

Эффективность психотерапии и фармакотерапии в лечении депрессивных и тревожных расстройств: мета-анализ прямых сравнительных исследований

Pim Cuijpers^{1,3}, Marit Sijbrandij^{1,2}, Sander L. Koole^{1,2}, Gerhard Andersson^{4,5},
Aartjan T. Beekman^{2,6}, Charles F. Reynolds III⁷

¹Department of Clinical Psychology, VU University Amsterdam, Van der Boeorchorststraat 1,1081 BT Amsterdam, The Netherlands; ²EMGO Institute for Health and Care Research, VU University and VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Leuphana University, Lunebrug, Germany; ⁴Department of Behavioural Sciences and Learning, Swedish Institute for Disability Research, University of Linköping, Sweden; ⁵Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁶Department of Psychiatry, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁷Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Буховец И.И.

Несмотря на эффективность психотерапии и антидепрессантов при терапии тревожных и депрессивных расстройств, остается неясным, одинаково ли они эффективны при всех типах расстройств, а также одинакова ли эффективность всех типов психотерапии и антидепрессантов при терапии каждого отдельного расстройства. Мы провели мета-анализ исследований, в которых проводилось прямое сравнение психотерапии и антидепрессантов при лечении тревожных и депрессивных расстройств. Систематический поиск в библиографических базах данных позволил выявить 67 рандомизированных исследований (40 при депрессивных и 27 при тревожных расстройствах), в которые в общей сложности были включены 5993 пациента, соответствовавших критериям включения. Обиций размер эффекта, указывающий на различия эффективности психотерапии и фармакотерапии по результатам лечения при всех расстройствах составил $g=0.02$ (95 %-ый доверительный интервал: $-0.07 - 0.10$), что указывает на отсутствие статистически достоверных различий. Фармакотерапия оказалась значительно более эффективной, чем психотерапия, при дистимии ($g=0.30$), а психотерапия превосходила по эффективности фармакотерапию при обсессивно-компульсивном расстройстве ($g=0.64$). Кроме того, фармакотерапия была достоверно более эффективной, чем ненаправленное консультирование ($g=0.33$), а психотерапия – чем трициклические антидепрессанты ($g=0.21$). Эти результаты сохранили статистическую достоверность и после осуществления коррекции на другие характеристики исследований при проведении многомерного мета-регрессионного анализа. Исключение составили различия эффективности при дистимии, которые утратили статистическую значимость.

Ключевые слова: Психотерапия, антидепрессанты, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, дистимия, обсессивно-компульсивное расстройство, мета-анализ (World Psychiatry 2013;12:137-148)

Депрессивные и тревожные расстройства крайне распространены (1,2) и ассоциируются со значительной нагрузкой на медицинские ресурсы, серьезным бременем заболевания (3), высокими экономическими потерями (4-6) и существенным снижением качества жизни пациентов и их родственников (7,8). При лечении депрессивных и тревожных расстройств эффективны различные формы психотерапии и разные антидепрессанты (9-11). Несмотря на это неизвестно, одинаково ли эффективны данные методы при всех депрессивных и тревожных расстройствах.

В опубликованных мета-анализах исследований, в которых проводилось прямое сравнение психо- и фармакотерапии, приводятся сведения об их одинаковой эффективности при депрессии (12) и генерализованном тревожном расстройстве (ГТР) (13). Тем не менее, сохраняется неопределенность в отношении верности данных выводов касательно всех депрессивных и тревожных расстройств. К примеру, в отношении их эффективности при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) и социальном тревожном расстройстве (СТР), вообще не проводилось мета-анализов прямых сравнений психо- и фармакотерапии, хотя число этих исследований достаточно велико.

Более того, остается неясным, сопоставима ли эффективность всех методов психотерапии и всех антиде-

прессантов. По результатам одного из предыдущих мета-анализов мы выяснили, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказались несколько более эффективны, чем психотерапия (12), а эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) не отличались от психотерапии. Однако, повторный анализ использовавшихся при проведении упомянутого мета-анализа данных продемонстрировал отсутствие достоверных различий между психотерапией и СИОЗС после проведения коррекции на различные уровни выбывания из обеих терапевтических групп. Данные об одинаковой эффективности СИОЗС и психотерапии были подтверждены другим мета-анализом, в рамках которого оценивались только методы психотерапии, проводимые *bona fide* (14).

Нельзя исключить возможность существования различий по эффективности разных форм психотерапии. В проводившихся мета-анализах получены некоторые свидетельства о том, что интерперсональная психотерапия (ИПТ) при лечении депрессии оказалась несколько более эффективной, чем другие методы психотерапии (15,16), хотя в другом мета-анализе эти данные не подтвердились (17). Имеются также указания, что психодинамическая психотерапия (18) и ненаправленное поддерживающее консультирование (19), возможно, несколько менее эффективны, чем другие

психотерапевтические подходы. Учитывая такие различия потенциала отдельных методов психотерапии, не исключено, что преимущество психотерапии или фармакотерапии может зависеть от типа проводимой психотерапии. Более ранние мета-анализы, возможно, не имели достаточной статистической мощности для обнаружения этих различий ввиду малого числа включаемых в них исследований.

В данной публикации мы сообщаем результаты мета-анализа всех исследований депрессивных и тревожных расстройств, в которых психотерапия напрямую сравнивалась с терапией антидепрессантами.

МЕТОДЫ

Обнаружение и отбор исследований

Для определения подходящих исследований использовалось несколько стратегий. Поиск производился по четырем крупным библиографическим базам данных (PubMed, PsycInfo, EMBASE и база данных рандомизированных исследований Cochrane) путем комбинации терминов, указывающих на каждое из расстройств, с терминами, обозначающими методы психологического лечения (термины MeSH и текстовые слова) и термина «рандомизированное контролируемое исследование». Кроме того, мы проверили 116 ссылок, использовавшихся в предыдущих мета-анализах психотерапевтического лечения при рассматриваемых заболеваниях. Детали поисков с указанием точных поисковых строк приведены на рисунке 1.

Мы включали рандомизированные исследования, напрямую сравнивавшие эффекты психологического лечения и антидепрессантов на взрослой популяции больных депрессивными расстройствами, паническим расстройством с или без агорафобии, генерализованным тревожным расстройством (ГТР), социальным тревожным расстройством (СТР), обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) или посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

В анализ вошли только исследования, в которых больные соответствовали диагностическим критериям расстройств согласно одному из структурированных диагностических интервью: Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Composite International Diagnostic Interview (CIDI) или Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Коморбидные психические или соматические расстройства не использовались в качестве критерия исключения. Не включались исследования, проводимые на больных, находящихся в стационарных условиях, на подростках и детях (лицах моложе 18 лет). Кроме того, мы исключили исследования поддерживающей терапии, проводимой у больных с частичной или полной ремиссией после ранее проведенного лечения, а также исследования, в которых использовались препараты других групп, например, исследования бензодиазепинов при тревожных расстройствах. Для включения в мета-анализ рассматривались исследования, опубликованные на английском, немецком, испанском и голландском языках.

Оценка качества выполнения исследований и извлечение данных

Оценка качества рассматриваемых для включения в мета-анализ исследований осуществлялась при помощи разработанного Cochrane Collaboration инструмента оценки «риск системной ошибки» (risk of bias) (20). Он позволяет оценивать возможные источники ошибок в данных рандомизированных исследований, в том числе адекватность формирования последовательности распределения (методов лечения, прим. перев.), методы ослепления распределения при разных состояниях, предотвращение расщепления проводимого вмешательства (маскировка исследователей), обработ-

ка неполных результатов (в этом случае позитивная оценка давалась исследованиям, которые использовали ИТТ-популяцию больных для анализа, что означает, что в анализ были включены все рандомизированные пациенты). Оценка качества исследований проводилась двумя независимыми исследователями, разногласия решались при обсуждении.

При рассмотрении исследований мы проводили кодировку характеристик больных (диагнозы, методы отбора, целевая группа); типов применяемых антидепрессантов (СИОЗС, ТЦА, ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО), другие и проводившиеся в рамках протокола терапевтические интервенции, включая комбинации нескольких антидепрессантов); и характеристики психотерапии (формат, число сессий и тип психотерапии). Мы выявили следующие типы психотерапии: когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), интерперсональная терапия (ИПТ), психотерапия, направленная на решение проблем, ненаправленное поддерживающее консультирование, психодинамическая психотерапия и др. Несмотря на то, что в различных исследованиях использовались разные методы КПТ, мы объединили их в одну группу. Терапия считалась когнитивно-поведенческой, если она включала когнитивное реструктурирование или поведенческий подход (предотвращение реакции при возмущении ситуации). В случае, если использовалось сочетание КПТ и ИПТ, мы кодировали терапию как «другую» в ряду прочих терапевтических подходов.

Мета-анализ

Для каждой пары сравнения психотерапии и фармакотерапии, вычислялся показатель размера эффекта, указывающий на отличие между этими двумя группами по завершении исследования (Hedges' g). Размер эффекта рассчитывался путем вычитания (на момент завершения исследования) среднего балла для группы психотерапии из среднего балла для группы фармакотерапии с последующим делением результата на стандартное отклонение для обеих групп. Поскольку в некоторых исследованиях размеры выборок были относительно небольшими, мы вносили в показатель размера эффекта поправку на небольшой объем популяции (21).

При вычислении размера эффекта для исследований пациентов с депрессивными расстройствами мы использовали только методики, позволяющие четко оценивать симптомы депрессии, а для исследований, изучавших больных с тревожными расстройствами – инструменты, оценивающие выраженность симптомов тревоги. Если в исследовании использовалось более одного инструмента, то мы вычисляли средний показатель для размера эффекта, чтобы каждому исследованию соответствовал только один показатель размера эффекта. Если в работе не указывались методики и стандартные отклонения, тогда мы использовали специальные методики, заложенные в программу Comprehensive Meta-Analysis software (версия 2.2.021), позволяющие вычислить размер эффекта при использовании дихотомических результатов; если же и последние были недоступны, тогда мы использовали другие статистические методы (значение t или p). Чтобы вычислить средние размеры эффекта для объединенных групп, мы также использовали программу Comprehensive Meta-Analysis software. Поскольку мы ожидали значительную разнородность исследований, при проведении всех анализов мы использовали объединенную модель со случайными эффектами.

Различия эффектов рассматривались исключительно на момент окончания исследования, долгосрочные эффекты не отслеживались. Типы параметров оценки эффективности, используемые в исследованиях, и продолжительность исследований существенно различались между исследованиями. Кроме того, в одних исследованиях сообщались только

	Депрессия	ГТР	СТР	ПР	ОКР/ПТСР	Всего
Поиск по базам данных обнаружил 21729 ссылок						
Pubmed	3320	547	296	849	91	5103
Cochrane	2988	1309	752	1436	128	6613
PsycInfo	2710	337	246	424	32	3749
Embase	4389	372	661	764	78	6264
Итого:	13407	2565	1955	3473	329	21729
↓						
После удаления дубликатов						
	9860	1562	1228	2032	221	14903
↓						
Ссылки из ранее опубликованных мета-анализов						
	42	7	14	26	27	116
↓						
Получено полнотекстовых статей						
	1344	136	247	493	58	2278
↓						
Причины исключения исследований						
Отсутствие адекватной группы сравнения	235	49	83	169	27	563
Дубликат исследования	306	32	24	52	5	419
Отсутствует диагноз	165	32	52	112	2	363
Отсутствует контрольная группа	167	7	39	33	3	249
Отсутствует психотерапия	151	7	1	76	3	238
Другая причина	280	8	41	40	10	379
Итого:	1304	135	240	482	50	2211
↓						
Вошли в мета-анализ						
	40	1	7	11	ОКР: 6 ПТСР: 2	67

Рисунок 1. Отбор и включение исследований

Примечание: ГТР – генерализованное тревожное расстройство, СТР – социальное тревожное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

натуралистические результаты, в других же на протяжении всего исследования или его части применялись усиленные терапевтические подходы и поддерживающая терапия. Ввиду этих существенных различий мы решили не объединять показатели параметров эффективности.

Для оценки меры однородности размеров эффекта, мы вычислили статистическую величину I^2 . Значение 0 % указывает на отсутствие разнородности, более высокие значения – соотносятся с увеличением показателя разнородности, где значение 25 % свидетельствует о низкой, 50 % – об умеренной, и 75 % – о высокой разнородности (22). Для величины I^2 мы вычисляли двусторонние границы 95 %-ого доверительного интервала (23), для чего применялся нецентральный, основанный на хи-квадрат тесте, подход, заложенный в модуль Heterogi программы Stata (24).

В соответствии с моделью смешанных эффектов мы провели исследования подгрупп, когда подгруппы были объединены с использованием модели случайных эффектов, тесты же на достоверность различий между подгруппами проводились с использованием модели с фиксированными эффектами. Для непрерывных переменных мы использовали метарегрессионный анализ, позволяющий проверить достоверность взаимоотношений между непрерывной переменной и величиной эффекта, на что указывает значение величины Z и связанный с ней показатель p .

Тестирование на публикационную ошибку (publication bias, систематическая ошибка, связанная с пред-

почтительной публикацией положительных результатов исследования, прим. перев.) производилось рассмотрением воронкообразных графиков (funnel plot) для основных параметров эффективности, а также при помощи процедуры обрезки-заполнения по Дювалю и Твиди (Duval and Tweedie's trim and fill procedure) (25), что позволило оценить размеры эффекта после коррекции на возможную публикационную ошибку. Кроме того, мы провели тест точки пересечения (intercept) Эггера (Egger's test) для определения величины зарегистрированной при помощи воронкообразного графика ошибки и для тестирования её статистической значимости.

При проведении многомерных мета-регрессионных анализов размер эффекта выступал в качестве зависимой переменной. Чтобы решить, какие переменные вводить в качестве категориальных факторов (предикторов) в регрессионной модели, в пределах каждой категории переменных мы сначала определили референтную группу. Чтобы избежать коллинеарности предикторов в регрессионной модели, среди переменных, которые могли быть введены в модель, выискивались высокие коэффициенты корреляции. Затем мы вычислили корреляции между всеми предикторами (за исключением референтных переменных). Поскольку не было обнаружено корреляций выше $r=0.60$, все предикторы могли быть введены в регрессионную модель. Многомерный регрессионный анализ проводился с использованием программного обеспечения STATA MP, version 11 for Mac.

Таблица 1. Характеристика включенных исследований					
Исследование	Расстройство	Психотерапия	Препарат	Качество*	Страна
Bakhshani et al (26)	ГТР	КПТ (n=7)	ТЦА (n=7)	- - - +	Иран
Bakker et al (27)	ПР	КПТ (n=35)	СИОЗС (n=32)	- - - +	Европа
			ТЦА (n=32)		
Barber et al (28)	БДР	ДИН (n=51)	Смешанная / другая терапия (n=55)	- - + +	США
Barlow et al (29)	ПР	КПТ (n=65)	ТЦА (n=83)	- - + +	США
Barrett et al (30)	СРН	ТРП (n=80)	СИОЗС (n=80)	++++	США
Bedi et al (31)	БДР	Консультирование (n=39)	Смешанная / другая терапия (n=44)	+ + - -	Европа
Black et al (32)	ПР	КПТ (n=25)	СИОЗС (n=25)	- - - -	США
Blackburn & Moore (33)	БДР	КПТ	Смешанная/другая терапия	- - - +	Европа
Blanco et al (34)	СТР	КПТ (n=32)	ИМАО (n=35)	++++	США
Blomhoff et al (35)	СТР	ПТ (n=98)	СИОЗС (n=95)	++++	Европа
Browne et al (36)	ДИС	ИПТ (n=122)	СИОЗС (n=117)	+ + + -	Канада
Clark et al (37)	ПР	КПТ (n = 16)	ТЦА (n = 16)	- - + -	Европа
Dannon et al (38)	ПР	КПТ (n=23)	СИОЗС (n=27)	- - - -	Израиль
David et al (39)	БДР	КПТ (n=56)	СИОЗС (n=57)	- - + +	Европа
		ПТРЭ (n=57)			
Davidson et al (40)	СТР	КПТ (n=42)	СИОЗС (n=39)	++++	США
Dekker et al (41)	БДР	ДИН (n=59)	Смешанная / другая терапия (n=44)	- - + -	Европа
Dunlop et al (42)	БДР	КПТ (n=41)	СИОЗС (n=39)	++++	США
Dunner et al (43)	ДИС	КПТ (n=9)	СИОЗС (n=11)	- - + -	США
Elkin et al (44)	БДР	ИПТ (n=61) КПТ (n=59)	ТЦА (n=57)	++++	США
Faramarzi et al (45)	БДР	КПТ (n=29)	СИОЗС (n=30)	- - + -	Иран
Finkenzeller et al (46)	БДР	ИПТ (n=23)	СИОЗС (n=24)	+ - + +	Европа
Foa et al (47)	ОКР	ПТ (n = 19)	ТЦА (n=27)	- - + -	США
Frank et al (48)	БДР	ИПТ (n=160)	СИОЗС (n=158)	- - + +	США
Frommberger et al (49)	ПТСР	КПТ (n = 10)	СИОЗС (n=11)	- - - -	Европа
Hegerl et al (50)	СРН	КПТ (n=52)	СИОЗС (n=76)	++++	Европа
Heimberg et al (51)	СТР	КПТ (n=28) Консультирование (n=26)	ИМАО (n=27)	- - + +	США
Hendriks et al (52)	ПР	КПТ (n=20)	СИОЗС (n=17)	++++	Европа
Hoexter et al (53)	ОКР	КПТ (n = 13)	СИОЗС (n=13)	+ - + -	Бразилия
Hollon et al (54)	БДР	КПТ (n=25)	ТЦА (n=57)	- - + +	США
Jarrett et al (55)	БДР	КПТ (n=36)	ИМАО (n=36)	++++	США
Keller et al (56)	БДР	ПТКПА (n=226)	ИОЗСН (n=220)	++++	США
Kolk et al (57)	ПТСР	ДРДГ (n=24)	СИОЗС (n=26)	- - + +	США
Koszycki et al (58)	ПР	КПТ (n=59)	СИОЗС (n=62)	++++	Канада
Lesperance et al (59)	БДР	ИПТ (n=67)	СИОЗС (n=75)	++++	Канада
Loerch et al (60)	ПР	КПТ (n=14)	ИМАО (n = 16)	- - + +	Европа
Markowitz et al (61)	ДИС	ИПТ (n=23) Консультирование (n=26)	СИОЗС (n=24)	- - + +	США
Marshall et al (62)	БДР	КПТ (n=37) ИПТ (n=35)	Смешанная / другая терапия (n=30)	- - - -	Канада
Martin et al (63)	БДР	ИПТ (n=13)	ИОЗСН (n=15)	- - - +	Европа
McBride et al (64)	БДР	КПТ (n=21)	Смешанная / другая терапия (n=21)	- - - -	Канада
McKnight et al (65)	БДР	КПТ	ТЦА	- - - -	США
McLean & Hakstian (66)	БДР	ДИН (n=44) ПТ (n=42)	ТЦА (n=49)	- - + -	Канада
Miranda et al (67)	БДР	КПТ (n=90)	Смешанная / другая терапия (n=88)	++++	США
Mohr et al (68)	БДР	КПТ (n=20)	СИОЗС (n=15)	- - - +	США
		ПЭПТ (n = 19)			
Mortberg et al (69)	СТР	КПТ инд. (n=32)	Смешанная / другая терапия (n=33)	++++	Европа
		КПТ группа (n=35)			
Murphy et al (70)	БДР	КПТ (n=22)	ТЦА (n=24)	+ + - +	США
Murphy et al (71)	БДР	ТРП (n=29)	ТЦА (n=27)	++++	Европа

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (продолжение)					
Исследование	Расстройство	Психотерапия	Препарат	Качество*	Страна
Mynors-Wallis et al (72)	БДР	ВрОП ТРП (n = 39)	СИОЗС (n=36)	++++	Европа
		ТРП n (n=41)			
Nakatani et al (73)	ОКР	ПТ (n=10)	СИОЗС (n=10)	--+-	Япония
Nazari et al (74)	ОКР	ДРДГ (n=30)	СИОЗС (n=30)	--+-	Иран
Oosterbaan et al (75)	СТР	КПТ (n=28)	ИМАО (n=27)	--++	Европа
Prasko et al (76)	СТР	КПТ (n=22)	ИМАО (n=20)	--+-	Европа
Ravindran et al (77)	ДИС	КПТ (n=24)	СИОЗС (n=22)	++++	Канада
Reynolds et al (78)	БДР	ИПТ (n = 16)	ТЦА (n=25)	--++	США
Rush et al (79)	БДР	КПТ (n = 19)	ТЦА (n=22)	--++	США
Salminen et al (80)	БДР	ДИН (n=26)	СИОЗС (n=25)	---+	Европа
Schulberg et al (81)	БДР	ИПТ (n=93)	ТЦА (n=91)	--++	США
Scott & Freeman (82)	БДР	КПТ (n=29) Консультирование (n=29)	ТЦА (n=26)	++++	Европа
Shamsaei et al (83)	БДР	КПТ (n=40)	СИОЗС (n=40)	+--+	Иран
Shareh et al (84)	ОКР	КПТ (n=6)	СИОЗС (n=6)	----	Иран
Sharp et al (85)	ПР	КПТ (n=29)	СИОЗС (n=29)	----	Европа
Sharp et al (86)	СРН	Консультирование (n=112)	Смешанная / другая терапия (n=106)	++++	Европа
Sousa et al (87)	ОКР	КПТ (n=25)	СИОЗС (n=25)	--+-	Бразилия
Spinhoven et al (88)	ПР	КПТ (n=20)	СИОЗС (n=19)	---+	Европа
Thompson et al (89)	БДР	КПТ (n=36)	ТЦА (n=33)	---+	США
Van Apeldoorn et al (90)	ПР	КПТ (n=36)	Смешанная / другая терапия (n=37)	++++	Европа
Weissman et al (91)	БДР	ИПТ (n=23)	ТЦА (n=20)	--+-	США
Williams et al (92)	СРН	ТРП (n=113)	СИОЗС (n = 106)	++++	США

* Положительный или отрицательный знак приведен для четырех качественных критериев: последовательность распределения больных, рандомизация распределения больных по группам, ослепление исследователей, использование ПТ-популяции

Обозначение диагнозов: БДР – большое депрессивное расстройство, ГТР – генерализованное тревожное расстройство, ДИС – дистимия, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, ПР – паническое расстройство с или без агорафобии, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, СРН – смешанное расстройство настроения, СТР – социальное тревожное расстройство. Обозначения видов терапии: КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ДИН – психодинамическая терапия, ТРП – терапия, направленная на решение проблем, ПТ – поведенческая терапия, ИПТ – интерперсональная психотерапия, ПТРЭ – поведенческая терапия, направленная на рационализацию эмоций, ПТКПА – система психотерапии, основанная на когнитивно-поведенческом анализе, ДРДГ – десенсибилизация и репроцессинг движений глаз, ПЭПТ – поддерживающая экспрессивная психотерапия. Обозначения формата психотерапии: инд. – индивидуальный формат, группа – групповой формат, ВрОП – проводится врачом общей практики, МС – проводится медсестрой. Обозначения фармакотерапии: ТЦА – трициклический антидепрессант, СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ИМАО – ингибитор моноаминоксидазы, ИОЗСН – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор и включение исследований

После рассмотрения в общей сложности 21729 резюме работ (14903 после удаления дубликатов), мы получили 2278 полнотекстовых статей для дальнейшего рассмотрения. Среди них мы исключили 2211. Динамическая схема, описывающая процесс включения исследований с указанием причин исключения приведена на рисунке 1. Критериям включения в наш мета-анализ соответствовало в общей сложности 67 исследований. Выбранные характеристики включенных исследований (26-92) отражены в таблице 1.

Характеристика включенных исследований

Включенные в мета-анализ 67 исследований объединили данные на 5993 пациентов (3142 получали психотерапию, 2851 – фармакотерапию). В 40 исследованиях изучались депрессивные расстройства (в 32 – большое депрессивное расстройство, в 4 – дистимия, в 4 – смешанные расстройства настроения), а в 27 – тревожные расстройства (в 11 – паническое расстройство с или без агорафобии, в 6 – ОКР, в 7 – СТР, в 2 – ПТСР, в 1 – ГТР). Во многих исследованиях (n=32) отбор пациентов осуществлялся исключительно из клинической популяции, при этом в большинстве из них (n=56)

изучалась общая взрослая популяция (без выделения, например, взрослых старшей возрастной категории или пациентов с коморбидными соматическими расстройствами). Большинство психотерапевтических методов (49 из 78 рассмотренных вариантов) являлись по своей сути КПТ; в 11 исследованиях изучалась ИПТ, в 5 – психотерапия, направленная на решение проблем, в 6 – ненаправленное консультирование, в 4 – психодинамические методы, оставшиеся 3 – были расценены как другие методы. Большинство терапевтических методов (n=62) использовало индивидуальный формат, а число сессий колебалось в пределах 6-20, в большинстве случаев (n=45) – 12-18 сессий. Во включенных исследованиях использовались следующие антидепрессанты: СИОЗС (n=37), ТЦА (n=20), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (n=2), ИМАО (n=7). В 12 исследованиях протокол исследования предусматривал применение разных типов антидепрессантов. Большинство исследований проводилось в США (n=27) или Европе (n=23).

Оценка качества

Качество исследований было различным. В 27 исследованиях сообщалось об адекватном формировании последовательности больных, в 40 – этих данных не

приводилось. В 24 исследованиях сообщалось о проведении процедур рандомизации независимой (третьей) стороной. В 49 исследованиях сообщалось, что исследователи, проводившие оценку, не знали (были ослеплены) о получаемой пациентами терапии, либо использовались только методики самооценки состояния, в 18 исследованиях о наличии ослепления не сообщалось. 42 исследования были проведены на ГТТ-популяции (завершающие баллы были предоставлены на каждого пациента, вне зависимости от того использовался ли метод замены пропущенных значений предшествующими, или он был рассчитан путем оценки предшествующей траектории баллов). 20 исследований соответствовали всем четырем критериям качества, 4 – трем критериям. Оставшиеся 43 исследования соответствовали двум или меньше критериям качества.

Сравнение эффектов психотерапии и фармакотерапии

Общий средний показатель размера эффекта, указывающий на различия между психо- и фармакотерапией на момент последнего обследования для всех 78 пар сравнений, составил 0.02 (95 %-ый доверительный интервал: -0.07 – 0.10; таблица 2) в пользу психотерапии, и статистически значимо не отличался от нуля. Разнородность среди исследований была от умеренной до высокой ($I^2=62$; 95 %-ый доверительный интервал: 52 – 70). Эти общие результаты представлены на рисунке 2.

После удаления вероятных выбросов (исследований, для которых 95 %-ый доверительный интервал размера эффекта не пересекался с 95 %-ым доверительным интервалом объединенной величины размера эффекта) отмечалось небольшое, незначительное изменение размера эффекта в пользу фармакотерапии при некотором снижении разнородности ($I^2=41$; от низкой до умеренной).

В наш мета-анализе были включены 10 исследований, в которых с одной группой фармакотерапии сравнивалось 2 вида психологического лечения, а так же одно исследование, в рамках которого один метод психотерапии сравнивался с 2 различными группами антидепрессантов. Это означает, что множественные сравнения из этих исследований, не являющиеся независимыми друг от друга величинами, были включены в один и тот же анализ, что могло привести к искусственному занижению разнородности и изменению объединенного показателя размера эффекта. Для оценки этих потенциальных влияний мы провели анализ, в который включили только по одному показателю размера эффекта для каждого исследования. Сначала мы включали только пару сравнения с наибольшей величиной эффекта в рамках данного исследования, а затем, в рамках отдельного анализа, – пару с минимальным размером эффекта. Исходя из данных, представленных в таблице 2, полученные таким образом величины эффектов, а также показатели разнородности были сопоставимы с общими показателями.

Проведенный анализ не выявил следов публикационной ошибки. Величина эффекта не изменялась после коррекции данного эффекта методом обрезки-заполнения по Дювалю и Твиди.

Одномерные (унивариантные) анализы

Мы провели оценку достоверных различий между психотерапией и фармакотерапией в отдельных подгруппах. Результаты этих тестов для различных подгрупп представлены в таблице 2. Мы обнаружили, что величина эффекта была достоверно связана с типом расстройства ($p < 0.01$), а конкретнее – фармакотерапия оказалась более эффективной, чем психотерапия, при дистимии (разница размеров эффекта: $\gamma = -0.30$; 95 %-ый доверительный интервал: -0.60 – -0.00; $I^2=55$; 95 %-ый доверительный интервал: от 0 до 83). Наряду с этим психотерапия продемонстрировала большую эффек-

тивность при ОКР (разница размеров эффекта: $g=0.64$; 95 %-ый доверительный интервал: 0.20 – 1.08; $I^2=72$; 95 %-ый доверительный интервал: 36 – 88).

Кроме того, мы обнаружили, что с размером эффекта был достоверно связан класс антидепрессантов ($p < 0.05$). Так, применение ТЦА было достоверно менее эффективным по сравнению с психотерапией ($g=0.21$; 95 %-ый доверительный интервал: 0.04 – 0.39; $I^2=52$; 95 %-ый доверительный интервал: 19 – 71). Между другими классами антидепрессантов и психотерапией достоверных различий выявлено не было. Также мы обнаружили, что использование ненаправленного поддерживающего консультирования оказалось менее эффективным, чем фармакотерапия ($\gamma = -0.33$; 95 %-ый доверительный интервал: -0.64 – -0.02; $I^2 = 69$; 95 %-ый доверительный интервал: 27 – 87).

Размер эффекта не был связан с форматом психотерапии, методом отбора пациентов, страной проведения исследования и качеством исследования.

Многомерные (мультивариантные) метарегрессионные анализы

Поскольку при проведении одномерных тестов мы обнаружили несколько показателей, статистически достоверно различающихся между группами, мы решили провести многомерный мета-регрессионный анализ, в который одновременно вошли все подходящие предикторы. Результаты этих анализов представлены в таблице 3. Эффект психотерапии оставался достоверно более высоким по сравнению с фармакотерапией в исследованиях ОКР даже после коррекции на другие характеристики включенных исследований. Ненаправленное поддерживающее консультирование также осталось достоверно менее эффективным, чем фармакотерапия, а ТЦА – менее эффективными, чем психотерапия. Тем не менее, исчезли различия между психотерапией и фармакотерапией при дистимии.

При проведении многомерного мета-регрессионного анализа выявлено достоверное влияние двух предикторов: исследования, проводившиеся в Европе, характеризовались более высоким объединенным показателем размера эффекта (в пользу психотерапии) по сравнению с исследованиями, проводившимися в других частях мира. Кроме того, фармакотерапия оказалась значительно более эффективной при анализе специфических популяций (у взрослых пациентов более старшего возраста и у пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями) по сравнению с общими показателями.

Кроме того, мы провели (вручную) обратный пошаговый мета-регрессионный анализ. В рамках него, мы пошагово выбрасывали из анализа наименее статистически значимые переменные, пока в модели не остались только статистически достоверные предикторы ($p < 0.05$) (таблица 3). На этой сокращенной модели достоверными оказались те же самые предикторы, которые имели достоверную значимость в полной мета-регрессионной модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного мета-анализа мы обнаружили, что различия эффективности между психо- и фармакотерапией антидепрессантами были небольшими и недостоверными при большой депрессии, паническом и социальном тревожном расстройствах. Также обнаружили свидетельства того, что фармакотерапия оказалась достоверно более эффективной при дистимии, а психотерапия – при ОКР. Кроме того, фармакотерапия продемонстрировала статистически достоверно большую эффективность, в сравнении с ненаправленным консультированием, а психотерапия – в сравнении с применением ТЦА. Эти результаты сохранили статистическую достоверность после внесения коррекции на некоторые особенности включен-

Таблица 2. Сравнение эффектов психотерапии и фармакотерапии: исследования в подгруппах						
	N	r	95 %-ый доверительный интервал	I2	95 %-ый доверительный интервал	p
Все исследования	78	0.02	-0.07 – 0.10	62	52 – 70	
После удаления возможных выбросов	68	-0.07	-0.14 – 0.01	41	21 – 56	
Один показатель размера эффекта на (макс.) исследование	67	0.06	-0.03 – 0.15	62	51 – 71	
Один показатель размера эффекта на (мин.) исследование	67	0.03	-0.07 – 0.12	62	51 – 71	
Расстройства настроения						
Любое расстройство настроения	48	-0.03	-0.14 – 0.08	52	0 – 47	0.01
Большая депрессия	39	0.02	-0.10 – 0.13	46	22 – 63	
Дистимия	5	-0.30	-0.60 – -0.00	55	0 – 83	
Смешанные расстройства настроения	4	-0.14	-0.45 – 0.17	64	0 – 88	
Тревожные расстройства						
Любое тревожное расстройство	30	0.10	-0.05 – 0.25	71	59 – 80	
Паническое расстройство	12	0.00	-0.28 – 0.28	62	28 – 79	
СТР	9	-0.03	-0.34 – 0.28	74	50 – 87	
ОКР	6	0.64	0.20 – 1.08	72	36 – 88	
Другие	3	0.24	-0.39 – 0.86	0	0 – 90	
Тип психотерапии						
Когнитивно-поведенческая терапия	49	0.09	-0.03 – 0.20	60	46 – 71	0.12
Интерперсональная психотерапия	11	-0.09	-0.31 – 0.14	65	33 – 82	
Терапия, направленная на решение проблем	5	-0.04	-0.36 – 0.27	0	0 – 79	
Консультирование	6	-0.33	-0.64 – -0.02	69	27 – 87	
Другие	7	0.07	-0.21 – 0.34	67	27 – 85	
Формат лечения						
Индивидуальная	62	0.02	-0.08 – 0.12	61	48 – 70	0.89
Групповая	14	0.03	-0.18 – 0.25	71	50 – 83	
Фармакотерапия						
СИОЗС	37	0.01	-0.12 – 0.13	58	40 – 71	0.02
ТЦА	20	0.21	0.04 – 0.39	52	19 – 71	
ИМАО	7	-0.05	-0.34 – 0.25	83	65 – 91	
Смешанная/другая	14	-0.19	-0.37 – 0.00	49	5 – 72	
Отбор участников						
Только клинические выборки	36	0.07	-0.06 – 0.20	55	34 – 69	0.52
Отбор среди неклинических популяций	35	-0.03	-0.16 – 0.10	65	50 – 76	
Другие методы отбора участников	7	-0.04	-0.34 – 0.25	76	49 – 89	
Страна						
США	31	-0.07	-0.21 – 0.07	52	28 – 68	0.17
Европа	29	0.03	-0.11 – 0.17	56	34 – 71	
Другие	18	0.15	-0.04 – 0.34	76	62 – 85	
Качество						
Балл 0-1	31	0.10	-0.06 – 0.25	69	56 – 79	0.44
Балл 2-3	23	-0.03	-0.19 – 0.13	65	46 – 78	
Балл 4	24	-0.02	-0.17 – 0.12	38	0 – 62	
Все анализы в подгруппах проводились с использованием модели со случайными эффектами; положительный размер эффекта указывает на превосходство психотерапии; значения p указывают, достоверно ли отличаются величины эффекта в разных подгруппах; значимые значения выделены жирным						
СТР – социальное тревожное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклический антидепрессант, ИМАО – ингибитор моноаминоксидазы						

ных исследований при проведении многомерного мета-регрессионного анализа, за исключением различий эффектов при дистимии, при которой различия утратили статистическую достоверность. По результатам многомерных мета-регрессионных анализов было показано, что психотерапия оказалась более эффективной в исследованиях, проведенных в странах Европы по сравнению с аналогичными работами, выполненными в других странах. Кроме того, фармакотерапия продемонстрировала статистически значимо

большую эффективность на особенных популяциях пациентов в сравнении с общей популяцией, включенной в исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антидепрессанты различных групп и разные виды психотерапии отличаются по степени эффективности при терапии депрессивных и тревожных расстройств. Так, ТЦА и ненаправленное консультирование продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с другими методами терапии, несмотря на то, что в пре-

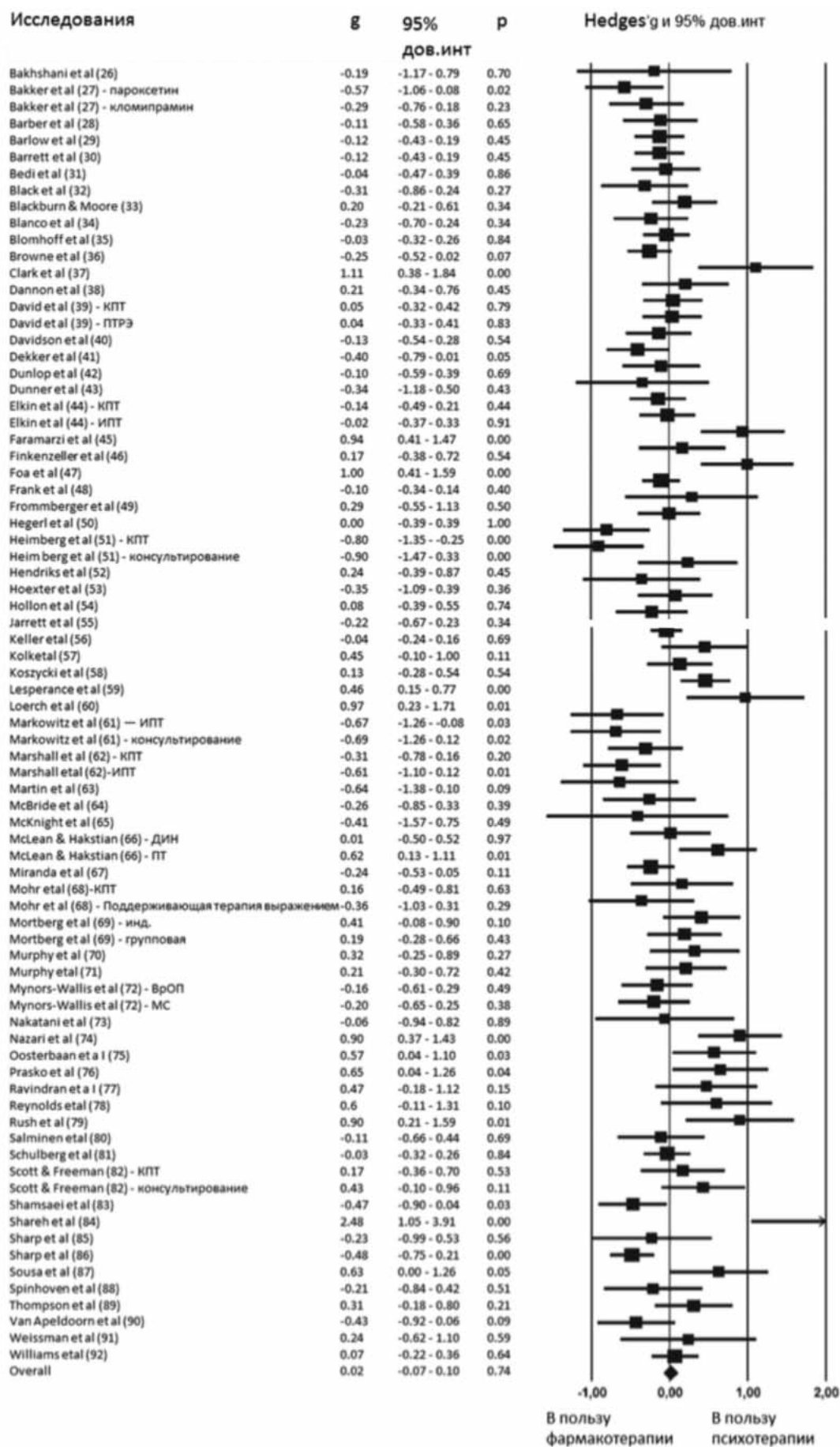


Рисунок 2. Различия эффектов психотерапии и фармакотерапии (Hedges'g)
 КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ДИН – психодинамическая терапия, ПТ – поведенческая терапия, ИПТ – интерперсональная психотерапия, ПТРЭ – поведенческая терапия, направленная на рационализацию эмоций, ПЭПТ – поддерживающая экспрессивная психотерапия, инд. – индивидуальный формат, группа – групповой формат, ВрОП – проводится врачом общей практики, МС – проводится медсестрой

Таблица 3. Стандартизированные регрессионные коэффициенты характеристик исследований психотиерапии и фармакотерапии							
		Полная модель			Урезанная модель		
		Коэффициент	95 %-ый доверительный интервал	p	Коэффициент	95 %-ый доверительный интервал	p
Расстройство	БДР	Референтный					
	Дистимия	-0.01	-0.46 – 0.43				
	Другое расстройство настроения	0.02	-0.42 – 0.45				
	Паническое расстройство	-0.10	0.42 – 0.21				
	СТР	0.12	-0.28 – 0.53				
	ОКР	0.52	0.01 – 1.03	<0.05	0.76	0.36 – 1.15	<0.001
	Другое тревожное расстройство	0.32	-0.30 – 0.95				
Отбор участников только из клинической популяции		0.05	-0.17 – 0.26				
Общая популяция взрослых в сравнении с особыми популяциями		-0.41	-0.70 – -0.13	<0.01	-0.27	-0.50 – -0.05	<0.05
Психотерапия	КПТ	Референтный	-0.45 – 0.12				
	ИПТ	-0.16					
	Консультирование	-0.51	-0.92 – -0.19	<0.05	-0.41	-0.72 – -0.09	<0.05
	Другая терапия	-0.03	-0.39 – 0.33				
Фармакотерапия	СИОЗС	Референтный					
	ТЦА	0.32	0.06 – 0.58	<0.05	0.31	0.11 – 0.50	<0.01
	ИМАО	0.07	-0.34 – 0.48				
	Другие	-0.23	-0.51 – 0.05				
Индивидуальный формат психотерапии		0.01	-0.27 – 0.28				
Число сессий психотерапии		0.01	-0.02 – 0.04				
Качество исследования		0.00	-0.07 – 0.08				
Страна	США	Референтный					
	Европа	0.26	0.03 – 0.49	<0.05	0.18	0.00 – 0.36	<0.05
	Другой	-0.00	-0.31 – 0.31				
Константа		0.31	-0.29 – 0.91		0.09	-0.12 – 0.29	

БДР – большое депрессивное расстройство, СТР – социальное тревожное расстройство, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ИПТ – интерперсональная психотерапия, СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклический антидепрессант, ИМАО – ингибитор моноаминоксидазы

дыдущих мета-анализах было показано, что более низкая результативность ненаправленного консультирования может быть отчасти связана с предпочтениями исследователей (93). Меньшая в сравнении с фармакотерапией эффективность психотерапии при дистимии соответствует данным опубликованного мета-анализа (94). Однако число исследований дистимии было небольшим, и после коррекции анализа на качество и разные другие характеристики исследований данные различия утратили статистическую значимость. Таким образом, касательно эффективности терапевтических подходов в отношении дистимии выявляется некоторая нестабильность данных, и для внесения большей ясности в данный вопрос необходимо проведение дополнительных исследований.

В отношении ОКР получены более отчетливые результаты, указывающие на преимущество психотерапии над применением антидепрессантов, и выявленные различия сохраняют свою значимость даже после коррекции на различные характеристики исследований. Данный мета-анализ впервые продемонстрировал, что психотерапия более эффективна, чем фармакотерапия. С клинической точки зрения это открытие имеет важное значение, поскольку ОКР часто считают одним из наиболее тяжелых тревожных расстройств.

Широкий охват разных состояний и терапевтических подходов является несомненным достоинством

проведенного мета-анализа. Однако наша работа имеет и ряд ограничений. Во-первых, в отношении некоторых заболеваний имеется недостаточное число исследований. В частности, это касается ПТСР, ГТР и дистимии. Во-вторых, многие включенные в мета-анализ исследования не отличались очень высоким качеством. В-третьих, множественные различия в исполнении разных работ ограничили анализ сравнения эффективности психо- и фармакотерапии временными рамками последнего визита и не позволили проанализировать долгосрочные эффекты, тогда как имеется ряд свидетельств, что эффекты психотерапии могут сохраняться в долгосрочном периоде, в то время как действие антидепрессантов прекращается вскоре после завершения их приема (95). В-четвертых, рассмотрение влияния терапевтических подходов в нашей работе было ограничено лишь теми состояниями, для которых подход был изначально разработан. Наконец, если побочное действие фармакотерапии является хорошо изученным фактом, и о нем в ходе исследований сообщают часто, то возможность негативных эффектов психотерапии стала признаваться относительно недавно (96) и в ходе исследований об этих отрицательных эффектах как правило не сообщается. В этой связи отсутствует возможность сравнить психо- и фармакотерапию в плане их неблагоприятного действия.

Несмотря на эти ограничения, мы можем сделать вывод, что фармакотерапия и психотерапия оказывают сопоставимый эффект при лечении депрессивных и тревожных расстройств, за исключением некоторых частных случаев (ОКР и, возможно, дистимии).

Другой вывод касается того, что большинство методик психотерапии и фармакотерапии одинаково эффективны, однако его нельзя безоговорочно распространить на все терапевтические подходы, поскольку в сравнении с остальными методами результативность ТЦА и ненаправленного консультирования оказалась ниже. В заключение необходимо сказать, что, несмотря на сопоставимость эффектов разных терапевтических методик при этих расстройствах, связанные с ними предпочтения больных и ассоциированные затраты заслуживают дальнейшего изучения.

Библиография:

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age- of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
4. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P et al. Depression: cost-of-illness studies in the international literature: a review. *J Ment Health Policy Econ* 2000;3:3-10.
5. Greenberg PE, Birnbaum HG. The economic burden of depression in the US: societal and patient perspectives. *Exp Opin Pharmacother* 2005;6:369-76.
6. Smit F, Cuijpers P, Oostenbrink J et al. Excess costs of common mental disorders: population based cohort study. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9:193-200.
7. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
8. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry* 2007;190:326-32.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression; the treatment and management of depression in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Holborn, 2009.
10. Bauer M, Bschor T, Pfennig A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
11. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:77-84.
12. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P et al. Are psychological and pharmacological interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
13. Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95.
14. Spielmans GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression; a meta-analysis. *J NervMent Dis* 2011;199:142-9.
15. 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.
16. Barth J, Munder T, Genger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: results of a network meta-analysis. Submitted for publication.
17. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P et al. Interpersonal psychotherapy of depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:581-92.
18. Driessen E, Cuijpers P, de Maat SCM et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:25-36.
19. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;32:280-91.
20. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1. Cochrane Collaboration, 2008.
21. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
23. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007;335:914-6.
24. Orsini N, Higgins J, Bottai M et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. Boston: Boston College Department of Economics, 2005.
25. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
26. Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. Effectiveness of short term cognitive behavior therapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Med Sci* 2007;7:1076-81.
27. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P et al. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:831-8.
28. Barber J, 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.
29. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
30. Barrett JE, Williams JW, 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.
31. 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.
32. Black DW, Wesner R, Bowers W et al. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44-50.
33. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in outpatients with current depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
34. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:286-95.
35. Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
36. 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 Dis* 2002;68:317-30.
37. Clark DM, Salkovskis PM, Hackman A et al. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759-69.
38. Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A et al. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:41-6.
39. 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.
40. Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1005-13.
 41. Dekker JJM, 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.
 42. 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.
 43. Dunner DL, Schmaling KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
 44. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
 45. 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.
 46. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. *Nervenarzt* 2009;80:805-12.
 47. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *AmJ Psychiatry* 2005;162:151-61.
 48. 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.
 49. Frommberger U, Stieglitz RD, Nyberg E et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8:19-23.
 50. 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.
 51. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
 52. Hendriks GJ, Keijsers GP, Kampman M et al. A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:11-9.
 53. Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'Alcanta CC et al. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:734-45.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry* 2007;68:37-46.
 58. Koszycki D, Taljaard M, Segal S et al. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med* 2011;41:373-83.
 59. 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.
 60. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999;174:205-12.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. McBride C, Segal Z, Kennedy S et al. Changes in autobiographical memory specificity following cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for major depression. *Psychopathology* 2007;40:147-52.
 65. McKnight DL, Nelson-Gray RO, Barnhill J. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. *Behav Ther* 1992;1:99-111.
 66. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:818-36.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Mortberg E, Clark DM, Sundin O et al. Intensive group cognitive treatment and individual cognitive therapy vs. treatment as usual in social phobia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:142-54.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder – effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005;74:269-76.
 74. Nazari H, Momeni N, Jariani M et al. Comparison of eye movement desensitization and reprocessing with citalopram in treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011;15:270-4.
 75. Oosterbaan DB, van Balkom AJLM, Spinhoven P et al. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2001;8:263-73.
 76. Prasko J, Dockery C, Horacek J et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:473-81.

77. 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.
78. Reynolds CF, 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.
79. 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;1:17-38.
80. 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.
81. 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.
82. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304:883-7.
83. 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.
84. Shareh H, Gharraee B, Atef-Vahid MK et al. Metacognitive therapy (MCT), fluvoxamine, and combined treatment in improving obsessive-compulsive, depressive and anxiety symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2010;4:17-25.
85. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-42.
86. 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;14:43.
87. Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR et al. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1133-9.
88. Spinhoven P, Onstein EJ, Klinkhamer RA et al. Panic management, trazodone and a combination of both in the treatment of panic disorder. *Clin Psychol Psychother* 1996;3:86-92.
89. 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.
90. van Apeldoorn FJ, van Hout WJPJ, Mersch PPA et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:260-70.
91. 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.
92. 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.
93. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;32:280-91.
94. Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J et al. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:51-62.
95. Imel ZE, Malterer MB, McKay KM et al. A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 2008;110:197-206.
96. Barlow DH. Negative effects from psychological treatments. *Am Psychol* 2010;65:13-20.

DOI 10.1002/wps.20038