ТЦА	Да	----
Blackburn & Moore ⁴⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	-+-	Другая	Нет	--+-
Bloch et al. ⁴⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	DYN	-++	СИОЗС	Да	++++
Blom et al. ⁴⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	ИРТ	+++	Другая	Да	--++
Browne et al. ⁴⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+++	СИОЗС	Да	+++-
Burnand et al. ⁴⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DYN	-++	Другая	Да	--+-
Chibanda et al. ⁴⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	PST	+++	ТЦА	Нет	+ -c/o -
Corruble et al. ⁵⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Социальные ритмы	+++	Другая	Нет	+++-
Covi & Lipman ⁵¹	Комбинированное лечение vs психотерапия	СВТ	+++	ТЦА	Да	--c/o-
David et al. ⁵²	Психотерапия vs фармакотерапия	СТ	+++	СИОЗС	Да	--++
	Психотерапия vs фармакотерапия	REBT	+++	СИОЗС	Да	--++
De Jonghe et al. ⁵³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--++
De Jonghe et al. ⁵⁴	Комбинированное лечение vs психотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--+-
de Mello et al. ⁵⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ИРТ	++-	Другая	Да	--+-
Dekker et al. ⁵⁶	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--+-
Denton et al. ⁵⁷	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	EFT	+++	Другая	Нет	++++
DeRubeis et al. ⁵⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	СИОЗС	Да	--++
Dimidjian et al. ⁵⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	ВАТ	+++	СИОЗС	Да	+--+
	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	СИОЗС	Да	+--+
Dozois et al. ⁶⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+++	Другая	Нет	+---

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Dunlop et al. ⁶¹	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - -	СИОЗС	Да	- + + -
Dunlop et al. ⁶²	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	Другая	Да	+ + + +
	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Dunn ⁶³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	- - -	Другая	Нет	- - с/о -
Dunner et al. ⁶⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	СИОЗС	Да	- - + -
Eisendrath et al. ⁶⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Elkin et al. ⁶⁶	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	СВТ	+ + +	ТЦА	Да	+ + + +
	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	ИРТ	+ + +	ТЦА	Да	+ + + +
Faramarzi et al. ⁶⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - -	СИОЗС	Да	- - с/о -
Finkenzeller et al. ⁶⁸	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+ - -	СИОЗС	Да	+ - + +
Frank et al. ⁶⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+ + +	СИОЗС	Да	- - + +
Gater et al. ⁷⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	Социальная групповая	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Gaudio et al. ⁷¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	АВТ	+ + +	Другая	Нет	- - + +
Hautzinger et al. ⁷²	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	- - -	ТЦА	Да	- - + +
Hegerl et al. ⁷³	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	СВТ	+ - +	СИОЗС	Да	+ + + +
Hellerstein et al. ⁷⁴	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Когнитивно-интерперсональная	+ + +	СИОЗС	Да	- - - +
Hollon et al. ⁷⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	ТЦА	Да	- - + +
Hollon et al. ⁷⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Hsiao et al. ⁷⁷	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ВМС	+ + -	Другая	Нет	+ - с/о +
Husain et al. ⁷⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - -	Другая	Нет	+ + + +
Jarrett et al. ⁷⁹	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	СВТ	+ + +	Другая	Да	- + + +
Keller et al. ⁸⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВАСП	+ + +	Другая	Да	+ + + +
Kennedy et al. ⁸¹	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	Другая	Да	- - - -
Lam et al. ⁸²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Lesperance et al. ⁸³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	ИРТ	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Lynch et al. ⁸⁴	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ДВТ	- + +	Другая	Нет	- - - -
Macaskill & Macaskill ⁸⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+ - -	ТЦА	Да	- - - -
Maina et al. ⁸⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ДВН	- + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Maldonado López ⁸⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	- - -	Другая	Нет	- - + -
	Психотерапия vs фармакотерапия	ВАТ	- - -	Другая	Нет	- - + -
Maldonado López ⁸⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	- - -	Другая	Нет	- - + -
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ВАТ	- - -	Другая	Нет	- - + -

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Markowitz et al. ⁸⁹	Комбинированное лечение vs психотерапия	SUP	+++	ТЦА	Да	++++
Markowitz et al. ⁹⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+++	СИОЗС	Да	++++
	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	+++	СИОЗС	Да	++++
Marshall et al. ⁹¹	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	Другая	Нет	----
	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+++	Другая	Нет	----
Martin et al. ⁹²	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	++-	Другая	Да	---+
McKnight et al. ⁹³	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	++-	ТЦА	Нет	--c/o-
McLean & Hakstian ⁹⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	ТЦА	Да	--c/o-
	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	+++	ТЦА	Да	--c/o-
Menchetti et al. ⁹⁵	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+--	СИОЗС	Нет	++-+
Milgrom et al. ⁹⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - +	СИОЗС	Да	+ + c/o +
Miranda et al. ⁹⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	Другая	Нет	++++
Misri et al. ⁹⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	++-	СИОЗС	Нет	+ - + +
Mitchell et al. ⁹⁹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	PST	+ - +	Другая	Нет	++++
Mohr et al. ¹⁰⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - +	СИОЗС	Да	---+
	Психотерапия vs фармакотерапия	SEG	+ - +	СИОЗС	Да	---+
Moradveisi et al. ¹⁰¹	Психотерапия vs фармакотерапия	ВАТ	+++	СИОЗС	Да	++++
Murphy et al. ¹⁰²	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	СВТ	+++	ТЦА	Да	++-+
Murphy et al. ¹⁰³	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	ТЦА	Да	+----
Mynors-Wallis et al. ¹⁰⁴	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	++-	ТЦА	Да	-++-
Mynors-Wallis et al. ¹⁰⁵	Психотерапия vs фармакотерапия	PST	+ - +	СИОЗС	Да	++++
	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	PST	+ - +	СИОЗС	Да	++++
Naeem et al. ¹⁰⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+++	СИОЗС	Да	+ + c/o +
Parker et al. ¹⁰⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	++-	Другая	Да	+++ -
Petrak et al. ¹⁰⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	++-	СИОЗС	Да	++++
Quilty et al. ¹⁰⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	Другая	Нет	---+
Ravindran et al. ¹¹⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	СВТ	++-	СИОЗС	Да	+++ -
Reynolds et al. ¹¹¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	ИРТ	+++	ТЦА	Да	--++
Rodriguez Vega et al. ¹¹²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Нарративная	+++	СИОЗС	Да	+ + c/o +
Roth et al. ¹¹³	Комбинированное лечение vs психотерапия	Самоконтроль	+++	ТЦА	Да	----
Rush et al. ¹¹⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+ - +	ТЦА	Да	--++
Rush & Watkins ¹¹⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия	СВТ	+ - +	Другая	Нет	--c/o+

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Salminen et al. ¹¹⁶	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	- + -	СИОЗС	Да	--- +
Schiffer & Wineman ¹¹⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	Три типа	---	ТЦА	Да	----
Schramm et al. ¹¹⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	CBASP	+++	СИОЗС	Да	+ - + +
Schulberg et al. ¹¹⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	ИПТ	+++	ТЦА	Да	- - + +
Scott & Freeman ¹²⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	++-	ТЦА	Да	- + + -
	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	---	ТЦА	Да	- + + -
Shamsaei et al. ¹²¹	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	---	СИОЗС	Да	+ - c/o -
Sharp et al. ¹²²	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	- + +	Другая	Нет	+ + c/o +
Souza et al. ¹²³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ИПТ	+++	Другая	Нет	+ + + +
Stravynski et al. ¹²⁴	Комбинированное лечение vs психотерапия	CBT	---	ТЦА	Да	- - + -
Targ et al. ¹²⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	PST	- - +	СИОЗС	Да	- - + -
Thompson et al. ¹²⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ - -	ТЦА	Нет	--- +
Weissman et al. ¹²⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИПТ	+ - -	ТЦА	Да	- - + -
Wiles et al. ¹²⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ - +	Другая	Нет	+ + c/o +
Wiles et al. ¹²⁹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+++	Другая	Нет	+ + c/o +
Williams et al. ¹³⁰	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	++-	СИОЗС	Да	+ + + +
Wilson ¹³¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	BAT	+ - -	ТЦА	Да	- - + -
Zisook et al. ¹³²	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	SUP	---	СИОЗС	Да	- - + +
Zu et al. ¹³³	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	- + +	СИОЗС	Да	+ - + -

Риск систематической ошибки: + означает низкий риск, - означает высокий или неясный риск, «с/о» означает, что был использован только инструмент самооценки.

АВТ – основанная на принятии поведенческая терапия (acceptance-based behavior therapy), БАТ – терапия активации поведения (behavioral activation therapy), ВМС – терапия тела, разума и духа (body-mind-spirit therapy), CBASP – когнитивно-поведенческая аналитическая система психотерапии (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy), СБТ – когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavior therapy), СТ – когнитивная терапия (cognitive therapy), ДБТ – диалектико-поведенческая терапия (dialectical behavioral therapy), DYN – психодинамическая терапия (psychodynamic therapy), EFT – эмоционально-фокусированная терапия (emotion-focused therapy), ИПТ – интерперсональная психотерапия (interpersonal psychotherapy), МВСТ – основанная на осознанности когнитивная терапия (mindfulness-based cognitive therapy), PST – терапия, ориентированная на решение проблем (problem-solving therapy), РЕВТ – рационально-эмотивная поведенческая терапия (rational-emotive behavior therapy), SEG – поддерживающая экспрессивная групповая психотерапия (supportive-expressive group psychotherapy), SUP – поддерживающая терапия (supportive therapy), СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклический антидепрессант.

тов. Для количественного определения неоднородности мы подсчитали индекс² с построением 95% доверительных интервалов (ДИ), используя подход, основанный на нецентральном χ^2 -распределении, в модуле heterogi для Stata²⁴. Нами были проверены эффекты небольших исследований, в том числе риски предвзятости при публикации, при помощи теста Эггера²⁵.

Сравнительная эффективность оценивалась с применением методологии сетевого метаанализа. Прежде всего мы построили геометрию сети доказательств, используя графики сети для основного исхода²⁶. Далее мы провели контррастный анализ для оценки сравнительной эффективности

и переносимости²⁷. Принимая во внимание ожидаемую клиническую и методологическую неоднородность эффектов лечения в исследованиях, мы применили многомерные модели случайных эффектов²⁸. Относительные риски (relative risks – RR) и стандартизованные разности средних (SMD) сообщались с их 95% доверительными интервалами. Ранжирование видов вмешательств было рассчитано посредством определения «поверхности под кумулятивной кривой» (SUCRA) на базе многомерных моделей случайных эффектов²⁶. Согласованность сети проверялась нами при помощи тестов на локальную и глобальную несогласованность^{29,30}.

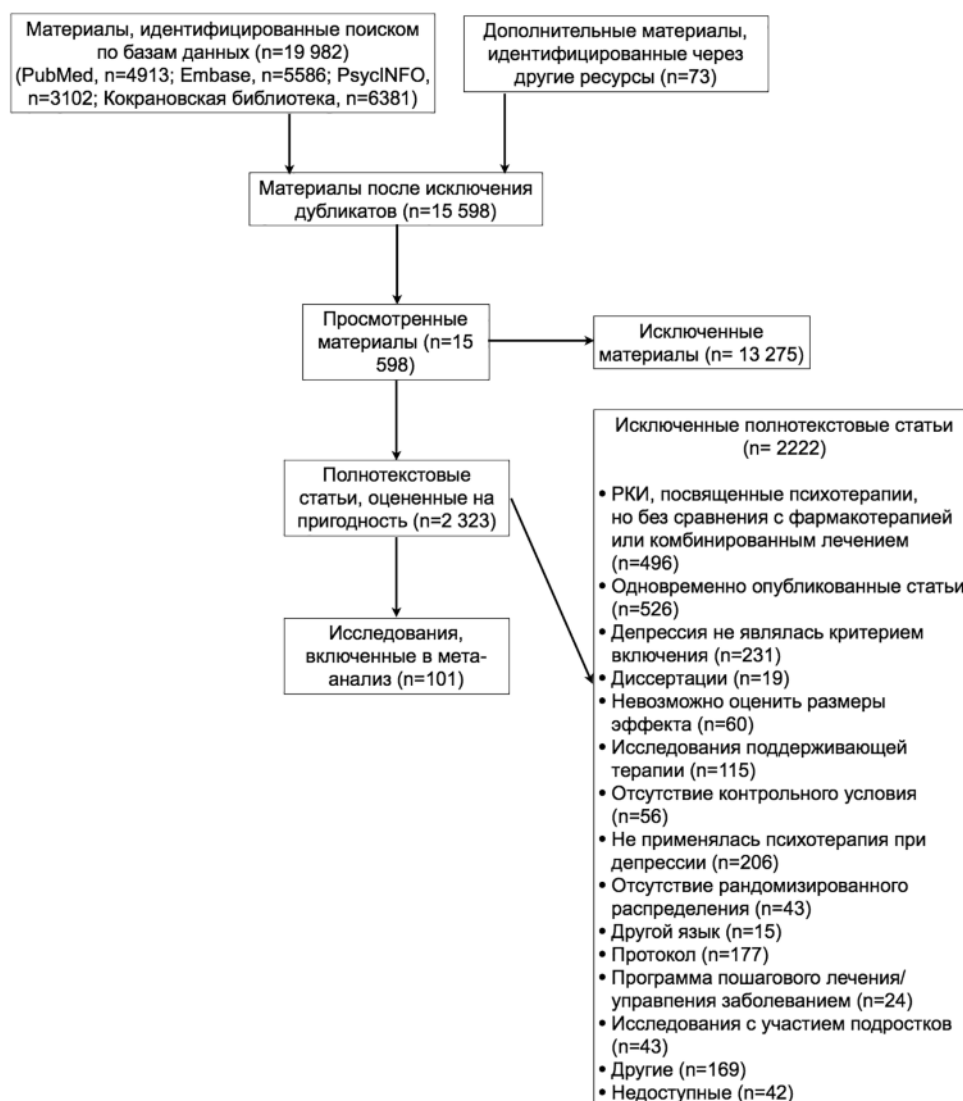


Рисунок 1. Блок-схема процесса отбора исследований. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Последующий анализ

Мы выполнили отдельные попарные и сетевые метаанализы для исследований, посвященных хронической или терапевтически резистентной депрессии. Также мы отобрали исследования, в которых исходный уровень тяжести депрессии определялся на основании оценочной шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)³¹, и с помощью метарегрессионного анализа рассмотрели, была ли исходная тяжесть расстройства ассоциирована с исходом. Затем мы провели отдельные попарные и сетевые метаанализы для легкой, умеренной и тяжелой депрессий согласно исходному уровню у выборки, опираясь на пороговые значения, предложенные Zimmerman и соавторами³². В дополнение к этому мы выполнили многомерный метарегрессионный анализ для выявления возможных источников неоднородности.

Мы выполнили серию анализов чувствительности для исследований: с оптимальной фармакотерапией; исследования, в которых психотерапия соответствовала всем перечисленным выше критериям качества; с низким риском систематической ошибки; без использования плацебо. Также проводился анализ чувствительности, в ходе которого все пациенты, случайным образом распределенные в разные группы в рамках одного узла (например, при двух различных типах психотерапии) в одном и том же исследовании, объединялись воедино, так что оставалась только одна группа для каждого из условий.

Все анализы были выполнены в Stata/SE 14.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отобранные исследования и их характеристики

После изучения 19 982 абстрактов (15 598 после исключения дубликатов) мы отобрали 2 323 полнотекстовые работы для дальнейшего рассмотрения. Блок-схема PRISMA, отображающая процесс отбора исследований, приведена на Рисунке 1. 101 исследование соответствовало критериям включения (общее число участников – 11 910: 2587 случайным образом распределенных в группу комбинированного лечения, 3625 – в группу психотерапии, 4769 – в группу фармакотерапии, 632 – в группу плацебо и 297 – в группу психотерапии+плацебо)³³⁻¹³³.

Отдельные характеристики отобранных исследований приведены в Таблице 1. В 12 исследованиях два вида психотерапии изучались в качестве отдельных групп; одно из исследований включало в себя два вида фармакотерапии⁶²; еще в одном исследовании терапия была разделена на две группы в соответствии с двумя разными видами специалистов, оказывавших помощь (врачи общей практики или медсестры)¹⁰⁵. В общей сложности в исследованиях фигурировало 115 сравнений.

Сводные характеристики охваченных исследований представлены в Таблице 2. Вкратце, в 47 исследованиях участвовали пациенты из выборки исключительно на клинической базе, 75 – фокусировались на взрослых, не про-

Таблица 2. Описание включенных исследований и распределение возможных модификаторов эффекта									
		Все исследования		Комбинированное лечение vs психотерапия		Комбинированное лечение vs фармакотерапия		Психотерапия vs фармакотерапия	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты									
Набор	Общее население	35	34,7	9	40,9	14	29,2	21	36,8
	Клиника	47	46,5	11	50,0	28	58,3	26	45,6
	Другой	19	18,8	2	9,1	6	12,5	10	17,5
Целевая группа	Взрослые	75	74,3	17	77,3	33	68,8	46	80,7
	Особая группа	26	25,7	5	22,7	15	31,3	11	19,3
Хроническая или терапевтически резистентная депрессия	13	12,9	3	13,6	11	22,9	5	8,8	
Психотерапия									
Тип	КПТ	48	47,5	12	54,5	21	43,8	31	54,4
	Другая	52	52,5	10	45,5	27	56,3	26	45,6
Формат	Индивидуальный	81	80,2	15	68,2	38	79,2	47	82,5
Групповой/смешанный	20	19,8	7	31,8	10	20,8	10	17,5	
Оптимальная		45	44,6	11	50,0	22	45,8	26	45,6
Фармакотерапия									
Тип	СИОЗС	38	37,6	6	27,3	17	35,4	24	42,1
	ТЦА	26	25,7	11	50,0	11	22,9	15	26,3
	Другая	37	36,6	5	22,7	20	41,7	18	31,6
Оптимальная		67	66,3	18	81,8	28	58,3	43	75,4
Общие характеристики исследований									
Страна	США	53	52,5	14	63,6	23	47,9	29	50,9
	Европа	32	31,7	5	22,7	15	31,3	20	35,1
	Другая	16	15,8	3	13,6	10	20,8	8	14,0
Низкий риск систематической ошибки	28	27,7	5	22,7	17	35,4	13	22,8	

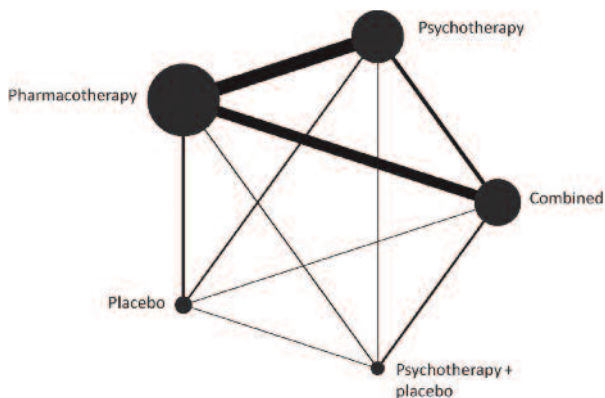


Рисунок 2. График сети откликов для психотерапии, фармакотерапии, комбинации психотерапии и фармакотерапии, комбинации психотерапии и плацебо и только плацебо при депрессии. Размеры узлов и линий соответствуют числу участников и сравнений.

ходивших специальный отбор. 13 исследований были нацелены на пациентов с хронической или терапевтически резистентной депрессией. Наиболее широко применяемым видом психотерапии была когнитивно-поведенческая терапия (КПТ – 48 исследований); в 81 исследовании, посвященном психотерапии, использовался индивидуальный формат терапии; 45 исследований соответствовали всем критериям качества. Наиболее часто используемыми препаратами были СИОЗС; фармакотерапия была расценена как адекватная в 67 исследованиях. Время между тестированием «до» и «после» варьировалось в диапазоне от 4 до

36 недель, для большинства (78%) сравнений диапазон составлял от 8 до 16 недель. В 36 исследованиях из 51, где средний исходный уровень тяжести определялся на основании HAM-D, депрессия была умеренной степени тяжести.

Риск систематической ошибки для большинства исследований был определен как от среднего к высокому. 48 исследований сообщали об адекватной генерации случайной последовательности; 40 – о распределении участников в группы независимой (третьей) стороной; 81 – об использовании слепого метода в отношении лиц, оценивающих исходы, или об использовании лишь собственных отчетов по исходам. Анализ в зависимости от назначенного лечения был выполнен в 58 исследованиях. 23 исследования соответствовали всем четырем критериям качества (28 с учетом тех, в которых использование собственных отчетов показало низкий риск систематической ошибки), 19 – трем критериям, еще 19 – двум, а остальные 40 – одному или никаким из критериев.

Метаанализ

В Таблице 3 приведены основные результаты попарного метаанализа по уровням отклика. Комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем только психотерапия (RR=1,25, 95% ДИ: 1,09–1,43) и только фармакотерапия (RR=1,27, 95% ДИ: 1,12–1,43). Различия между только психотерапией и только фармакотерапией были незначимыми (RR=0,98, 95% ДИ: 0,91–1,06). Неоднородность среди большинства сравнений была от низкой до умеренной. Для сравнений более чем по 10 исследованиям только лишь неоднородность при сравнении комбинированного лечения

с фармакотерапией была выше 50%. Тест Эггера показал значимость только для сравнения комбинированного лечения с фармакотерапией ($p=0,02$) и комбинированного лечения с психотерапией+плацебо ($p=0,02$).

Сеть для уровня отклика графически представлена на Рисунке 2. Основные результаты сетевого метаанализа приведены в Таблице 3. Комбинированное лечение продемонстрировало превосходство над только психотерапией либо над только фармакотерапией в отношении отклика ($RR=1,27$, 95% ДИ: 1,14–1,39 и $RR=1,25$, 95% ДИ: 1,14–1,37 соответственно), уровня ремиссии ($RR=1,22$, 95% ДИ: 1,08–1,39 и $RR=1,23$, 95% ДИ: 1,09–1,39) и SMD (0,30, 95% ДИ: 0,14–0,45 и 0,33, 95% ДИ: 0,20–0,47). Не было обнаружено значимых различий между только психотерапией и только фармакотерапией по отклику ($RR=0,99$, 95% ДИ: 0,92–1,08), уровню ремиссии ($RR=1,01$, 95% ДИ: 0,93–1,10) и SMD (SMD=0,04, 95% ДИ: –0,09–0,16). Переносимость лечения была значимо лучше для комбинированного лечения по сравнению с фармакотерапией ($RR=1,23$, 95% ДИ: 1,05–1,45), а также для психотерапии по сравнению с фармакотерапией ($RR=1,17$, 95% ДИ: 1,02–1,32).

В сравнительно небольшом количестве соответствующих исследований, включенных в сетевой метаанализ, уровень отклика был значимо выше для комбинированного лечения в сравнении с психотерапией+приемом таблетированного плацебо ($RR=1,30$, 95% ДИ: 1,06–1,59) и для комбинированного лечения в сравнении с таблетированным плацебо ($RR=1,47$, 95% ДИ: 1,20–1,75). Уровень ремиссии был значимо выше для комбинированного лечения по сравнению с таблетированным плацебо ($RR=1,59$, 95% ДИ: 1,27–2,00). Комбинированное лечение также дало значимо более высокую SMD, чем таблетированное плацебо (0,43, 95% ДИ: 0,10–0,76).

Согласованность сети была проверена с использованием подхода петли. Ни один из факторов несогласованности не показал значимости, хотя это не может рассматриваться как доказательство отсутствия несогласованности ввиду низкой мощности в некоторых из петель, в особенности при наличии высокой неоднородности в попарных сравнениях. Модель для оценки взаимодействия результатов лечения не сообщила о глобальной несогласованности в сети ($\chi^2=10,51$, $df=10$, p -значение для нулевой гипотезы о согласованности в сети: 0,40).

В анализе SUCRA комбинированное лечение продемонстрировало явное преимущество в ранжировании по отклику (99,9), ремиссии (93,0) и SMD (95,6), а также переносимости (78,7). Психотерапия была ранжирована выше, чем фармакотерапия, в отношении ремиссии (45,0 против 40,8), SMD (43,5 против 29,1) и переносимости (63,2 против 17,4), при этом фармакотерапия показала более высокий ранг, чем психотерапия, в отношении отклика на лечение (54,2 против 49,6).

Последующий анализ

Результаты анализов чувствительности приведены в Таблице 4. Основные исходы оказались сопоставимы во всех анализах, с выявленным преимуществом комбинированного лечения над только психотерапией или только фармакотерапией и отсутствием значимых различий между психотерапией и фармакотерапией.

Мы выполнили отдельные попарные и сетевые метаанализы с ограничением по исследованиям, посвященным хронической или терапевтически резистентной депрессии (только в отношении отклика на лечение), результаты которых представлены в Таблице 5. Хотя количество исследований было сравнительно небольшим, выводы сопоставимы с результатами основных анализов: комбинированное лечение превосходит по эффекту только психотерапию или только фарма-

котерапию ($RR=1,59$, 95% ДИ: 1,23–2,04 и $RR=1,39$, 95% ДИ: 1,15–1,67), а эффекты от психотерапии и фармакотерапии сопоставимы ($RR=0,87$, 95% ДИ: 0,68–1,10).

В метарегрессионном анализе с охватом исследований исходно тяжелой депрессии в соответствии с HAM-D, данная тяжесть не была ассоциирована с уровнем отклика на лечение при сравнении комбинированного лечения и психотерапии (коэффициент=–0,2, стандартная ошибка SE=0,02, $p=0,29$) или комбинированного лечения и фармакотерапии (коэффициент=–0,02, SE=0,2, $p=0,13$).

Мы также выполнили отдельные сетевые метаанализы для легкой, умеренной и тяжелой депрессии (Таблица 5). При тяжелой депрессии комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем только фармакотерапия ($RR=1,45$, 95% ДИ: 1,10–1,89), при этом имелось лишь два сравнения комбинированного лечения с только психотерапией. При умеренной депрессии комбинированное лечение было более эффективным, чем только психотерапия либо только фармакотерапия ($RR=1,19$, 95% ДИ: 1,05–1,37 и $RR=1,23$, 95% ДИ: 1,09–1,41), а значимых различий между психотерапией и фармакотерапией выявлено не было ($RR=1,03$, 95% ДИ: 0,94–1,14). К сожалению, исследований с участием пациентов с легкой депрессией было слишком мало.

В многомерном метарегрессионном анализе, проведенном для выявления возможных источников неоднородности, при отклике на лечение в качестве исхода и трех главных узлов (комбинированное лечение, психотерапия и фармакотерапия) лишь один показатель оказался значимым («другая» фармакотерапия в сравнении с СИОЗС: коэффициент=–0,55, SE=0,22, $p=0,01$).

Долговременные эффекты

Мы подсчитали уровни откликов для исследований с отчетами об исходах по итогам последующего наблюдения на протяжении от 6 до 12 месяцев. Попарные метаанализы указали на то, что комбинированное лечение было более эффективным, чем фармакотерапия, при последующем наблюдении в период от 6 до 12 месяцев ($RR=0,71$, 95% ДИ: 0,60–0,84). Два других сравнения не предоставили данных о значимых различиях. Тем не менее сетевой метаанализ показал, что комбинированное лечение оказалось более эффективным в сравнении не только с фармакотерапией ($RR=0,72$, 95% ДИ: 0,62–0,83), но и с психотерапией ($RR=0,84$, 95% ДИ: 0,71–0,99), а также что психотерапия была более эффективна, чем фармакотерапия ($RR=0,85$, 95% ДИ: 0,74–0,98).

Модель для оценки взаимодействия результатов лечения не выявила глобальной несогласованности в сети ($\chi^2=0,12$, $df=3$, p -значение для нулевой гипотезы о согласованности в сети: 0,99). В силу того, что время последующего наблюдения варьировалось между 6 и 12 месяцами, мы выполнили метарегрессионный анализ, чтобы выяснить, была ли ассоциирована с исходом продолжительность последующего наблюдения, однако указанной связи обнаружено не было (все значения $p>0,32$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном сетевом метаанализе мы оценили сравнительные данные из 101 рандомизированного исследования и выявили, что комбинированное лечение более эффективно при лечении депрессии у взрослых, чем только психотерапия или только фармакотерапия, а также что отсутствуют значимые различия между психотерапией и фармакотерапией.

Также нами было выявлено, что переносимость лечения, определяемая на основании выбытия участников из исследования по любым причинам, была выше при комбинированном лечении по сравнению с только фармакотерапией, и при

Таблица 3. Результаты попарных и сетевого метаанализов								
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ	
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ
Отклик								
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	1,25	1,09–1,43	44	0-66	0,36	1,27	1,14-1,39
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	46	1,27	1,12-1,43	58	39-69	0,02	1,25	1,14-1,37
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	10	1,19	0,95-1,52	39	0-69	0,02	1,30	1,06-1,59
Комбинированное лечение vs плацебо	4	1,15	0,73-1,79	60	0-84	0,39	1,47	1,20-1,75
Психотерапия vs фармакотерапия	59	0,98	0,91-1,06	41	16-57	0,38	0,99	0,92-1,08
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	0,88	0,60-1,30	16	NA	NA	1,03	0,84-1,27
Психотерапия vs плацебо	8	1,20	0,93-1,59	46	0-74	0,67	1,16	0,98-1,39
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	6	1,05	0,76-1,45	53	0-79	0,45	1,04	0,85-1,27
Фармакотерапия vs плацебо	12	1,25	1,09-1,45	0	0-50	0,68	1,18	0,99-1,39
Психотерапия + плацебо vs плацебо	4	1,00	0,76-1,30	0	0-68	0,29	0,88	0,69-1,12
Ремиссия								
Комбинированное лечение vs психотерапия	15	1,20	1,02-1,41	25	0-59	0,76	1,22	1,08-1,39
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	25	1,28	1,10-1,52	57	27-72	0,22	1,23	1,09-1,39
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	6	1,18	0,71-1,92	67	0-84	0,79	1,09	0,82-1,45
Комбинированное лечение vs плацебо	2	1,52	1,02-2,22	0	NA	NA	1,59	1,27-2,00
Психотерапия vs фармакотерапия	47	1,01	0,93-1,10	29	0-50	0,90	1,01	0,93-1,10
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	1	0,66	0,40-1,05	NA	NA	NA	0,89	0,67-1,19
Психотерапия vs плацебо	7	1,37	1,05-1,79	41	0-74	0,03	1,30	1,05-1,59
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	4	0,81	0,32-2,04	84	47-92	0,42	0,89	0,67-1,19
Фармакотерапия vs плацебо	9	1,33	1,10-1,64	22	0-64	0,04	1,28	1,05-1,59
Психотерапия + плацебо vs плацебо	2	1,25	0,76-2,04	0	NA	NA	0,69	0,49-0,96
Переносимость								
Комбинированное лечение vs психотерапия	18	1,08	0,92-1,28	0	0-44	0,99	1,06	0,89-1,26
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	41	1,29	1,13-1,47	0	0-33	0,74	1,23	1,05-1,45
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	9	0,96	0,59-1,58	18	0-62	0,50	0,98	0,66-1,46
Комбинированное лечение vs плацебо	4	1,35	0,56-3,27	24	0-75	0,12	1,25	0,94-1,66
Психотерапия vs фармакотерапия	58	1,16	1,02-1,31	28	0-48	0,04	1,17	1,02-1,32
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	0,54	0,13-2,36	36	NA	NA	0,93	0,62-1,38
Психотерапия vs плацебо	8	1,34	0,86-2,09	62	0-81	0,15	1,18	0,91-1,53
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	7	0,72	0,43-1,21	27	0-69	0,67	0,77	0,50-1,19
Фармакотерапия vs плацебо	12	0,98	0,72-1,33	40	0-68	0,38	1,02	0,79-1,30
Психотерапия + плацебо vs плацебо	4	1,06	0,57-1,95	0	0-68	0,31	0,79	0,51-1,21
Стандартизованная разность средних (SMD)								
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	0,15	-0,05-0,35	69	45-79	0,05	0,30	0,14-0,45
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	41	0,37	0,23-0,53	68	54-76	0,03	0,33	0,20-0,47
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	7	0,07	-0,20-0,34	12	0-63	0,61	0,16	-0,18-0,49
Комбинированное лечение vs плацебо	2	0,08	-0,40-0,55	0	NA	NA	0,43	0,10-0,76
Психотерапия vs фармакотерапия	50	0,00	-0,13-0,12	68	55-75	0,03	0,04	-0,09-0,16
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	-0,19	-0,57-0,18	0	NA	NA	-0,14	-0,49-0,21
Психотерапия vs плацебо	4	0,19	-0,37-0,75	82	34-91	0,89	0,13	-0,19-0,45
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	4	-0,24	-0,58-0,10	16	0-73	0,76	-0,18	-0,52-0,16
Фармакотерапия vs плацебо	6	0,19	-0,13-0,50	48	0-77	0,84	0,10	-0,22-0,41
Психотерапия + плацебо vs плацебо	2	-0,11	-0,59-0,38	0	NA	NA	-0,27	-0,71-0,16

RR – относительный риск, NA – данные недоступны. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

психотерапии – по сравнению с фармакотерапией. Переносимость лечения антидепрессантами может быть снижена из-за побочных эффектов или того, что многие пациенты предпочитают психотерапию фармакотерапии¹³⁴. Таким образом, комбинированное лечение может быть наилучшим вариантом для лечения депрессии как по эффективно-

сти, так и по переносимости, а только фармакотерапия может не являться оптимальной с точки зрения переносимости.

Большинство исследований было нацелено на генеральные совокупности пациентов с умеренной депрессией. Тем не менее, к этому факту нужно относиться с осторож-

Таблица 4. Результаты анализов чувствительности (все с откликом в качестве исхода)									
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ		
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ	χ^2 (df), p
Оптимальная фармакотерапия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	15	1,27	1,08-1,49	53	0-73	0,38	1,20	1,08-1,35	1,20 (3), 0,75
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	25	1,16	1,02-1,33	52	15-68	0,91	1,19	1,06-1,33	
Психотерапия vs фармакотерапия	45	0,99	0,91-1,08	44	14-60	0,75	0,99	0,91-1,08	
Оптимальная психотерапия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	9	1,33	1,18-1,52	14	0-60	0,42	1,25	1,08-1,47	0,47 (3), 0,93
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	19	1,27	1,06-1,49	72	53-81	0,33	1,27	1,10-1,45	
Психотерапия vs фармакотерапия	30	1,00	0,90-1,11	49	15-66	0,44	1,00	0,89-1,12	
Низкий риск систематической ошибки (самоотчет оценен как низкий риск)									
Комбинированное лечение vs психотерапия	6	1,33	0,98-1,79	49	0-78	0,24	1,45	1,16-1,82	1,06 (3), 0,79
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	17	1,32	1,02-1,67	70	45-80	0,88	1,27	1,05-1,54	
Психотерапия vs фармакотерапия	16	0,87	0,76-0,99	41	0-66	0,08	0,87	0,74-1,03	
Низкий риск систематической ошибки (самоотчет оценен как высокий риск)									
Комбинированное лечение vs психотерапия	5	1,52	1,32-1,75	0	0-64	0,59	1,43	1,15-1,79	0,02 (3), 1,00
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	13	1,27	0,96-1,67	70	39-81	0,87	1,23	1,02-1,49	
Психотерапия vs фармакотерапия	14	0,88	0,79-1,00	30	0-62	0,04	0,86	0,74-1,01	
Исключены плацебо-контролируемые исследования									
Комбинированное лечение vs психотерапия	16	1,28	1,10-1,49	50	0-70	0,56	1,32	1,18-1,47	0,66 (3), 0,88
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	39	1,30	1,15-1,47	58	37-70	0,02	1,27	1,15-1,41	
Психотерапия vs фармакотерапия	48	0,94	0,87-1,03	40	10-57	0,68	0,96	0,88-1,05	
Один размер эффекта на исследование									
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	1,25	1,09-1,43	46	0-67	0,40	1,25	1,12-1,39	0,27 (3), 0,97
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	43	1,27	1,12-1,43	61	43-71	0,02	1,25	1,14-1,37	
Психотерапия vs фармакотерапия	50	0,99	0,90-1,08	50	26-63	0,45	1,00	0,92-1,09	

RR – относительный риск. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

ностью. Мы опирались на средние показатели уровня депрессии для каждого исследования, при этом имея в виду, что степень тяжести депрессии в каждом из них все же может варьироваться от легкой до тяжелой. В относительно небольшом числе исследований, посвященных тяжелой депрессии, мы также обнаружили, что комбинированное лечение было более эффективным, чем фармакотерапия. К сожалению, сравнение комбинированного лечения и только психотерапии применительно к пациентам с тяжелой депрессией проводилось лишь в двух исследованиях, так что мы не можем с уверенностью утверждать, что комбинированное лечение является предпочтительным для этих пациентов. Метаанализы индивидуальных данных пациентов позволяют предположить, что исходная тяжесть депрессии не снижает эффективности КПП в сравнении с лечением антидепрессантами¹³⁵ или КПП в сравнении с приемом таблетированного плацебо¹³⁶. Это поддерживает идею о том, что комбинированное лечение следует рассматривать как средство первого выбора для умеренной и, возможно, тяжелой депрессии. К сожалению, исследований с участием пациентов с депрессивными расстройствами легкой степени тяжести было слишком мало, чтобы можно было сказать что-то об относительных эффектах комбинированного лечения, психотерапии и фармакотерапии.

Имеются данные о том, что значительная доля пациентов с депрессией получает лечение психотропными препаратами без психотерапии^{137,138}. Результаты нашего метаанализа говорят о том, что, вероятно, это не является наилучшим вариантом с точки зрения качества помощи. Хотя эффекты от психотерапии и фармакотерапии сопоставимы, а для отдельных пациентов могут быть характерны различные клинические ситуации или особые предпочтения, в среднем психотерапия обладает лучшей переносимостью, чем толь-

ко фармакотерапия. Результаты, полученные в настоящей работе, однозначно указывают на то, что комбинированное лечение является наилучшей опцией при умеренной депрессии, а в стандартных условиях оказания помощи лучше всего будет рассмотреть психотерапию в качестве метода выбора, если пациенту предлагается только один вид лечения. Национальная служба здравоохранения Великобритании и другие системы здравоохранения во всем мире, в том числе в странах с низким и средним уровнем дохода¹³⁹, должны соответствующим образом перестроиться и инвестировать больше ресурсов в нефармакологические вмешательства при депрессии.

В условиях реального мира фармакотерапию и психотерапию обычно проводят разные специалисты и зачастую даже в разных клинических учреждениях, при этом лечение антидепрессантами часто назначается на уровне первичного звена, а психотерапия осуществляется на уровне специализированной помощи или за пределами лечебных учреждений. Более того, финансирование услуг различается во многих странах и имеет различную структуру для медикаментозной помощи и психотерапии. Это может усложнять использование комбинированного лечения. С этой точки зрения хорошие возможности для распространения комбинированного лечения дает объединенная помощь¹⁴⁰.

В большинстве исследований, охваченных данным метаанализом, психотерапия проводилась в индивидуальном формате. Лишь в ограниченном числе исследований изучалась групповая психотерапия и ни в одном – управляемая самопомощь или психотерапия с использованием Интернета. Из других исследований известно, что психотерапия может быть эффективна в нескольких различных форматах, включая групповой, телефонный, управляемую самопомощь и терапию через Интернет^{141,142}. Нет данных о

Таблица 5. Результаты анализов с фокусом на хронической / терапевтически резистентной и легкой/умеренной/тяжелой депрессии (все с откликом в качестве исхода)									
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ		
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ	χ^2 (df), p
Хроническая или терапевтически резистентная депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	3	1,45	1,16-1,79	55	0-86	1,00	1,59	1,23-2,04	2,47 (2), 0,29
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	10	1,41	1,12-1,75	73	41-84	0,37	1,39	1,15-1,67	
Психотерапия vs фармакотерапия	6	0,84	0,70-1,00	25	0-70	0,37	0,87	0,68-1,10	
Тяжелая депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	2	1,35	0,85-2,17	65	NA	NA	1,33	0,91-1,92	0,66 (3), 0,88
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	6	1,45	1,14-1,82	35	0-73	0,80	1,45	1,10-1,89	
Психотерапия vs фармакотерапия	4	1,18	0,70-1,96	54	0-83	0,33	1,09	0,72-1,64	
Умеренная депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	11	1,14	0,99-1,30	0	0-51	0,30	1,19	1,05-1,37	0,48(30), 0,92
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	18	1,28	1,10-1,47	34	0-62	0,03	1,23	1,09-1,41	
Психотерапия vs фармакотерапия	32	1,02	0,93-1,12	23	0-50	0,35	1,03	0,94-1,14	
Легкая депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	1	1,39	0,65-2,94	0	NA	NA	0,97	0,52-1,82	0,89(1), 0,35
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	1	0,85	0,56-1,30	0	NA	NA	1,04	0,57-1,89	
Психотерапия vs фармакотерапия	5	1,14	0,77-1,69	52	0-81	0,79	1,08	0,75-1,54	

RR – относительный риск, NA – данные недоступны. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

том, что формат лечения может быть ассоциирован с различными эффектами от психотерапии, при условии, что профессионал оказывает хотя бы некоторую личную поддержку. Будет полезно в дальнейшем исследовать различные форматы терапии при комбинированном лечении, так как эти форматы требуют меньших ресурсов и часто более просты в применении, чем интенсивная личная терапия. Это потенциально может стимулировать использование комбинированного лечения в стандартных условиях оказания помощи.

Мы также выявили преимущество комбинированного лечения над только психотерапией и только фармакотерапией при хронической или терапевтически резистентной депрессии. Эту информацию необходимо воспринимать с осторожностью, так как мы объединили в одну группу все исследования, посвященные хронической и терапевтически резистентной депрессии, и могли упустить из вида специфические исходы для каждого из этих условий. Впрочем, данный вывод является полезным с клинической точки зрения и позволяет предположить, что комбинированному лечению также должно отдаваться предпочтение для этой сложной категории расстройств.

Следует упомянуть, что для охваченных нами исследований характерна некоторая вариабельность с позиции качества осуществляемой фармакотерапии, психотерапии и/или качества дизайна и проведения исследований. Тем не менее, все анализы чувствительности, выполненные с ограничением по исследованиям с оптимальной фармакотерапией, психотерапией или с низким риском систематической ошибки, дали очень похожие результаты. Таким образом, мы полагаем, что наши выводы об относительной значимости трех видов лечения являются надежными.

К сожалению, долговременные эффекты от лечения пока остаются неустановленными. Мы подсчитали уровни откликов для исследований, сообщавших об исходах по итогам последующего наблюдения в течение 6 месяцев и дольше. Три исследования, в которых сообщались данные об исходах в течение более чем 12 месяцев, были исключены из анализа. Для оставшихся исследований была характерна неоднородность в том, что касалось продолжительности лечения: в большинстве исследований во время последующего наблюдения психотерапия не проводилась, в то время

как фармакотерапия продолжалась на протяжении всего периода последующего наблюдения в одних исследованиях и постепенно прекращалась в какой-либо момент времени в рамках этого периода – в других. Иные исследования были абсолютно натуралистичными. Мы нашли подтверждения тому, что в период от 6 до 12 месяцев с момента начала лечения комбинированное лечение более эффективно, чем только психотерапия или только фармакотерапия, и что психотерапия более эффективна, чем фармакотерапия. Впрочем, эти данные стоит рассматривать в качестве предварительных, так как между исследованиями отмечались существенные различия с точки зрения того, что происходило в период последующего наблюдения. Вывод о том, что в долговременной перспективе психотерапия может быть более эффективна, чем фармакотерапия, согласуется с данными предыдущего метааналитического исследования¹⁴³, и, кроме того, ранее было установлено, что комбинированное лечение может быть более эффективным, чем только фармакотерапия». Тем не менее к результатам анализа следует относиться с осторожностью. Очевидно, что крайне необходимо проведение дальнейших исследований долговременных эффектов лечения депрессии.

В очень немногих исследованиях эффекты от комбинированного лечения сравнивались с плацебо. Это вызывает сожаление, поскольку сравнение с плацебо позволило бы лучше оценить реальные эффекты комбинированного лечения. Предыдущее метааналитическое исследование позволило предположить, что эффекты от комбинированного лечения при депрессии и тревоге представляют собой совокупность эффектов от психотерапии и фармакотерапии. Эти данные являлись лишь предварительными из-за широких доверительных интервалов вокруг размеров эффекта. Впрочем, они говорят о том, что психотерапия и фармакотерапия могут иметь независимые друг от друга эффекты и могут применяться по отдельности. К сожалению, для настоящего метаанализа не удалось найти достаточное количество исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть это утверждение.

Также мы нашли лишь ограниченное число исследований, в которых комбинация психотерапии и фармакотерапии сравнивалась с комбинацией психотерапии и плацебо. Такое сравнение дает возможность оценить вклад медикаментоз-

ной терапии в эффекты от комбинированного лечения. Предыдущий попарный метаанализ указывал на то, что медикаментозное лечение вносило свой вклад в эффекты от комбинированного лечения с небольшим размером эффекта». С другой стороны, сравнение психотерапии + плацебо с только психотерапией позволило бы оценить результативность психотерапии в дополнение к эффектам плацебо.

Настоящая работа имеет ряд сильных сторон, но также и некоторые ограничения. Количество исследований для отдельных подвыборок, например, для тяжелой или легкой депрессии, было слишком малым. Помимо этого, большинство исследований имели высокий риск систематической ошибки по крайней мере по одному пункту. Наконец, предыдущее исследование указывает на то, что могут существовать некоторые различия в эффективности и переносимости специфических видов лекарственных средств⁶. В нашем сетевом метаанализе мы объединили все антидепрессанты в один узел, так как не располагали должным количеством исследований по различным лекарственным средствам, чтобы иметь возможность достаточно подробно изучить этот вопрос.

В заключение можно сказать, что комбинированное лечение более эффективно, чем только психотерапия или только фармакотерапия, в отношении краткосрочного лечения умеренной депрессии, а между психотерапией и фармакотерапией нет значимых различий. Это также верно и для хронической и терапевтически резистентной депрессии и, вероятно, для тяжелой депрессии. Переносимость у комбинированного лечения и психотерапии значительно лучше, чем у фармакотерапии. Эти выводы свидетельствуют о том, что в руководствах следует рекомендовать комбинированное лечение в качестве средства первого выбора для лечения депрессии, а также, ввиду лучшей переносимости, можно рекомендовать психотерапию перед прохождением фармакотерапии, в зависимости от предпочтений пациентов.

Благодарности

Данное исследование было частично профинансировано Национальным институтом исследований в здравоохранении (National Institute for Health Research – NIHR) Оксфордского центра биомедицинских исследований в области здравоохранения, грант BRC-1215-20005 (выдан А. Сиргиани). А. Сиргиани также поддерживается Оксфордским центром клинических исследований когнитивного здоровья NIHR и Исследовательским научным сообществом NIHR (грант RP-2017-08-ST2-006). Мнения, выраженные в настоящей работе, принадлежат ее авторам и могут не совпадать с мнениями Национальной службы здравоохранения Великобритании, NIHR или Департамента здравоохранения Великобритании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry* 2017;16:90-9.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
3. Docherty M, Shaw K, Goulding L et al. Evidence-based guideline implementation in low and middle income countries: lessons for mental health care. *Int J Ment Health Syst* 2017;11:8.
4. Cipriani A, Tomlinson A. Providing the most appropriate care to our individual patients. *Evid Based Ment Health* 2019;22:1-2.
5. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Who benefits from psychotherapies for adult depression? A meta-analytic update of the evidence. *Cogn Behav Ther* 2018;47:91-106.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
7. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
8. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
9. Cuijpers P, Karyotaki E, Andersson G et al. The effects of blinding on the outcomes of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2015;30:685-93.
10. Cristea IA, Gentili C, Pietrini P et al. Sponsorship bias in the comparative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:16-23.
11. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.
12. Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD010558.
13. Tolin DF. Can cognitive behavioral therapy for anxiety and depression be improved with pharmacotherapy? A meta-analysis. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:715-38.
14. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord* 2016;194:144-52.
15. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
16. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health* 2015;18:40-6.
17. Cuijpers P, Karyotaki E. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. <https://osf.io/825c6/>.
18. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJ et al. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy* 2013;50:98-101.
19. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. www.handbook.cochrane.org.
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
21. Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:7-18.
22. Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E et al. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med* 2010;40:211-23.
23. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Psychopharmacology* 2005; 20:49-52.
24. Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s449201.html>.
25. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629.
26. Hutton B, Wolfe D, Moher D et al. Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. *Evid Based Ment Health* 2017;20:46-52.
27. Salanti G, Higgins JP, Ades AE et al. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Meth Med Res* 2008;17:279-301.
28. 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 Meth* 2012;3:80-97.
29. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
30. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Meth* 2012;3:98-110.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
32. Zimmerman M, Martinez JH, Young D et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-8.

33. Ahmadpanah M, Nazaribadie M, Aghaei E et al. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. *J Health Psychol* 2016;21:1216-27.
34. Altamura M, Iuso S, Terrone G et al. Comparing interpersonal counselling and antidepressant treatment in primary care patients with anxious and nonanxious major depression disorder: a randomized control trial. *Clin Neuropsychiatr* 2017;14:257-62.
35. Appleby L, Warner R, Whitton A et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997;314:932-6.
36. Ashouri A, Atef-Vahid MK, Gharraee B et al. Effectiveness of meta-cognitive and cognitive-behavioral therapy in patients with major depressive disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013;7:24-34.
37. Barber JP, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73:66-73.
38. Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-12.
39. Beck AT, Hollon SD, Young JE et al. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:142-8.
40. Bedi N, Chilvers C, Churchill R et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000;177:312-8.
41. Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch J. Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1981;138:1562-7.
42. Bellino S, Zizza M, Rinaldi C et al. Combined therapy of major depression with concomitant borderline personality disorder: comparison of interpersonal and cognitive psychotherapy. *Can J Psychiatry* 2007;52:718-25.
43. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981;139:181-9.
44. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
45. Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M et al. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:235-41.
46. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial. *Sleep* 2015;38:267-77.
47. Browne G, Steiner M, Roberts J et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68:317-30.
48. Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002;53:585-90.
49. Chibanda D, Shetty AK, Tshimanga M et al. Group problem-solving therapy for postnatal depression among HIV-positive and HIV-negative mothers in Zimbabwe. *J Int Assoc Prov AIDS Care* 2014;13:335-41.
50. Corruble E, Swartz HA, Bottai T et al. Telephone-administered psychotherapy in combination with antidepressant medication for the acute treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;190:6-11.
51. Covi L, Lipman RS. Cognitive behavioral group psychotherapy combined with imipramine in major depression. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:173-6.
52. David D, Szentagotai A, Lupu V et al. Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial, posttreatment outcomes, and six-month follow-up. *J Clin Psychol* 2008;64:728-46.
53. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64:217-29.
54. de Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
55. de Mello MF, Myczcowisk LM, Menezes PR. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001;10:117-23.
56. Dekker JJ, Koelen JA, Van HL et al. Speed of action: the relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *J Affect Disord* 2008;109:183-8.
57. Denton WH, Wittenborn AK, Golden RN. Augmenting antidepressant medication treatment of depressed women with emotionally focused therapy for couples: a randomized pilot study. *J Mar Fam Ther* 2012;38(Suppl.1):23-38.
58. 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.
59. 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.
60. Dozois DJA, Bieling PJ, Evraire LE et al. Changes in core beliefs (early maladaptive schemas) and self-representation in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:217-34.
61. 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.
62. Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V et al. Effects of patient preferences on outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PRE-DICT) study. *Am J Psychiatry* 2017;174:546-56.
63. Dunn RJ. Cognitive modification with depression-prone psychiatric patients. *Cogn Ther Res* 1979;3:307-17.
64. Dunner DL, Schmaling KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
65. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:99-110.
66. 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.
67. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S et al. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. *J Affect Disord* 2008;108:159-64.
68. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. *Nervenarzt* 2009;80:805-12.
69. Frank E, Cassano GB, Rucci P et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. *Psychol Med* 2011;41:151-62.
70. Gater R, Waheed W, Husain N et al. Social intervention for British Pakistani women with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;197:227-33.
71. Gaudiano BA, Busch AM, Wenze SJ et al. Acceptance-based behavior therapy for depression with psychosis: results from a pilot feasibility randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2015;21:320-33.
72. Hautzinger M, De Jong-Meyer R, Treiber R et al. Efficacy of cognitive behavior therapy, pharmacotherapy, and the combination of both in non-melancholic, unipolar depression. *Zeitschr Klin Psychol* 1996;25:130-45.
73. 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.
74. Hellerstein DJ, Little SA, Samstag LW et al. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. *J Psychother Pract Res* 2001;10:93-103.
75. 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.
76. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1157-64.

77. Hsiao FH, Jow GM, Lai YM et al. The long-term effects of psychotherapy added to pharmacotherapy on morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depression. *Psychother Psychosom* 2011;80:166-72.
78. Husain N, Zulqernain F, Carter LA et al. Treatment of maternal depression in urban slums of Karachi, Pakistan: a randomized controlled trial (RCT) of an integrated maternal psychological and early child development intervention. *Asian J Psychiatry* 2017;29:63-70.
79. 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.
80. Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
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.
82. Lam RW, Parikh SV, Ramasubbu R et al. Effects of combined pharmacotherapy and psychotherapy for improving work functioning in major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:358-65.
83. Lesperance F, Frasur-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.
84. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T et al. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:33-45.
85. Macaskill ND, Macaskill A. Rational-emotive therapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone in the treatment of high cognitive dysfunction depression. *Cogn Ther Res* 1996;20:575-92.
86. Maina G, Rosso G, Rigardetto S et al. No effect of adding brief dynamic therapy to pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with concurrent major depression. *Psychother Psychosom* 2010;79:295-302.
87. Maldonado López A. Terapia de conducta y depresión: un análisis experimental de los modelos conductual y cognitivo. *Rev Psicolog Gen Aplic* 1982.
88. Maldonado López A. Un modelo de terapia cognitiva desde la perspectiva de la psicología del aprendizaje. *Anuar Psicolog* 1984;30:75-96.
89. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:452-7.
90. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL et al. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for «pure» dysthymic patients. *J Affect Disord* 2005;89:167-75.
91. Marshall MB, Zuroff DC, McBride C et al. Self-criticism predicts differential response to treatment for major depression. *J Clin Psychol* 2008;64:231-44.
92. Martin SD, Martin E, Rai SS et al. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:641-8.
93. McKnight DL, Nelson-Gray RO, Barnhill J. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. *Behav Ther* 1992;23:99-111.
94. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:818-36.
95. Menchetti M, Rucci P, Bortolotti B et al. Moderators of remission with interpersonal counselling or drug treatment in primary care patients with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:144-50.
96. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J et al. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:236-45.
97. 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.
98. Misri S, Reebye P, Corral M et al. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1236-41.
99. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke* 2009;40:3073-8.
100. 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.
101. Moradveisi L, Huibers MJ, Renner F et al. Behavioural activation v. antidepressant medication for treating depression in Iran: randomised trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:204-11.
102. 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.
103. Murphy GE, Carney RM, Knesevich MA et al. Cognitive behavior therapy, relaxation training, and tricyclic antidepressant medication in the treatment of depression. *Psychol Rep* 1995;77:403-20.
104. Mynors-Wallis L, Gath D, Lloyd-Thomas A et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ* 1995;310:441-5.
105. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
106. Naeem F, Waheed W, Gobbi M et al. Preliminary evaluation of culturally sensitive CBT for depression in Pakistan: findings from Developing Culturally-Sensitive CBT Project (DCCP). *Behav Cogn Psychot* 2011;39:165-73.
107. 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.
108. Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: the Diabetes and Depression (DAD) study: a randomized controlled multicenter trial. *Diabetes Care* 2015;38:767-75.
109. Quilty LC, Dozois DJA, Lobo DSS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:235-50.
110. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z et al. Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am J Psychiatry* 1999;156:1608-17.
111. Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156:202-8.
112. Rodríguez Vega B, Palao A, Torres G et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2011;20:943-52.
113. Roth D, Bielski R, Jones M. A comparison of self-control therapy and combined self-control therapy and antidepressant medication in the treatment of depression. *Behav Ther* 1982;13:133-44.
114. 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.
115. Rush AJ, Watkins JT. Group versus individual cognitive therapy: a pilot study. *Cogn Ther Res* 1981;5:95-103.
116. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom* 2008;77:351-7.
117. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147:1493-7.
118. Schramm E, Zobel I, Schoepf D et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus escitalopram in chronic major depression. *Psychother Psychosom* 2015;84:227-40.
119. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:913-9.
120. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304:883-7.

121. Shamsaei F, Rahimi A, Zarabian MK et al. Efficacy of pharmacotherapy and cognitive therapy, alone and in combination in major depressive disorder. *Hong Kong J Psychiatry* 2008;18:76-80.
122. Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A et al. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health Technol Assess* 2010;14:1-153.
123. Souza L, Salum G, Mosqueiro B et al. Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2016;193:373-80.
124. Stravynski A, Verreault R, Gaudette G et al. The treatment of depression with group behavioural-cognitive therapy and imipramine. *Can J Psychiatry* 1994;39:387-90.
125. Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN et al. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosomatics* 1994;35:132-7.
126. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D et al. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:225-40.
127. Weissman MM, Prusoff BA, Dimascio A et al. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979;136:555-8.
128. Wiles NJ, Hollinghurst S, Mason V et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: a pilot study. *Behav Cogn Psychother* 2008;36:21-33.
129. Wiles N, Thomas L, Abel A et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.
130. Williams JW, Barrett J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284:1519-26.
131. Wilson PH. Combined pharmacological and behavioural treatment of depression. *Behav Res Ther* 1982;20:173-84.
132. Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ et al. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998;59:217-24.
133. Zu S, Xiang Y-T, Liu J et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, antidepressants, their combination and standard treatment for Chinese patients with moderate-severe major depressive disorders. *J Affect Disord* 2014;152:262-7.
134. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD et al. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:595-602.
135. Weitz E, Kleiboer A, van Straten A et al. Individual patient data meta-analysis of combined treatments versus psychotherapy (with or without pill placebo), pharmacotherapy, or pill placebo for adult depression: a protocol. *BMJ Open* 2017;7:e013478.
136. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behaviour therapy: an individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry* 2017;210:190-6.
137. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1265-73.
138. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
139. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Psychotherapies for depression in low- and middle-income countries: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:90-101.
140. Coventry PA, Hudson JL, Kontopantelis E et al. Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: a systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e108114.
141. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
142. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
143. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e002542.
144. Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:415-23.

DOI:10.1002/wps.20701