

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
---	--	---

Treatment options for mild depression in family medicine practice: systematic review

Emilija Paukštytė¹, Vytautas Raškauskas²

¹Vilnius University Faculty of Medicine Clinic of Internal Diseases and Family Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Depression is a mental health illness that exacerbates a person's disability and impairs quality of life. An increasing number of cases of mild depression have been diagnosed in primary care, but many of these are treated with antidepressants.

Excessive pharmacological treatment is prescribed when non-pharmacological treatment would be more appropriate or even more effective and less harmful.

Aim: to review the options for medication and non-medical treatment of mild depression in general practice by analysing research.

Materials and methods. The systematic review included articles that looked at treatments for mild depression and their effectiveness. Research studies were analysed using document analysis. The information is presented both in text and in tables.

Results. An examination of treatment options for mild depression in primary care and their effectiveness suggests pharmacological treatments should not be the first choice of treatment for isolated mild depression. Treatments such as psychotherapy, psychological counselling and exercise have more successful and longer-lasting outcomes, less side-effects, compared to pharmacotherapy.

Conclusion. For the treatment of mild depression in primary care, it is recommended that non-medication approaches should be preferred. When prescribing antidepressants for the treatment of mild depression, it is essential to offer the patient non-medication treatments to increase the likelihood of recovery and to prolong the duration of remission.

Keywords: mild depression, treatment, family physician, primary care.

Lengvo laipsnio depresijos gydymo galimybės šeimos gydytojo praktikoje - sisteminė apžvalga

Emilija Paukštytė¹, Vytautas Raškauskas²

¹Vilniaus universiteto medicinos fakulteto vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika, Vilnius Lietuva

²Vilniaus Universiteto Ligoninės Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Depresija yra psichinės sveikatos liga, kuri sustiprina žmogaus negalią, pablogina gyvenimo kokybę. Pastaraisiais dešimtmečiais pirminėje sveikatos grandyje diagnozuojama vis daugiau lengvos depresijos atvejų, tačiau daugeliui jų gydyti yra skiriami antidepresantai.

Dažnai paskiriamas perteklinis farmakologinis gydymas, kai tuo tarpu ne farmakologinio gydymo pasirinkimas būtų tinkamesnis ar net efektyvesnis ir turintis mažiau šalutinio poveikio.

Darbo tikslas: apžvelgti lengvo laipsnio depresijos gydymo galimybes šeimos gydytojo praktikoje analizuojant mokslinius tyrimus.

Tyrimo metodai. Tyrimų paieška atlikta PubMed duomenų bazėje 2023 m. lapkričio – 2024 m. kovo mėnesiais. Į sisteminę apžvalgą įtraukti straipsniai, kuriuose buvo nagrinėjami lengvo laipsnio depresijos gydymo metodai. Moksliniai tyrimai nagrinėti dokumentų analizės metodu. Informacija pateikta tekstu bei susisteminta į lenteles. Visi gauti tyrimų duomenys apibendrinti, suformuluotos išvados.

Rezultatai: išnagrinėjus lengvo laipsnio depresijos gydymo pasirinkimus pirminėje sveikatos priežiūroje galima teigti, jog farmakologinis gydymas neturėtų būti pirmo pasirinkimo gydymu esant izoliuotai lengvo laipsnio depresijai. Gydymas psichoterapija, fiziniais pratimais turi sėkmingesnes ir ilgiau išliekančias išėitis, išvengiant šalutinių poveikių.

Išvados. Lengvo laipsnio depresijos gydymui pirminėje sveikatos priežiūros grandyje pirmiausia rekomenduojama pasitelkti nemedikamentinius gydymo metodus (įvairios psichoterapijos kryptys, fizinio aktyvumo didinimas, etc). Skiriant lengvo laipsnio depresijos gydymui antidepresantus, būtinai pacientui pasiūlyti psichologinę konsultavimą, psichoterapiją, ar kitus nemedikamentinio gydymo būdus, kurie padidintų pasveikimo tikimybę ir pailgintų remisijos trukmę.

Raktažodžiai: lengvo laipsnio depresija, gydymas, šeimos gydytojas, pirminė sveikatos priežiūra.

1. Įvadas

Depresija yra psichinės sveikatos liga, kuri sustiprina žmogaus negalią, pablogina gyvenimo kokybę. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, iki 2030 metų depresija bus pagrindinė ligų naštos priežastis pasaulyje. (1) Depresijos paplitimas šiuo metu yra nuo 6,3 proc. iki 14,3 proc. pirminės sveikatos priežiūros pacientų. Apskritai depresijos paplitimas nesumažėjo nepaisant pastaraisiais dešimtmečiais sumažėjusios stigmatizacijos ir gerokai išaugusio gydymo. Taigi, esama gydymo kokybės trūkumų, esamų gydymo būdų pervertinto veiksmingumo ir ribotų galimybių gerinant ilgalaikius rezultatus.

Dešimtajame dešimtmetyje pirminės sveikatos priežiūros grandyje plačiai pradėti skirti antidepresantai. Visai neseniai iš dalies dėl santykinai nedidelės antidepresantų naudos pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo depresija pacientams buvo rekomenduojamos nefarmakologinės intervencijos, tokios kaip aktyvus stebėjimas (*angl. watchful waiting*), arba konsultavimas (pvz.: psichologinis, psichoterapinis). Pacientai, kuriems atliekamas stebėjimas, yra konsultuojami sveikatos priežiūros specialisto, sudaromos sąlygos sveikti negydant šios būklės antidepresantais. Pacientas yra atidžiai stebimas tolimesnių vizitų metu, yra svarstomos nemedikamentinės intervencijos, pvz.: problemų sprendimo metodai, konsultacijos, trumpalaikė ar kompiuterinė kognityvinė elgesio terapija. Pagrindinis lengvos depresijos gydymo tikslas yra palengvinti ligos simptomus (nerimą, somatiniai simptomai) ir pagerinti žmogaus funkcionavimą, užkirsti kelia depresijos progresavimui į sunkesnę ligos formą.

Daugelis šeimos gydytojų susiduria su sunkumais diagnozuojant depresijos sutrikimą, ypač kai tai yra lengvo ar vidutinio laipsnio depresija, sunku nustatyti ribą tarp depresinių sutrikimų sunkumo ir

natūraliai adaptyvaus elgesio atsižvelgiant į vykstančius pacientų gyvenimo įvykius. Dažnai paskiriamas perteklinis farmakologinis gydymas, kai tuo tarpu ne farmakologinio gydymo pasirinkimas būtų tinkamesnis ar net efektyvesnis ir darantis mažiau žalos pačiam pacientui. Sunku nuspręsti, kada skirti vaistus, ir kada jų neskirti. Kai simptomai yra lengvi, vaistai yra paskiriami „apsidraudimui“.

Nors daugelis Europos klinikinės praktikos gairių psichikos ligų gydymui rekomenduoja, kad pirmoji gydymo strategija būtų psichoterapija, pastaraisiais dešimtmečiais antidepresantų skyrimas labai išaugo. Kokybiniai tyrimai, tiriantys šeimos gydytojų depresijos valdymą pirminės sveikatos priežiūros grandyje rodo, kad šeimos gydytojai vis dar mano, jog antidepresantai yra standartinė depresijos valdymo priemonė (2).

Depresija diagnozuojama tada, jeigu tiriamajam ne trumpiau kaip dvi savaites pasireiškia ne mažiau kaip du pagrindiniai ir du papildomi depresijos sindromo simptomai. (3)

Pagrindiniais depresijos simptomais laikomi:

- 1) Prislėgta, pablogėjusi nuotaika;
- 2) Sumažėję interesai ir pasitenkinimas anksčiau malonia veikla;
- 3) Jaučiamas energijos trūkumas, sumažėjęs aktyvumas ir padidėjęs nuovargis;

Papildomi depresijos simptomai:

- 1) Susilpnėjusi koncentracija;
- 2) Sumažėjusi savivertė ir pasitikėjimas savimi;
- 3) Kaltės ir menkavertiškumo jausmas;
- 4) Niūrus ir pesimistinis ateities įsivaizdavimas;
- 5) Polinkis save žaloti, mintys apie savižudybę ir savižudiški veiksmai;
- 6) Sutrikęs miegas;
- 7) Sumažėjęs apetitas.

Lengvos depresijos epizodas diagnozuojamas, kai pacientui nustatomi 2 pagrindiniai ir 2 papildomi depresijos sindromo simptomai. Vidutinio sunkumo depresijos epizodas diagnozuojamas, kai pacientui nustatomi 2 pagrindiniai ir 3 ar 4 papildomi depresijos sindromo simptomai. (3)

Šios literatūros analizės tikslas yra apžvelgti lengvos depresijos gydymo galimybes, ir iššūkius pirminėje sveikatos priežiūros grandyje – t.y. šeimos gydytojo darbe.

Įstatymai labai aiškiai nustato, kokios yra depresijos gydymo medikamentais galimybės šeimos gydytojo praktikoje. LR įstatyme V-841 (3) apibrėžiama, jog šeimos medicinos gydytojas gali skirti serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais, pvz.: venlafaksinas, duloksetinas, arba selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius, tokius kaip citalopramas, escitalopramas,

fluoksetinas, fluvoksaminas, paroksetinas, sertralinas. Įstatymo 19.2.1 punktas numato, kad jei per 4 – 8 savaites nepasiekiamas pakankamas gydymo efektas, gali būti skiriami antraeiliai vaistai. Tuomet šeimos medicinos gydytojas gali skirti monoterapiją ir kitu SSRI arba siųsti pacientą gydytojo psichiatro ar gydytojo vaikų ir paauglių psichiatro konsultacijai ir tolimesniam gydymui. LR Įstatyme nėra apibrėžiama, kokie gydymo būdai, kokiai depresijai yra priskiriami, taip pat neužsimenama apie alternatyvius gydymo metodus.

2. Darbo metodika

Sisteminės apžvalgos protokolas buvo suformuotas remiantis PRISMA (angl. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta – Analyses) rekomendacijomis.

1 lentelė. Sisteminės apžvalgos protokolas.

PAVADINIMAS	Lengvo ir vidutinio laipsnio depresijos gydymo galimybės, aktualijos ir iššūkiai šeimos gydytojo praktikoje
VADOVAS	Dr. V. Raškauskas (VUL SK ŠMC)
DARBO ATLIKIMO LAIKOTARPIS	2023 rugsėjo mėn. – 2024 kovo mėn.
DARBO TIKSLAS	Įvertinti lengvo laipsnio depresijos gydymo galimybes šeimos medicinos praktikoje.
DARBO KLAUSIMAS	kokios yra lengvo laipsnio depresijos gydymo galimybės šeimos gydytojo praktikoje?
PAIEŠKOS STRATEGIJA	
DUOMENŲ BAZĖS, KURIOSE ATLIKTA PAIEŠKA	Publikacijų paieška atlikta PubMed, Cochrane, Clinical Key platformose.
STRAIPSNIŲ ĮTRAUKIMO KRITERIJAI	1. Asmenys vyresni nei 18 metų. 2. Tyrimų straipsnių publikacijų laikotarpis – 2000 – 2023 3. Straipsniai parašyti anglų kalba. 4. Mokslinis tyrimas gali būti atliktas bet kurioje pasaulio valstybėje. 5. Pateikiami lengvo ir vidutinio laipsnio depresijos gydymo metodai ir rekomendacijos.
STRAIPSNIŲ NEĮTRAUKIMO KRITERIJAI	Neatitikimas vienam iš anksčiau išvardintų kriterijų.
VERTINAMOSIOS BAIGTYS	Pateikiamos rekomendacijos šeimos gydytojui dėl lengvo ir vidutinio laipsnio depresijos gydymo.

Paieškos strategija

Mokslinių tyrimų paieška buvo vykdoma PubMed duomenų bazėje. Joje pasirinkus išplėstinę paiešką moksliniams tyrimams ieškoti buvo įvesti raktiniai žodžiai „mild depression treatment in family medicine“ (liet.: lengvo laipsnio depresijos gydymas šeimos medicinos praktikoje). Duomenų bazėje buvo rasti 578 rezultatai, susiaurinus paieškos laikotarpį iki 2000-2023 metų, paieškos rezultatų sumažėjo iki 538. Nusistačius laikotarpio filtrą pasirinktas papildomas filtras rodyti tik straipsnius anglų kalba, ir pagal raktinius žodžius „mild depression“, „treatment“, „family medicine“, „primary care“ buvo atliekama tolimesnė straipsnių atranka. Pagal pavadinimą buvo atmesta 475

straipsnis, nagrinėti temą atitikusios 63 straipsnių santraukos. Liko 28 straipsniai, kurie buvo vertinami pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus. Atrenkant mokslinius straipsnius buvo remiamasi straipsnių atranka buvo vykdoma ir pagal įtraukimo bei neįtraukimo kriterijus (1 lentelė). Mokslinis tyrimas buvo įtraukiamas į sisteminę apžvalgą, jeigu jame buvo tiriami pacientai sergantys lengvo ar vidutinio laipsnio depresija, jiems buvo 18 metų ir daugiau. Įtraukti moksliniai tyrimai galėjo būti atlikti bet kurioje pasaulio valstybėje. Tyrime turi būti pateiktos lengvo laipsnio depresijos gydymo rekomendacijos. Moksliniai tyrimai, neatitikę įtraukimo kriterijų į šią sisteminę apžvalgą įtraukti nebuvo.

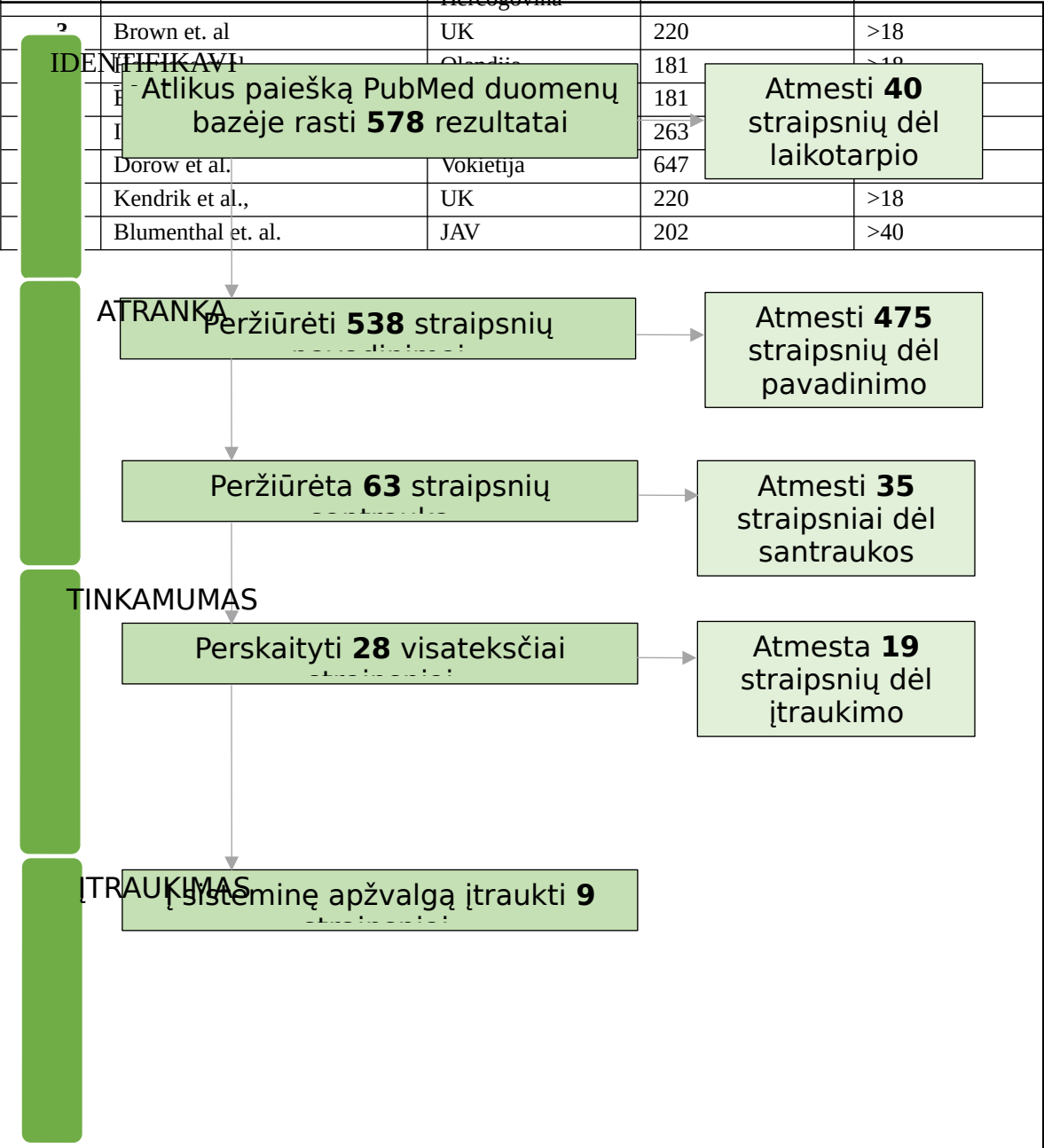
1 pav. Mokslinių tyrimų paieškos strategija pagal PRISMA.

Moksliniai tyrimai, atitikę kriterius nagrinėti dokumentų analizės metodu. Tyrimai buvo analizuojami ir aprašyti. Lentelėje buvo nurodyta kokia yra pasirinkta tiriamųjų imtis, koks pacientų amžius įtrauktas į tyrimą. Gavus visus duomenis, rezultatai buvo lyginami aprašymo metodu ir galiausiai susisteminus lengvo laipsnio depresijos gydymo šeimos gydytojo praktikoje efektyvumą ir rekomendacijas, pateiktos išvados.

Galiausiai gauti duomenys buvo susisteminti lentelėse. Tyrimuose gauti rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$, o statistiškai nereikšmingi, kai $p > 0,05$. 3 lentelėje pateikiama išnagrinėtų tyrimų trumpa charakteristika. 4 lentelėje tyrimai suskirstyti pagal tai, kokį gydymo būdą rekomenduoja atliktas tyrimas, kuris gydymo būdas yra pranašesnis.

2 lentelė. Į sisteminę apžvalgą įtrauktų tyrimų charakteristika.

Nr.	Straipsnis	Šalis	Imtis	Amžius (metais)
1.	Chilvers et. al.	UK	410	18 – 70
2.	Prasko et al.	Bosnija ir Hercegovina	508	19-65
3.	Brown et. al	UK	220	>18
4.	Fleiss et al.	Chadėja	181	>18
5.	Ivanova et al.	Chadėja	181	>18
6.	Dorow et al.	Vokietija	263	>18
7.	Kendrik et al.,	UK	647	>18
8.	Blumenthal et. al.	JAV	220	>40
9.			202	>40



3 lentelė. Į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų tyrimų pasiskirstymas pagal lengvo laipsnio depresijos gydymo pasirinkimus.

Psichologinis konsultavimas, psichoterapija	Gydymas antidepresantais	Konsultavimo ir antidepresantų derinys	Nei konsultavimas nei AD neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo	Fizinis aktyvumas
Dorow et al., 2018	Prasko et al., 2019	Brown et. al, 2010	Chilvers et. al., 2001	Blumenthal et al., 2007
Bosmans et al., 2008		Kendrik et al., 2009	Iglesias-González et al., 2018 m.	
			Hermens et al., 2007	

Atrinktuose moksliniuose tyrimuose vyravo ta pati tyrimo tematika, tačiau tyrimo metodai bei imtys kiek skyrėsi. Skyrėsi tiriamųjų grupių sudarymai, dalyvių vertinimo metodikos, gydymo veiksmingumo vertinimo būdai.

Chilvers et. al., 2001 į savo tyrimą įtraukė 18-70 metų asmenis, kurie atitiko lengvo laipsnio depresijos kriterijus (depresijos diagnostikai buvo pasirinkta Beck'o depresijos skalė ir SF – 36 (Gyvenimo kokybės) skalės). Sudarytos dvi pacientų grupės: vienai grupei gydymas buvo skiriamas atsitiktine tvarka, kiti pacientai, atsisakę atsitiktinės atrankos gydymo strategijos, gavo gydymą, kurį patys pasirinko. Šeimos gydytojams buvo suteiktos įprastinio depresijos gydymo vaistais gairės, o pacientams, kurie priklausė psichologinio konsultavimo grupei, patyrę konsultantai surengė šešis užsiėmimus, kuriuose taikė jų manymu tinkamiausią konsultavimo metodą. Remisija buvo apibrėžiama kaip mažiau nei 4 balai pagal tyrime naudotos Beck'o skalės diagnostinius kriterijus, arba gerėjanti paciento būklė ir teigiama ligos dinamika. (4)

Prasko et. al, 2019 tyrimas nagrinėja antidepresantų pasirinkimo ir gydymo jais sėkmingumo aspektą. Pacientų depresijos vertinimui buvo pasitelkta Hamiltono Depresijos vertinimo skalė (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS). Buvo tirti 18 – 78 metų amžiaus pacientai, kuriems buvo skirti

skirtingi antidepresantai (paroksetinas, sertralinas, fluoksetinas, escitalopramas ir flurazepamas). (5)

Brown et al. 2010, į savo tyrimą įtraukė 18 metų ir vyresnius pacientus, kuriems pasireiškė lengvo laipsnio depresijos simptomai ir tęsėsi netrumpiau kaip 8 savaites bei kuriems praeityje nebuvo skirtas gydymas antidepresantais. Depresija sergančių pacientų diagnostika rėmėsi jau anksčiau minėta HDRS skale (į tyrimą įtraukti lengvai depresijai būdingą balų skaičių surinkę pacientai). Taip pat buvo renkami pagrindiniai demografiniai duomenys, tokie kaip šeimininė padėtis, užimtumas ir gyvenamojo būsto tipas, taip pat neseniai patirto streso anamnezė. Siekiant iširti galimą socialinių veiksnių sąveiką su intervencijomis, buvo naudojamas pusiau struktūruota gyvenimo įvykių ir sunkumų skalė (LEDS – angl. *Life Events and Difficulties Schedule*). LEDS buvo plačiai naudojamas atliekant depresijos tyrimus. Visus gydymo būdus taikė šeimos gydytojai, kurie buvo paprašyti teikti palaikomąją priežiūrą per konsultacijas praėjus 2, 4, 8 ir 12 savaitių po pradinio įvertinimo. Gydytojų nebuvo prašoma teikti jokių konkrečių palaikomųjų intervencijų, o antidepresantų ir palaikomosios priežiūros grupėje jie turėjo paskirti pasirinktą SSRI ir tęsti gydymą bent keturis mėnesius po bet kokios remisijos, laikantis rekomendacijų. Jie galėjo skirti fluvoksaminą, sertaliną, paroksetiną, citalopramą ir escitalopramą, taip pat fluoksetiną.

Kontrolinėje grupėje jie galėjo skirti antidepresantų, jei simptomai išliktų arba pablogėtų. (6)

Hermens et al., 2007 m. tyrime dalyvavo pacientai sergantys lengvo laipsnio depresiniu sutrikimu nuo 18 metų ir vyresni. Depresijos vertinimui buvo pasitelkta MADRS skalė (*angl. Montgomery Asberg Depression Rating Scale*). Pacientai buvo suskirstyti į grupes ir atsitiktine tvarka vieniems pirminėje sveikatos priežiūros grandyje buvo skiriamas konsultavimas (edukavimas, informavimas apie ligą, jos prognozę, patarimai, kaip tvarkytis su ligos simptomais, rekomenduota koncentruotis į dabartinę situaciją, išlaikyti socialinį aktyvumą, turėti dienos tvarką, užsiimti sportu, išsikelti pasiekiamus tikslus, apriboti alkoholio vartojimą). (7).

Bosmans et al., 2008 m. tyrime buvo siekiama palyginti, ar įprastas pacientų sergančių lengva depresija gydymas antidepresantais yra tiek pat efektyvus ir brangus kaip ir tokių pacientų depresijos gydymas nefarmakologiniais metodais. Depresijos sunkumas buvo vertinamas pagal MADRS skalę, o gydymo pakoreguoti gyvenimo metai QALY (*angl. Quality Adjusted Life Years*) - pagal EuroQol skaičiuoklę. Visuomenės ekonominių išteklių naudojimas buvo vertinamas naudojant išlaidų dienoraščius. Ekonominio efektyvumo duomenims analizuoti naudotas "Bootstrapping" metodas. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai vyresni nei 18 metų, kuriems diagnozuota lengvo laipsnio depresinis sutrikimas. Visiems pacientams buvo suplanuotos keturios 10-20 min. trukmės konsultacijos su savo šeimos gydytoju praėjus 2, 4, 7 ir 11 savaičių po įtraukimo (tyrime įvardinta kaip „įprastinė priežiūra“). Šių konsultacijų metu pacientai buvo šviečiami, informuojami, konsultuojami ir palaikomi remiantis Nyderlandų bendrosios praktikos gydytojų kolegijos depresijos gydymo gairėmis

(*van Marwijk ir kt., 1994*). Pacientai, priskirti UCAD grupei (*angl. Usual care plus antidepressants*), gavo paroksetiną, kurio dozė buvo 20 mg per parą. Paroksetinas pasirinktas todėl, kad tyrimo pradžioje Nyderlanduose tai buvo dažniausiai pirminėje sveikatos priežiūroje skiriamas antidepresantas (*van Marwijk ir kt., 2001*), o kliniškai reikšmingų skirtumų tarp antidepresantų pirminės sveikatos priežiūros pacientams nenustatyta (*MacGillivray ir kt., 2003*). Pirmuosius 3 mėnesius šeimos gydytojų buvo prašoma nenukrypti nuo tyrimo protokolo ir nesikreipti į psichikos sveikatos priežiūros įstaigas, nebent šeimos gydytojas nuspręstų, kad tai yra būtina. Po 3 mėnesių gydymas galėjo būti baigtas arba tęsiamas taip, kaip pageidavo šeimos gydytojas ir pacientas. (8)

Iglesias-González et al., 2018 m. Tyrimas atliktas 12-oje Barselonos provincijos (Katalonija, Ispanija) pirminės sveikatos priežiūros centrų, kuriuose 68 šeimos gydytojai atrinkinėjo pacientus. Prieš tyrimą šeimos gydytojai išklaušė trijų valandų trukmės mokymus apie tyrimo protokolą, depresijos diagnostikos kriterijus ir nacionalines sergančiųjų lengvos depresijos gydymo gaires. Kriterijus atitinkantys pacientai buvo suaugusieji (≥ 18 metų amžiaus), kuriems, remiantis šeimos gydytojo klinikiu vertinimu, buvo diagnozuotas pirmas arba pasikartojantis lengvo laipsnio depresijos epizodas (nauja diagnozė arba atkrytis). Pacientai buvo atmetami, jei per pastarąsias 60 dienų vartojo antidepresantus, per pastaruosius šešis mėnesius vartojo antipsichotikus, ličio preparatus ar antiepilepsinius vaistus, sirgo psichozėmis ar bipoliniu sutrikimu, piktnaudžiavo narkotikais, ar buvo priklausomi nuo jų, turėjo pažinimo sutrikimų, dėl kurių negalėjo dalyvauti vertinamajame pokalbyje, arba atsisakė duoti pasirašytą informuoto asmens sutikimą. Tiriamiesiems šeimos gydytojai savo nuožiūra ir

remiantis savo medicinine praktika siūlė lengvos depresijos gydymo strategiją. Vieniems buvo taikoma aktyvaus stebėjimo taktika, apsilankant pas šeimos gydytoją jau po 2 savaitių po diagnozės nustatymo, po kurio panašiais laiko tarpais dar buvo nuo šešių iki aštuonių pakartotinių vizitų. Šiems pacientams taip pat buvo rekomenduojamos struktūruotos, prižiūrimos vidutinio intensyvumo mankštos programos. Pagal pakopinės priežiūros modelį, jei paciento būklė nepagerėja, šeimos gydytojas gali sustiprinti gydymą ir pradėti taikyti antidepresantus. Apsilankymų skaičius po šeimos gydytojo konsultacijos buvo naudojamas aktyvaus stebėjimo laikymuisi monitoruoti. Kitai pacientų grupei buvo taikomas farmakologinis gydymas SSRI (selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais), ypač citalopramu, sertralinu, paroksetinu arba fluoksetinu. Antidepresantų vartojimo laikymasis buvo stebimas pagal vaistinės įrašus ir pacientų savarankiškai vertinamą laikymąsi (naudojant 4 punktų skalę, sukurtą Morisky ir kt.). Iš viso 263 pacientai buvo priskirti farmakologinei intervencijai (vadinamoji AD grupė) (n = 145) ir aktyvaus stebėjimo (vadinamoji WW grupė) (n = 118) grupėms, įvertinti pradžioje ir įtraukti į analizę. 57 AD grupės pacientai (39 %) ir 78 WW grupės pacientai (66 %) nesilaikė intervencijos. Į analizę buvo įtraukti tik 88 ir 40 pacientų atitinkamai AD ir WW grupėje. Pirminis tyrimo rezultatas buvo kiekvieno gydymo, WW ar ADs, veiksmingumas, vertinamas pagal depresijos sunkumą. Tai buvo vertinama naudojant pacientų sveikatos klausimyno 9 punktų depresijos modulį (PHQ9). Skalę sudaro devyni punktai, vertinami balais nuo 0 iki 3, o suminis rezultatas svyruoja nuo 0 (nėra depresijos simptomų) iki 27 (visi depresijos simptomai kiekvieną dieną): 0-4 reiškia minimalius simptomus, 5-9 - lengvus depresijos simptomus, 10-14 - vidutinio sunkumo simptomus, 15-19 -

vidutinio sunkumo simptomus ir 20-24 - sunkius simptomus.(9)

Blumenthal et al., 2007 m. atliko prospektyvinį dvigubai aklą tyrimą (SMILE tyrimas). Rezultatai vertinti tretinio lygio universitetinėje ligoninėje. Iš viso 202 suaugusiesiems (153 moterims; 49 vyrams), kuriems diagnozuota depresija, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas vienas iš keturių gydymo metodų: prižiūrima mankšta grupėje; mankšta namuose; antidepresantai (sertralinas, 50-200 mg per parą); arba placebo tabletės. Tyrimo laikotarpis truko 16 savaičių. Pacientams buvo atliktas struktūruotas klinikinis interviu dėl depresijos ir užpildyta HDRS (Hamiltono depresijos vertinimo) skalė. Po 4 mėnesių gydymo 41 proc. dalyvių pasiekė remisiją, t. y. nebeatitiko depresijos kriterijų, o HDRS balas buvo < 8. Aktyvų gydymą gavusių pacientų remisijos rodikliai buvo didesni, nei placebo kontrolinių grupių: mankštos su treneriu = 45 %; mankštos namuose = 40 %; vaistai = 47 %; placebo = 31 % (p = 0.057) (10).

Dorow et al., 2018 m. atliktame tyrime buvo nagrinėjamos pacientų preferencijos renkantis lengvo laipsnio depresijos gydymą. Tyrimo dalyvių amžiaus vidurkis buvo 43,9 metai, o į patį tyrimą įtraukta >18 metų amžiaus asmenys. Pasak šeimos gydytojo, 43,4 % pacientų sirgo lengva depresija, likusiems - pacientų grupėms buvo nustatyta vidutinio sunkumo depresija. Kaip gydymo metodus, pacientai galėjo rinktis: antidepresantus, psichoterapiją, kombinuotas gydymą, alternatyvus gydymą, pokalbiai su draugais ir šeima, fiziniai pratimai, savipagalbos literatūra ir intervencijos internetu(11).

Kendrik et al. 2009 m. tyrime, pacientai, kuriems šeimos gydytojas diagnozavo naują lengvos arba vidutinio sunkumo depresijos epizodą ir kuriems reikalingas gydymas, buvo nukreipti į tyrimo komandą. Tiek pacientai, tiek jų bendrosios

praktikos gydytojai turėjo sutarti dėl gydymo antidepresantais poreikio ir būti pasirengę, kad pacientui atsitiktine tvarka bus paskirtas SSRI. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 18 metų ar vyresnis amžius, simptomai ne trumpiau kaip 8 savaites, per pastaruosius 12 mėnesių pacientas nebuvo gydytas antidepresantais, šiuo metu negaudavo konsultacijų ar psichologinės terapijos, 17 punktų Hamiltono depresijos vertinimo skalės (HDRS) balų skaičius buvo nuo 12 iki 19 ir bent vienas fizinis simptomas pagal Bradfordo somatinį aprašą (BSI). Neįtraukimo kriterijai buvo šnekamosios ar rašytinės kalbos įgūdžių, reikalingų dalyvauti tyrime, stoka, išreikšti ketinimai nusižudyti, pranešta apie didelį piktnaudžiavimą narkotinėmis medžiagomis ir Alkoholio vartojimo sutrikimų nustatymo testo (AUDIT) klausimyno 13 ar daugiau balų. Iš viso į tyrimo komandą buvo nukreipti 602 pacientai, iš kurių 220 buvo atsitiktinės atrankos būdu įtraukti į tyrimą (12).

3. Rezultatai

Kadangi Chilvers et. al., 2001 tyrime vidutinis Beck'o depresijos skalės skaičius statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kurie gydymą gavo atsitiktine tvarka ir pasirinko patys ($p=0,49$), abi šios grupės tolesnei statistinei analizei buvo susumuotos. Tyrime nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo antidepresantais grupėse ir tarp psichologinį konsultavimą turėjusių grupių (13,2 v 12,8; 95 % PI 2,7 – 3,5). Antidepresantų skyrimas abiem grupėms buvo efektyvus vienodai, (Mean difference – 3,1, 95 %, PI 1,8–7,8), tačiau pacientams, kurie patys rinkosi psichologinį konsultavimą sekėsi žymiai geriau, nei tiems, kuriems psichologinis konsultavimas buvo priskirtas atsitiktine tvarka (MD – 4.6, 95 % PI – 0,0–9,2), turint omenyje, kad psichologiniam konsultavimui reikalingas paciento bendradarbiavimas ir motyvacija. Po 12 mėnesių stebėjimo

psichologinis konsultavimas ir antidepresantai yra vienodai veiksmingi pacientams, sergantiems lengva depresija. Šios išvados pagrįstos Beck'o depresijos vertinimo skalės balais ir nepriklausomo psichiatro bendros psichiatrinės būklės vertinimu. Greitesnis efektas pasiektas antidepresantų grupėje, tačiau po 12 mėnesių statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo (4).

Prasko et. al, 2019 Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtingų antidepresantų pasirinkimo ir gydymo tyrimo metu nestebėta ($p=0,502$) (5).

Brown et al. 2010, tyrimas truko 12 savaitių, po kurio paaiškėjo, kad remisijos tikimybė yra mažiau tikėtina, jei taikomas vien palaikomasis gydymas (psichologinės konsultacijos). LEDS indekso ryšys su remisija abiejose grupėse yra maždaug vienodas: santykinė rizika vien tik palaikomojo gydymo atveju yra 2,60, o SSRI ir palaikomojo gydymo atveju – 2,05. Todėl statistiškai reikšmingo skirtumo nėra (6).

Hermens et al. 2007 tyrimo metu nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp paroksetino ir sertralino grupių vertinant depresijos dinamiką. Pacientams, kuriems buvo skirtas konsultavimas su farmakoterapija artimoje perspektyvoje (per 13 savaitių) buvo pasiektas geresnis efektas lyginant su tik konsultavimą gavusia pacientų grupe, tačiau vėlesniame periode, išėitys statistiškai reikšmingai nesiskyrė (7).

Bosmans et al. 2008, Tyrimu nepavyko įrodyti lygiavertiškumo, vertinant MADRS balų pagerėjimą arba 52 savaitių laikotarpiu gautą QALY. Vidutinis (95 proc. PI) bendrųjų išlaidų skirtumas tarp įprastinės priežiūros be antidepresantų ir įprastinės priežiūros su antidepresantais buvo – 751 EUR (-3601; 1522). Tyrimo išvadose minima, jog UCnoAD grupės išlaidos ir UCAD grupės išlaidos yra nelygiavertės, tačiau skirtumas buvo palyginus nedidelis. Pateikus pasikliautinį intervalą kaip 95 %, įrodyta, kad

UCnoAD yra statistiškai pranašesnė už UCAD, vertinant depresijos gydymo išeitį, tačiau tai nereiškia, kad bus sutaupoma finansiškai daugiau (8).

Remiantis Iglesias-González et al., 2018 m. tyrimo rezultatais, kurie atitinka esamos literatūros duomenis, nėra pakankamai įrodymų, patvirtinančių aktyvaus stebėjimo (WW grupė) ar antidepresantų vartojimo (AD grupė) pranašumą gydant lengvą depresiją pirminėje sveikatos priežiūroje. Pagrindinis depresijos sunkumo vertinimo rodiklis parodė statistiškai reikšmingą sąveiką AD grupės naudai praėjus 6 mėnesiams, tačiau reikšmingumas neišliko praėjus 12 mėnesių ($p = 0,487$) nuo gydymo pradžios. Poveikio dydis buvo labai mažas tiek po 6, tiek praėjus 12 mėnesių ($<0,04$). (9)

Blumenthal et al. 2007 m. tyrimo išvadose visų skirtingų grupių p reikšmės lyginant tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė: visas aktyvus gydymas, palyginti su placebo, $p = 0,057$; visi pratimai, palyginti su vaistais, $p = 0,636$; prižiūrimi pratimai, palyginti su pratimais namuose, $p = 0,666$. Pašalinus ankstyvuosius respondentus, rezultatai buvo tokie: visas aktyvus gydymas, palyginti su placebo, $p = 0,022$; visi pratimai, palyginti su vaistais, $p = 0,879$; mankštos su treneriu, palyginti su mankštos namuose, $p = 0,519$. Po gydymo visų gydymo grupių HAM-D balai buvo mažesni; aktyvaus gydymo grupių balai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės balų ($p = 0,3$). (10)

Dorow et al., 2018 m. tyrimu apibendrinus depresijos gydymo pasirinkimus pacientų tarpe dauguma pacientų (58 proc.) nurodė, kad jie pirmiausia svarstytų psichoterapiją kaip depresijos gydymo būdą. Panašiai 55 ir 51 proc. pacientų tikėtina, kad svarstytų galimybę pasikalbėti su draugais ir šeima arba mankštintis, kad įveiktų depresiją. Pirmenybė labiau teikiama buvo 3,7 (SD = 1,4) psichoterapijai,

3,6 (SD = 1,4) pokalbiams su draugais ir šeima, 3,5 (SD = 1,3) mankštai, 3,1 (SD = 1,4) kombinuotam gydymui, 3,0 (SD = 1,5) vaistams, 2,9 savipagalbos literatūrai (SD = 1,4), alternatyviam gydymui (SD = 1,4) ir internetinėms intervencijoms (SD = 1,5) (11).

Kendrik et al. 2009 m. tyrimo analizė parodė statistiškai reikšmingus skirtumus SSRI ir palaikomojo gydymo grupės naudai, t. y. mažesnius HDRS balus, aukštesnius SF-36 psichikos sveikatos skalės balus ir aukštesnius MISS balus, bet ne žemesnius BDI balus. SF-36 gyvybingumo įverčio skirtumai buvo ribinio reikšmingumo, o kitų SF-36 subskalių skirtumai reikšmingai nesiskyrė. Reikšmingi vidutiniai HDRS balų skirtumai, pakoreguoti atsižvelgiant į pradinį lygį, buvo nustatyti abiem stebėjimo laikotarpiais, tačiau jie buvo palyginti nedideli: 2,3 balo 12 savaičių ir 1,7 balo 26 savaičių laikotarpiu. Remisijai (iki HDRS < 8) gydyti reikalingi skaičiai (NNT) buvo 6 [95 % pasikliautinis intervalas (PI) 4-26] 12 savaičių ir 6 (95 % PI 3-31) 26 savaičių laikotarpiu, o reikšmingam pagerėjimui (HDRS sumažėjimas ≥ 50 %) NNT buvo atitinkamai 7 (95 % PI 4-83) ir 5 (95 % PI 3-13). Išlaidos buvo šiek tiek didesnės SSRI ir palaikomojo gydymo grupėje, tačiau jos reikšmingai nesiskyrė. Gydymas SSRI ir palaikomasis gydymas yra veiksmingesnis nei vien tik palaikomasis gydymas pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo depresija pirminės sveikatos priežiūros įstaigose Jungtinėje Karalystėje, bent jau tiems, kurių simptomai išlieka 8 savaites ir kurių HDRS balų skaičius yra ≥ 12 , o tai atitinka maždaug 12 balų pagal Paciento sveikatos klausimyno 9 punktų versiją (PHQ-9) ir 9 balus pagal Ligoninės nerimo ir depresijos skalės depresijos subskalę (HADS-D). Papildoma nauda yra palyginti nedidelė ir gali būti bent iš dalies placebo poveikis, tačiau ji tikriausiai yra ekonomiškai efektyvi tokiu lygiu, koku NICE

naudojasi priimdama sprendimus rekomenduoti gydymą Nacionalinėje sveikatos tarnyboje (NHS). (12)

Trumpa visų mokslinių tyrimų analizė susisteminta 4 lentelėje.

4 Lentelė. Tyrimų analizė.

Nr.	Tyrimas	Tikslas	Stebimi kriterijai	Vertinimo metodai	Rezultatai
1.	Chilvers et al., 2001	Palyginti antidepresantų ir bendrųjų konsultacijų veiksmingumą gydant lengvą ir vidutinio sunkumo depresiją bendrosios praktikos gydytojui. Nustatyti, ar pacientų, kuriems gydymas buvo paskirtas atsitiktine tvarka, ir pacientų, išreiškusių pageidavimą gydytis, rezultatai buvo panašūs.	Lengvo laipsnio depresijos gydymo rezultatai.	Skirtumas tarp vidutinio Becko depresijos balų; laikas iki remisijos; psichiatro vertinimas.	Becko depresijos skalės skaičius statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kurie gydymą gavo atsitiktine tvarka ir pasirinko patys ($p=0,49$) Psichologinis konsultavimas ir antidepresantai yra vienodai veiksmingi pacientams, sergantiems lengva depresija
2.	Prasko et al., 2019	Nustatyti depresijos epizodų ir pasikartojančių depresijos sutrikimų paplitimą, nepaisant gydymo trukmės ir antidepresantų rūšies.	Lengvo laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas.	Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HDRS)	Tarp skirtingų antidepresantų pasirinkimo ir gydymo tyrimo metu nestebėta ($p=0,502$).
3.	Brown et al., 2019	Nustatyti depresijos gydymo veiksmingumą lyginant SSRI skyrimą, psichologines konsultacijas bei atsižvelgiant į socialinio konteksto įtaką ligos eigai	Lengvo laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	HDRS skalė LEDS (Life Events and Difficulties Schedule) skalė Nedarbo užimtumo indeksas	Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, kur vienai skirtas gydymas SSRI ir konsultavimu, o kitai – tik psichologinis konsultavimas, nestebėta. Įtakos rezultatams neturėjo ir socialinis kontekstas.
4.	Hermens et al., 2007	Palyginti įprastinio pirminės sveikatos priežiūros gydymo, taikant antidepresantus arba jų nenaudojant, veiksmingumą sergant lengva ir vidutinio sunkumo depresija.	Lengvo arba vidutinio laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	Montgomery Asberg depresijos skalė (MADRS) Short Form (SF-36), Client-Satisfaction klausimynas (CSQ)	Nepavyko įrodyti statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių.
5.	Bosmans et al., 2008	Įvertinti, ar įprastinė priežiūra be antidepresantų yra lygiavertė (t. y. tokia pat veiksminga ir brangi kaip) įprastinė priežiūra su antidepresantais pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo depresija.	Lengvo arba vidutinio laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	MADRS, quality adjusted life-years (QALYs) naudojant EuroQol	UCnoAD (skirtas tik psichologinis konsultavimas) grupė nebuvo žymiai pranašesnė ar prastesnė už UCAD (Konsultavimas + antidepresantai) grupę
6.	Iglesias-González et al., 2018	Įvertinti klinikinį budraus laukimo (angl. watchful waiting, WW) veiksmingumą, palyginti su antidepresantų (AD) vartojimu gydant lengvus ir vidutinio sunkumo depresijos simptomus pirminės sveikatos priežiūros pacientams.	Lengvo arba vidutinio laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	Paciento sveikatos klausimynas (PHQ-9)	Pagrindinis depresijos sunkumo vertinimo rodiklis parodė statistiškai reikšmingą sąveiką AD grupės naudai praėjus 6 mėnesiams, tačiau reikšmingumas neišliko praėjus 12 mėnesių ($p = 0,487$) nuo gydymo pradžios.
7.	Dorow et al., 2018	Išnagrinėti, kokie depresijos įveikos būdai labiau priimtini	Lengvo laipsnio depresijos gydymo	PHQ-9, diagnozė pagal TLK-10,	58 proc. tiriamųjų nurodė, kad jie pirmiausia svarstytų psichoterapiją kaip

		pacientams, norintiems gauti pagalbą priminėje sveikatos priežiūros grandyje.	pasirinkimų galimybes pacientų akimis.	standartizuotas klausimynas	depresijos gydymo būdą. 55 proc. pacientų svarstytų galimybę pasikalbėti su draugais ir šeima 51 proc. - mankštintis, kad įveiktų depresiją.
8.	Kendrik et al., 2009	Nustatyti gydymo SSRI ir palaikomojo gydymo, palyginti su vien tik palaikomojo gydymu, veiksmingumą ir ekonominį efektyvumą gydant lengvą depresiją PSP pacientams.	Lengvo laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	HDRS, Beck'o deperesijos skalė, SF-36 skalė, MISS skalė, CSRI skalė	Gydymas SSRI ir palaikomasis gydymas yra veiksmingesnis nei vien tik palaikomasis gydymas pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo depresija.
9.	Blumenthal et al., 2007	Įvertinti, ar pacientams, gaunantiems aerobikos treniruotes namuose arba priežiūros grupės sąlygomis, depresija sumažėja panašiai kaip vartojant standartinius antidepresantus (sertralina) ir labiau sumažėja depresija, palyginti su placebo kontrole.	Lengvo laipsnio depresijos gydymo veiksmingumas	Hamilton Depression Rating skalė	Visų gydymo grupių HAM-D balai buvo mažesni; aktyvaus gydymo grupių balai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės balų ($p = 0,23$).

4. Diskusija

Temos problematikai suprasti vertėtų pažvelgti ir į pasaulines depresijos gydymo gaires, kurios skiriasi skirtingose pasaulio šalyse. Pavyzdžiui Amerikos psichiatrų asociacijos depresijos gydymo gairėse nurodoma, kad lengvesnės depresijos atveju naudinga kombinuoti psichoterapiją kartu su gydymu antidepresantais, ypač pacientams turintiems psichosocialinių ar tarpasmeninių problemų, vidinių konfliktų ar gretutinių sutrikimų. Tačiau esant izoliuotam lengvo laipsnio depresijos sutrikimui vertėtų pirmiausia rinktis psichoterapiją (pvz.: kognityvinę elgesio terapiją, psichodinaminę psichoterapiją, problemų sprendimo psichoterapiją ar pan.). (13) Asmenims, sergantiems lengva depresija, pirmiausia rekomenduojamas psicho-educacinis, savęs valdymo ir psichologinis gydymas – tokias rekomendacijas galima rasti Kanados nuotaikos ir nerimo sutrikimų gydymo tinklo 2016 metų gairėse (CANMAT). (14) Lengvo laipsnio depresijai medikamentinio gydymo antidepresantais nerekomenduoja pradėti ir Britų psichofarma-kologijos asociacijos 2015 metų gairės, išskyrus tuos atvejus, jeigu lengvos depresijos epizodas tęsiasi ilgiau nei dvejus metus,

arba kitos gydymo galimybės (tokios kaip psichoterapija) išnaudotos ir nedavė efekto. (15) Taigi, išnagrinėtuose tyrimuose nestebėta didelio farmakologinio pranašumo ilgalaikėje lengvo laipsnio depresijos gydymo perspektyvoje. Pastaraisiais dešimtmečiais antidepresantų skyrimas lengvo laipsnio depresijai gydyti gerokai išaugo, tačiau moksliniais tyrimais grįstų įrodymų tokiame gydymo pasirinkimui kol kas nėra. Kliniškai yra sunkoka diferencijuoti lengvo ir vidutinio laipsnio depresiją, todėl farmakologinis gydymas neretai skiriamas apsidraudimui, jei depresija pereitų į sunkesnę laipsnį.

5. Išvados

1. Lengvo laipsnio depresijos gydymui pirminėje sveikatos priežiūros grandyje pirmiausia rekomenduojama pasitelkti nemedikamentinius gydymo metodus (įvairios psichoterapijos kryptys, fizinio aktyvumo didinimas, etc).
2. Skiriant lengvo laipsnio depresijos gydymui antidepresantus, būtinai pacientui pasiūlyti psichologinį konsultavimą, psichoterapiją, ar kitus nemedikamentinio gydymo būdus, kurie

padidintų pasveikimo tikimybę ir pailgintų remisijos trukmę.

Literatūros šaltiniai

1. Iglesias-González M, Gil-Girbau M, Peñarrubia-María MT, Blanco-García E, Fernández-Vergel R, Serrano-Blanco A, ir kt. Barriers and opportunities for the treatment of mild-to-moderate depression with a watchful waiting approach. *Patient Educ Couns*. 2021 m. kovo 1 d.;104(3):611–9.
2. Gunn J, Elliott P, Densley K, Middleton A, Ambresin G, Dowrick C, ir kt. A trajectory-based approach to understand the factors associated with persistent depressive symptoms in primary care. *J Affect Disord*. 2013 m. birželio;148(2–3):338–46.
3. V-841 Dėl Depresijos ir nuotaikos (afektinių) sutrikimų ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaista... Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.432486/asr>
4. Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Miller P, Palmer B, ir kt. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *BMJ*. 2001 m. kovo 31 d.;322(7289):772–5.
5. Prasko S, Pranjić N, Gavran L, Alić A, Gledo I, Ramić E, ir kt. Antidepressant treatment outcomes in family medicine. *Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg*. 2019 m. rugpjūčio 1 d.;16(2).
6. Brown GW, Harris TO, Kendrick T, Chatwin J, Craig TKJ, Kelly V, ir kt. Antidepressants, social adversity and outcome of depression in general practice. *J Affect Disord*. 2010 m. kovo;121(3):239–46.
7. Hermens MLM, van Hout HPJ, Terluin B, Adèr HJ, Penninx BWJH, van Marwijk HWJ, ir kt. Clinical effectiveness of usual care with or without antidepressant medication for primary care patients with minor or mild-major depression: a randomized equivalence trial. *BMC Med*. 2007 m. gruodžio 7 d.;5:36.
8. Bosmans JE, Hermens MLM, de Bruijne MC, van Hout HPJ, Terluin B, Bouter LM, ir kt. Cost-effectiveness of usual general practitioner care with or without antidepressant medication for patients with minor or mild-major depression. *J Affect Disord*. 2008 m. lapkričio;111(1):106–12.
9. Iglesias-González M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Gil-Girbau M, Fernández-Vergel R, Alonso J, ir kt. Effectiveness of watchful waiting versus antidepressants for patients diagnosed of mild to moderate depression in primary care: A 12-month pragmatic clinical trial (INFAP study). *Eur Psychiatry*. 2018 m. rugsėjo;53:66–73.
10. Blumenthal JA, Babyak MA, Murali Doraiswamy P, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, ir kt. Exercise and Pharmacotherapy in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychosom Med*. 2007 m.;69(7):587–96.
11. Dorow M, Löbner M, Pabst A, Stein J, Riedel-Heller SG. Preferences for Depression Treatment Including Internet-Based Interventions: Results From a Large Sample of Primary Care Patients. *Front Psychiatry*. 2018 m.;9:181.
12. Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C, Tylee A, Morriss R, Peveler R, ir kt. Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREShold for AntiDepressant response) study. *Health Technol Assess*. 2009 m. balandžio;13(22):1–159.
13. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, ir kt. Work Group On Major Depressive Disorder. 2010 m.;

14. 2016 Depression Guidelines | CANMAT
[Prieiga per internetą]. [Žiūrėta 2024 m. kovo 19
d.]. Adresas:
[https://www.canmat.org/sdm_downloads/2016-
depression-guidelines/](https://www.canmat.org/sdm_downloads/2016-depression-guidelines/)

15. The British Association for
Psychopharmacology | BAP Consensus Guidelines
Adresas:
[https://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?
docCatID=2&page=2](https://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2&page=2)