

V. ŁĄCZENIE PSYCHOTERAPII Z FARMAKOTERAPIĄ

*Zindel V. Segal, Sidney H. Kennedy, Nicole L. Cohen
oraz CANMAT Depression Work Group*

Cel: Kanadyjskie Towarzystwo Psychiatryczne oraz Kanadyjski Zespół ds Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych uczestniczyły w tworzeniu klinicznych wskazówek leczenia zaburzeń depresyjnych dla psychiatrów.

Metoda: Tworzenie wskazówek było następujące: wychodząc z bazy danych dokonano przeglądu piśmiennictwa. Zastosowano zoperacjonalizowane kryteria oceny jakości wyników badań klinicznych, w rekomendacjach leczenia zawarto uzgodnione opinie klinicystów. Ten rozdział jest jednym z 7 rozdziałów ocenionych przez klinicystów. Tekst został poprawiony i zaakceptowany przez ekspertów krajowych i międzynarodowych.

Wyniki: Podano zalecenia dla łączonej psychoterapii i farmakoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Wyodrębniono 3 metody łączonego leczenia: leczenie równoczesne w ostrej fazie, leczenie sekwencyjne (dodawanie drugiej metody leczenia u pacjentów niereagujących lub reagujących częściowo na monoterapię w ostrej fazie) oraz leczenie wymienne (zmiana farmakoterapii na psychoterapię w fazie podtrzymującej po uzyskaniu poprawy w fazie ostrej).

Wnioski: Łączona farmakoterapia i psychoterapia jest często stosowana w praktyce. Jednak zalecenia dotyczące łączonego leczenia opierają się na ograniczonej bazie danych.

WSTĘP

Zarówno psychoterapia jak i farmakoterapia są skutecznymi sposobami leczenia zaburzeń depresyjnych (patrz rozdział III i IV). Jednakże istnieje niewiele danych, które pomogłyby w podjęciu decyzji czy zastosować monoterapię, czy inne leczenie. Na wybór metody wskazuje nasilenie objawów i przewlekłość przebiegu epizodu depresyjnego, reakcja na wcześniejsze leczenie, ryzyko działań ubocznych lub względne przeciwwskazania do farmakoterapii, dostępność psychoterapii oraz preferencje pacjenta. Przez wiele lat połączenie farmakoterapii z psychoterapią było zasadą w psychiatrycznej praktyce klinicznej (1). Potencjalną korzyścią z łączenia psychoterapii i farmakoterapii jest między innymi częstsza odpowiedź na leczenie, lepsza jakość życia, redukcja nawrotów choroby, możliwość stosowania mniejszych dawek leków przy jednoczesnej lepszej współpracy pacjenta w leczeniu (2–5). Jednakże większy koszt łączonego leczenia (nie tylko leków, ale również związany z działaniami ubocznymi oraz czasem leczenia) mogą nie być uzasadnione, gdy wyniki nie są lepsze niż w monoterapii. Niestety, wciąż niewiele jest badań, w których oceniano skuteczność leczenia łączonego. Niniejszy rozdział dokonuje przeglądu danych na temat łączenia psychoterapii i farmakoterapii, jak również podaje kliniczne zalecenia do stosowania leczenia łączonego.

1. Jakie są kwestie praktyczne związane ze stosowaniem łączonego leczenia?

Rozważając podjęcie leczenia łączonego należy uwzględnić dwa główne cele: uzyskanie lepszej reakcji na leczenie lub odsetka remisji (zwiększona skuteczność) podczas aktywnego leczenia oraz zmniejszenie odsetka nawrotów objawów czy choroby (zapobieganie nawrotom) podczas leczenia podtrzymującego. Trzy metody leczenia łączonego dokładnie oceniono w badaniach kontrolowanych (tab. 5.1).

Tabela 5.1. Metody leczenia kombinowanego

Działanie	Opis
Równoczesne	Obie metody równocześnie, od początku
Kolejne działanie	Dołączenie drugiej metody
Naprzemienne	Zaprzestanie jednej metody, rozpoczęcie drugiej

Podczas gdy większość wcześniejszych badań nie wykazała większej skuteczności terapii łączonej w dużej depresji (MDD), kilka kolejnych większych badań wskazuje na istotną przewagę leczenia łączonego w przewlekłej depresji (2) i w dystymii (7). Różna tendencja do przewlekłego utrzymywania się i różne nasilenie objawów mogą po części tłumaczyć odmienne wyniki niektórych wcześniejszych ocen.

Leczenie łączone może być realizowane przez jedną i tę samą osobę, i w praktyce psychiatrycznej jest to chyba najczęstsze. Kiedy jeden terapeuta nie ma wystarczających kwalifikacji, aby zapewnić pacjentowi leczenie dodatkowe, terapia łączona wymaga pracy zespołu lekarza i terapeuty – nie-lekarza, lub też pomiędzy 2 lekarzami. Gdy jeden lekarz prowadzi leczenie łączone, ważne jest aby pacjentowi wytłumaczyć w jaki sposób przystają do siebie i uzupełniają się ze sobą te dwa sposoby leczenia, tj. farmakoterapia oraz interwencja psychologiczna. Założenie takie można realizować wyjaśniając pacjentowi różne przyczyny, z powodu których rozwija się depresja oraz informując go o skutecznych sposobach leczenia tej choroby. Kiedy w leczenie zaangażowany jest więcej niż jeden terapeuta, komunikacja pomiędzy terapeutami jest bardzo ważną sprawą (8).

2. Jaka jest skuteczność leczenia łączonego?

Większość badań na temat leczenia łączonego dotyczyła porównania terapii prowadzonych równocześnie (2, 3, 9–19). Skuteczność takiego leczenia oszacowano w megaanalizie obejmującej około 600 pacjentów z jednobiegunową depresją, których poddano albo 16-tygodniowej terapii kognitywno-behawioralnej (CBT), albo terapii interpersonalnej (IPT), lub też IPT łączonej z farmakoterapią (19). Megaanaliza różni się od metaanalizy tym, że dopuszcza zachowanie danych dotyczących pacjentów i umożliwia badanie zależności pomiędzy leczeniem i charakterystyką pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych różnic skuteczności leczenia u chorych z mniejszym nasileniem objawów. Wskaźnik remisji określony

wynikiem w HDRS do 7 punktów w ciągu ostatnich 4 tygodni i utrzymujący się przez 16 tygodni wyniósł 37% dla samej IPT oraz 48% dla leczenia łączonego. W nasilonych depresjach leczenie łączone z IPT przyniosło istotnie lepszy wynik niż monoterapii IPT (49% w porównaniu do 25%).

Niestety, połączenia CBT z farmakoterapią nie oszacowano w megalanalizie. Dwie z trzech randomizowanych prób kontrolowanych (RCT) porównujących CBT, farmakoterapię oraz ich połączenie, nie wykazały różnicy popraw w aktywnej fazie leczenia MDD (11, 14), podczas gdy trzecia próba wykazała, że leczenie łączone było skuteczniejsze tylko od monoterapii LPD (9). W dwóch z tych badań podano odsetek nawrotów w katamnezie. W CBT odsetek nawrotów był niższy niż po farmakoterapii; wynik leczenia łączonego nie różnił się od CBT (10, 18).

Skuteczność IPT i farmakoterapii w leczeniu podtrzymującym oceniano w 3-letnim badaniu (RCT) (12). Porównano 5 sposobów leczenia: wyłącznie imipraminą, placebo, imipraminą, podtrzymującą IPT, podtrzymującą IPT z placebo oraz imipraminą z podtrzymującą IPT. Imipramina wykazała najlepsze działanie profilaktyczne podczas gdy efekt działania podtrzymujący IPT był mierny; połączenie obu metod nie przyniosło istotnej korzyści w porównaniu z samą farmakoterapią (12).

Podobny projekt wykorzystano do oszacowania leczenia łączonego podtrzymującego u osób starszych z depresją (3). Pacjentów leczono kombinacją IPT i nortriptyliną do czasu remisji, a następnie w sposób przypadkowy przydzielano ich do 1 z 4 grup leczenia podtrzymującego: samą nortriptyliną, samym placebo, placebo z comiesięczną podtrzymującą IPT, lub też nortriptyliną z comiesięczną podtrzymującą IPT. Odsetek nawrotów w ciągu 3 lat wyniósł 20% przy stosowaniu nortriptyliny łączonej z IPT, w porównaniu do 43% w grupie monoterapii nortriptyliną, 64% dla IPT z placebo oraz 90% w grupie placebo. Połączenie nortriptyliny i IPT działało istotnie lepiej niż placebo z IPT, przewaga nad monoterapią nortriptyliną nie była istotna ($p=0,06$).

Tabela 5.2. Rekomendacja do równoczesnej terapii łączonej (patrz tab. 5.5)

Aktywna faza leczenia: równoczesne stosowanie obu form nie jest zalecane, gdyż nie ma danych na to, by terapia łączona była skuteczniejsza od monoterapii lekami albo psychoterapią (poziom 2) za wyjątkiem poniżej wymienionych sytuacji:	
Postępowanie I linii	<ul style="list-style-type: none"> ● przewlekła depresja: CBASP łączona z nefazodonom była skuteczniejsza od obu metod stosowanych pojedynczo (2 poziom) ● ciężkie depresje: IPT łączona z farmakoterapią może być skuteczniejsze od monoterapii (poziom 1)
Leczenie podtrzymujące: równoczesne łączenie farmakoterapii i psychoterapii nie jest zalecane, gdyż brak jest danych o większej skuteczności leczenia kombinowanego niż monoterapii (poziom 2) za wyjątkiem:	
Postępowanie I linii	<ul style="list-style-type: none"> ● chorzy w podeszłym wieku: IPT z nortriptyliną stosowane w aktywnej fazie leczenia lepiej zapobiegały nawrotom w okresie leczenia podtrzymującego niż monoterapia (poziom 2)

W bardzo dużej RCT (n=681), psychoterapeutyczny system analizy kognitywno-behawioralnej (CBASP) w połączeniu z nefazodonem istotnie przeważał skutecznością nad formami monoterapii w aktywnej fazie leczenia (2) przewlekłej depresji (patrz również rozdział III). Pozytywna reakcja terapeutyczna na CBASP, nefazodon oraz na kombinację obu metod wyniosła odpowiednio: 48%, 48% i 73%, podczas gdy odsetek remisji wyniósł: 33%, 29% i 48%.

Pomimo że dla pacjentów, jak i terapeutów badania te były otwarte, wyniki leczenia oceniały osoby w ślepej próbie aby zmniejszyć prawdopodobieństwo przesadnych ocen. Co więcej, w wielu z tych badań zastosowano również placebo i edukację (CM), co pozwalało na kontrolowanie wpływu takich niespecyficznych czynników, jak uwaga poświęcona pacjentowi i struktura przebiegu leczenia (tab. 5.2).

3. Jak skuteczne jest dołączenie psychoterapii lub farmakoterapii?

W postępowaniu z pacjentem nie reagującym na psychoterapię, należy dołączyć LPD przy braku poprawy po 8 tygodniach stosowania psychoterapii lub też w przypadku częściowej poprawy po 12 tygodniach. W obu przypadkach należy również zastanowić się czy należy kontynuować psychoterapię, czy też przerwać ją i zastosować leczenie kliniczne (8). W jednym z badań porównywano wyniki dołączenia leczenia farmakologicznego u osób, które nie zareagowały na psychoterapię (IPT) do równoczesnego od początku leczenia łączonego. Dwie grupy kobiet z nawracającą depresją leczono na początku terapii albo kombinacją IPT i imipraminą, albo tylko IPT, a następnie dołączono imipraminę u osób, które nie zareagowały na IPT (13). Odsetek remisji był istotnie wyższy u kobiet leczonych sekwencyjnie (79%), niż u kobiet leczonych od początku terapią łączoną (66%). Strategia wcześniejszego zastosowania IPT i późniejszego wprowadzenia LPD u osób, u których nie było remisji, może być szczególnie ważna u kobiet, które pragną zająć w ciąży i karmić piersią.

Także wynik dołączenia psychoterapii (CBT) do stosowanych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z częściową remisją został również przebadany (17). Pacjenci nadal brali leki (głównie TLPD lub SSRI) w takiej samej dawce, a następnie zostali przypadkowo rozdzielani do grupy kontrolnej (CM) czy CBT. Stosowanie CBT wiązało się z istotnym zmniejszeniem nawrotów w ciągu roku

Tabela 5.3. Rekomendacja dla dołączania drugiej metody leczenia w depresjach (patrz tab. 5.5)

Rezultat dołączenia psycho- lub farmakoterapii u pacjentów z niepełną poprawą po monoterapii nie jest dostatecznie poznany	
Postępowanie II rzutu	<ul style="list-style-type: none"> ● dołączenie CBT u chorych z rezydualnymi objawami depresyjnymi po farmakoterapii wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu (poziom 2) ● dołączenie leku u kobiet bez poprawy (lub z niepełną poprawą) po IPT może zwiększyć szansę na uzyskanie remisji (poziom 3)

badania: nawroty wystąpiły u 29% chorych z CBT i u 47% chorych pozostałych. Jest to jedna z pierwszych randomizowanych prób, która wykazała, że CBT dołączona do farmakoterapii redukuje ryzyko nawrotów. W dodatku CBT rozpoczęto u chorych z częściową remisją, co pozwoliło uniknąć trudności związanych z doborem chorych do grup leczenia (tab. 5.3).

4. Jak skuteczna jest zmiana farmakoterapii w fazie aktywnej na psychoterapię podtrzymującą w zapobieganiu nawrotom depresji?

Powszechna jest opinia, że długoterminowy wynik leczenia u wielu pacjentów z depresją rozczarowuje. Wiele badań katamnesticznych wskazuje na częsty nawrót objawów i choroby. Niektórzy pacjenci, nawet pomimo dobrego wyniku farmakoterapii w aktywnej fazie leczenia, chcą aby poddano ich innym niż farmakologicznym sposobom leczenia w fazie podtrzymującej.

W odpowiedzi na tę potrzebę, rozwinęły się strategie leczenia wykorzystujące różne formy leczenia w różnych fazach depresji. Takie działania mogą okazać się na dłuższą metę bardziej korzystne niż stosowanie każdego z nich pojedynczo. Żeby jednak można było zmienić terapię warunkiem jest uzyskanie pełnej remisji w aktywnej fazie leczenia.

Jedno z takich badań szacowało skuteczność przejścia z aktywnej farmakoterapii na CBT w leczeniu podtrzymującym (20). Pacjentów przydzielono do 3 grup: 1) leczonych tylko LPD (w fazie ostrej i podtrzymującej); 2) leczonych podczas fazy ostrej LPD oraz CBT w czasie późniejszej obserwacji; 3) leczonych tylko CBT podczas zarówno fazy ostrej jak i później.

Analizowane wyniki 16 tygodni fazy aktywnego leczenia nie wykazały żadnych istotnych różnic w trzech grupach, przy czym u wszystkich pacjentów wystąpiła znaczna poprawa. Podczas 2-letniego okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic co do odsetka nawrotów.

Wpływ zmodyfikowanego, kognitywno-behawioralnego leczenia (m-CBT) na objawy rezydualne badano w 2 małych randomizowanych próbach (21, 22). Leczenie m-CBT składało się z terapii poznawczej (CT), modyfikacji stylu życia oraz terapii przywracającej dobre samopoczucie (well-being therapy).

Czterdziestu pacjentów z MDD leczono do uzyskania remisji lekami głównie TLPD. Dawki zredukowano, a następnie leki odstawiono. Pacjentów przydzielono albo do m-CBT, albo do grupy kontrolnej (CM). Dokonano trzech ocen wyników terapii. Po 2 latach obserwacji nie było istotnych różnic co do liczby nawrotów pomiędzy grupą m-CBT i CM (21), ale po 4 latach w grupie m-CBT obserwowano istotnie mniej nawrotów (u 35%, w porównaniu z 70% przy CM). Po 6 latach znów nie było istotnych różnic pomiędzy tymi dwoma sposobami leczenia. Kiedy jednak przeanalizowano grupę z licznymi nawrotami depresji okazało się, że w grupie CM było istotnie więcej nawrotów niż w grupie m-CBT (24). W podobnym badaniu w nawracających depresjach m-CBT wykazała istotną przewagę jako terapia podtrzymująca podczas 2-letniej obserwacji z 25% odsetkiem nawrotów w porównaniu

Tabela 5.4. Rekomendacja do zmiany farmakoterapii na psychoterapię w fazie leczenia podtrzymującego (patrz tab. 5.5)

Zastąpienie farmakoterapii w aktywnej fazie leczenia psychoterapią w fazie leczenia podtrzymującego nie jest postępowaniem rutynowym, bowiem brak jest badań w których oceniono by skuteczność tego postępowania	
Postępowanie II rzutu	<ul style="list-style-type: none"> • nawracające depresje: CBT lub jej odmiany (np. m-CBT lub MBCT) w okresie leczenia podtrzymującego redukują liczbę nawrotów u chorych, którzy zaniechali farmakoterapii (poziom 2)

Tabela 5.5. Kryteria poziomu rzetelności danych i wyboru leczenia

Poziom wiarygodności	Kryteria
1	Metaanaliza lub powtórzone RCT z kontrolą placebo
2	Co najmniej 1 RCT z placebo lub aktywnym lekiem
3	Badanie bez kontroli u co najmniej 10 osób
4	Kazuistyki
Wybór leku	
1 rzutu	Poziom 1 lub 2 + doświadczenie kliniczne
2 rzutu	Poziom 3 lub wyższy ^a + doświadczenie kliniczne
3 rzutu	Poziom 4 lub wyższy ^a + doświadczenie kliniczne
Nie zalecane	Poziom 1 lub 2 świadczący o braku skuteczności

a) jeśli wyższy poziom wiąże się z brakiem preferencji wynika to z działań ubocznych lub mniejszego bezpieczeństwa leczenia

do 80% w grupie CM (22). Ponieważ w badaniach tych nie uwzględniano leczenia podtrzymującego z zastosowaniem środków farmakologicznych, niejasne jest czy m-CBT przynosi większe korzyści niż standardowa farmakoterapia podtrzymująca.

W jednym z badań (RCT) badano wpływ dołączenia terapii poznawczej zwanej MBCT (mindfulness – based CT) na nawroty depresji w porównaniu z leczeniem rutynowym (TAU). Do badania włączono pacjentów w stanie remisji (25). Badano tylko tych pacjentów, u których wystąpiły przynajmniej 2 epizody w ciągu 5 lat, przy czym przynajmniej jeden w ciągu dwóch ostatnich lat. MBCT opracowano specjalnie dla pacjentów z przebytą depresją, a jej celem jest poprawa zdolności koncentracji na powiązanych z nastrojem stanach negatywnego myślenia i reagowania na nie. Pacjentów z remisją losowo przydzielono do TAU czy też do TAU wraz z MBCT, a następnie obserwowano przez rok. Wyniki wykazały, że u pacjentów, którzy przeszli 3 lub więcej wcześniejszych epizodów depresyjnych, odsetek nawrotów przy leczeniu rutynowym wyniósł 66% w porównaniu do 37% chorych, u których stosowano także MBCT (tab. 5.4 i 5.5).

PODZIĘKOWANIA

Podziękowania od autorów za wkład do wstępnych wersji pracy otrzymują: dr Raymond W. Lam, dr Gilbert D. Pinard i dr Ari E. Zaretsky, a za wnikliwe zrecenzowanie pracy przed publikacją: dr Jan Scott i dr Michael Thase.

PIŚMIENNICTWO

1. Gabbard GO. Psychodynamic psychiatry in clinical practice. 3rd ed. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000.
2. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, and others. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342: 1462–70.
3. Reynolds CF III, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, and others. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281:39–45.
4. Klerman GL, Weissmann MM. Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20:3–7.
5. Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P. The role of psychotherapy in the treatment of depression: review of two practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:283–90.
6. Thase ME. When are psychotherapy and pharmacotherapy combinations the treatment of choice for major depressive disorder? *Psychiatr Q* 1999; 70:333–46.
7. Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Bell B, and others. Sertraline and interpersonal psychotherapy, alone and combined, in the treatment of patients with dysthymic disorder in primary care: a 2 year comparison of effectiveness and cost. *J Affect Disord*; forthcoming.
8. Magder DM, Segal ZV, Gilbert B, Kennedy SH. Guidelines for combining pharmacotherapy with psychotherapy. In: Cameron P, Deadman J, Ennis J, editors. Standards and guidelines for the psychotherapies. Toronto: University of Toronto Press; 1998. p 292–319.
9. Blackburn IM, Bishop S, Glen AI, Whalley LJ, Christie JE. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981; 139:181–9.
10. Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S. A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affect Disord* 1986; 10:67–75.
11. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, and others. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:802–8.
12. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, and others. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1093–9.
13. Frank E, Grochocinski VJ, Spanier CA, Buysse DJ, Cherry CR, Houck PR, and others. Interpersonal psychotherapy and antidepressant medication: evaluation of a sequential treatment strategy in women with recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:51–7.
14. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, and others. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:774–81.
15. Miller MD, Wolfson L, Frank E, Cornes C, Silberman R, Ehrenpreis L, and others. Using interpersonal psychotherapy (IPT) in a combined psychotherapy/medication research protocol with depressed elders. A descriptive report with case vignettes. *J Psychother Pract Res* 1997; 7:47–55.
16. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:33–41.
17. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, and others. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:829–35.
18. Simons AD, Murphy GE, Levine JL, Wetzel RD. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:43–8.

19. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, III, Pilkonis PA, Hurley K, and others. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1009-15.
20. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997; 171:328-34.
21. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1295-9.
22. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:816-20.
23. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:945-7.
24. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1443-5.
25. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:615-23.