

Gagnsemi hugrænnar atferlismeðferðar við lyndis- og kvíðaröskunum hjá fullorðnum

Magnús Blöndahl Sighvatsson¹ sálfræðingur, Hafrún Kristjánsdóttir^{1,2} sálfræðingur, Engilbert Sigurðsson^{1,2} læknir, Jón Friðrik Sigurðsson^{1,2} sálfræðingur

ÁGRIP

Hugræn atferlismeðferð (HAM) er sú sálfræðimeðferð sem mestar rannsóknarheimildir liggja að baki í meðferð lyndis- og kvíðaraskana hjá fullorðnum. Í þessari yfirlitsgrein verður HAM kynnt, fjallað verður um niðurstöður árangursrannsókna, langtímaárangur og gagnsemi samþættrar meðferðar með lyfjum og HAM. Jafnframt verður fjallað stuttlega um kosti og galla hópmeðferðar samanborið við einstaklingsmeðferð og hvaða áhrif samslátur fleiri en einnar röskunar hefur á árangur HAM. Í greininni kemur fram að HAM gagnast vel við þunglyndi, almennri kvíðaröskun, skelfingarkvíða, áfallastreituröskun, árátta- og þráhyggju, félagsfærni og sértækri færni. Árangur af HAM við meðferð þessara raskana er í flestum tilfellum sambærilegur eða betri en árangur lyfjameðferðar en aðgengi er lakara. Langtímaárangur virðist góður en rannsóknir á samþættum áhrifum HAM og lyfja eru skammt á veg komnar og því erfitt að álykta um gagnsemi samþættrar meðferðar.

Inngangur

¹Landspítala,
²læknadeild HÍ.

Fyrirspurnir: Hafrún
Kristjánsdóttir,
hafrunr@landspitali.is

Höfundar vilja þakka
Paul M. Salkovski
fyrir ráðgjöf við val á
heimildum.

Barst: 27. janúar
2011 - samþykkt
til birtingar:
11. október 2011

Höfundar tiltaka engin
hagsmunatengsl.

Hugræn atferlismeðferð (HAM, *cognitive behavioral therapy*) er sálfræðimeðferð sem hefur náð mikilli útbreiðslu á tiltölulega skömmum tíma.¹ Því er mikilvægt fyrir lækna og annað heilbrigðisstarfsfólk að kynnast hugmyndafræði meðferðarinnar, þekkja hvernig hún fer fram og ekki síður hvar hún skilar mestum árangri og hver langtímaárangur er í samanburði við lyfjameðferð og aðra sálfræðilega meðferð. HAM byggir á rökhyggju og skipulagi og er afmörkuð í tíma, þar sem flestir meðferðarvísar við algengum geðröskunum, eins og þunglyndi og kvíða, gera ráð fyrir 10-20 viðtölum.² Ef vandinn er alvarlegur eða margþættur getur meðferðin varað lengur. Meðferðin stendur á góðum fræðilegum grunni í dag³ og hún byggir á fleiri og vandaðri árangursrannsóknun en önnur form sálfræðimeðferðar við geðröskunum fullorðinna.^{1,3} Meðferðinni er nú mest beitt af sálfræðingum þótt geðlæknar, heimilislæknar, hjúkrunarfræðingar og fleiri heilbrigðisstéttir hafi sótt sér þjálfun í HAM í vaxandi mæli á síðustu misserum.

HAM er gjarnan kennd við bandaríska geðlækninn Aaron T. Beck sem var menntaður í sálgreiningu. Í rannsóknnum sínum komst hann að því að aðferðir sálgreiningar gengju ekki upp við meðferð þunglyndis.^{1,2,4} Beck var undir áhrifum frá hinni svokölluðu hugrænu byltingu í sálfræði sem átti sér stað á árunum 1950-1970 en þó ekki síður undir áhrifum frá aðferðum atferlismeðferðar.^{2,4} Á grunni rannsókna sinna og meðferðarreynslu byggði Beck þá kenningu að það hvernig við hugsun, túlkun atburði og hógum daglegu lífi ráði miklu um líðan okkar.^{4,5} Samkvæmt kenningu hans þróa þeir sem kljást við geðraskanir oft með sér bjagað mat á umhverfi og innri áreitum, svo sem líkamlegum einkennum. Með því að kortleggja hugsun og hegðun þeirra sem finna fyrir vanlíðan, megi skýra hvers vegna þeir glíma við geðröskun og með því að

breyta hugsun og hegðun sé hægt að breyta líðan til hins betra.^{2,4,5}

Nú hafa verið birtar yfir 300 árangursrannsóknir um beitingu HAM við meðferð geðraskana. Ekki verður annað sagt en meðferðin hafi reynst mjög gagnleg, ekki síst við við þeim algengustu, svo sem þunglyndi og kvíðaröskunum,³ og verður fjallað sérstaklega um gagnsemi HAM í meðferð þessara raskana í þessari grein.

Í HAM er skjólstæðingi kennt að bera kennsl á ósjálfráðar óhjálplegar hugsanir og meta hvaða áhrif atferli hefur á líðan. Skjólstæðingi er kennt að líta á hugsanir sínar sem tilgátu (eina af mörgum), en ekki endilega þá einu réttu. Þegar ósjálfráðar hugsanir tengdar vandanum og vanlíðan hafa verið kortlagðar er skjólstæðingi kennt að endurmeta hugsanir sínar með skipulögðum hætti og breyta hegðun með það að markmiði að bæta líðan sína.⁵ Til útskýringar má taka dæmi af HAM við þunglyndi. Hugsun þess þunglynda einkennist iðulega af ofmati á mistökum í fortíð og vanmati á eigin getu til að ráða við daglegt líf.⁵ Þess vegna eru þunglyndir oft ekki nægilega virkir, eiga erfitt með að framkvæma einföldustu hluti og draga sig í hlé. Í HAM lærir skjólstæðingur því að kortleggja og endurmeta óhjálplegt mat sitt á fyrri mistökum, eigin getu og stöðu. Skjólstæðingi er einnig kennt að auka daglega virkni sína til að sporna við framtaksleysi. Þetta er gert á skipulegan hátt þar sem hinn þunglyndi eykur virkni sína stig af stigi.⁵ Með öðrum orðum til-einkar hinn þunglyndi sér nýjar aðferðir til að glíma við vanlíðan; lærir að greina og endurmeta ósjálfráðar niðurrifshugsanir; lærir að takast á við mótlæti og daglegt líf á annan hátt en áður og kannar hvort það leiði ekki til breytinga á líðan. Þennan lærdóm tekur einstaklingurinn með sér inn í framtíðina. Því heldur árangur HAM gjarnan áfram að skila sér eftir að meðferð

lýkur, svo fremi sem skjólstæðingurinn beiti áfram þeim aðferðum sem hann hefur lært í HAM.³⁻⁵ Í HAM við kvíða er líkri nálgun beitt. Unnið er með hugsanir á svipaðan hátt (það er endurmat) en það sem aðgreinir einna helst meðferð þessara tveggja flokka algengra raskana er að í kvíðameðferð er skjólstæðingur látinn mæta kvíðavekjandi áreitum. Til dæmis er einstaklingur með fælmi gagnvart hundum settur í návígi við hund. Þetta er gert í þeim tilgangi að breyta háskalegu mati þess kvíðna („hundurinn bitur mig“) í raunhæfara mat („hundurinn getur bitið en gerir það líklega ekki og þarf ekki að vera hættulegur“). Slíkar aðferðir kallast atferlistilraunir/berskjöldun.⁶

Í þessu yfirliti eru kynntar árangursrannsóknir* á HAM-einstaklingsmeðferð við kvíða og þunglyndi hjá fullorðnum á aldrinum 18-65 ára nema annað sé tekið fram, langtímaáhrif og hvort árangur meðferðar eykst eða minnkar með samþættri meðferð HAM og geðlyfja. Jafnframt er fjallað um hvaða áhrif það hefur á meðferð ef skjólstæðingur glímur við fleiri en eina röskun, og loks um gagnsemi hópmeðferðar. Þar sem samanburðurinn er flókinn⁷ hafa höfundar búið til töflu sem skýrir niðurstöður enn frekar, en í henni kemur fram yfirlit um árangursmat (fyrir og eftir meðferð, á langtímaáhrifum og áhrifum samþættrar meðferðar) ásamt áhrifastærðum þar sem HAM er borin saman við biðlista eða lyfleysu.** Að lokum ræðum við stuttlega kosti og galla hópmeðferðar og samslátt geðraskana og hvaða áhrif slíkt hefur á árangur HAM.

Lyndisraskanir

Þunglyndi

Hugræn atferlismeðferð við þunglyndi: Birtar hafa verið tæplega 100 árangursrannsóknir á HAM við þunglyndi fullorðinna þar sem slembivali er beitt.³ Þegar niðurstöður þeirra eru skoðaðar í samantektarrannsóknnum (*meta-analysis*) kemur í ljós að HAM sýnir marktækt betri árangur en engin meðferð, biðlisti og nokkurt annað form sálfræðimeðferðar, óháð alvarleika.^{3, 8} Höfundum er kunnugt um nokkrar rannsóknir sem hafa borið saman árangur HAM og sálarafslmeðferðar (*psychodynamic therapy*) í meðferð þunglyndis.^{7, 9, 10} Þær niðurstöður benda til að HAM gagnist betur. Árangur HAM og tveggja annarra sálfræðimeðferða; samskiptameðferðar (*interpersonal therapy*) og athafnameðferðar (*behavioral activation*) er hins vegar svipaður.^{3, 8, 9} Í athafnameðferð er lögð áhersla á að auka virkni, en hafa ber í huga að áhersla á aukna virkni er einnig einn af lykilkáttum HAM við þunglyndi.⁵ Margar rannsóknir hafa einnig verið framkvæmdar þar sem borinn er saman árangur HAM og þunglyndislyfjameðferðar, það er SSRI-lyfja (paroxetín), þríhringalyfja (imipramín/nortriptylín/amitriptylín), MAO-hamlara (phenelzín) og annarra þunglyndislyfja (nefazódón/búprópíón). Niðurstöður ber flestar að sama brunni, að það sé ekki munur á árangri þessara meðferða við þunglyndi, óháð alvarleika þess, við meðferðarlok.^{3, 10-12} Hafa ber þó í huga að í sumum tilfellum eru sjúklingar svo veikir að þeir eiga í erfiðleikum með að nýta sér HAM á því stigi veikindanna og því hafa fremur fáar rannsóknir kannað gagn-

* Þegar rætt er um árangursmat er í öllum tilfellum verið að fjalla um minnkun einkenna, til dæmis færri kvíðaköst hjá þeim sem þjást af skelfingarkvíða.

** Áhrifastærð er stöðluð mælieining á áhrifum meðferðar. Í þessari grein er samanburðurinn við biðlista og/eða lyfleysu (*placebo*). Viðmið Cohen um magn áhrifa eru eftirfarandi: 0,2 = lítil áhrif/ 0,5 = miðlungs áhrif/ 0,8 = mikil áhrif.

semi HAM fyrir þennan sjúklingahóp. Þegar svo er, eru þeir meðhöndlaðir með lyfjum eða raflækningum. Því er ekki hægt að útiloka að lyfjameðferð skili meiri árangri en HAM við meðferð allra veikustu þunglyndissjúklinga á legudeildum.

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við þunglyndi: Gloageuen og félagar¹⁰ tóku saman gagnsemi HAM við vægu til alvarlegu þunglyndi hjá fullorðnum og athuguðu meðal annars langtímaáhrif HAM. Í samantekt þeirra var hlutfall hrösunar*** 12 mánuðum eftir að meðferð lauk hærra hjá einstaklingum sem fengu þunglyndislyfjameðferð en þeim sem fengu HAM (60% í þunglyndislyfjameðferð samanborið við 29% í HAM). Eftirfarandi lyf voru notuð í samanburðinum: Þríhringalyf (amitriptylín, klómipramín, nortriptylín, lófepramín og desipramín), norepineprín-hamlari (maprótilín), í einu tilfelli benzodíasepín (alprazolam) og þunglyndislyf ekki nánar skilgreind. Þessar niðurstöður hafa verið endurteknar þar sem SSRI-lyf (paroxetín) var haft til samanburðar.^{3, 13, 14} Í rannsókn Hollon og féлага var hrösun 12 mánuðum eftir meðferðarlok mun meiri í lyfjahópnum, samanborið við HAM-hópinn, auk þess sem hrösun í HAM-hópnum var sambærileg við hrösun hjá þeim hópi sjúklinga sem enn var á lyfjum. Rannsóknir á langtímaáhrifum HAM við þunglyndi gefa því til kynna að HAM sé gagnleg jafnvel eftir að meðferð lýkur.

Samþætt HAM og lyfjameðferð við þunglyndi: Niðurstöður rannsókna á samþættri meðferð við þunglyndi eru misvísandi, en þær benda þó til þess að það fari eftir því hversu alvarlegt þunglyndið er, hvort samþætt meðferð gefur betri árangur en HAM eða lyfjameðferð ein og sér.^{8, 15, 16} Rannsóknir á vægu og meðaldjúpu þunglyndi benda til þess að HAM gagnist best og að lyfjameðferð (nortriptylín) bæti ekki neinu við árangur^{15, 17} en þegar þunglyndi er alvarlegt reynist best að beita þessum tveimur meðferðum (HAM og nefazódón) samtímis.^{15, 18} Rannsóknir hafa einnig sýnt að samþætt meðferð þar sem HAM er beitt eftir að lyfjameðferð lýkur er árangursrík, meðal annars með tilliti til bakslags.¹⁹

Óyndi

Hugræn atferlismeðferð við óyndi: Í nýlegri yfirlitsgrein¹¹ um árangur sálfræði- og lyfjameðferðar við þunglyndi kom fram að árangur lyfjameðferðar við óyndi, í öllum tilfellum með SSRI-lyfjum (paroxetín, flúoxetín, sertralín), var betri en árangur sálfræðimeðferða. Í samanburðinum voru HAM, samskiptameðferð og lausnamiðuð meðferð. Hafa ber þó í huga að í flestum yfirlitsgreinum um meðferð óyndis er árangur mismunandi sálfræðimeðferða borinn saman við árangur mismunandi lyfjameðferða. Höfundum er aðeins kunnugt um eina samanburðarrannsókn þar sem HAM var borin sérstaklega saman við SSRI-lyfjameðferð (flúoxetín).²⁰ Í þeirri rannsókn kom enginn munur fram.

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við óyndi: Höfundum er aðeins kunnugt um eina rannsókn með afar fáum þátttakendum og engum samanburðarhópi. Langtímaárangur HAM var góður hjá þeim sem þátt tóku, sex mánuðum eftir meðferðarlok.²¹ Rannsóknnum á langtímaárangri HAM við óyndi er því verulega ábótavant.

Samþætt HAM og lyfjameðferð við óyndi: Í nýrri yfirlitsgrein²²

*** Hrösun: Að veikjast aftur eftir að hafa náð bata í meðferð.

Tafla I. Yfirlit um árangursrannsóknir og áhrifastærðir.

Röskun	Meðferð	Árangur fyrir og eftir meðferð	Áhrifastærð*	Langtímaáhrif	Sameiginleg meðferð
Punglyndi ^{3, 7-19}	HAM	+	0,82-0,89	+	Fer eftir alvarleika
	AM	+			
	Samskiptameðferð	+			
	Lyfjameðferð	+			
Óyndi ^{11, 20-23}	HAM	?	1,22**	?	?
	Lyfjameðferð	+			
Almenn kvíðaröskun ^{3, 24-27, 48}	HAM	+	0,29-3,29	+	+/?
	Lyfjameðferð	+			
Skelfingarkvíði ^{3, 14, 28 - 35, 48}	HAM	++	0,57-1,44	++	-
	Aðrar meðferðir	-			
	Lyfjameðferð	-/?			
Áfallastreituröskun ^{3, 14, 36-43}	HAM	+	1,34-1,70	+	?
	EMDR	+			
	Lyfjameðferð	+/-			
Árátta og þráhyggja ^{3, 45-50}	HAM	+	1,30-1,86**	+	=
	BMS	+			
	Aðrar meðferðir	-			
	Lyfjameðferð	+			
Félagsfælni ^{14, 48, 51-54}	HAM	+	0,29-2,30	+	=/?
	Aðrar meðferðir	-			
	Lyfjameðferð	+			
Sértæk fælni ^{14, 55-57}	HAM	++	0,48-1,05	++	-/?
	Lyfjameðferð	-			

HAM Hugræn atferlismeðferð. **AM** Athafnameðferð. **BMS** Berskjöldun með svörunarhömlun.

? Frekari rannsókn er þörf.

+ Rannsóknarheimildir fyrir árangri.

++ Kjörmeðferð.

- Árangur ekki til staðar fyrir og eftir meðferð eða HAM árangursríkari, árangur viðhelt ekki í langtímarannsókn, eða sameiginleg meðferð gagnast ekki betur en HAM eða lyfjameðferð ein og sér.

= Sameiginleg meðferð og HAM jafnáhrifaríkar.

*Áhrifastærð er stöðluð mælieining á áhrifum meðferðar. Í þessari töflu er samanburðurinn við biðlista og/eða lyfleysu (placebo). Viðmið Cohen's um magn áhrifa eru eftirfarandi: 0,2 = lítil áhrif/ 0,5 = miðlungs áhrif/ 0,8 = mikil áhrif.

**Áhrifastærð metin fyrir og eftir meðferð eingöngu, en ekki með samanburði við biðlista eða lyfleysu þar sem gögn vantar.

kom fram að bæði sameiginleg meðferð (lyfjameðferð og sálfræðimeðferð) og lyfjameðferð ein og sér væri betri en sálfræðimeðferð ein og sér. Líkt og áður hefur komið fram, var árangur mismunandi samtalsmeðferða (HAM, samskiptameðferð, lausnamiðuð meðferð, félagsfærni, stuðningsmeðferð) í þessari yfirlitsgrein borinn saman við árangur mismunandi lyfjameðferða, það er SSRI-lyfja (sertralín, paroxetín, fluóxetín) og MAO-hamlara (moklóbeníð). Höfundar þekkja til einnar rannsóknar á gagnsemi samþættrar meðferðar við óyndi en í henni var samþætt meðferð með SSRI-lyfi (sertralín) og HAM í hóp borin saman við lyfjameðferð.²³ Þar kom fram að samþætt meðferð gagnaðist betur en lyfjameðferð ein og sér, en hafa ber í huga að ólíkt öðrum rannsóknnum sem fjallað er um í þessari grein var um hópmeðferð að ræða.

Kvíðaraskanir

Almenn kvíðaröskun

Hugræn atferlismeðferð við almennri kvíðaröskun: Samkvæmt niðurstöðum samantektarrannsókna eru áhrif HAM við almennri kvíðaröskun meiri en áhrif lyfleysu, biðlista, ósérhæfðrar samtalsmeðferðar, sálarafslmeðferðar, stuðningsviðtala og slökunar.^{3, 24-26} Árangur af HAM, kerfisbundinni slökun (*applied relaxation*) og lyfjameðferð í meðferðarlok er sambærilegur.^{3, 25, 26} Hafa ber í

huga að í þeim sex rannsóknnum sem framkvæmdar hafa verið á HAM og lyfjum var í öllum tilfellum nema einu um að ræða róandi lyf (benzódíazepín).^{3, 26}

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við almennri kvíðaröskun: Rannsóknir á langtímaáhrifum HAM við almennri kvíðaröskun benda til að árangur haldist allt að 12 mánuðum eftir að meðferð lýkur og aukist eftir því sem lengra líður frá meðferð.^{3, 25} Frekari árangursrannsóknna er þörf, því ekki er vitað hvort langtímaáhrif HAM eru meiri eða minni en áhrif lyfjameðferðar einnar og sér, þar sem birtar árangursrannsóknir eru enn afar fáar.

Samþætt meðferð við almennri kvíðaröskun: Hugræn atferlismeðferð og lyfjameðferð: Höfundum er aðeins kunnugt um eina rannsókn²⁷ sem bar saman HAM, lyfjameðferð með róandi lyfjum (díazepam), samþætta meðferð, HAM og lyfleysu, og lyfleysu eina og sér. Þar kom fram að hlutfall hrösunar var mun hærra hjá þeim hópi sem þáði lyfjameðferð eða samþætta meðferð en þeim sem einungis fengu HAM. Frekari árangursrannsóknir skortir því á samþættri meðferð við almennri kvíðaröskun.

Skelfingarkvíði

Skelfingarkvíði með eða án viðáttufælni. Rannsóknir sýna að öllu jöfnu reynist HAM betur við skelfingarkvíða en önnur meðferðarform, þar með talin lyfjameðferð.³ Þau lyf sem athuguð hafa verið eru: þríhringalyf (imipramín, klómipramín), SSRI-lyf

(zimelídín), MAO-hamlara (phenelzín), róandi lyf (alprazolam, díazepam), beta-blokkar (própanolól), trazódón, klónidín.²⁸ HAM ætti því að vera fyrsta val í meðferð skelfingarkvíða.²⁹ Í þessu samhengi skal tekið sérstaklega fram að sterkar vísbendingar eru um að langtímanotkun benzodíazepín-lyfja í meðferð á skelfingarkvíða geti verið skaðleg.²⁹⁻³¹ Þegar skoðað er nánar hvaða þættir HAM skila árangri, benda rannsóknir til þess að atferlistilraunir/berskjöldun með slökunaræfingum eða öndunaræfingum beri mestan árangur, raunar töluvert meiri árangur en vinna með hugsanir eingöngu.³² Engar vísbendingar eru um að dáleiðsla, samskiptameðferð, *neurolinguistic programming (NLP)*, lausnamiðuð meðferð, sálarafslmeðferð og streitustjórnun beri árangur við meðferð á skelfingarkvíða.²⁹

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við skelfingarkvíða með eða án víðáttufælni: Allmargar rannsóknir hafa farið fram á langtímaáhrifum HAM og þar hafa samanburðarhóparnir verið lyfjameðferð, slökun eða biðlistahópur.^{14, 28} Gould og félagar²⁸ tóku saman langtímaáhrif HAM og lyfjameðferðar við skelfingarkvíða með eða án víðáttufælni úr 12 rannsóknnum. Í þeim rannsóknnum voru lyfjaflokkarnir einungis þríhringalyf (imipramín) eða róandi lyf (alprazolam). Þar kom fram að þeim sem fengu lyfjameðferð fór aftur en árangur HAM hélst minnsta kosti sex mánuðum eftir að meðferð lauk. Vert er að nefna tvær rannsóknir á langtímaáhrifum meðferðar við skelfingarkvíða.^{33, 34} Sú fyrri er rannsókn Barlow og féлага³³, en þar var hlutfall hrösunar í sex mánaða eftirfylgd 18% í HAM, 17% í HAM og lyfleysu, en 40% í þunglyndislyfjameðferð (imipramín) og 48% í samþættri meðferð. Í seinni rannsókninni sem framkvæmd var af van Apeldoorn og félagum³⁴ var HAM borin saman við samþætta meðferð og SSRI-lyfjameðferð (þar sem lækur gat valið á milli eftirfarandi lyfja: paroxetín, sertralín, flúvoxemín, citalópram og flúoxetín). Í þeirri rannsókn kom ekki fram neinn munur á milli hópa í 12 mánaða eftirfylgd. Hafa verður í huga þegar niðurstöður þessara tveggja rannsókna eru metnar, að þátttakendur í rannsókn Barlow og féлага voru mun fleiri og fjölpættari samanburður á milli meðferða gerður. Þegar niðurstöður rannsókna á langtímaáhrifum HAM eru teknar saman benda þær til að HAM við skelfingarkvíða með eða án víðáttufælni nýtist notendum eftir að meðferð lýkur en ennþá er óljóst hvort þunglyndislyfjameðferð dragi úr langtímaárangri HAM.

Samþætt meðferð við skelfingarkvíða: Rannsóknir gefa til kynna að samþætt meðferð komi betur út við meðferðarlok en HAM eða þunglyndislyfjameðferð,³⁵ en þegar dregið er úr lyfjameðferð virðist árangur samþættrar meðferðar minnka. Lyf virðast í sumum tilfellum trufla virkni HAM, samanber tíðnitölur hrösunar í kaflanum hér á undan. Hafa ber þó í huga nýja rannsókn van Apeldoorn og féлага³⁴ þar sem enginn munur kom í ljós á milli HAM og samþættrar meðferðar.

Áfallastreituröskun

Hugræn atferlismeðferð við áfallastreituröskun: Það kemur ef til vill ekki á óvart að þeir sem fá HAM við áfallastreituröskun ná marktækt meiri bata en hinir sem eru á biðlista fyrir meðferð.^{3, 36} Auk þess hefur HAM einnig áhrif á þunglyndis- og almenn kvíðaeinkenni hjá þeim sem þjást af áfallastreituröskun.³⁷ Nokkrar útfærslur eru til af HAM við áfallastreitu og árangur þessara aðferða er sambærilegur.³⁶⁻³⁸ Önnur meðferðarform sem rannsóknir hafa sýnt fram á að beri árangur við meðferð á áfallastreitu

eru *eye-movement desensitization and reprocessing (EMDR)* og þunglyndislyfjameðferð. Ekki hefur tekist að sýna fram á mun á HAM og EMDR.^{36, 37} Höfundum er einungis kunnugt um eina rannsókn með fáum þátttakendum þar sem borin var saman árangur HAM og SSRI-lyfjameðferðar (paroxetín)³⁹ og sýndi HAM betri árangur. Þegar áhrifastærðir úr margvíslegum slembivalsrannsóknum á þunglyndislyfjameðferð annars vegar og HAM hins vegar eru bornar saman, kemur í ljós að áhrifastærðir eru mun stærri fyrir HAM.^{40, 41} Í rannsókn Penava og féлага⁴¹ voru eftirfarandi lyfjaflokkar athugaðir: SSRI-lyf (flúoxetín), þríhringalyf (imipramín, desipramín, og amitriptylín), MAO-hamlarar (phenelzín) og róandi lyf (alprazolam). Því er veruleg þörf á frekari rannsóknum sem bera saman HAM og lyfjameðferð.

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við áfallastreituröskun: Nokkur fjöldi rannsókna hefur athugað langtímaáhrif HAM við áfallastreituröskun og benda þær til að árangur haldist allt að 12 mánuðum eftir að meðferð lýkur.^{14, 42}

Samþætt meðferð við áfallastreituröskun: Hugræn atferlismeðferð og lyfjameðferð: Of fáar árangursrannsóknir hafa verið birtar sem fjalla um samþætta meðferð við áfallastreituröskun⁴³ til að unnt sé að álykta um gagnsemi slíkrar meðferðar.

Árátta og þráhyggja

Hugræn atferlismeðferð við árátta og þráhyggju: Berskjöldun með svörunarhömlun (*exposure-response prevention*) og HAM eru þær meðferðir sem hafa reynst hvað best við meðhöndlun árátta og þráhyggju. Árangur þeirra er svipaður.³ Þess ber að geta að í HAM við árátta og þráhyggju er berskjöldun með svörunarhömlun gjarnan notuð sem meginhluti af HAM og þá í formi atferlistilrauna, og því kemur ekki á óvart að meðferðirnar séu álíka áhrifaríkar.⁴⁴ Með þessari aðferð er sjúklingur berskjaldaður gagnvart áreiti sem honum finnst óþægilegt, án þess að hann fái tækifæri til að framkvæma áráttahegðunina sem tengist því.⁴⁴ Engar haldbærar vísbendingar eru um að önnur meðferðarform, að þunglyndislyfjameðferð undanskilinni (SSRI-lyfin citalópram, flúoxetín, flúvoxamín, paroxetín og sertralín og þríhringalyfið klómipramín), gagnist í meðferð við árátta og þráhyggju.⁴⁵ Sálgreining, dáleiðsla, smáskammtalækningar, jóga og sálarafslmeðferð í hóp virðast ekki skila árangri.⁴⁵

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við árátta og þráhyggju: Yfirgripsmikil rannsókn Foa og féлага⁴⁶ bendir til að langtímaárangur af HAM sé góður. Hlutfall hrösunar í þeirri rannsókn í þriggja mánaða eftirfylgd var 11% í HAM, en 45% á þunglyndislyfjameðferð (klómipramín) og 13% í HAM samhliða lyfjameðferð. Í samantekt Foa og Kozak á langtímaáhrifum HAM kom fram að 24% sjúklinga hafði hrasað 29 mánuðum eftir meðferðarlok.⁴⁷ Því má álykta að HAM sé gagnleg eftir að henni lýkur, hvort sem henni er beitt samhliða lyfjameðferð eða ekki.

Samþætt meðferð við árátta og þráhyggju: Hugræn atferlismeðferð og lyfjameðferð: Rannsóknir benda til að árangur samþættrar meðferðar (klómipramín) sé góður en hann sé engu betri en árangur HAM^{48, 49} og því freistandi að álykta að lyfjameðferð bæti ef til vill litlu við HAM. Það er þó tilhneiging fagaðila að nota samþætta meðferð fyrir sjúklinga með alvarlegustu einkennin og mestu fötlunina í daglegu lífi af þeim sökum.⁵⁰ Hins vegar benda rannsóknir á stærri hópum ekki til þess að samþætt meðferð sé betri en lyfjameðferð eða HAM ein og sér.^{48, 50}

Félagsfælni

Hugræn atferlismeðferð við félagsfælni: Rannsóknir hafa almennt sýnt fram á að HAM, ýmist í hóp- eða einstaklingsmeðferð, er árangursrík við félagsfælni.⁵¹ HAM er árangursríkari en engin meðferð og önnur sálfræðimeðferð. Rannsóknaniðurstöður eru misvísandi varðandi skammtímaárangur HAM samanborið við þunglyndislyfjameðferð sem hefur verið SSRI-lyf (flúoxetín, flúvoxamín, sertralín), MAO-hamlarar (phenelzín, móklóbemíð) og önnur geðlyf (buspíron).^{51, 52, 53}

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við félagsfælni: Rannsóknir á langtímaáhrifum HAM við félagsfælni benda til að HAM sé árangursríkari en lyfjameðferð til lengri tíma. Í samanburðinum voru SSRI-lyf (sertralín, fluoxetín) og MAO-hamlarar (phenelzín).^{14, 51} Clark og félagar⁵² könnuðu áhrif einstaklingsmeðferðar og þunglyndislyfjameðferðar (flúoxetín) við 12 mánaða eftirfylgd og þar kom fram að HAM gagnaðist betur. Því kann lyfjameðferð að vera jafngild HAM strax að lokinni meðferð, samanber umfjöllun í kaflanum á undan, en áhrifa HAM virðist gæta lengur.⁵³

Samþætt meðferð við félagsfælni: Hugræn atferlismeðferð og lyfjameðferð: Það var aðeins nýverið sem rannsóknir á samþættum áhrifum lyfja og HAM tóku að birtast. Flestar þeirra rannsókna benda til þess að samþætt meðferð við félagsfælni gagnist ekki betur en HAM eða lyfjameðferð (SSRI-lyf: fluoxetín; MAO-hamlarar: phenelzín; róandi lyf: alprazolam; önnur geðlyf: buspíron) og að HAM sé gagnlegri en lyfjameðferð til lengri tíma lítið.^{48, 53, 54}

Sértæk fælni

Sértæk fælni: Rannsóknir hafa sýnt að áhrifaríkasta meðferðin við sértækri fælni er HAM og lítill ágreiningur er um það.⁵⁵⁻⁵⁷ Því er ekki fjallað um önnur meðferðarform hér.

Langtímaárangur hugrænnar atferlismeðferðar við sértækri fælni: Rannsóknir á langtímaáhrifum HAM við sértækri fælni benda til að hrösun eftir meðferð sé fátíð, og allt að átta árum eftir að meðferð lýkur gæti áhrifa HAM enn.⁵⁵⁻⁵⁷ Þær fáu rannsóknir sem hafa verið framkvæmdar á áhrifum lyfjameðferðar, sérstaklega benzodíazepínlyfja (alprazolam), benda til aukinnar hættu á hrösun þegar meðferð lýkur og að slík meðferð kunni að trufla áhrif HAM í meðferð sértækrar fælni eða bæti litlu eða engu við.^{14, 55, 56}

Samþætt meðferð við sértækri fælni: Hugræn atferlismeðferð og lyfjameðferð: Þar sem HAM eða atferlismeðferð eru undantekningarlaust þau meðferðarform sem gagnast best við sértækri fælni, þá er ekki mælt með lyfjameðferð í meðhöndlun hennar.^{55, 56} Fyrir vikið hafa nær engar rannsóknir farið fram á samþættum áhrifum lyfjameðferðar og HAM við sértækri fælni.

Samsláttur geðraskana

Mikilvægt er að hafa í huga að samsláttur (*comorbidity*) kvíðaraskana annars vegar og kvíða- og lyndisraskana hins vegar er mjög algengur.⁵⁸ Í rannsókn Brown og féлага⁵⁸ á klínísku þýði kom fram að 55% þátttakenda voru með tvær eða fleiri kvíða- eða lyndisraskanir þegar rannsóknin fór fram. Þegar samsláttur kvíða- eða lyndisraskana einhvern tíma á æviskeiði þátttakenda (*lifetime prevalence*) var skoðaður, jókst hlutfallið í 76%.

Mikilvægt er að hafa þennan samslátt í huga, því að fjölmargar rannsóknir sýna að þeir sem eru með kvíðatengt þunglyndi svara verr lyfjameðferð en þeir sem þjást einungis af kvíða eða af þunglyndi.⁵⁹ Þetta vandamál virðist hins vegar ekki vera til staðar þegar HAM er beitt, því samkvæmt árangursrannsóknum virðist samsláttur geðraskana ekki hafa áhrif á árangur HAM.⁶⁰ Frekari árangursrannsóknir er þó þörf.

HAM í hóp- eða einstaklingsmeðferð

Algennt er að boðið sé upp á hópmeðferð við þeim röskunum sem fjallað hefur verið um hér að framan. Slíkt er skiljanlegt þar sem mikilvægt er að horfa ekki aðeins til árangurs meðferðar heldur einnig hagkvæmni. Ljóst er að einstaklingsmeðferð er töluvert dýrara meðferðarform en hópmeðferð. Niðurstöður úr samantekt rannsókna þar sem árangur HAM-einstaklingsmeðferðar við þunglyndis- og kvíðaröskunum var borinn saman við árangur HAM-hópmeðferðar, benda til að munurinn sé lítill.⁶¹

Þegar talað er um HAM-hópmeðferð verður að hafa í huga að slík nálgun getur verið mismunandi, þrátt fyrir að grunnatriðum HAM (til dæmis fræðslu, vinnu með hugsanir og atferli) sé í öllum tilfellum fylgt.

Samantekt

Eins og yfirlitið hér að ofan sýnir, er HAM árangursrík meðferð við lyndis- og kvíðaröskunum. Niðurstöður eftirfyldarrannsókna sýna jafnframt að árangur HAM helst oft lengi eftir að meðferð lýkur. HAM er árangursríkari en önnur form sálfræðimeðferðar, að undanskilinni athafna- og samskiptameðferð við þunglyndi þar sem rannsóknir benda til jafn mikils árangurs. Sé HAM hins vegar borin saman við lyfjameðferð við þunglyndi kemur í ljós að HAM er jafnáhrifarík eða áhrifaríkari, sérstaklega þegar horft er til langtímaáhrifa. Þetta á þó ekki við um meðferð óyndis þar sem SSRI-lyfjameðferð virðist skila meiri árangri en sálfræðimeðferð. Misvísandi niðurstöður hafa verið birtar um hvort lyfjameðferð bæti einhverju við HAM þegar samþætt meðferð er rannsökuð og þekkt eru dæmi um að lyfjameðferð geti jafnvel dregið úr árangri af HAM, svo sem í meðferð skelfingarkvíða.

Í flestum þeim rannsóknum sem vísað hefur verið til í þessari grein var árangur HAM metinn í einstaklingsmeðferð. Rannsóknir seinni ára hafa þó sýnt fram á að hópmeðferð getur verið jafn árangursrík og einstaklingsmeðferð.

Klínískar leiðbeiningar National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (www.nice.org.uk) í Bretlandi eru til marks um hversu vel HAM hefur komið út í árangursrannsóknum. Í leiðbeiningum NICE er HAM að öllu jöfnu sú meðferð sem mælt er með að notuð sé fyrst við kvíðaröskunum^{24, 29, 37, 45} og þunglyndi.⁸ Þessar klínísku leiðbeiningar hafa verið þýddar og staðfærðar fyrir íslenskar aðstæður og eru á vef Landspítala og landlæknisembættisins.³¹

Þótt HAM standi á breiðari gagnreyndum grunni en önnur sálfræðimeðferð í dag, er frekari árangursrannsókn þörf. Í fyrsta lagi eru þær rannsóknir sem stuðst er við til að meta árangur HAM oftast gerðar við aðstæður þar sem reyndir, vel þjálfaðir meðferðaraðilar sinna meðferðinni. Því er vart hægt að ætlast til að árangur HAM geti orðið jafngóður og lýst er í þessari

grein nema meðferðaraðilar mæti slíkum skilmerkjum. Í annan stað eru rannsóknir á samþættri meðferð komnar skammt á veg. Í þriðja lagi eru árangursrannsóknir gjarnan gerðar á fremur einsleitum hópi sjúklinga sem endurspeglar ekki alltaf nægilega klíniskan raunveruleika þar sem vímuþjafar, erfiðar félagslegar aðstæður og persónuleikaröskun getur flækt myndina. Að lokum er vert að nefna að í sumum samanburðarrannsóknum á HAM og lyfjameðferð hefur verið notast við þríhringa þunglyndislyf sem eru ekki lengur fyrsta lyfjameðferð við kvíða og þunglyndi vegna aukaverkana og hættu á hjartsláttartruflunum, séu þau tekin í of stórum skömmtum.

Af yfirlitinu má álykta að HAM sé gagnleg meðferð við lyndis- og kvíðaröskunum. Aukaverkanir eru nær aldrei vandamál og langtímaárangur að meðferð lokinni oft góður. Í þessari grein leyfir rýmið ekki að fjallað sé um árangur HAM við ýmsum öðrum vandamálum sem sálfræðingar, geðlæknar, heimilislæknar, lyflæknar og aðrir heilbrigðisstarfsmenn glíma við í starfi sínu. Dæmi um slíkt eru persónuleikaraskanir, geðklofi, geðhvarfasýki, fíknivandamál og átraskanir. Slík umfjöllun er efni í aðra grein.

ENGLISH SUMMARY

Efficacy of cognitive behavioral therapy in the treatment of mood and anxiety disorders in adults

Sighvatsson MB, Kristjánsdóttir H, Sigurðsson E, Sigurðsson JF

Cognitive behavioral therapy (CBT) represents that form of psychotherapy which has most research data to build on in the treatment of mood and anxiety disorders for adults. In this review we will introduce CBT and present the results of pertinent outcome research. Efficacy at the end of treatment is discussed, as well as long term effectiveness and the efficacy of combined treatment with medication and CBT. In addition, we discuss the pros and cons of group CBT compared to CBT in individual format, and comorbidity of mental disorders. According to this review CBT is efficacious for major depressive disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, social phobia and specific phobia. Efficacy of CBT is equal to or better than efficacy of drugs in the treatment of the above disorders, but there is less access to CBT. Longterm effectiveness of CBT appears to be good, but research on combined treatment is yet in its infancy and conclusions are premature on its place in treatment.

Key words: *Cognitive behavioral therapy, psychotropic treatment, efficacy, long-term effects, combined treatment, mental disorders, adults.*

Correspondence: *Hafrún Kristjánsdóttir, hafrunkr@landspitali.is*

Heimildir

- Prochaska JM, Norcross JC. *Systems of Psychotherapy: A Transtheoretical Analysis*. 7th ed. Brooks/Cole, Pacific Grove California 2010.
- Beck AT. How an anomalous finding led to a new system of psychotherapy. *Nat Med* 2006; 12: 1139-41.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 17-31.
- Beck AT. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 953-9.
- Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. Penguin Books, New York 1976.
- Bennett-Levy J, Butler G, Fennell M, Hackmann A, Mueller M, Westbrook D. *Oxford Guide to Behavioral Experiments in Cognitive Therapy*. Oxford University Press, Oxford 2004.
- Tolin DF. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 710-20.
- National Institute for Clinical Excellence. *Depression: the treatment and management of depression in adults (update)*. Clinical guideline 90. NICE, London 2009.
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 909-22.
- Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 49: 59-72.
- Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Anderson G. Are psychological and pharmacological interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1675-85.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 409-16.
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 417-22.
- Hollon SD, Stewart MO, Strunk D. Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *Ann Rev Psychol* 2006; 57: 285-315.
- Otto MW, Smit 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.
- Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychological treatment versus combined treatment of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety* 2009; 26: 279-88.
- Murphy GE, Simons AD, Wetzell RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 33-41.
- 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 Eng J Med* 2000; 342: 1462-70.
- Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J of Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 131-6.
- Dunner DL, Schmalzing KB, Hendrickson H, Becker J, Lehman A, Bea C. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996; 4: 34-41.
- Stavinski A, Shahar A, Verreault R. A pilot study of the cognitive treatment of dysthymic disorder. *Behav Psychother* 1991; 19: 369-72.
- Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, van Oppen P, Hollon SD, Andersson G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 51-62.
- 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.
- National Institute for Clinical Excellence. *Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults*. Clinical guidelines 113. NICE, London 2011.
- Robichaud M, Dugas MJ. Psychological treatments of generalized anxiety disorder. In: Antony MM, Stein MB, ed. *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, New York 2009: 364-75.
- Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005; 131: 785-95.
- Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *J Anx Disord* 1990; 4: 267-92.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995; 15: 819-44.
- National Institute for Clinical Excellence. *Anxiety: Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care*. Clinical guideline 22. NICE, London 2004.
- Wright J. Integrating cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy. In: Leahy RL, ed. *Contemporary Cognitive Therapy*. Guilford, New York 2004: 341-67.
- Agnarsdóttir A, Eyþórsdóttir Á, Einarsson E, et al. Þunglyndi og kvíði – klínískar leiðbeiningar. Landspítalinn 2011 www.landspitali.is – september 2011
- Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI, Marín-Martínez F, Gómez-Conesa A. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A meta analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 37-50.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2529-36.
- van Apeldoorn, FJ, Timmerman ME, Merck PPA, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 574-86.

35. Otto MW, Behar E, Smits JAJ, Hofmann SG. Combining pharmacological and cognitive behavioral therapy in the treatment of anxiety disorders. In: Antony MM, Stein MB, ed. *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, New York 2009: 429-41.
36. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD003388.
37. National Institute for Clinical Excellence. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline 26. NICE, London 2005.
38. Riggs DS, Foa EB. Psychological treatment of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In: Antony MM, Stein MB, ed. *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, New York 2009: 417-29.
39. Frommberger U, Stieglitz RD, Nyberg E, et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2004; 8: 19-23.
40. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A meta-analytic review of prolonged exposure for ptsd. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 635-41.
41. Penava SJ, Otto MW, Pollack MH, Rosenbaum JF. Current status of pharmacotherapy for PTSD: an effect size analysis of controlled studies. *Depress Anxiety* 1996; 4: 240-2.
42. Foa EB, Hembree EA, Cahill SP, et al. Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73: 953-64.
43. Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007316.
44. Clark DA. *Cognitive-behavioral Therapy for OCD*. Guilford, New York 2004.
45. National Institute for Clinical Excellence. Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical guidelines 31. NICE, London 2005.
46. Simpson, HB, Liebowitz MR, Foa EB, et al. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2004; 19: 225-33.
47. Foa EB, Kozak MJ. Psychosocial treatments for obsessive-compulsive disorder. In: Mavissakalian MR, Prien RF, ed. *Long-term Treatments of Anxiety Disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC 1996: 285-309.
48. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: How well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002; 52: 987-97.
49. 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.
50. Franklin ME. Meeting in the middle, then moving forward together. In Abramowitz JS, Houts AC, ed. *Concepts and Controversies in Obsessive Compulsive Disorder*. Springer, New York 2005: 395-400.
51. Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Yap L. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: A meta-analysis. *Clin Psychol: Sci Pract* 1997; 4: 291-306.
52. Clark DM, Ehlers A, McManus F, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: A randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 1058-67.
53. Magee L, Erwin B, Heimberg R. Psychological treatment of social anxiety disorder and specific phobia. In: Antony MM, Stein MB, ed. *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, New York 2009: 334-50.
54. Davidson JRT, Foa EB, Hubbert JD, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1005-13.
55. Antony MM, Barlow DH. Specific phobia. In: Barlow DH, ed. *Anxiety and Its Disorders*. 2nd ed. Guilford, New York 2002: 380-418.
56. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B. Pharmacotherapy for social anxiety and specific phobia. In: Antony MM, Stein MJ, ed. *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press, New York 2009: 321-34.
57. Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 1021-37.
58. Brown TA, Campell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* 2001; 110: 585-99.
59. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 342-51.
60. McEvoy PM, Nathan P. Effectiveness of cognitive behavior therapy for diagnostically heterogeneous groups: a benchmarking study. *J Consult Clin Psychol*. 2007; 75: 344-50.
61. Morrison N. Group cognitive therapy: treatment of choice or sub-optimal option? *Behav Cogn Psychother* 2001; 29: 311-32.