

Добавление психотерапии к антидепрессантам при депрессивных и тревожных расстройствах: мета-анализ

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, The Netherlands (Нидерланды);

²EMGO Institute for Health and Care Research, VU University and VU University Medical Center Amsterdam, The Netherlands (Нидерланды);

³Leuphana University, Luneburg, Germany (Германия);

⁴Department of Behavioural Sciences and Learning, Swedish Institute for Disability Research, University of Linköping, Sweden (Швеция);

⁵Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden (Швеция);

⁶Department of Psychiatry, VU University Medical Center Amsterdam, The Netherlands; ⁷Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA (США)

Перевод: Сюняков Т.С.
Редактура: Алфимов П.В.

Авторами проведен мета-анализ рандомизированных исследований, направленный на сравнение размеров эффектов терапии антидепрессантами и комбинированного применения фармако- и психотерапии у взрослых пациентов с диагнозами депрессивных или тревожных расстройств. Критериям включения в мета-анализ и 21 исследование тревожных расстройств (одно исследование включало больных и депрессивными, и тревожными расстройствами). Общее различие между фармакотерапией и комбинированной терапией по показателю величины эффекта g Хеджеса составило 0,43 (95% ДИ: 0,31-0,56), что указывает на умеренный размер эффекта и клинически значимое различие в пользу комбинированной терапии и соотносится с показателем NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить, для того, чтобы один дополнительный пациент получил выгоду от терапии) 4,20. Получены достаточные свидетельства того, что комбинированная терапия превосходит по эффективности фармакотерапию при большом депрессивном, паническом и обсессивно-компульсивном (ОКР) расстройствах. Размер эффекта комбинированной терапии по сравнению с плацебо оказался в два раза выше, чем размер эффекта фармакотерапии по сравнению с плацебо, что подчеркивает клиническое преимущество применения комбинированной терапии. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что эффекты фармакотерапии и психотерапии по большей части являются независимыми друг от друга и примерно в одинаковой мере участвуют в реализации эффекта комбинированной терапии. Мы пришли к выводу, что при большом депрессивном расстройстве, паническом расстройстве и ОКР комбинированная терапия представляется более эффективной, чем простая терапия одними антидепрессантами. Данные эффекты сохраняют свою силу и значимость даже через 2 года после окончания лечения. Терапия одними психотропными препаратами может не являться оптимальным подходом для лечения распространенных психических расстройств.

Ключевые слова: комбинированная терапия, психотерапия, антидепрессанты, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, дистимия, обсессивно-компульсивное расстройство, мета-анализ

(*World Psychiatry* 2014;13:56-67)

Тревожные и депрессивные расстройства являются высоко распространенными (1,2) заболеваниями и с позиций здравоохранения ассоциируются со существенным снижением качества жизни пациентов и их родственников (3,4), высокой нагрузкой на медицинские службы, значимыми экономическими затратами (5-7) и высоким бременем болезни (8). В отношении данных расстройств имеются эффективные методы лечебного воздействия, включающие некоторые виды психотерапии и применение антидепрессантов (9-11). Несмотря на то, что психотерапия и антидепрессанты одинаково эффективны в отношении большинства тревожных и депрессивных расстройств (12), имеются данные о том, что комбинированная терапия, возможно, превосходит по эффективности каждый из видов терапии по отдельности (13-15). В то же время, за последнее десятилетие все больше пациентов с психическими расстройствами получали психотропную

терапию без привлечения психотерапии (16,17). Следовательно, представляется важным изучить, не сказывается ли это негативным образом на качестве медицинской помощи.

Мы провели мета-анализ исследований, в рамках которого провели сравнение только фармакотерапии и фармакотерапии в сочетании с психотерапией. Несмотря на то, что в некоторых предшествующих мета-анализах данный вопрос уже изучался, все они были нацелены на какое-то одно заболевание, в особенности на депрессивные (13-15) и панические расстройства (18,19). При этом в отношении некоторых других расстройств – например, социального тревожного расстройства (СТР) и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) – были проведены лишь пилотные исследования, которые пока не вошли ни в один мета-анализ. Таким образом, основной целью данной публикации являлся мета-анализ исследований,

Рисунок 1. Отбор и включение исследований. ГТР - генерализованное тревожное расстройство, ОКР - обсессивно-компульсивное расстройство, ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство, СТР - социальное тревожное расстройство

	Депрессия	ГТР	СТР	ПР	ОКР / ПТСР	Всего
При проведении поиска обнаружено 21,729 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
Всего	13407	2565	1955	3473	329	21729
↓						
После удаления дубликатов						
	9860	1562	1228	2032	221	14903
↓						
Выявлено ссылок после просмотра ранее опубликованных мета-анализов						
	42	7	14	26	27	116
↓						
Получено полнотекстовых статей						
	1344	136	247	493	58	2278
↓						
Причины исключения исследований из мета-анализа						
Отсутствие правильного сравнения	243	49	86	170	29	577
Дубликат	306	32	24	52	5	419
Не указаны диагнозы	165	32	52	112	2	363
Отсутствует контрольная группа	167	7	39	33	3	249
Отсутствует рукав психотерапии	151	7	1	76	3	238
Другие причины	280	8	41	40	10	379
Всего	1312	135	243	483	52	2226
↓						
Включено в мета-анализ						
	32	1	4	10	ОКР – 4 ПТСР – 2	52

сравнивающих эффективность антидепрессантов и комбинированной терапии при тревожных и депрессивных расстройствах. Кроме того, чтобы определить относительный вклад психотерапии и фармакотерапии в эффект комбинированной терапии, мы сопоставили различия между комбинированной терапией и плацебо и между комбинированной терапией и фармакотерапией.

МЕТОДЫ

Процесс поиска и отбора исследований

Мы использовали несколько стратегий поиска исследований, отвечающих требованиям нашей работы. Мы провели поиск в четырех больших библиографических базах данных (PubMed, PsycInfo, Embase и база данных рандомизированных исследований Cochrane). На первом этапе мы создали строку поиска для исследований психотерапии с использованием текста и ключевых слов, определяющих различные типы психотерапии и психологического лечения. Данная поисковая строка была соединена со строками поиска для каждого из рассматриваемых расстройств: большая депрессия; дистимия; генерализованное тревожное расстройство (ГТР); СТР; паническое расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Поиск был лимитирован исключительно рандомизированными контролируемые исследованиями. Кроме того, мы просмотрели списки литературы каждого из 116 проведенных ранее мета-анализов психотерапии при этих расстройствах (рис. 1).

В данный мета-анализ включались рандомизированные исследования, в которых эффекты антидепрессантов сравнивались с эффектами комбинации антидепрессантов и психотерапевтических методов лечения у взрослых пациентов с депрессивным, паническим расстройством (вне зависимости от наличия агорафобии), ГТР, СТР, ОКР или ПТСР. При этом включались только исследования, в которых диагностика больных осуществлялась при помощи диагностических интервью - Структурированного клинического интервью диагностики расстройств оси I по DSM-IV (SCID-I), Композитного международного диагностического интервью (CID) или Мини-международного нейропсихиатрического интервью (MINI). В анализ не включались исследования, выполненные на выборках госпитализированных больных, подростков и детей (в возрасте младше 18 лет). Также исключались исследования поддерживающей терапии, изучающие лиц с достигнутой после терапии полной или частичной ремиссией. Мета-анализ ограничивался исследованиями, опубликованными на английском, немецком, испанском или голландском языках.

Оценка качества исследований и извлечение данных

Валидность включенных исследований оценивалась при помощи метода «Риск искажения» ("Risk of bias" assessment tool), разработанного организацией «Кокрановское сотрудничество» (20). Он позволяет оценить результаты рандомизированных исследований на предмет возможных источников искажения данных, в том числе адекватность распределения больных по группам терапии, адекватность методов ослепления и

его поддержания в ходе исследования (маскировка от исследователей), адекватность методов обработки неполных данных (положительная оценка давалась, если в исследовании анализировалась ИТТ-выборка (Intention-to-treat), то есть в анализ вошли все рандомизированные пациенты). Оценка валидности включаемых исследований проводилась двумя независимыми исследователями, все разногласия между которыми урегулировались в ходе обсуждения.

Кроме того, мы присвоили коды характеристикам включенных исследований (расстройство, метод отбора участников; целевая аудитория); тип используемых антидепрессантов (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, СИОЗС; трициклический антидепрессант, ТЦА; ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, ИОЗСН; ингибитор моноаминоксидазы, ИМАО; другие антидепрессанты или расписанный в протоколе алгоритм терапии с несколькими антидепрессантами); характеристика психотерапии (формат; число сессий; тип психотерапии). Среди типов психотерапии мы выделяли когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), интерперсональную психотерапию (ИПТ) и прочие виды. Поскольку большая часть применявшихся методов в рамках КПТ использовали смешанные или различные техники, мы сгруппировали их вместе под одной рубрикой – КПТ. Мы расценивали терапию в качестве КПТ, если она включала когнитивное реструктурирование или поведенческий подход (такие, как экспозиционная терапия и профилактика реагирования). Если терапия сочетала в себе КПТ и ИПТ, то мы относили такую терапию к «прочим видам», равно как и другие терапевтические подходы (например, психодинамические подходы).

Мета-анализ

Для каждого сравнения между группами фармакотерапии и комбинированной терапии был рассчитан размер эффекта (g Хеджеса), указывающий на выраженность различий результативности терапии между ними. Размеры эффекта рассчитывались путем вычитания (после завершения тестов) динамики среднего балла по группе фармакотерапии из динамики среднего балла, полученного по группе комбинированной терапии, и деления полученной разности на общее стандартное отклонение. Поскольку в некоторых исследованиях изученная популяция была относительно небольшой, мы скорректировали размер эффекта на искажение, связанное с малыми популяциями (21).

При расчете размеров эффекта в исследованиях, изучавших пациентов с депрессивными расстройствами, мы использовали только результаты тех оценочных методов, которые предназначены для оценки симптомов депрессии. В отношении исследований тревожных расстройств - точно также использовались оценочные шкалы, созданные для изучения их симптомов. Если для оценки основной симптоматики использовалось более одного метода, рассчитывался средний между методами размер эффекта - так чтобы одному исследованию соответствовал один размер эффекта. Если в исследованиях не сообщались средние значения и стандартные отклонения, мы использовали интегрированные в программу Comprehensive Meta-Analysis software (version 2.2.021) процедуры для исчисления размера эффекта на основе дихотомических результатов; если такой возможности также не было, мы использовали другие статистические методы (например, значения t или p). Для вычисления объединенных средних размеров эффекта, использовалось ранее указанное программное обеспечение.

Учитывая, что мы ожидали значительную гетерогенность среди исследований, использовалась объединенная модель, учитывающая случайные эффекты.

Поскольку стандартизованный показатель различий средних (g Хеджеса) непросто интерпретировать с

клинической точки зрения, мы перевели полученные результаты в показатель NNT (число пациентов, которое необходимо пролечить, чтобы дополнительный пациент получил выгоду (23)), для чего использовалась формула, предложенная Kraemer и Kupfer (22).

Также мы рассчитали показатель относительного риска (RR - relative risk) выбывания из групп простой фармакотерапии и комбинированной терапии. Для сравнения долгосрочных эффектов терапии были рассчитаны относительные риски позитивного исхода за время наблюдения.

Для тестирования полученных размеров эффекта на гомогенность, мы использовали статистику I^2 , позволяющую оценить гетерогенность в процентах. Значение 0% свидетельствует об отсутствии гетерогенности, по мере повышения данного показателя возрастает и гетерогенность, значения которой 25%, 50% и 75% указывают на низкую, умеренную и высокую гетерогенность, соответственно (24). Также мы рассчитали границы 95%-ого доверительного интервала для значений I^2 (25), для чего использовали нецентральную, основанный на статистике хи-квадрат подход, заложенный в модуль Heteroqy программы Stata (26).

Мы провели статистические анализы по подгруппам в соответствии с возможностями модели смешанных эффектов: исследования внутри подгрупп были объединены с учетом модели со случайными эффектами, тогда как сравнения между подгруппами проводились на модели с фиксированными эффектами. Для непрерывных переменных использовался метарегрессионный анализ на наличие достоверных взаимосвязей между непрерывными переменными и размером эффекта по рассчитанным значениям статистики Z и соответствующим значениям p .

Публикационное искажение (publication bias) проверялось путем оценки воронкообразных графиков (funnel plot) основных оцениваемых в исследованиях параметров, а также путем процедуры усечения и заполнения по Дювалю и Твиди (Duval and Tweedie's trim and fill procedure). Для определения количественного значения смещения и его значимости проведен тест Эггера (Egger's test) точки пересечения с осью ординат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор и включение исследований

После изучения 21729 резюме публикаций (14903 после удаления дубликатов), мы получили 2278 полнотекстовых статей для дальнейшего рассмотрения. Среди них в анализ не было включено 2226 статей. Динамическая схема, описывающая процесс включения, в том числе причины того, почему исследования не были включены в анализ, представлена на рисунке 1. В общей сложности критериям включения в данный мета-анализ соответствовало 52 исследования (28-79). В таблице 1 приведены некоторые характеристики включенных исследований.

Особенности включенных исследований

Во включенных в мета-анализ 52 исследованиях участвовали 3623 пациентов (1767 получали комбинированную терапию и 1856 – только фармакотерапию). Среди них в 32 исследованиях изучались депрессивные расстройства (в 22 – большая депрессия, в том числе 1 исследование больных большим депрессивным расстройством и ОКР; в 5 – дистимия; в 5 – смешанные расстройства настроения), а в 21 – тревожные расстройства (в 10 – паническое расстройство с или без агорафобии; в 4 – ОКР; в 4 – СТР; в 2 – ПТСР и в 1 – ГТР). Для большей части исследований ($n=32$) предметом изучения стали взрослые пациенты, отбравшиеся в клинических условиях и не принадлежащие к специальным популяциям (например, пожилые пациенты

Таблица 1. Некоторые характеристики исследований, сравнивающих терапию антидепрессантами с комбинированной терапией антидепрессантами+психотерапия							
Исследование	Заболевание	Психотерапия	Препарат	Нкомб	Нфарм	Качество*	Страна
Azhar (28)	ПАН	КПТ	СИОЗС	17	17	-----	Другие страны
Barlow et al (29)	ПАН	КПТ	ТЦА	65	83	---++	США
Bellack et al (30)	МИКС	Прот/др	ТЦА	17	18	---+-	США
Bellino et al (31)	БДР	ИПТ	СИОЗС	16	16	---+-	Европа
Berger et al (32)	ПАН	Прот/др.	СИОЗС	35	38	-----	Европа
Blackburn et al (33)	БДР	КПТ	ТЦА	22	20	-----	США
Blanco et al (34)	СТР	КПТ	ИМАО	32	35	++++	США
Blom et al (35)	БДР	ИПТ	ИОЗСН	33	30	---++	Европа
Blomhoff et al (36)	СТР	ПТ	СИОЗС	98	95	++++	Европа
Browne et al (37)	ДИС	ИПТ	СИОЗС	122	117	+++--	Канада
Burnand et al (38)	БДР	ДИН	ТЦА	33	38	---+-	Европа
Crits-Christoph et al (39)	ГТР	КПТ	ИОЗСН	17	24	---+-	США
Davidson et al (40)	СТР	КПТ	СИОЗС	42	39	++++	США
De Jonghe et al (41)	БДР	ДИН	Прот/др.	83	84	---++	Европа
De Mello et al (42)	ДИС	ИПТ	ИМАО	11	13	---+-	Другие страны
Dozois et al (43)	БДР	КПТ	Прот/др.	21	21	-+---	Канада
Finkenzeller et al (44)	БДР	ИПТ	СИОЗС	23	24	+---+	Европа
Foa et al (45)	ОКР	ПТ	ТЦА	19	27	---+-	США
Hautzinger et al (46)	МИКС	КПТ	ТЦА	32	24	---++	Европа
Hellerstein et al (47)	ДИС	Прот/др.	СИОЗС	18	17	----+	США
Hollon et al (48)	БДР	КПТ	ТЦА	25	57	---++	США
Hsiao et al (49)	БДР	Прот/др.	Прот/др.	24	26	+---+	Другие страны
Keller et al (50)	БДР	Прот/др.	ИОЗСН	226	220	++++	США
King et al (51)	ПАН	КПТ	Прот/др.	25	25	-+-+	Другие страны
Koszycki et al (52)	ПАН	КПТ	СИОЗС	59	62	++++	Канада
Lesperance et al (53)	БДР	ИПТ	СИОЗС	67	75	++++	Канада
Loerch et al (54)	ПАН	КПТ	ИМАО	14	16	---++	Европа
Lynch et al (55)	БДР	Прот/др.	Прот/др.	15	16	-----	США
Macaskill & Macaskill (56)	БДР	КПТ	ТЦА	9	9	-----	Европа
Maina et al (57)	БДР, ОКР	ДИН	СИОЗС	25	29	++++	Европа
Markowitz et al (58)	ДИС	ИПТ	СИОЗС	21	24	++++	США
Misri et al (59)	МИКС	КПТ	СИОЗС	19	16	+---+	Канада
Mitchell et al (60)	МИКС	Прот/др.	Прот/др.	45	53	++++	США
Murphy et al (61)	БДР	КПТ	ТЦА	22	24	+---+	США
Mynors-Wallis et al (62)	БДР	ТРП	СИОЗС	35	36	++++	Европа
Naeem et al (63)	БДР	КПТ	СИОЗС	17	17	++++	Другие страны
Otto et al (64)	ПТСР	КПТ	СИОЗС	5	5	-----	США
Prasko et al (65)	СТР	КПТ	ИМАО	22	20	---+-	Европа
Ravindran et al (66)	ДИС	КПТ	СИОЗС	24	22	+++--	Канада
Reynolds et al (67)	БДР	ИПТ	ТЦА	16	25	---++	США
Rothbaum et al (68)	ПТСР	ПТ	СИОЗС	34	31	---++	США
Shamsaei et al (69)	БДР	КПТ	СИОЗС	40	40	+---+	Другие страны
Shareh et al (70)	ОКР	КПТ	СИОЗС	6	6	-----	Другие страны
Sharp et al (71)	ПАН	КПТ	СИОЗС	29	29	-----	Европа
Sirey et al (72)	БДР	Прот/др.	Прот/др.	21	24	---++	США
Spinhoven et al (73)	ПАН	КПТ	СИОЗС	20	19	----+	Европа
Tenneij et al (74)	ОКР	ПТ	Прот/др.	34	46	---++	Европа
Thompson et al (75)	БДР	КПТ	ТЦА	36	33	----+	США
van Apeldoorn et al (76)	ПАН	КПТ	Прот/др.	36	37	++++	Европа
Weissman et al (77)	БДР	ИПТ	ТЦА	23	20	---+-	США
Wiborg & Dahl (78)	ПАН	ДИН	ТЦА	20	20	++++	Европа
Wiles et al (79)	МИКС	КПТ	Прот/др.	14	11	++++	Европа

*В колонке Качество оценка в + или - дается для указания на соответствие следующим критериям: процедура распределения больных по группам терапии, адекватность методов ослепления, адекватность маскировки от исследователей, анализ популяции ПТТ - поведенческая терапия, КПТ - когнитивно-поведенческая терапия, ДИН - психодинамическая терапия, ДИС - дистимическое расстройство, ГТР - генерализованное тревожное расстройство, ИПТ - интерперсональная психотерапия, ИМАО - ингибиторы моноаминоксидазы, БДР - большое депрессивное расстройство, МИКС - смешанное расстройство настроения, Нкомб - число пациентов в руке комбинированной терапии, Нфарм - число пациентов в руке фармакотерапии, ОКР - обсессивно-компульсивное расстройство, ПАН - ПР расстройство с наличием или отсутствием агорафобии, Прот/др. - другие антидепрессанты или определенная в протоколе схема приема антидепрессантов, ТРП - терапия решения проблем, ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство, СТР - социальное тревожное расстройство, ИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ТЦА - трициклические антидепрессанты

Таблица 2. Эффекты комбинированной терапии у взрослых пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами в сравнении с простой антидепрессивной терапией								
	Нсравн	г	95% ДИ	I2	95% ДИ	P	NNT	
<i>Депрессивные и тревожные расстройства</i>								
	52	0,43	0,31-0,56	64	52-73	0,81	4,20	
После удаления крайних значений (g > 1,5)								
	49	0,37	0,27-0,47	48	28-63		4,85	
<i>Депрессивные расстройства</i>								
	Большая депрессия	23	0,43	0,29-0,57	30	0-58		4,20
	Дистимия	5	0,20	-0,21-0,60	0	0-79		8,93
	Смешанные депрессивные расстройства	5	0,56	0,12-0,99	73	32-89		3,25
<i>Тревожные расстройства</i>								
	21	0,47	0,23-0,71	75	61-84	0,66	3,85	
	ПР	10	0,54	0,25-0,82	82	68-90		3,36
	ОКР	4	0,70	0,14-1,25	67	5-89		2,63
	СТР	4	0,32	-0,01-0,71	65	0-88		5,56
	ПТСР	2	0,31	-0,39-1,00	0	-		5,75
	ГТР	1	-0,51	-1,42-0,40	-	-		(3,55)
<i>Анализ подгрупп</i>								
Препарат	СИОЗС	22	0,34	0,15-0,53	76	63-84	0,45	5,26
	ТЦА	13	0,46	0,22-0,71	9	0-47		3,91
	Др.	17	0,51	0,31-0,72	41	0-67		3,55
Отбор пациентов	Клинические популяции	32	0,49	0,34-0,64	63	46-75	0,09	3,68
	Популяции из населения	16	0,28	0,08-0,47	45	2-70		6,41
Изученная популяция	Общая популяция взрослых	43	0,44	0,30-0,57	65	51-74	0,89	4,10
	Особые популяции	9	0,41	0,12-0,71	64	27-83		4,39
Типы терапии	КПТ	33	0,51	0,35-0,66	70	58-79	0,20	3,55
	ИПТ	9	0,24	-0,05-0,53	32	0-69		7,46
	Другие виды	10	0,37	0,09-0,64	10	0-50		4,85
Числа сессий	5-9	11	0,67	0,40-0,93	86	76-91	0,10	2,75
	10-12	16	0,24	0,03-0,46	48	8-71		7,46
	13-18	18	0,47	0,26-0,67	4	0-52		3,85
	>19	7	0,41	0,06-0,76	33	0-72		4,39
Формат психотерапии	Индивидуальная	42	0,46	0,32-0,59	68	55-76	0,35	3,91
	Групповая	9	0,29	-0,02-0,60	40	0-73		6,17
Балл качества исследования	<3	32	0,49	0,33-0,66	62	44-74	0,23	3,68
	3 от 4	20	0,35	0,16-0,54	67	47-79		5,10

КПТ - когнитивно-поведенческая терапия, ГТР - генерализованное тревожное расстройство, ИПТ - интерперсональная психотерапия, Нсравн – число сравнений, NNT – показатель числа пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы один дополнительный пациент получил выгоду от применения лечения, ОКР - обсессивно-компульсивное расстройство, ПР – паническое расстройство, ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство, СТР - социальное тревожное расстройство, ИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ТЦА - трициклические антидепрессанты

или пациенты с коморбидными соматическими расстройствами).

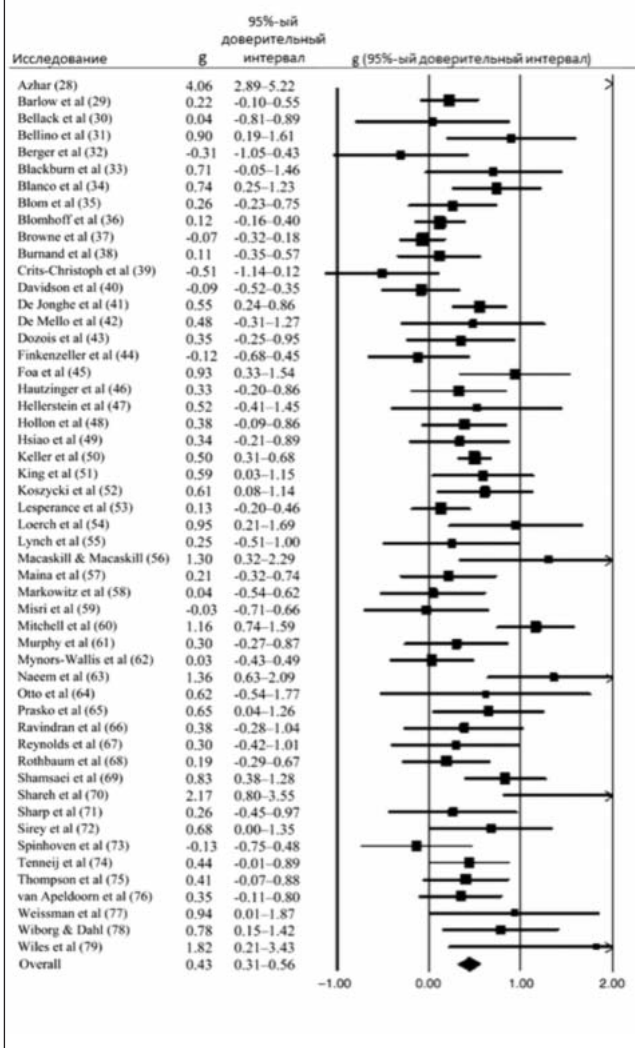
В большей части исследований оцениваемая психотерапевтическая методика являлась вариантом когнитивной и поведенческой терапии, в 9 исследованиях оценивалась ИПТ и еще в 10 работах – другие подходы (в том числе психодинамические). Число терапевтических сессий варьировало в диапазоне от 5 до 56, причем в большинстве случаев (n=36) проводилось от 10 до 20 сессий. Среди антидепрессантов в 22 исследованиях изучались СИОЗС, в 13 – ТЦА, в 3 – ИОЗСН, в 4 – ИМАО, а еще в 10 – протоколы диктовали использование разных типов антидепрессантов.

Большинство исследований было проведено в США (n = 20) и странах Европы (n = 19). Две работы были опубликованы на немецком языке, остальные – на английском.

Оценка качества

Качество дизайнов исследований было разным (табл. 1). В 21 исследовании сообщалось об адекватных процедурах формирования распределения больных, в 31 – этих данных не приводилось. В 19 исследованиях распределение пациентов проводилось независимой (третьей) стороной. В 39 исследованиях сообщалось о том, что эксперты, оценивающие результаты исследований, не знали о том, какую терапию принимает пациент, либо о том, что в исследовании использовались методики самооценки; в 13 работах информация об ослеплении не предоставлялась. В 31 исследовании анализ проводился на ИТТ-популяции (финальные баллы анализировались для каждого пациента, при этом в отношении пропущенных значений использовался метод их замены последними доступными или осуществлялся их расчёт на основе ранее полученной

Рисунок 2. Показатели размера эффектов для фармакотерапии в сравнении с комбинированной терапией (фармакотерапия + психотерапия)



динамики баллов). 13 исследований соответствовали всем четырем критериям качества, 6 – 3 критериям, остальные 33 исследования – двум или меньше критериям.

Эффекты комбинированной терапии в сравнении с монотерапией антидепрессантами

Для всех 52 исследований общая средняя величина эффекта, указывающая на различие между фармакотерапией и комбинацией фармакотерапии и психотерапии, на момент завершения исследований составила 0,43 (95% ДИ: 0,31-0,56) в пользу комбинированной терапии. Такому размеру эффекта соответствует показатель NNT 4,20. Значения разнородности находились в диапазоне от умеренных до высоких ($I^2 = 64$; 95% ДИ: 52-73). После исключения трех возможных источни-

ков серьезных отклонений с крайне высокими величинами размера эффекта ($g > 1,5$; табл. 2), величина эффекта несколько снизилась ($g = 0,37$; 95% ДИ: 0,27-0,47; NNT = 4,85), однако и гетерогенность уменьшилась до умеренного уровня ($I^2 = 48$). Результаты этих анализов представлены в табл. 2. Древоподобные графики исследований и показатели размеров эффекта приведены на рис. 2.

В отношении конкретных заболеваний были обнаружены свидетельства того, что комбинированная терапия является более эффективной, чем простая фармакотерапия при большом депрессивном расстройстве ($g = 0,43$; 95% ДИ: 0,29-0,57; NNT = 4,20), паническом расстройстве ($g = 0,54$; 95% ДИ: 0,25-0,82; NNT = 3,36) и ОКР ($g = 0,70$; 95% ДИ: 0,14-1,25; NNT = 2,63). Также имеются основания полагать, что комбинированная терапия эффективнее простой фармакотерапии при СТР ($g = 0,32$; 95% ДИ: -0,01-0,71; NNT = 5,56), хотя данная закономерность не является статистически достоверной ($p < 0,1$). В отношении превосходства простой фармакотерапии или комбинированной терапии при дистимии, ПТСР и ГТР не было получено достаточных сведений.

Инспекция воронкообразных графиков и процедуры усечения и заполнения по Дювалю и Твиди свидетельствуют о возможности некоторого риска публикационного искажения. После осуществления соответствующей коррекции общая средняя величина эффекта снизилась с $g = 0,43$ (NNT = 4,20) до $g = 0,29$ (95% ДИ: 0,15-0,43; NNT = 6,17; число исследований, по которым осуществлялся пересчет: 10). Тест Эггера значения пересечения графика с осью ординат показал наличие статистически достоверного публикационного искажения (точка intercept: 1,33; 95% ДИ: 0,24-2,42; $p < 0,01$).

Свидетельств того, что при применении комбинированной терапии частота случаев досрочного завершения участия в исследовании была меньше, чем при применении простой фармакотерапии обнаружено не было. Показатель относительного риска для досрочного завершения исследования в 35 исследованиях, в которых этот показатель сообщался, составил RR = 0,99 (95% ДИ: 0,95-1,03; $I^2 = 24$; 95% ДИ: 0-50).

Анализ подгрупп выявил отсутствие существенных различий по показателям размера эффекта между депрессивными и тревожными расстройствами, между различными депрессивными расстройствами (при исключении тревожных расстройств) и между различными тревожными расстройствами (при исключении депрессивной патологии) (таблица 2). Также не обнаружено указаний на то, что величины эффекта различались для различных типов антидепрессантов (СИОЗС; ТЦА; другие антидепрессанты или определенная последовательность их назначений), исследуемых популяций (общая взрослая популяция, особые популяции), форматов психотерапии (индивидуальная или групповая), типов терапии (КПТ; ИПТ; другие), в зависимости от числа сеансов психотерапии (5-9; 10-12; 13-18; >19) и качества проведения исследований (отвечают 3-4 или <3 критериям качества). Обнаружилась тенденция ($p < 0,1$) к тому, что размер эффек-

Таблица 3. Прямые сравнения между психотерапией, фармакотерапией, их комбинацией и плацебо при тревожных и депрессивных расстройствах (g Хеджеса)

	Нсравн	g	95% ДИ	I ²	95% ДИ	NNT
Комбинированная в сравнении с плацебо	11	0,74	0,48-1,01	65	33-82	2,50
Фармакотерапия в сравнении с комбинированной	11	0,37	0,12-0,63	43	0-72	4,85
Фармакотерапия в сравнении с плацебо	11	0,35	0,21-0,49	0	0-60	5,10
Психотерапия в сравнении с комбинированной	11	0,38	0,16-0,59	53	8-76	4,72
Психотерапия в сравнении с плацебо	11	0,37	0,11-0,64	68	41-83	4,85

Нсравн – число сравнений, NNT - показатель числа пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы один дополнительный пациент получил выгоду от применения лечения

Таблица 4 Долгосрочные эффекты за время периода наблюдения во включенных в анализ исследованиях: определения благоприятных исходов и относительный риск их наступления				
Исследование	Критерий оценки результатов исследования	Длительность катамнеза (месяцы)	RR	95% ДИ
Barlow et al (29)	Терапевтический ответ по шкале CGI	6-8	1,52	1,07-2,16
Barlow et al (29)	Терапевтический ответ по шкале CGI	9-12	1,39	0,75-2,58
Barlow et al (29)	Ответ по шкале PDSS	6-8	1,52	1,07-2,16
Barlow et al (29)	Ответ по шкале PDSS	9-12	1,31	0,69-2,45
Bellack et al (30)	<10 баллов по шкале BDI + HAMD	6-8	1,30	0,53-3,16
Blanco et al (34)	Ремиссия	3-5	2,07	1,08-3,96
Blanco et al (34)	Терапевтический ответ	3-5	1,61	1,09-2,37
Hautzinger et al (46)	Терапевтический ответ	9-12	1,91	1,07-3,39
Hellerstein et al (47)	Ремиссия	3-5	0,62	0,23-1,66
Hellerstein et al (47)	Терапевтический ответ	3-5	1,53	0,74-3,14
Hollon et al (48)	Отсутствие обострений	9-12	1,87	0,99-3,52
Hollon et al (48)	Отсутствие обострений	13-24	1,73	0,90-3,32
Keller et al (50)	Отсутствие обострений	3-5	1,01	0,95-1,08
Loerch et al (54)	FQ < 10	6-8	1,17	0,79-1,74
Loerch et al (54)	FQ > 50% улучшение	6-8	1,17	0,79-1,74
Lynch et al (55)	BDI<9	6-8	1,29	0,43-3,88
Lynch et al (55)	HAMD <7	6-8	2,35	1,07-5,16
Maina et al (57)	Успешность терапии по шкале CGI	6-8	1,55	0,62-3,86
Maina et al (57)	Терапевтический ответ по HAMD	6-8	1,16	0,47-2,86
Maina et al (57)	Терапевтический ответ по YBOCS	6-8	0,77	0,38-1,58
Mitchell et al (60)	Балл по HAMD<9	3-5	2,08	1,13-3,82
Mitchell et al (60)	Балл по HAMD<9	9-12	1,76	1,01-3,08
Mitchell et al (60)	Балл по HAMD<9	13-24	1,42	0,91-2,23
Murphy et al (61)	Отсутствие обострений	9-12	1,71	0,61-4,80
Mynors-Wallis et al (62)	Выздоровление	9-12	1,18	0,81-1,73
Prasko et al (65)	Отсутствие обострений	3-5	1,62	0,89-2,95
Prasko et al (65)	Отсутствие обострений	9-12	2,16	0,81-5,77
Prasko et al (65)	Отсутствие обострений	13-24	1,94	0,71-5,31
Reynolds et al (67)	Отсутствие обострений	3-5	9,58	2,09-43,94
Sharp et al (71)	FQ-AG: клинически значимое изменение	6-8	1,60	0,88-2,91
Sharp et al (71)	НАМА: клинически значимое изменение	6-8	1,64	0,95-2,82
Sharp et al (71)	Клинически значимое изменение баллов SRT	6-8	2,50	0,88-7,07
van Apeldoorn et al (76)	Ремиссия	6-8	1,48	0,63-3,47
van Apeldoorn et al (76)	Ремиссия	9-12	1,93	0,87-4,27
Wiborg & Dahl (78)	Отсутствие обострений расстройств по DSM	9-12	3,20	1,45-7,05
Wiborg & Dahl (78)	Ремиссия	9-12	3,20	1,45-7,05

BDI – шкала депрессии Бека, CGI – Шкала общего клинического впечатления, FQ – Опросник по страхам, FQ-AG – Опросник по страхам – подшкала агорафобии, НАМА – Шкала тревоги Гамильтона, HAMD – Шкала депрессии Гамильтона, PDSS – шкала оценки послеродовой депрессии, RR – относительный риск, SRT – Шкала Kellner и Sheffield по оценке симптомов, YBOCS- шкала Йеля-Брауна для оценки обсессивно-компульсивных расстройств

та может быть несколько выше в популяциях, отобранных в клинических условиях ($g = 0,49$), по сравнению с популяциями участников, отобранных в общем населении ($g = 0,27$).

Изучено, зависит ли результативность 20 исследований депрессивных расстройств от первоначальной тяжести состояния пациентов. Средняя фоновая тяжесть состояния, согласно шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), была умеренной в 16 из 20 исследований (баллы в диапазоне 18-24), серьезной – в 3 исследованиях (балл >24) и легкой – в одном исследовании (балл <18) (80). Мета-регрессионный анализ не выявил свидетельств того, что различие размеров эффекта простой фармакотерапии и комбинированной терапии было обусловлено исходной тяжестью состояния больных (наклон кривой: 0,007; 95% ДИ: 0,022-0,038; $p=0,63$).

Комбинированная терапия в сравнении с плацебо

В 11 из 53 исследований эффект комбинированной терапии можно было сравнить с плацебо (приемом таблеток плацебо) в контрольной группе. Во всех этих исследованиях имелись группы пациентов, получавших только психотерапию (в чистом виде или в сочетании с приемом таблеток плацебо) и получавших только фармакотерапию. Это позволило нам вычислить размеры эффектов, указывающие на различия между фармакотерапией и плацебо, психотерапией (в сочетании или не в сочетании с приемом таблеток плацебо) и плацебо и между комбинированной терапией и плацебо. Зная эти размеры эффектов по отдельности, можно оценить вклад фармакотерапии и психотерапии в эффекты комбинированной терапии.

Таблица 5 Долгосрочные эффекты комбинированной терапии тревожных и депрессивных расстройств в сравнении с простой антидепрессивной терапией: относительный риск благоприятного прогноза						
	Нсравн	RR	95% ДИ	I²	95% ДИ	NNT
3-5 месяцев после завершения терапии	6	1,60	1,03-2,48	75	43-89	3,41
6-8 месяцев после завершения терапии	7	1,40	1,13-1,73	0	0-71	6,90
9-12 месяцев после завершения терапии	10	1,51	1,25-1,84	13	0-56	4,52
13-24 месяцев после завершения терапии	4	1,49	1,12-1,98	0	0-85	4,35
Суммарный долгосрочный прогноз	19	1,48	1,23-1,78	55	25-73	4,29

Нсравн – число сравнений, NNT - показатель числа пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы один дополнительный пациент получил выгоду от применения лечения, RR – относительный риск

Результаты этого анализа приведены в табл. 3. Вычисленные показатели эффектов комбинированной терапии в сравнении с плацебо являются высокими ($g = 0,74$; 95% ДИ: 0,48-1,01; NNT = 2,50) при умеренной или высокой гетерогенности данных ($I^2 = 65$; 95% ДИ: 33-82). Величина размера эффекта в сравнении с плацебо в этих 11 исследованиях для фармакотерапии составила $g=0,35$ (95% ДИ: 0,21-0,49), а для психотерапии – $g=0,37$ (95% ДИ: 0,11-0,64). Эти результаты свидетельствуют о том, что эффекты психотерапии и фармакотерапии по большей части не зависят друг от друга, и что на долю каждого из них приходится приблизительно по 50% от общего эффекта комбинированной терапии. Независимость эффектов двух типов терапии подтверждают размеры эффектов для фармакотерапии в сравнении с комбинированной терапией ($g=0,37$ в этой выборке) и для психотерапии в сравнении с комбинированной терапией ($g=0,38$).

Различия между фармакотерапией и комбинированной терапией в долгосрочном периоде

Различия между фармакотерапией и комбинированной терапией в долгосрочном периоде указывались в 19 исследованиях, продолжительность катamnестического наблюдения в которых составила от 3 до 24 месяцев. Поскольку в разных исследованиях использовались разные дефиниции позитивных исходов, в табл. 4 мы привели их определения для каждого исследования и для каждого периода наблюдения.

Относительный риск (RR) положительного исхода для всех периодов наблюдения вместе составил 1,48 (95% ДИ 1,23-1,78; NNT=4,29) и выделенных нами четырех периодах наблюдения варьировал в пределах 1,40-1,51 (соответствующие значения NNT составили 3,41-6,90). В каждом из 4-х катamnестических периодов эффективность комбинированной терапии превосходила эффективность простой фармакотерапии (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного мета-анализа были получены отчетливые свидетельства того, что комбинированное применение антидепрессантов и психотерапевтических методик оказалось более эффективным простой монотерапии антидепрессантами. Выявленные различия носили статистически достоверный характер при большом депрессивном и паническом расстройствах, а также при ОКР. Кроме того, при СТР на уровне тенденции к статистически достоверным различиям комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем фармакотерапия. При этом при дистимии, ПТСР и ГТР имеющихся данных недостаточно, чтобы сделать заключение о достоверности различий ввиду малого числа исследований и, соответственно,

недостаточной статистической мощности мета-анализа для выявления различий при этих нозологиях. Превосходство комбинированной терапии оставалось достоверным через 1-2 года после завершения лечения.

Нами показано, что превосходство эффекта комбинированной терапии может оказаться переоцененным в связи с публикационным искажением, что соотносится с результатами прежних работ по фармакотерапии (81) и психотерапии (82), показавших наличие данной ошибки в исследованиях в обеих областях. Тем не менее, после осуществления коррекции на публикационное смещение превосходство комбинированной терапии сохранилось на статистически достоверном уровне.

Мы обнаружили также, что различия между фармакотерапией и комбинированной терапией оказались особенно выраженными при оценке популяций, отобранных в клинических условиях, по сравнению с теми, где отбор участников исследований проводился (частично) из общего населения. И хотя данное различие было значимым лишь на уровне тенденции ($p < 0,1$), выявленная закономерность может указывать на то, что те люди, которые активно ищут помощь, "выиграют" больше, чем отобранные из общего населения.

До последнего времени исследования не могли дать ответа на вопрос относительно того, насколько велик эффект комбинированной терапии в сравнении с таблетками плацебо. Согласно полученным нами свидетельствам, эффекты комбинированной терапии в сравнении с плацебо в 2 раза превосходят эффекты простой фармакотерапии в сравнении с плацебо.

До сих не представлялось возможным с достаточной степенью точности сказать, дополняют ли друг друга эффекты фармако- и психотерапии, являются ли они независимыми друг от друга и превышает ли эффективность комбинированной терапии сумму эффектов ее элементов по отдельности. Согласно результатам данного исследования эффекты фармако- и психотерапии являются по большей части самостоятельными, суммируются при их совместном применении и привносят приблизительно одинаковый вклад в общую эффективность комбинированной терапии.

С клинической точки зрения это свидетельствует о том, что психотерапевтическая помощь должна оказываться в больших масштабах, чем это принято в настоящее время в повседневной практике. Большинство пациентов получают либо фармакотерапию, либо психотерапию (16,17), и гораздо меньшему числу назначается комбинированная терапия. Особо часто комбинированная терапия назначается когорте более тяжелых больных. При этом, согласно нашим данным, ее превосходство никак не зависит от изначальной тяжести состояния пациента (по крайней мере, при депрессиях). Поскольку эффекты обоих подходов являются в достаточной степени самостоятельными и не зависят друг от друга, комбинированная терапия должна быть более эффективной и при менее тяжелых случаях.

У этого исследования имеется несколько ограничений. Во-первых, невозможно сравнение фармакотерапии и комбинированной терапии сделать слепым, а это могло являться источником искажения результатов. Во-вторых, то, что многие пациенты, не желающие принимать антидепрессанты, скорее всего отказываются участвовать в исследованиях, может являться источником ошибки иного рода – искажения выборки – которая может ограничивать возможность экстраполировать полученные результаты на более широкие популяции. В-третьих, мы обнаружили значительную гетерогенность среди исследований, которую не представляется возможным полностью объяснить модерированием анализа. Еще одно ограничение связано с тем, что некоторые расстройства в мета-анализе представлены слишком малым числом исследований. Наконец, как фармакотерапию, так и психотерапию мы рассматривали как нечто целостное, хотя на самом деле включенные исследования изучали разные препараты и терапевтические влияния в рамках каждой из этих двух категорий.

Таким образом, настоящее исследование обнаружило превосходство эффектов комбинированной терапии над эффектами простой фармакотерапии, которое сохраняется на протяжении периода до 2 лет после завершения лечения. Полученные результаты указывают на необходимость использования комбинированной терапии в противовес простой фармакотерапии или только психотерапии для лечения распространенных психических расстройств.

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. 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.
4. 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.
5. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P et al. Депрессия: cost-of-illness studies in the international literature: a review. *J Ment Health Policy Econ* 2000;3:3-10.
6. Greenberg PE, Birnbaum HG. The economic burden of depression in the US: societal and patient perspectives. *Exp Opin Phar- macother* 2005;6:369-76.
7. 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.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression; the treatment and management of depression in adults. Holborn: NICE, 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, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. (*World Psychiatry* 2013;12:137-48)
13. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD et al. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1219-29.
14. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L et al. Psychological treatment versus combined treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anx* 2009;26:279-88.
15. de Maat SM, Dekker J, Schoevers RA et al. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22:1-8.
16. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
17. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1265-73.
18. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 (1): CD004364.
19. Hofmann SG, Sawyer AT, Korte KJ et al. Is it beneficial to add pharmacotherapy to cognitive-behavioral therapy when treating anxiety disorders? A meta-analytic review. *Int J Cogn Ther* 2009; 2:160-75.
20. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1. Oxford: Cochrane Collaboration, 2008.
21. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
22. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry* 2006;59:990-6.
23. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
25. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007;335:914-6.
26. 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.
27. 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.
28. Azhar MZ. Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan - implications for management by family doctors. *Med J Malaysia* 2000;55:402-8.
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. Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch J. Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1981;138:1562-67.
31. Bellino S, Zizza M, Camilla R et al. Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2006;51:253-60.
32. Berger P, Sachs G, Amering M et al. Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. *J Affect Disord* 2004;80:75-8.
33. Blackburn IM, Bishop S, Glen AI et al. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981;139:181-9.
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. Blom MB, Spinhoven P, Hoffman T et al. Severity and duration of depression, not personality factors, predict short term outcome in the treatment of major depression. *J Affect Disord* 2007;104: 119-26.
36. 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.
37. Browne G, Steiner M, Roberts J et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68:317-30.
38. Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002;53:585-90.
39. Crits-Christoph P, Newman MG, Rickels K et al. Combined medication and cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2011;25:1087-94.
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. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64:217-29.
42. de Mello MF, Myczcowisk LM, Menezes PR. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001;10:117-23.
43. Dozois DJA, Bieling PJ, Patelis-Siotis I et al. Changes in self-schema structure in cognitive therapy for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:1078-88.
44. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. *Nervenarzt* 2009;80:805-12.
45. 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. *Am J Psychiatry* 2005;162:151-61.
46. Hautzinger M, de Jong-Meyer R, Treiber R et al. Wirksamkeit Kognitiver Verhaltenstherapie, Pharmaco-therapie und deren Kombination bei nicht-endogenen, unipolaren Depressionen. *Zeitschr Klin Psychol* 1996;25:130-45.
47. Hellerstein DJ, Little SAS, Samstag LW et al. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. *J Psychother Pract Res* 2001;10:93-103.
48. 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.
49. Hsiao FH, Jow GM, Lai YM et al. The long-term effects of psychotherapy added to pharmacotherapy on morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depression. *Psychother Psychosom* 2011;80:166-72.
50. 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.
51. King ALS, Valenca AM, de Melo-Neto VL et al. Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2011;129:325-34.
52. Koszycki D, Taljaard M, Segal Z et al. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med* 2011;41:373-83.
53. 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.
54. 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.
55. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T et al. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. *Am J Geriatr* 2003;11:33-45.
56. Macaskill ND, Macaskill A. Rational-emotive therapy plus pharmacotherapy vs. pharmacotherapy alone in the treatment of high cognitive dysfunction depression. *Cogn Ther Res* 1996;20: 575-92.
57. Maina G, Rosso G, Rigardetto S et al. No effect of adding brief dynamic therapy to pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with concurrent major depression. *Psychother Psychosom* 2010;79: 295-302.
58. 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.
59. Misri S, Reebye P, Corral M et al. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1236-41.
60. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces post-stroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke* 2009;40:3073-8.
61. 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.
62. 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.
63. Naeem F, Waheed W, Gobbi M et al. Preliminary evaluation of culturally sensitive CBT for depression in Pakistan: findings from Developing Culturally-sensitive CBT Project (DCCP). *Behav Cogn Psychother* 2011;39:165-73.
64. Otto MW, Hinton D, Korbly NB et al. Treatment of pharmacotherapy-refractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behav Res Ther* 2003;41:1271-6.
65. 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.
66. 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.
67. Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156: 202-8.
68. Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB et al. Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2006;19:625-38.
69. 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.
70. Shareh H, Gharræe 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.
71. 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 Dis* 1996;10:219-42.

72. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS. The Treatment Initiation Program: an intervention to improve depression outcomes in older adults. *Am J Psychiatry* 2005;162:184-6.
73. 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.
74. Tenneij NH, Megen HJ, Denys DAJP et al. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 1169-75.
75. 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.
76. van Apeldoorn FJ, van Hout WJPJ, Huisman M 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;17: 260-70.
77. 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.
78. Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 689-94.
79. Wiles NJ, Hollinghurst S, Mason V et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: a pilot study. *Behav Cogn Psychother* 2008;36:21-33.
80. Katz R, Shaw BF, Vallis TM et al. The assessment of severity and symptom patterns in depression. In: Beckham EE, Leber WR (eds). *Handbook of depression*, 2nd ed. New York: Guilford, 1995:61-85.
81. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
82. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer et al. Is the efficacy of cognitive behaviour therapy and other psychological treatments for adult depression overestimated? A meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010;196:173-8.
83. Friedman MA, Detweiler-Bedell JB, Leventhal HE et al. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clin Psychol Sci Pract* 2004;11:47-68.
84. Otto MW, Smits JAJ, Reese HE. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for mood and anxiety disorders in adults: review and analysis. *Clin Psychol Sci Pract* 2005;12:72-86.

DOI 10.1002/wps.20089