

**ФГБУ “Государственный научный центр
социальной и судебной психиатрии
имени В.П. Сербского”
Министерства здравоохранения и социального
развития РФ**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФАРМАКО- И ПСИХОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

Аналитический обзор



Москва - 2012

УДК 616.89
ББК 56.14
А19

Аналитический обзор подготовлен в отделении новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии ФГБУ “ГНЦССП им. В.П.Сербского” Минздравсоцразвития России доктором медицинских наук, профессором **Аведисовой А.С.**, кандидатом медицинских наук **Канаевой Л.С.**, кандидатом медицинских наук **Вазагаевой Т.И.**

Издание рекомендовано к печати на заседании Ученого совета ФГБУ “ГНЦССП им. В.П. Сербского” Минздравсоцразвития России 11 ноября 2011 г., протокол № 10.

Рецензент:

Л.В. Ромасенко – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психосоматических расстройств ФГБУ “ГНЦССП им. В.П.Сербского” Минздравсоцразвития России.

А19 Аведисова А.С., Канаева Л.С., Вазагаева Т.И. **Сравнительная эффективность фармако- и психотерапии у больных с депрессивными расстройствами**: Аналитический обзор. – М.: ФГБУ “ГНЦССП им. В.П. Сербского” Минздравсоцразвития России, 2012. – 32 с.

В аналитическом обзоре рассмотрены данные литературы по различиям в частоте, качестве и стойкости ремиссий, формирующихся в процессе фармако- и психотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Описаны клинические и социодемографические предикторы эффективности, а также факторы, выявляемые в процессе терапии и позволяющие прогнозировать исходы терапии при применении одного или другого метода.

Для ординаторов, врачей-психиатров.

ББК 56.14

ISBN 5-86002-020-2

© А.С. Аведисова, Л.С. Канаева,
Т.И. Вазагаева, 2012.
© ФГБУ “ГНЦССП им. В.П.Сербского”
Минздравсоцразвития России, 2012.

Проблема терапии депрессивных расстройств является одной из наиболее актуальных в современной психиатрии. Несмотря на значительный прогресс в изучении, разработку высокоэффективных методов лечения депрессия остается одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, и, по прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшее десятилетие ожидается дальнейший рост ее распространенности (Murray C.J.L., Lopez A.D., 1996). По данным международного эпидемиологического исследования, опубликованным в июле 2011 г., частота возникновения депрессивного эпизода в течение жизни и в течение последнего года составляла соответственно 14,6 и 5,5% в экономически развитых странах, и 11,1 и 5,9% в странах с низким и средним уровнем развития экономики (Bromet E., Andrade L.H., Hwang I. et al., 2011).

Кроме субъективного страдания, которое испытывают больные с депрессивными расстройствами, существенное воздействие эти заболевания оказывают на социальное функционирование, профессиональный статус, физическое здоровье и смертность. Эмоциональные, мотивационные и когнитивные проявления болезни приводят к снижению трудоспособности, сложностям в межличностных отношениях, ухудшению благосостояния и формированию материальной зависимости от окружающих с потерей уверенности в себе и чувства собственного достоинства (Sartorius N., 2001). Стигматизация, характерная для всех психических расстройств, боязнь общественного резонанса обуславливают нежелание больных депрессией обращаться за помощью (Bridges K.W., Goldberg D.P., 1987). Депрессия ухудшает течение и исходы многих соматических заболеваний (Nicholson A. et al., 2006), является основной причиной самоубийств (Sartorius N., 2001).

Среди различных методов терапии непсихотических депрессий на сегодняшний день доказано эффективными являются два основных подхода – фармакотерапия антидепрессанта-

ми и некоторые методики психотерапии (главным образом когнитивно-поведенческие и интерперсональные).

В отечественной литературе этот вопрос мало обсуждается, а сравнительные исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины, практически не проводятся. Принятые в нашей стране алгоритмы лечения депрессивных расстройств рассматривают преимущественно лекарственное лечение как на этапе терапии острой фазы, так и поддерживающей (противорецидивной) и профилактической терапии (Мосолов С.Н., 1995; Смулевич А.Б., 2006). Психотерапии же отводится вспомогательная роль как средству повышения комплайенса и коррекции нарушений в социальной сфере и в межличностных отношениях.

Результаты исследований, посвященных вопросам сравнительной эффективности фармако- и психотерапии, публикуются более 30 лет, однако, несмотря на столь длительную историю, авторы все еще не пришли к консенсусу.

Данные первых сравнительных исследований когнитивной психотерапии и антидепрессантов не показали различий в их эффективности при терапии депрессии, независимо от ее тяжести (Rush A.J., Beck A.T. et al., 1977; Blackburn I.M., Bishop S., 1981; Murphy G. et al., 1984; Hollon S.D., DeRubeis R.J., 1992).

В то же время в мета-анализе 28 контролируемых исследований К. Dobson (1989) было сделано заключение, что когнитивная терапия при лечении депрессивных расстройств не только превосходит по эффективности фармакологическое лечение, но и превышает результаты, полученные при использовании других психотерапевтических методов. Во многих других публикациях также демонстрировалось превосходство психотерапии не только над фармакотерапией, но и над комбинированным лечением (Smith M.L., 1984; Wexler B.E., Chicchetti D.V., 1992; Manning D.W., Markowitz J.C., Frances A.J., 1992; Antonuccio D.O., Danton W.G., DeNelsky G.Y., 1995; Mynors-Wallis L.M., Gath D.H., Lloyd-Thomas A.R., Tomlinson D., 1995). В соответствии с этими результатами авторы предложили рассматривать психотерапию, в частности, когнитивно-поведенческую и интерперсональную модели, в качестве метода выбора при лечении депрессивных расстройств. Дополнительно эта позиция аргументировалась выраженностью побочных эффектов и риском суицида при лекарственном лечении (Antonuccio D.O., Danton

W.G., DeNelsky G.Y., 1995). Следует отметить, что в указанных исследованиях участвовали амбулаторные пациенты с депрессивной депрессией, и из фармакологических препаратов использовались только трициклические антидепрессанты.

Противоположный вывод был сделан авторами крупного сравнительного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в НИМН (Национальном институте психического здоровья): фармакотерапия, ввиду ее более высокой эффективности, должна оставаться методом выбора при амбулаторном лечении пациентов с депрессией, в особенности при тяжелой степени заболевания (Elkin I., Shea M.T., Watkins J.T. et al., 1989). Было показано, что терапия имизинном более эффективна, чем когнитивная и интерперсональная психотерапия, а также плацебо, в то время как превосходство психотерапевтических методов над плацебо оказалось сомнительным. При этом, однако, была доказана эффективность психотерапии в отношении восстановления социального функционирования при исходно выраженных его нарушениях (Klein D.F., 2000).

В более поздних работах не было выявлено значительных преимуществ ни одного из методов в частоте достижения ремиссии. Так, в мета-анализе шести рандомизированных плацебо контролируемых исследований, проведенном N.C. Casacalenda и соавт. (2002), было выявлено, что полная ремиссия наступила у 46,4% больных, получавших антидепрессанты, 46,3% – психотерапию, и 24,4% – плацебо. Причем показатели отказов пациентов от проводимого им лечения были значительно выше в группе тех, кто получал плацебо (54,4%), по сравнению с проходившими фармакотерапию (37,1%) или психотерапию (22,2%).

В другом крупном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности терапии депрессивных расстройств умеренной и тяжелой степени были получены сходные результаты: уровень полной ремиссии на 16-й неделе терапии составил при фармакотерапии – 46%, а при психотерапии – 40% (DeRubeis R.J, Hollon S.D., Amsterdam J.D. et al., 2005). Уровень респонса незначительно различался при когнитивно-поведенческой (50%), интерперсональной (52%) и поведенческой психотерапии (55%), даже у пациентов со средней и тяжелой депрессией. Авторы подчеркивают, что эффективность психотерапии заметно отличалась в разных исследовательских центрах и во многом определялась опытом и квалифицированностью психотерапевта.

В годовом проспективном натуралистическом исследовании с применением когнитивной психотерапии в сравнении с СИОЗС (флувоксамином и пароксетином) были получены следующие результаты: частота ремиссий на 12-й неделе составила при психотерапии 51–54% (в зависимости от квалифицированности психотерапевта), а при фармакотерапии – 67% (Mynors-Wallis L.M., Gath D.H. et al., 2000). К 52-й неделе терапии процент ремиссий возрос среди пациентов, получавших психотерапию – 56–62%, и снизился среди получавших фармакотерапию – 56%. Таким образом, независимо от применявшегося метода, по истечении года терапии ремиссия регистрировалась менее чем у двух третей пациентов.

Самые низкие проценты достижения ремиссии из всех исследований приводят S. De Maat, J. Dekker и соавт. (2006), проводившие сравнительный анализ эффективности краткосрочной психодинамической психотерапии и антидепрессивной фармакотерапии (флуоксетином, флувоксамином, нортриптилином, моклобемидом и венлафаксином), причем длительность терапии и тем, и другим методом составляла 6 месяцев. При фармакотерапии ремиссия достигалась у 24,4% пациентов, а респонс – у 35,6%, при психотерапии оба показателя были незначительно выше – 30,9 и 40,2% соответственно. Различия в степени улучшения качества жизни также не были установлены. Несмотря на небольшие различия в частоте достижения ремиссии и респонса по шкале Гамильтона, при оценке улучшения по шкале общего клинического впечатления было выявлено значительное преимущество психотерапии над фармакотерапией. Процент выбывания пациентов из исследования оказался выше при фармакотерапии – 38% в сравнении с 25% при психотерапии.

В недавно опубликованном обзорном исследовании (De Maat S., Dekker J. et al., 2008) были использованы результаты 10 рандомизированных сравнительных клинических исследований с периодом активного лечения от 8 до 20 недель, в которых применялись когнитивно-поведенческая, психодинамическая и клиент-центрированная модели психотерапии, а из лекарственных препаратов использовались трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Результаты показали приблизительно одинаковую общую частоту формирования

ремиссии: при фармакотерапии она составила 34,8%, а при психотерапии – 37,9%, при этом уровень выбывания пациентов из исследования был выше в группе фармакотерапии (28,4% в сравнении с 23,6).

Р. Сuijpers и соавт. (2008) на основе мета-анализа 30 рандомизированных исследований, проводившихся в период с 1966 по 2007 гг., выявили небольшое превосходство в эффективности терапии СИОЗС над психотерапией, которое, по мнению авторов, с клинической точки зрения не имеет существенного значения. В то же время сравнительный анализ эффективности антидепрессантов других классов и психотерапии в данном мета-анализе никаких различий не выявил.

Сравнительное рандомизированное исследование Т.И. Вазагаевой (2010) в течение 8 недель с участием 275 пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами показало одинаковую частоту достижения ремиссии в процессе применения антидепрессантов (венлафаксин, эсциталопрам) и клинической трансперсональной психотерапии – 37,6% при фармакотерапии и 35,7% при психотерапии. При этом проценты респондеров и парциальных респондеров были незначительно выше при применении фармакотерапии (30,9 и 19,5% соответственно), чем психотерапии (23,8 и 13,5%), а неблагоприятные результаты терапии (нон-респонс) чаще формировались при применении психотерапии (27%), чем фармакотерапии (12,1%) ($p=0,002$). Была отмечена более высокая скорость формирования ремиссий при фармакотерапии (4-я неделя), чем при психотерапии (5-я неделя). Лишь приблизительно у половины пациентов в клинической ремиссии наблюдалось полное восстановление социального функционирования, т.е. устанавливалась функциональная ремиссия (при психотерапии несколько чаще – 55,6%, чем при фармакотерапии – 44,6%).

Вопросам специфичности воздействия каждого из методов, быстроты и последовательности редукции симптоматики авторы уделяли значительно меньше внимания, чем частоте достижения ремиссии. Поскольку когнитивная терапия воздействует на дисфункциональные убеждения и негативные автоматические мысли, существует мнение, что при применении данного метода в первую очередь наступает редукция когнитивных симптомов депрессии, что в дальнейшем способствует уменьшению выраженности других проявлений болезни (Rush A.J. et al., 1977;

Beck A.T. et al., 1979). Напротив, при приеме антидепрессантов у больных прежде всего нормализуются сон, аппетит и другие соматические и вегетативные симптомы; существенно позднее происходит редукция когнитивных и поведенческих симптомов, таких как чувство безнадежности, снижение интересов и ретардация (Haskell D.S., DiMascio A., Prusoff B., 1975; Hyman S.E., Nestler E.J., 1996). A. DiMascio и соавт. (1979), сравнив эффекты амитриптилина и интерперсональной психотерапии, также пришли к выводу, что применение антидепрессанта, в отличие от психотерапии, в 1-ю неделю способствовало нормализации сна и аппетита; эффекты психотерапии определялись позднее, с 4-й до 8-й недели в отношении улучшения настроения, устранению суицидальных мыслей, восстановлению работоспособности и интересов.

Вместе с тем другие исследователи не обнаружили специфических различий между психо- и фармакотерапией в отношении скорости редукции вегетативных и когнитивных нарушений. R.J. DeRubeis и соавт. (2005) установили, что выраженность когнитивных нарушений в равной степени снижалась в период первой половины курса лечения при применении когнитивной психотерапии, фармакотерапии и их комбинации. Кроме того, A.D. Simons, S.L. Garfield, G.E. Murphy (1984), и несколько позднее M. Mandell (1988), показали, что динамика негативных автоматических мыслей и дисфункциональных убеждений в процессе фармакологического и психотерапевтического воздействия практически идентична. Эти данные частично были подтверждены результатами недавнего исследования, в котором сравнивались динамика редукции когнитивных и вегетативных симптомов по шкале самооценки депрессии Бека при применении антидепрессантов и когнитивной терапии в течение 16 недель (Bhar S.S., et al., 2008). Лишь в первые две недели лечения отмечалось незначительное преобладание степени снижения вегетативных симптомов над когнитивными в группе лекарственного лечения (чего не наблюдалось в группе психотерапии). В целом же на всем протяжении лечения не было выявлено статистических различий в динамике снижения изучаемых показателей ни между собой в пределах одной терапевтической группы, ни между аналогичными симптомами в двух группах.

Иные результаты были получены в исследовании Т.И. Вазагаевой (2010): применение фармакотерапии сопровожда-

лось более быстрой и полной редукцией симптомов тревоги/соматизации (преимущественно за счет соматических симптомов тревоги) и нарушений сна по шкале депрессии Гамильтона, чем применение трансперсональной психотерапии в течение 8 недель; статистически значимые различия выявлялись на 3-й неделе и сохранялись до конца терапии. Темпы снижения когнитивных нарушений и симптомов психомоторной ретардации в группе психотерапии опережали аналогичные показатели в группе фармакотерапии; статистические различия между группами отмечались на 1-й неделе по симптомам психомоторной ретардации и на 8-й неделе по когнитивным симптомам.

Различия в полученных результатах могут быть обусловлены отсутствием единого подхода к выделению сравниваемых групп симптомов, произвольностью и условностью отнесения отдельного симптома к той или иной группе, различными дизайнами исследований, использованием различных психотерапевтических методик и лекарственных препаратов.

Результаты сравнительных исследований, посвященных оценке стойкости формируемой ремиссии у больных с депрессивными расстройствами при фармакотерапевтическом и психотерапевтическом воздействии, также неоднозначны.

Эффективность долгосрочных моделей противорецидивной и профилактической терапии рекуррентной депрессии была впервые установлена в исследованиях с применением трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы в 70–80-х годах (Thase M.E., 2000). Одно из первых плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивались противорецидивная эффективность психотерапии и фармакотерапии, было проведено G.L. Klerman и соавт. (1974). После 8-месячного курса поддерживающей терапии процент рецидивов оказался наименьшим у пациентов, получавших амитриптилин – 12%, несколько выше у проходивших интерперсональную психотерапию – 16,7%, и значительно выше у получавших плацебо – 36%.

В дальнейшем в серии плацебо-контролируемых исследований, проведенных в 80-х и начале 90-х годов, авторы изучали сравнительную эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) и интерперсональной психотерапии в предотвращении рецидивов депрессии. В самом крупном из этих исследований было задействовано 128 пациентов, достигших ремиссии, с

длительностью заболевания не менее 2,5 года от начала первого эпизода и в среднем 6 предшествующими эпизодами (Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al., 1990). В течение 3-летнего периода проведения поддерживающей терапии также была обнаружена более высокая противорецидивная эффективность ТЦА (в комбинации с психотерапией или без нее) по сравнению с интерперсональной психотерапией, однако длительность интермиссии, т.е. периода до возникновения нового эпизода, оказалась наибольшей при психотерапии. В двух дополнительных сравнительных исследованиях противорецидивной эффективности ТЦА и интерперсональной психотерапии у пациентов старшего возраста были получены сходные результаты, однако эффективность ТЦА снижалась вследствие частых отказов (на 20% чаще, чем у больных среднего возраста) (Reynolds C.F., Perel J.M., Frank E. et al., 1999).

В исследовании M.T. Shea, I. Elkin, S.D. Imber и соавт. (1992) через 18 месяцев частота рецидивов у больных, достигших полной ремиссии после 16-недельного курсового лечения и не получавших поддерживающую терапию, в группе психотерапии (когнитивной психотерапии – 36% и интерперсональной психотерапии – 33%) была одинаковой с группой плацебо (33%), и ниже по сравнению с группой фармакотерапии (50%). На основе этих данных авторы пришли к выводу, что 16-недельного курсового лечения как психотерапией, так и фармакотерапией в большинстве случаев недостаточно для поддержания длительной ремиссии и профилактики рецидивов.

M.M. Weissman и соавт. (1981) при годовом катамнестическом сравнительном исследовании при применении амитриптилина и интерперсональной психотерапии не выявили никаких отличительных долговременных эффектов. Единственная разница заключалась в воздействии на уровень социального функционирования, которое было несколько выше у пациентов, получавших психотерапию.

В натуралистическом проспективном исследовании I.M. Blackburn и соавт. (1981) в течение первых 6 месяцев терапии в случаях рекуррентной депрессии частота обострений составила 30% в группе пациентов, принимавших трициклические антидепрессанты, и 6% – проходивших когнитивную психотерапию. Через два года наблюдения рецидивы регистрировались в 78% случаев при использовании фармакотерапии и 23% – психоте-

рации. При 6-летнем катамнестическом наблюдении пациентов после их лечения фармако- или психотерапией было выявлено, что рецидивы заболевания отмечались только у 40% больных, получавших психотерапию, и у 90% больных, получавших фармакотерапию (Fava G.A., Ruini C., Rafanelli C. et al., 2004). В мета-анализе 6 катамнестических исследований длительностью от 1 до 2 лет также была обнаружена более высокая частота рецидивов после проведенной фармакотерапии – 56,5%, по сравнению с 26,5% после психотерапии (De Maat S., Dekker J., Schoevers R., De Jonghe F., 2006).

В другом 2-летнем проспективном исследовании (Evans M.D., Hollon S.D. et al., 1992) было показано, что частота обострений/рецидивов среди пациентов, получавших в течение года поддерживающую терапию имипрамином либо когнитивную психотерапию, приблизительно одинакова. В то же время среди пациентов, не получающих поддерживающую терапию, рецидивы значительно чаще возникали в группе лекарственной терапии по сравнению с психотерапевтической группой. Другие авторы также указывали на тот факт, что, в отличие от фармакотерапии, когнитивная психотерапия предотвращает рецидивы и после ее прекращения (Hollon S.D., DeRubeis R.J., Shelton R.C. et al., 2005).

I.M. Blackburn, R.G. Moore (1997) не выявили различий в эффективности фармакотерапии и когнитивной психотерапии как на этапе 16-недельного лечения острой фазы, так и в течение 2 лет поддерживающей терапии у больных с рекуррентной депрессией, независимо от того, проводилась смена метода лечения после острой фазы или нет.

Проведение психотерапии пациентам, достигшим частичной ремиссии и имеющим остаточные симптомы после фармакотерапии, значительно снижало уровень остаточной симптоматики (с 47 до 29%) и, следовательно, уменьшало риск рецидива (Frank E. et al., 1990; Paykel E.S. et al., 1999). По другим данным, проведение когнитивной терапии после медикаментозного лечения уменьшает риск рецидивов с 72 до 46%, даже у пациентов, имеющих 5 и более депрессивных эпизодов в анамнезе. В то же время проведение только профилактического медикаментозного лечения не дает такого эффекта (Bockting C.L. et al., 2005). Как сообщили S.D. Hollon, R.B. Jarrett и соавт. (2005), применение когнитивной психотерапии способствует достижению более стой-

кой ремиссии по сравнению другими психотерапевтическими и лекарственными методами терапии.

В связи с этим с целью предотвращения рецидивов G.A. Fava и соавт. (2002, 2003) предложили использовать последовательный подход: проведение профилактической когнитивной психотерапии после прекращения курса медикаментозного лечения. При этом необходимым условием были непрерывные психотерапевтические сессии от 8 месяцев до 3 лет (Schauenburg H., Clarkin J., 2003).

В то время как профилактическая эффективность когнитивной и, в меньшей степени, интерперсональной психотерапии рассматривалась во многих сравнительных исследованиях и признана большинством авторов, в отношении других методик психотерапии такие данные практически отсутствуют. K.S. Dobson и соавт. (2008) предложили расширенную модель метода поведенческой активации, адаптированную для предотвращения рецидивов и сравнили противорецидивную эффективность этой модели с когнитивной терапией и фармакотерапией пароксетином. В исследование, проводившееся в 2 этапа, каждый продолжительностью 1 год, были включены пациенты, состояние которых к окончанию лечения на этапе острой фазы более не соответствовало диагностическим критериям большого депрессивного расстройства. На 1 этапе пациенты, получавшие пароксетин, были разделены на 2 группы – первые продолжали прием препарата, а вторым было выдано плацебо; оба метода психотерапии были прекращены. Частота рецидивов (превышение 14 баллов по шкале Гамильтона) на этом этапе составила 39% при предшествующей когнитивной психотерапии, 50% – при методе поведенческой активации, 53% – при продолжающемся приеме пароксетина и 59% – при приеме плацебо. На 2-й год наблюдения в исследовании продолжили участие пациенты с сохраняющейся ремиссией, причем фармакотерапия/плацебо была отменена; рецидив наступил у 24% больных, ранее проходивших когнитивную терапию, 26% – поведенческую активацию и 52% – получавших фармакотерапию. В целом, различия между противорецидивной эффективностью двух методов психотерапии не были статистически значимыми, и оба метода значительно превосходили в эффективности лекарственное лечение.

Нейробиологические механизмы когнитивной психотерапии, обуславливающие превосходство ее профилактической

эффективности по сравнению с лекарственным лечением, обсуждаются некоторыми авторами (DeRubeis R.J. et al., 2008). Исследования нейровизуализации показали, что эффекты СИОЗС связаны с торможением активности миндалины и других вентральных лимбических областей вследствие повышения концентрации серотонина в синапсах, что ведет к повышению активности префронтальной коры (Hollon S.D. et al., 1990; Brody A.L. et al., 1998; Mayberg H.S. et al., 2000; Davidson R.J. et al., 2003; Fu C.H. et al., 2004; Urry H.L. et al., 2006). Напротив, когнитивная психотерапия в первую очередь направлена на активацию дорсолатеральной области префронтальной коры, приводящую к контролируемому торможению автономных лимбических реакций (Brody A.L. et al., 2001; Goldapple K., Segal Z. et al., 2004). Эти данные были подтверждены на примере небольшой выборки участников, в течение 14 недель проходивших курс когнитивной терапии – активность префронтальной коры почти достигла уровня таковой у здоровых людей, а реактивность миндалины в ответ на эмоциональную стимуляцию к концу терапии существенно снизилась (Brody A.L. et al., 2001). Хотя, по мнению R.J. DeRubeis (2008), на основании этих данных было бы преждевременно делать прямые выводы, дальнейшее изучение нейрональных механизмов, задействованных в процессе различных методов терапии, будет служить хорошим подспорьем для дифференцированного подхода к лечению больных.

Несмотря на сходные показатели достижения ремиссии при применении психотерапии и фармакотерапии, а также более высокую противорецидивную эффективность психотерапии, о чем сообщалось в большинстве последних публикаций, фармакотерапия фактически сохраняет за собой первое место при лечении депрессивных расстройств в психиатрической практике. Это может быть связано с рядом причин: психотерапия требует больших временных, трудовых, и, возможно, финансовых затрат; существует нехватка высококвалифицированных специалистов, необходимых для ее качественного проведения. Приоритет лекарственной терапии поддерживается как фармацевтическими компаниями, обеспечивающими большое количество исследований новых антидепрессантов с лучшей переносимостью и безопасностью, так и большинством клиницистов и даже пациентов (Keitner G.I., Ryan C.E., Solomon D.A., 2006).

По данным Американской психиатрической ассоциации (АРА, 2010), факторами, позволяющими предпочесть психотерапевтические вмешательства, являются: наличие значимых психосоциальных стрессоров, внутриличностного конфликта, трудностей в межличностных отношениях и сопутствующих расстройств второй оси (включающих, в соответствии с DSM-IV, личностные расстройства и другие стойкие, малообратимые длительные психические расстройства), доступность лечения и приверженность пациента психотерапии (Kwan B.M., Dimidjian S., Rizvi S.L., 2010). В зависимости от тяжести депрессивного расстройства психотерапия может рассматриваться в качестве метода выбора при лечении беременных и кормящих женщин, а также планирующих беременность. Низкий уровень нежелательных явлений и профилактический эффект психотерапии также могут сделать ее предпочтительнее фармакотерапии для лечения депрессии. Решение вопроса о выборе определенного метода психотерапии должно основываться на целях лечения (помимо редукции депрессивных симптомов), сведениях из анамнеза о положительном ответе на определенный метод психотерапии, предпочтениях пациента, возможности привлечения подготовленных клиницистов (DeRubeis R.J., Hollon S.D., 2005).

Противоречивость имеющихся сведений по сравнительной эффективности фармако- и психотерапии, частоте формирования ремиссий, их качественным характеристикам и стойкости определяют актуальность проблемы выявления факторов, влияющих на эти показатели. J.C. Fournier и соавт. (2009) выделяют 2 подхода к определению фоновых показателей, которые позволяют предполагать возможный исход терапии: прогностические предикторы (“prognostic variable”), одинаково влияющие на результат лечения независимо от метода терапевтического вмешательства, и прескриптивные предикторы (“prescriptive variable”, в методологической литературе также обозначаемые термином “модераторы” – “moderators”, (Kraemer H.C. et al., 2002), прогнозирующие различные исходы при применении 2 или более терапевтических методов. Прогностические предикторы указывают на характеристики малокурабельных пациентов, и, таким образом, позволяют обоснованно интенсифицировать терапию. Изучение прескриптивных предикторов также имеет большую практическую значимость, особенно при отсутствии

ощутимых различий в общих показателях эффективности терапевтических подходов.

К настоящему времени предикторы эффективности/ремиссии при терапии депрессивных расстройств в подавляющем большинстве работ рассматривались в рамках одного метода лечения. Проведено лишь небольшое число рандомизированных исследований, посвященных вопросу сравнительной предикции эффективности фармако- и психотерапии. В этих работах затрагивались главным образом клинические факторы, такие как типологическая структура депрессии, ее тяжесть, продолжительность эпизода, возраст начала заболевания, наличие коморбидной психической патологии.

Наиболее обсуждаемым и вызывающим разногласия среди исследователей является вопрос о влиянии исходной тяжести депрессии на результативность психо- и фармакотерапии. Одни авторы, ссылаясь на результаты сравнительных многоцентровых рандомизированных исследований, сообщали о превосходстве фармакотерапии трициклическими антидепрессантами над психотерапией при лечении пациентов с тяжелой депрессией, а эффективность психотерапии, по их мнению, лишь незначительно превышала плацебо (Elkin I., Shea M.T. et al., 1989; Elkin I., Gibbons R. et al., 1995; Schulberg H.C. et al., 1998). Однако в мета-аналитическом сравнительном исследовании когнитивной психотерапии и фармакотерапии, проведенном S.D. Hollon и соавт. (1992), был сделан вывод, что исходно тяжелая степень депрессивной симптоматики снижает эффективность фармакотерапии в большей степени, чем психотерапии. Как позже сообщил этот же автор, “примерно в 2/3 исследований выявляется, что эффективность когнитивной психотерапии при тяжелых депрессиях, по крайней мере, не уступает эффективности антидепрессантов” (цитата по Каган В., 2003). Действительно, во многих исследованиях было показано, что когнитивная психотерапия столь же эффективна, как и фармакотерапия, независимо от степени тяжести депрессии (Rush A.J., Beck A.T., 1977; Blackburn I.M. et al., 1981; Murphy G.E., Simons A.D. et al., 1984; Hollon S.D., DeRubeis R.J. et al., 1992; Fournier J.C., DeRubeis R.J. et al., 2008).

R.J. DeRubeis и соавт. (1999) провели мега-анализ 4 сравнительных рандомизированных исследований эффективности фармакотерапии и когнитивно-поведенческой психотерапии

у больных тяжелыми депрессиями, в которых были получены противоречивые данные (Rush A.J., Beck A.T., 1977; Murphy G.E., Simons A.D. et al., 1984; Elkin I., Shea M.T. et al., 1989; Hollon S.D., DeRubeis R.J. et al., 1992). Предварительно стандартизовав фоновые показатели тяжести состояния по шкале Гамильтона (20 баллов и более) и шкале Бека (30 баллов и более), авторы не нашли никаких значимых различий в искомых показателях результативности лечения между исследованием, в котором сообщалось о превосходящей эффективности фармакотерапии (Elkin I., Shea M.T. et al., 1989), и тремя другими исследованиями.

В недавно проведенном обзорном исследовании сообщалось, что при заболевании легкой степени тяжести частота ремиссий составила 44,4% при фармакотерапии по сравнению с 46,5% при психотерапии, а при средней степени тяжести – 31,9% по сравнению с 33,2% соответственно (De Maat S., Dekker J., Schoevers R., De Jonghe F., 2006).

Несмотря на эти данные, в последнем – третьем – издании практического руководства для терапии пациентов с большим депрессивным расстройством Американской Психиатрической ассоциации (АРА, 2010) тяжелая степень депрессии рассматривается как наиболее значимый фактор, определяющий выбор метода терапии в пользу лекарственного лечения (“Терапия антидепрессантами обязательно должна быть назначена пациентам с тяжелой депрессией, если только не планируется ЭСТ”). Применение только психотерапии допускается при лечении депрессий легкой или умеренной степени тяжести. Вместе с тем в недавнем мета-аналитическом обзоре на основе данных 132 контролируемых исследований был сделан вывод о том, что психотерапия более эффективна при лечении пациентов с тяжелой депрессией, чем с легкой и умеренной (Driessen E., Cuijpers P. et al., 2010). В связи с тем, что число включенных в данный мета-анализ исследований, в которых непосредственно рассматривалась величина эффекта в зависимости от степени тяжести депрессии, было невелико, авторы рекомендовали посвящать будущие разработки вопросу соотношения тяжести состояния и результативности терапии.

Другим важным фактором, который должен учитываться при выборе терапии, является течение заболевания. В ряде исследований было обнаружено превосходство фармакотерапии

над психотерапией при лечении больных с дистимией (Imel Z.E. et. al., 2008; Cuijpers P. et. al., 2008). Ravindran A.V. и соавт. (1999) сообщили о превосходстве эффективности фармакотерапии сертралином больных с дистимией (процент респонса 54,5%) над когнитивно-поведенческой терапией, причем эффективность последней не отличалась от плацебо (33,3%). Вместе с тем авторы предположили, что низкая эффективность психотерапии в данном исследовании могла быть связана с использованием группового формата, а не индивидуального, недостаточной для хронической депрессии продолжительностью (12 недель); кроме того, возможно, для корректных выводов методика когнитивной психотерапии должна быть адаптирована к лечению больных дистимией.

В 6-месячном сравнительном исследовании эффективности сертралина и интерперсональной психотерапии было выявлено преимущество терапии антидепрессантом (частота респонса составила 60,2 и 46,6% соответственно) (Browne G. et al., 2002). О сходных результатах сообщили другие авторы: в результате 16-недельного лечения респонс наступил у 58% пациентов, получавших сертралин, 35% пациентов, проходивших трансперсональную психотерапию, и 31% – краткосрочную поддерживающую психотерапию (Markowitz J.C. et. al., 2005).

S. De Maat, J. Dekker, R. Schoevers, F. De Jonghe (2006), рассмотрев процентное соотношение ремиссий при различном течении заболевания, не выявили никаких различий между фармако- и психотерапией при хронической депрессии (36,6 и 36,1% соответственно), а при нехронической депрессии уровень ремиссий оказался несколько выше при применении психотерапии (32,2 и 41,1%). J.C. Fournier, R.J. DeRubeis и соавт. (2008) в сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании также получили данные об одинаково низком уровне эффективности фармакотерапии и психотерапии при хроническом течении депрессии.

C.V. Nemeroff и соавт. (2003) установили, что у пациентов с хроническими депрессиями, перенесших в детстве психическую травму (потерю родителей, физическое и сексуальное насилие, отсутствие родительской заботы), проведение когнитивно-поведенческой психотерапии значительно эффективнее лечения нефазодоном (проценты ремиссий 48,3 и 32,9 соответственно); при отсутствии детской травмы фармакотерапия оказалась эф-

фективнее психотерапии. И в одном, и в другом случае наиболее высокую эффективность показало комбинированное лечение. По мнению авторов, при выборе терапии больных с хроническими формами депрессии необходимо принимать во внимание возможные различия в этиологических и патогенетических факторах, что подтверждают результаты нейробиологических исследований у таких больных (Vythilingam M. et al., 2002).

Другими факторами, негативно влияющими на результативность обоих методов лечения, оказались пожилой возраст и низкий уровень образования. Также отмечалось, что развитие депрессии у пациентов старше 65 лет значительно снижает эффективность всех методов терапии, что обосновывается высоким уровнем коморбидной патологии, в том числе наличием сопутствующих соматических болезней (Fournier J.C., DeRubeis R.J. et al., 2008). Однако, по данным K.N. Fountoulakis и соавт. (2003), фармакотерапия таких пациентов является более успешной, чем психотерапия.

Авторы также приводят факторы, определяющие превосходство эффективности когнитивной психотерапии над фармакотерапией: наличие семьи, статус безработного и частое переживание стрессовых ситуаций в недавнем прошлом (Fournier J.C., DeRubeis R.J. et al., 2008).

При эндогенном характере депрессии, а также дистимии терапия антидепрессантами оказалась более эффективной, чем психотерапия (Prusoff B.A., Weissman M.M. et al., 1980; Browne G. et al., 2002). В то же время при непсихотическом уровне депрессии, ее психогенном характере многие авторы считают предпочтительным применение психотерапии (Covi L. et al., 1974; Luborsky L., Diguier L., 1996; Casacalenda N.C. et al., 2002).

В двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном 10-недельном исследовании, проведенном R.B. Jarrett и соавт. (1999) было показано, что когнитивная психотерапия и фенелзин (ингибитор MAO) в равной мере эффективны при лечении больных с атипичной депрессией: частота респонса (оцениваемого по 21-пунктовой шкале Гамильтона как ≤ 9 баллов) составила 58% при применении каждого метода, и 28% – при использовании плацебо.

По данным W.A. Brown (2007), при меланхолическом типе депрессии эффективность антидепрессантов существенно выше,

чем психотерапии и плацебо, тогда как при менее тяжелом, немеланхолическом, типе депрессии эффективность антидепрессантов и различных методик психотерапии примерно одинакова.

Продолжительность текущего эпизода заболевания, а также число предыдущих эпизодов являются отрицательными предикторами респонса как при фармакотерапии (Ибрагимов Д.Ф., 2004; O'Leary D., Costello F. et al., 2000; Spijker J., de Graaf R. et al., 2004; Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al, 2006), так и при психотерапии (Hamilton K.E., Dobson K.S., 2002). Также было выявлено, что увеличение длительности эпизода в большей степени снижает эффективность психотерапии, чем фармакотерапии, в то время как рекуррентность течения заболевания существенно не сказывалась на эффективности ни одного из методов (Van H.L. et al., 2008).

В отношении возраста начала заболевания мнения исследователей расходятся: одни авторы считают, что раннее начало заболевания ухудшает показатели респонса при применении фармакотерапии (O'Leary D., Costello F. et al., 2000; Moses T., Leuchter A.F. et al., 2006), другие такой зависимости не обнаруживают (Joyce P.R., Mulder R.T., 1994; Klein D.N. et al., 1999). При применении психотерапии были выявлены сходные данные (Hamilton K.E., Dobson K.S., 2002). V. Agosti и K. Осерек-Welikson (1997) сравнили эффективность имипрамина, когнитивно-поведенческой психотерапии, интерперсональной психотерапии и плацебо у больных с ранним началом хронической депрессии и не выявили никаких различий; не было установлено и связи между ответом на любой из методов лечения и продолжительностью депрессии.

Субъективно-психологические факторы играют большую роль в предикции ответа не только при проведении психотерапии, но и фармакотерапии. Так, было показано, что личностные особенности больных, внутренняя картина болезни и копинг-стратегии влияют на результативность проводимой терапии (Вертоградова О.П. с соавт., 1998; Вельтищев Д.Ю., 2000; Александровский Ю.А., 2000; Дубницкая Э.Б. с соавт., 2001; Ибрагимов Д.Ф., 2004; Lazarus R.S., 1980; Amirkhan J.H., 1988). Причем такие факторы личности, как ригидность, склонность к анализу, низкая устойчивость к стрессу, заниженная самооценка, а также тенденция к аффективному и когнитивному

избеганию, сопровождающиеся выраженными нарушениями интерперсональных отношений, снижали эффективность как психотерапии (Persons J.B. et al., 1996), так и фармакотерапии (Joyce P.R., Paykel E.S., 1989; Katon W., Russo J., Frank E. et al., 2002). S.J. Blatt и соавт. (1995) установили, что наличие у пациентов перфекционизма и повышенной потребности в одобрении со стороны окружающих в равной степени снижает эффективность психотерапии (когнитивно-поведенческой и интерперсональной), фармакотерапии (имипрамин) и плацебо.

Наличие коморбидной личностной патологии существенно влияло на эффективность фармакотерапии (Patience D.A. et al., 1995) и имело неблагоприятное прогностическое значение (Ezquiaga E., Garcia-Lopez A. et al., 2004). В то же время J.C. Perry и соавт. (1999) сделали вывод, что долгосрочная психотерапия демонстрирует хорошие результаты при наличии у пациентов, страдающих депрессией, коморбидной патологии в виде расстройств личности. Такого же мнения придерживаются M.T. Shea и соавт. (1990), в исследовании которых эффективность интерперсональной психотерапии и фармакотерапии имизином при лечении больных депрессией была существенно ниже при наличии коморбидных личностных расстройств, чем при их отсутствии, тогда как эффективность когнитивной психотерапии, напротив, оказалась в первом случае несколько выше. Иная точка зрения приводилась Р. Турег и соавт. (1983), сообщившими о более высокой эффективности лекарственного лечения по сравнению с когнитивной психотерапией для пациентов с личностной патологией. H.J. Reich, D.P. Green (1991), проанализировав 21 исследование, пришли к заключению, что процент стабилизации состояния у пациентов с личностной патологией, независимо от метода терапии, сильно варьирует от 10 до 51%. По данным J.C. Fournier, R.J. DeRubeis и соавт. (2008), эффективность фармакотерапии после 16 недель терапии при наличии личностной патологии составила 66%, по сравнению с 44% при проведении когнитивной психотерапии (эти же авторы сообщили о значительно большей эффективности психотерапии по сравнению с фармакотерапией при отсутствии патологии личности – 70 и 49% соответственно). Однако устойчивость ремиссии при наличии личностной патологии через 12-месяцев после предшествующей когнитивной психотерапии в сравнении с продолжающейся фармакотерапией оказалась значительно

выше. В связи с этим к концу исследования проценты ремиссии при обоих методах сравнялись и составили 38.

R.J. DeRubeis и соавт. (2005) сообщили о преимуществе лекарственного лечения по сравнению с когнитивно-поведенческой терапией при наличии коморбидного генерализованного тревожного расстройства и социофобии.

В ряде исследований изучалась роль уровня социального функционирования в формировании ремиссии при применении различных методов терапии. Так, при социальной дезадаптации когнитивно-поведенческая психотерапия показала более высокую эффективность по сравнению с фармакотерапией (De Oliveira I.R., 1998). По данным других авторов, при низком уровне социального функционирования наиболее эффективно применение интерперсональной психотерапии, а при наличии когнитивной дисфункции – когнитивной психотерапии и фармакотерапии. В то же время при сниженной работоспособности лучший результат дает фармакотерапия (Sotsky S.M., Glass D.R., Shea M.T. et al., 1991).

Наряду с базовыми (исходными) предикторами, основанными на информации, которой клиницист может располагать до начала терапии, были описаны предикторы, выявляемые в первые недели терапии (“process-predictors”): скорость редукции депрессивной симптоматики, изменения в синдромальной структуре на первых неделях терапии, выраженность побочных эффектов, комплайенс (Trivedi M.H., Kurian B.T., Grannemann B.D., 2007).

Данный вопрос, однако, рассматривался только в небольшом числе исследований. К примеру, A.A. Nierenberg и соавт. (2000) выявили, что при незначительной редукции симптоматики в первые 4 недели фармакотерапии, оцениваемой по рейтинговой шкале Гамильтона менее 20%, вероятность достижения полной ремиссии к концу 8-й недели оказывается менее 30%. В другом исследовании с проведением краткосрочной психодинамической психотерапии было показано, что при отсутствии “раннего респонса”, определяемого как редукция баллов по шкале Гамильтона на 25% и более в течение первых 2 месяцев лечения, ремиссия достигалась лишь у 26% пациентов (Van H.L. et al., 2008). Позитивным предиктором устойчивости ремиссии в течение 8-месячного периода терапии дулоксетином или эсциталопрамом оказалось 20%-е снижение выраженно-

сти депрессивной симптоматики, регистрировавшееся через 2 недели после начала терапии (Katz M.M., Meyers A.L. et al., 2009). Таким образом, ранний респонс не только способствовал формированию полной ремиссии, но и являлся благоприятным фактором ее стойкости. Поскольку предикторы, выявляемые в процессе терапии, дают возможность более точно оценить вероятность достижения ремиссии и своевременно скорректировать терапию, их дальнейшее изучение представляется достаточно важным (Trivedi M.H., Kurian B.T., Grannemann B.D., 2007).

Некоторые авторы рассматривают приверженность пациента (комплаенс) к терапии как предиктор ее эффективности. Однако результаты исследований, посвященных данному вопросу, неоднозначны: одни авторы считают, что приверженность больного оказывает непосредственное и существенное влияние на исход лечения (Kocsis J.H. et al., 2009), другие отмечают незначительность или опосредованность этого влияния (Leykin Y., DeRubeis R.J. et al., 2007), а третьи никакой взаимосвязи между приверженностью больного к терапии и результатами лечения не находят (Dobscha S.K. et al., 2007). В.М. Iacoviello и соавт. (2007) установили, что несоответствие метода проводимого лечения предпочтениям пациента негативно сказывается на терапевтическом альянсе и снижает комплаенс с течением времени, но это применимо только к лицам, предпочитающим психотерапию и получающим фармакотерапию. По мнению других исследователей, пациенты, прекращавшие психотерапию, объясняли отказ от лечения несоответствием терапевтического подхода своим ожиданиям (Wilson M., Sperlinger D., 2004). В.М. Kwan, S. Dimidjian, S.L. Rizvi (2010) провели лонгитудинальное рандомизированное сравнительное исследование влияния предпочтения пациентов с депрессией психотерапевтического или лекарственного лечения на его исход. Результаты были следующими: пациенты, рандомизированные в группу фармакотерапии, в 2 раза чаще отказывались продолжать участие в исследовании, чем пациенты, которым была назначена психотерапия (проценты отказов – 13,7 и 6,1). В то же время число отказов пациентов, предпочитавших психотерапию и попавших в группу фармакотерапии и наоборот, предпочитавших фармакотерапию и распределенных в группу психотерапии, было практически одинаковыми – 16,2 и 14,3% соответственно. Среди участников, продолживших участие в

исследовании, значительно чаще выбывали распределенные в нежелательные группы (46,2%), чем не выразившие предпочтений (18,2%) и получающие предпочтительный метод лечения (5,0%). Чаще исследование завершали больные, предпочитавшие фармакотерапию и распределенные в группу психотерапии (66,7%), чем предпочитавшие психотерапию и получающие фармакотерапию (50%). Число визитов к врачу было больше среди больных, получавших предпочитаемую ими методику лечения (89,1%), чем у больных без предпочтений (84,9%) и получающих нежелательную терапию (70,4%); этот показатель не различался в группах лечения. Показатель терапевтического альянса был значительно выше среди пациентов, получавших предпочтительное лечение ($M=5,76$, $SD=0,80$), чем нежелательное ($M=4,96$, $SD=1,12$); он также был выше в группе психотерапии, чем в группе фармакотерапии ($M=5,90$, $SD=0,67$ и $M=4,88$, $SD=1,08$, соответственно). Что же касается непосредственно эффективности лечения, определявшейся по шкале депрессии Гамильтона и по шкале самооценки Бека, никаких значимых различий в группах не было получено, независимо от приверженности больных к лечению. Таким образом, общая эффективность лечения снижалась у пациентов, которые не были привержены к терапии главным образом за счет отказов от лечения в период всего исследования (более частых у пациентов, получавших фармакотерапию и предпочитавших психотерапию), и снижению терапевтического альянса.

Рассмотренные в данном обзоре терапевтические методы являются эффективными для терапии депрессии, причем их результативность сопоставима. Дальнейшие направления в исследовании этой проблемы должны включать поиск новых предикторов эффективности фармако- и психотерапии; изучение особенностей их клинических эффектов в соответствии с генетическими маркерами и анамнестическими сведениями, воздействия на социальное функционирование, нейробиологических паттернов различных вариантов депрессии. Эти вопросы чрезвычайно важны для разработки дифференцированного подхода к терапии больных с депрессивными расстройствами.

Л и т е р а т у р а

- Аведисова А.С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – №1. – С.3-6.
- Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М: Медицина, 2000. – 496 с.
- Вазагаева Т.И. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и трансперсональной психотерапии у больных с депрессивными расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
- Вельтищев Д.Ю. Клинико-патогенетические закономерности ситуационных расстройств депрессивного спектра: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000.
- Вертоградова О.П., Степанов И.Л., Банников Г.С., Коньков С.А. Роль личности в социально-психической дезадаптации при депрессиях // Тезисы материалов Международной конференции психиатров. – М., 1998. – С.76-77.
- Дубницкая Э.Б., Андрищенко А.В. Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике // Сов. психиатр. – 1998. – №2. – С.10-14.
- Ибрагимов Д.Ф. Роль клинико-демографических и субъективно-психологических факторов в прогнозе эффективности терапии антидепрессантами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М, 2004.
- Каган В. Психотерапия депрессии // Независимый психиатрический журнал. – 2003. – №4. – С.71-75.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 3. – С.4-10.
- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition, 2010.
- Agosti V., Osepek-Welikson K. The efficacy of imipramine and psychotherapy in early-onset chronic depression: A reanalysis of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program // Journal of Affective Disorders. – 1997. – №43. – P.181-186.
- Amirkhan J.H. A factor analytically derived measure of coping: The Coping Strategy Indicator. – N.Y., 1988.
- Antonuccio D.O., Danton W.G., DeNelsky G.Y. Psychotherapy versus medication for depression: challenging the conventional wisdom with data // Professional Psychology: Research and Practice. – 1995. – Vol. 26. – №6. – P.574-585.
- Beck A.T. et al. Cognitive Therapy of Depression. – New York: Guilford, 1979.
- Bhar S.S., Gelfand L.A., Schmid S.P., Gallop R., DeRubeis R.J., Hollon S.D., Amsterdam J.D., Shelton R.C., Beck A.T. Sequence of improvement in depressive symptoms across cognitive therapy and pharmacotherapy // J. Affect. Disord. – 2008. – Vol. 110. – № 1-2. – P.161-166.

Blackburn I.M., Bishop S., Glen A.I.M. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination // *Br. J. Psychiatry.* – 1981. – Vol. 139. – P.181-189.

Blackburn I.M., Moore R.G. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 171. – P.328-334.

Blatt S.J., Quinlan D.M., Pilkonis P.A., Shea M.T. Impact of perfectionism and need for approval on the brief treatment of depression: The National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program revisited // *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* – 1995. – Vol. 63. – P.125-132.

Bockting C.L., Schene A.H., Spinhoven P. et al. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2005. – Vol. 73. – № 4. – P.647-57.

Bridges K.W., Goldberg D.P. Somatic presentations of depressive illness in primary care // *J. R. Coll. Gen. Pract. Occas. Pap.* – 1987. – № 36. – P.9-11.

Bromet E., Andrade L.H., Hwang I. et al. Cross-National Epidemiology of DSM-IV Major Depressive Episode // *BMC Medicine.* – 2011. – №9. – P. 90.

Brody A.L. et al. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – №50. – P.171-178.

Brody A.L. et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – №58. – P.631-640.

Brody A.L. et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder // *Psychiatry Res.* – 1998. – №84. – P.1-6.

Browne G., Steiner M., Roberts J. et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: six month comparison with longitudinal two year follow-up of effectiveness and costs // *J. Affect. Disord.* – 2002. – Vol. 68. – P. 317-330.

Brown W.A. Treatment response in melancholia // *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* – 2007. – Vol. 433. – P.125-129.

Casacalenda N., Perry J.C., Looper K. Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1354-1360.

Cuijpers P., Van Straten A., Van Oppen P. et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P.1675-1685.

Covi L., Lipman R.S., Derogatis L.R., Smith J.E., Pattison J.H. Drugs and group psychotherapy in neurotic depression // *American Journal of Psychiatry.* – 1974. – Vol. 131. – P.191-198.

Davidson R.J., Irwin W., Anderle M.J., Kalin N.H. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P.64-75.

De Oliveira I.R. The treatment of unipolar major depression: pharmacotherapy, cognitive behaviour therapy or both? // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 1998. – Vol. 23. – №6. – P.467-475.

De Maat S., Dekker J., Schoevers R., De Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis // *Psychotherapy Research.* – 2006. – Vol. 16. – №5. – P.566-578.

De Maat S., Dekker J., Schoevers R. et al. Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a mega-analysis based on three randomized clinical trials // *Depression and anxiety.* – 2008. – Vol. 25. – №7. – P.565-74.

DeRubeis R.J., Hollon S.D., Amsterdam J.D. et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P.409-416.

DeRubeis R.J., Gelfand L.A., Tang T.Z., Simons A.D. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons // *American Journal of Psychiatry.* – 1999. – Vol.156. – P.1007-1013.

DeRubeis R.J., Siegle G.J., Hollon S.D. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – № 10. – P.788-796.

DiMascio A., Weissman M.M., Prusoff B.A., et al. Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression // *Archives of General Psychiatry.* – 1979. – Vol. 36. – P. 1450-1456.

Dobsha S.K., Corson K., Gerrity M.S. Depression treatment preference of VA primary care patients // *Psychosomatics.* – 2007. – №48. – P.482-488.

Dobson K.S. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1989. – Vol. 57. – P. 414.

Dobson K.S., Hollon S.D., Dimidjian S. et al. Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Prevention of Relapse and Recurrence in Major Depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2008. – Vol. 76. – №3 – P.468-477.

Driessen E., Cuijpers P., Hollon S.D., Dekker J.J. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2010. – Vol. 78. – P. 668-680.

Elkin I., Gibbons R.D., Shea T. et al. Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program // *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* – 1995. – Vol. 63. – P.841-847.

Elkin I., Shea M.T., Watkins J.T. et al. (National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program). General effectiveness of treatments // *Arch Gen Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P.971-982.

Ezquiaga E., Garcia-Lopez A., de Dios C., Leiva A., Bravo M., Montejo J. Clinical and psychosocial factors associated with the outcome of unipolar major depression: a one year prospective study // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 79. – №1-3. – P.63-70.

Evans M.D., Hollon S.D., DeRubeis R.J. et al. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression // *Archives of General Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P.802-808.

Fava G.A., Ruini C., Rafanelli C. et al. Six year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol.161. – P.1872-1876.

Fava G.A., Ruini C., Rafanelli C., Grandi S. Cognitive behavior approach to loss of clinical effect during long-term antidepressant treatment: a pilot study // *The American journal of psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – №12. – P.2094-2095.

Fava G.A., Ruini C., Sonino N. Treatment of recurrent depression: a sequential psychotherapeutic and psychopharmacological approach // *CNS drugs.* – 2003. – Vol.17. – №15. – P.1109-1117.

Fountoulakis K.N., O'Hara R., Iacovides A. et al. Unipolar late-onset depression: A comprehensive review // *Annals of General Hospital Psychiatry.* – 2003. – №2. – P. 11.

Fournier J.C., DeRubeis R.J., Shelton R.C. et al. Antidepressant medications v. cognitive therapy in people with depression with or without personality disorder. // *Br J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 192: 124-129.

Fournier J.C., DeRubeis R.J., Shelton R.C. et al. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2009. – Vol. 77. – №4. P.775-87.

Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – P.1093-9.

Fu C.H. et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – P.877-89.

Goldapple K., Segal Z., Garson C. et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004 Vol. 61. – P.34-41.

Hamilton K.E., Dobson K.S. Cognitive therapy of depression: Pretreatment patient predictors of outcome. // *Clin Psychol Rev.* – 2002. – Vol. 22. – P.875-893.

Haskell D.S., DiMascio A., Prusoff B. Rapidity of symptom reduction in depressions treated with amitriptyline // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1975. – Vol. 160. – №1. – P.24-33.

Hollon S.D., Evans M.D., DeRubeis R.J. et al. How does cognitive therapy work? Cognitive change and symptom change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1990. – Vol. 58. – №6. – P.862-869.

Hollon S.D., DeRubeis R.J., Evans M.D., et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination // *Arch. Gen. Psychiatry.*– 1992. – Vol. 49. – P.774-781.

Hollon S.D., DeRubeis R.J., Shelton R.C. et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – № 4. – P.417-422.

Hollon S.D., Jarrett R.B., Nierenberg A.A. et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: Which monotherapy or combined treatment? // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P.455-468.

Hyman S.E., Nestler E.J. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153.– P.151-162.

Iacovello B.M., McCarthy K.S., Barrett M.S. et al. Treatment preferences affect the therapeutic alliance: Implications for randomized controlled trials // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2007. – Vol. 75. – №1. – P.194-198.

Imel Z.E., Malterer M.B., McKay K.M., Wampold B.E. A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – Vol. 110. – № 3. – P.197-206.

Jarrett R.B., Schaffer M., McIntire D. et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine (Drug information on phenelzine): a double-blind, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56. – P.431-437.

Joyce P.R., Mulder R.T., Cloninger C.R. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression // *J. Affect. Disord.* 1994. – Vol.30. – № 1. – P.35-46.

Joyce P.R., Paykel E.S. Predictors of drug response in depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46. – № 1. – P.89-99.

Katon W., Russo J., Frank E. et al. Predictors of nonresponse to treatment in primary care patients with dysthymia // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2002. – Vol.24. – № 1. – P.20-27.

Katz M.M., Meyers A.L., Prakash A., Gaynor P.J., Houston J.P. Early Symptom Change Prediction of Remission in Depression Treatment // *Psychopharmacol. Bull.* – 2009. – Vol. 42. – № 1. – P.94-107.

Keitner G.I., Ryan C.E., Solomon D.A. Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms // *J. Clin. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P.1412-1421.

Klein D.F. Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P.1204-1211.

Klein D.N., Schatzberg A.F., McCullough J.P. et al. Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 55. – № 2-3. – P.149-157.

Klerman G.L., DiMascio A., Weissman M.M. et al. Treatment of depression by drugs and psychotherapy // *Am. J. Psychiatry*. – 1974. – Vol. 131. – P.186-191.

Kocsis J.H., Leon A.C., Markowitz J.C. et al. Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with Nefazodone, Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy, or their combination // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – №3. – P.354-361.

Kraemer H.C., Wilson G.T., Fairburn C.G., Agras W.S. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials // *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – P.877-884.

Kwan B.M., Dimidjian S., Rizvi S.L., Sartorius N. Eines der letzten Hindernisse einer verbesserten psychiatrischen Versorgung: Das Stigma psychischer Erkrankung (One of the last obstacles to better mental health care: The stigma of mental illness) // *Neuropsychiatrie*. – 2002. – №16. – P.5-10.

Lazarus R.S. The stress and coping paradigm // Eisdorfer et al. *Models for clinical psychopathology*. – N.Y., 1981. – P.177-214.

Leykin Y., DeRubies R.J., Gallop R. et al. The relation of patients treatment preferences to outcome in a randomized clinical trial // *Behavior. Therapy*. – 2007. – Vol. 38. – P.209-217.

Luborsky L., Diger L. Factors in outcomes of short-term dynamic psychotherapy for chronic vs. non-chronic depression // *Journal of Psychotherapy Practice and Research*. – 1996. – Vol. 5. – №2. – P.152-159.

Mandell M. Changes in components of syndrome depression associated with cognitive therapy, pharmacotherapy, and combined cognitive therapy and pharmacotherapy // *Dissertation Abstracts International*. – 1988. – Vol. 48. – P.3420.

Manning D.W., Markowitz J.C., Frances A.J. A review of combined psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression // *Journal of Psychotherapy Practice and Research*. – 1992. – Vol. 1. – №2. – P.103-116.

Markowitz J.C., Kocsis J.H., Bleiberg K.L., Christos P.J., Sacks M. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for “pure” dysthymic patients // *J. Affect. Disord.* – 2005 Dec. – Vol. 89. – №1-3. – P.167-175.

Mayberg H.S., et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol.48. – P.830-843.

Moses T., Leuchter A.F., Cook I., Abrams M. Does the clinical course of depression determine improvement in symptoms and quality of life? // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – №4. – P.241-248.

Murphy G., Simons A., Wetzel R., Lustman, P. Cognitive therapy and pharmacotherapy, singly and together in the treatment of depression // *Archives of General Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41. – P.33-41.

Murray C.J.L., Lopez A.D. (Eds.) *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. – Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.

Mynors-Wallis L.M., Gath D.H., Lloyd-Thomas A.R., Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care // *BMJ*. – 1995. – Vol. 310. – P. 441.

Mynors-Wallis L.M., Gath D.H., Day A., Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320. – P.26-30.

Nemeroff C.B., Heim C.M., Thase M.E. et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 25. – P.14293-1496.

Nicholson, A., Kuper, H. and Hemingway, H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – №23. – P.2763-2774.

Nierenberg A.A., Farabaugh A.H., Alpert J.E. et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – №9. – P.1423-1428.

O’Leary D., Costello F., Gormley N., Webb M. Remission onset and relapse in depression. An 18-month prospective study of course for 100 first admission patients // *J. Affect. Disord.* – 2000. – Vol. 57. – №1-3. – P.159-171.

Patience D.A., McGuire R.J., Scott A.I., Freeman C.P. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome // Br. J. Psychiatry. – 1995. – Vol. 167. – №3. – P.324-330.

Paykel E.S., Scott J., Teasdale J.D. et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy // Arch Gen Psychiatry. – 1999. – Vol. 56. – P.829-35.

Perry J.C., Banon E., Ianni F. Effectiveness of psychotherapy for personality disorders // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – №9. – P.1312-1321.

Persons J.B., Thase M.E., Crits-Christoph P. The Role of Psychotherapy in the Treatment of Depression: Review of Two Practice Guidelines // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – Vol. 53. – №4. – P.283-290.

Prusoff B.A., Weissman M.M., Klerman G.L., Rounsaville B.J. Research Diagnostic Criteria Subtypes of Depression. Their Role as Predictors of Differential Response to Psychotherapy and Drug Treatment // Arch. Gen. Psychiatry. – 1980. – Vol. 37. – №7. – P.796-801.

Ravindran A.V., 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. – Vol. 156. – №10. – P.1608-1617.

Reynolds C.F. 3rd, Perel J.M., Frank E. et al. Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: a study of two fixed plasma levels // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – №8. – P.1177-1181.

Rush A.J., Beck A.T., Kovacs M., Hollon S.D. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients // Cognitive therapy and research. – 1977. – №1. – P.17-37.

Sartorius, N. The economic and social burden of depression // Journal of Clinical Psychiatry. – 2001. – Vol. 62. – №15. – P.8-11.

Schauburg H., Clarkin J. Relapse in depressive disorders – is there a need for maintenance psychotherapy? // Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. – 2003. – Vol. 49. – №4. – P.377-90.

Shea M.T., Elkin I., Imber S.D. et al: Course Of Depressive Symptoms Over Follow-Up. Findings From The National Institute Of Mental Health Treatment Of Depression Collaborative Research Program // Archives of General Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – №10. – P.782-787.

Shea M.T., Pilkonis P.A., Beckham E. et al. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program // The American journal of psychiatry. – 1990. – Vol. 147. – №6. – P.711-718.

Schulberg H.C., Katon W., Simon G.E. et al. Treating major depression in primary care practice: an update of Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines // Arch Gen Psychiatry. – 1998. – Vol. 55. – P.1121—1127.

Simons A.D., Garfield S.L., Murphy G.E. The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Changes in mood and cognition // Arch. Gen. Psychiatry. – 1984. – Vol. 41. – №1. – P.45-51.

Smith M.L. What research says about the effectiveness of psychotherapy // Journal of Hospital and Community Psychiatry. – 1984. – Vol. 33. – P.457-461.

Sotsky S.M., Glass D.R., Shea M.T. et al. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of

Depression Collaborative Research Program // *Am. J. Psychiatry.* – 1991. – Vol.148.– №8. – P.997-1008.

Spijker J., de Graaf R., Bijl R.V. et al. Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 81. – №3. – P.231-240.

Thase M.E. Relapse and recurrence of depression. An updated practical approach for prevention. In: *Drug Treatment Issues of Depression*, Palmer K.J., ed. – Auckland, New Zealand: Adis International Limited, 2000. – P.35-52.

Trivedi M.H., Kurian B.T., Grannemann B.D. Clinical predictors in major depressive disorder // *Prim. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 14. – №6. – P.47-53.

Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – №1. – P.28-40.

Tyrer P., Casey P., Gall J. Relationship between neurosis and personality disorder // *Br J Psychiatry.* – 1983. – Vol. 142. – P.404-408.

Urry H.L. et al. Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P.4415-4425.

Van H.L., Schoevers R.A., Kool S. et al. Does early response predict outcome in psychotherapy and combined therapy for major depression? // *J. Affect. Disord.* – 2008. – Vol. 105. – №1-3. – P.261-265.

Vythilingam M., Heim C., Newport D.J. et al. Childhood Trauma Associated With Smaller Hippocampal Volume in Women With Major Depression // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P.2072-2080.

Weissman M.M., Klerman G.L., Prusoff B.A., Sholomskas D., Padian N. Depressed outpatients: Results one year after treatment with drugs and/or interpersonal psychotherapy // *Archives of General Psychiatry.* – 1981. – Vol.38.– P.51-55.

Wexler B.E., Cicchetti D.V. The outpatient treatment of depression: Implications of outcome research for clinical practice // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1992.– Vol. 180. – P.277-286.

Wilson M., Sperlinger D. Dropping out or dropping in? A reexamination of the concert of dropouts using qualitative methodology // *Psychoanalytic Psychotherapy.* – 2004. – Vol.18. – №2. – P.220-237.

Сравнительная эффективность фармако- и психотерапии у больных с депрессивными расстройствами

Аналитический обзор

*Заведующий редакцией
Редактор
Компьютерная верстка*

*В.С. Залевский
Л.Б. Абрамова
М.М.Абрамовой*

Сдано в набор 15.02.12 г. Подписано в печать 21.02.12 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная №1. Печать офс.
Усл. печ. л. 2,0 Тираж . Заказ 5. Цена договорная.
Набрано и отпечатано в Редакционно-издательском отделе
Федерального государственного бюджетного учреждения
“Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии
имени В.П. Сербского” Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
119992 ГСП-2, Москва, Кропоткинский пер., 23..