

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΦΕΡΕΝΤΙΝΟΣ

Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

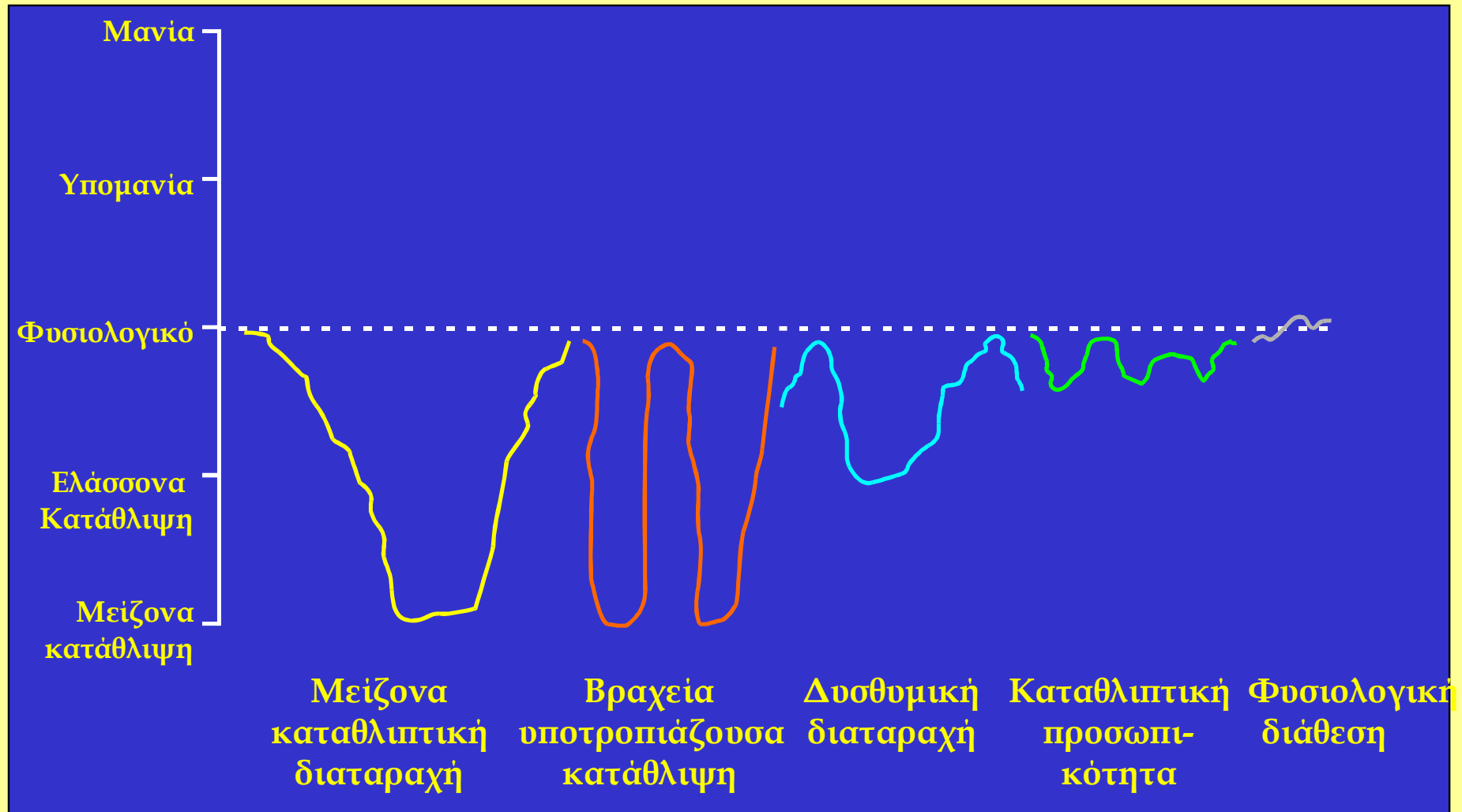
Επεισόδια:

- μείζονα καταθλιπτικά,
 - μανιακά, υπομανιακά
- } με ή χωρίς μικτά στοιχεία

Κλινικές μορφές

- οι μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές,
- η δυσθυμική διαταραχή,
- οι διπολικές διαταραχές (I και II),
- η κυκλοθυμική διαταραχή,
- οι προκαλούμενες από γενική σωματική κατάσταση διαταραχές της διάθεσης,
- η προκαλούμενη από ουσίες διαταραχή της διάθεσης και

ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ



Φυσική πορεία ΜΚΔ

- Υποτροπές (50-85% μετά από 1^ο ΜΚΕ, 90% μετά από 3 ΜΚΕ)

➤ Παράγοντες κινδύνου:

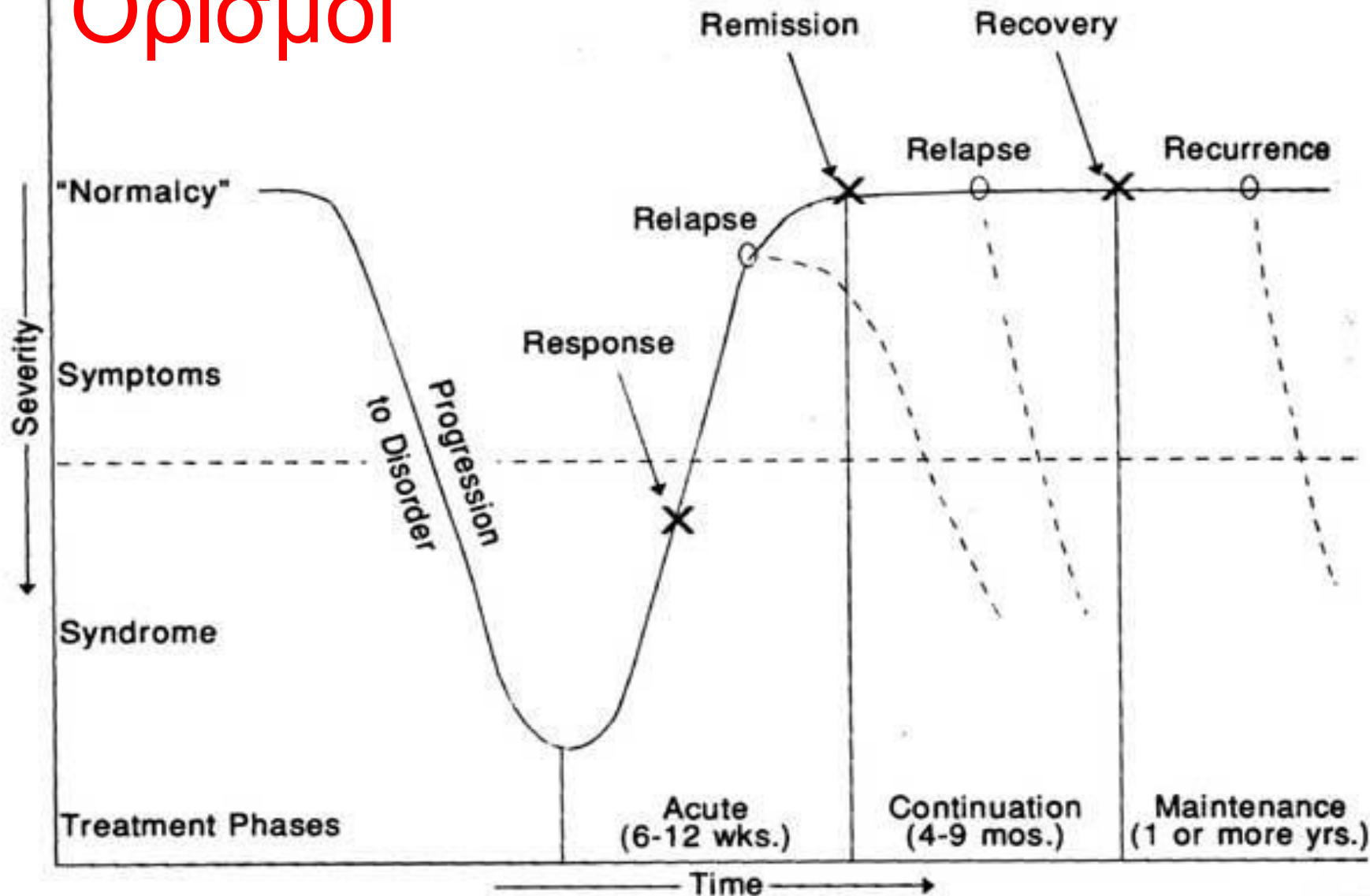
- Αριθμός προηγούμενων επεισοδίων
- Βαρύτητα προηγούμενων επεισοδίων (αυτοκτονικότητα, ψυχωτικά στοιχεία)
- Επεισόδια μεγαλύτερης διάρκειας
- Προηγούμενο επεισόδιο τον τελευταίο χρόνο
- Υπολειμματικά συμπτώματα (π.χ. δ/χές ύπνου)
- Χρονιότητα
- Πρώιμη έναρξη
- Συννοσηρότητες (ψυχιατρικές, σωματικές)
- Συνυπάρχουσα δυσθυμία ('διπλή κατάθλιψη')
- Συνεχιζόμενοι ψυχοπρεστικοί παράγοντες
- Οικογενειακό ιστορικό
- Προηγούμενη υποτροπή μετά από διακοπή φ.α.

Φυσική πορεία ΜΚΔ

- Χρονιότητα (33-40% των ασθενών)
- Παράγοντες κινδύνου:
 - Πρώιμη έναρξη (15-25 ετών)
 - Όψιμη έναρξη (>60 ετών)
 - Υπολειμματικά συμπτώματα
- Σοβαρές επιπτώσεις:
 - Μεγάλη μείωση λειτουργικότητας
 - Ψυχωτικά συμπτώματα
 - Αυτοκτονικότητα
- Μετάπτωση σε διπολική δ/χή (5-20%)
- Παράγοντες κινδύνου:
 - Πρώιμη έναρξη
 - Υψηλή συχνότητα επεισοδίων
 - Οικογενειακό ιστορικό ΔΔ

Ορισμοί

Figure 4. Phases of treatment



Πορεία του καταθλιπτικού επεισοδίου

- *απάντηση* (response) στη θεραπεία (εξαιρετική, μέτρια/ικανοποιητική, ελάχιστη), >50% μείωση στην HAM-D
- *υποχώρηση* (remission) της συμπτωματολογίας (πλήρης, μερική απουσία συμπτωμάτων), HAM-D < 8
- *υποτροπή* (relapse)
- *ανάρρωση/αποκατάσταση* (recovery)
- *επανεμφάνιση* (recurrence)

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Παλαιότερα:

τρικυκλικά: αμιτριπτυλίνη, χλωριμιπραμίνη

τετρακυκλικά

αναστολείς MAO: μοκλοβεμίδη

Νεότερα:

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτογίνης (SSRIs):
φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, σίταλοπραμη,
εσιταλοπραμη και φλουβοξαμίνη

SNRIs: βενλαφαξίνη, δουλοξετίνη

NRIs: (ρεμποξετίνη)

NDRIs: βουπροπιόνη

NaSSAs: μιρταζαπίνη

SARIs: τραζοδόνη, (νεφαζοδόνη)

Αγομελατίνη

Βορτιοξετίνη

Εσκεταμίνη

Α. Καταθλιπτικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

1. Θεραπεία της οξείας φάσης (2-3 μήνες)
2. Θεραπεία συνέχισης (4-9 μήνες)
 - Αντικαταθλιπτικά σε επαρκή δόση (βλ. πίνακες) για επαρκές διάστημα (4-6 εβδ.) σε κάθε δοκιμή
 - Προσθήκη αντιψυχωσικού σε ψυχωσική κατάθλιψη
- Προσοχή σε κίνδυνο αυτοκτονικότητας κατά την έναρξη της φ.α.
- Προσοχή στην μετάπτωση (switch) σε μανία/ υπομανία

A. Καταθλιπτικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

- 3. Θεραπεία συντήρησης- πρόληψη υποτροπών (μετά 2ο επεισόδιο 2-3 χρόνια, μετά 3ο 5 χρόνια ή περισσότερο)**
 - Αντικ/κά: απαιτούνται ίδιες δόσεις με αυτές που πέτυχαν ύφεση
 - Li (0.6-0.8 mmol/l)
 - Κουετιαπίνη (50-300 mg/d)
 - καρβαμαζεπίνη (4-12 mg/ml)

Στόχοι θεραπείας συντήρησης/προφύλαξης ΜΚΔ

- Αποφυγή επανεμφάνισης νέου επεισοδίου (recurrence)
- Αποφυγή χρονιότητας
- Αποφυγή εκδήλωσης αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς

Διάρκεια θεραπείας και διακοπή

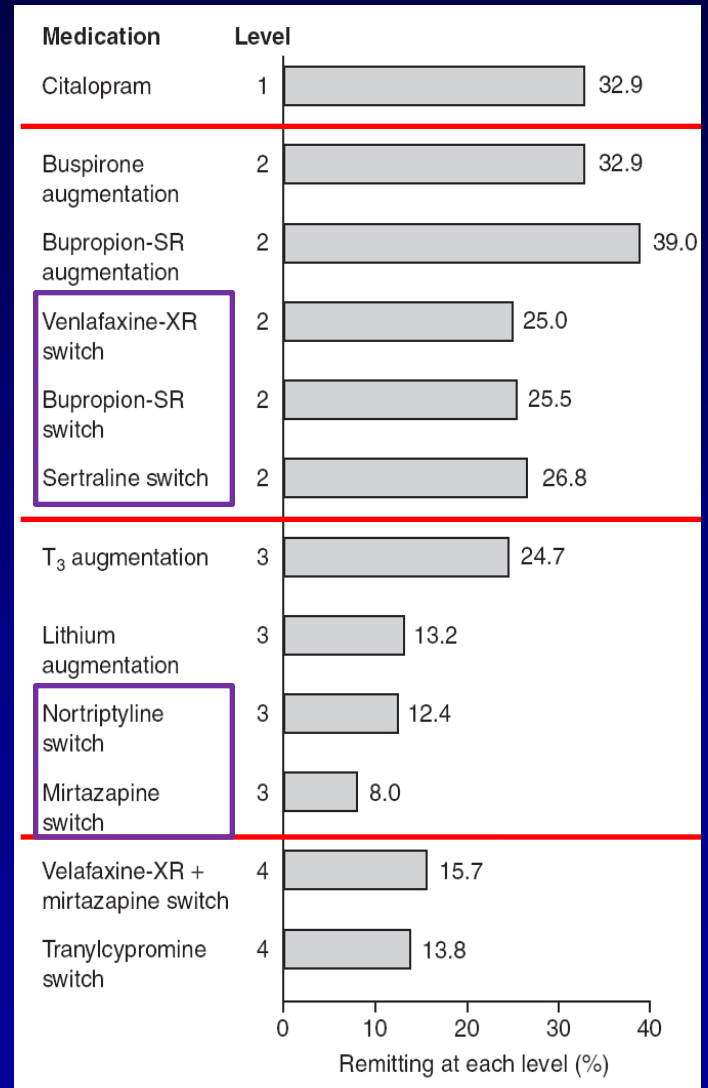
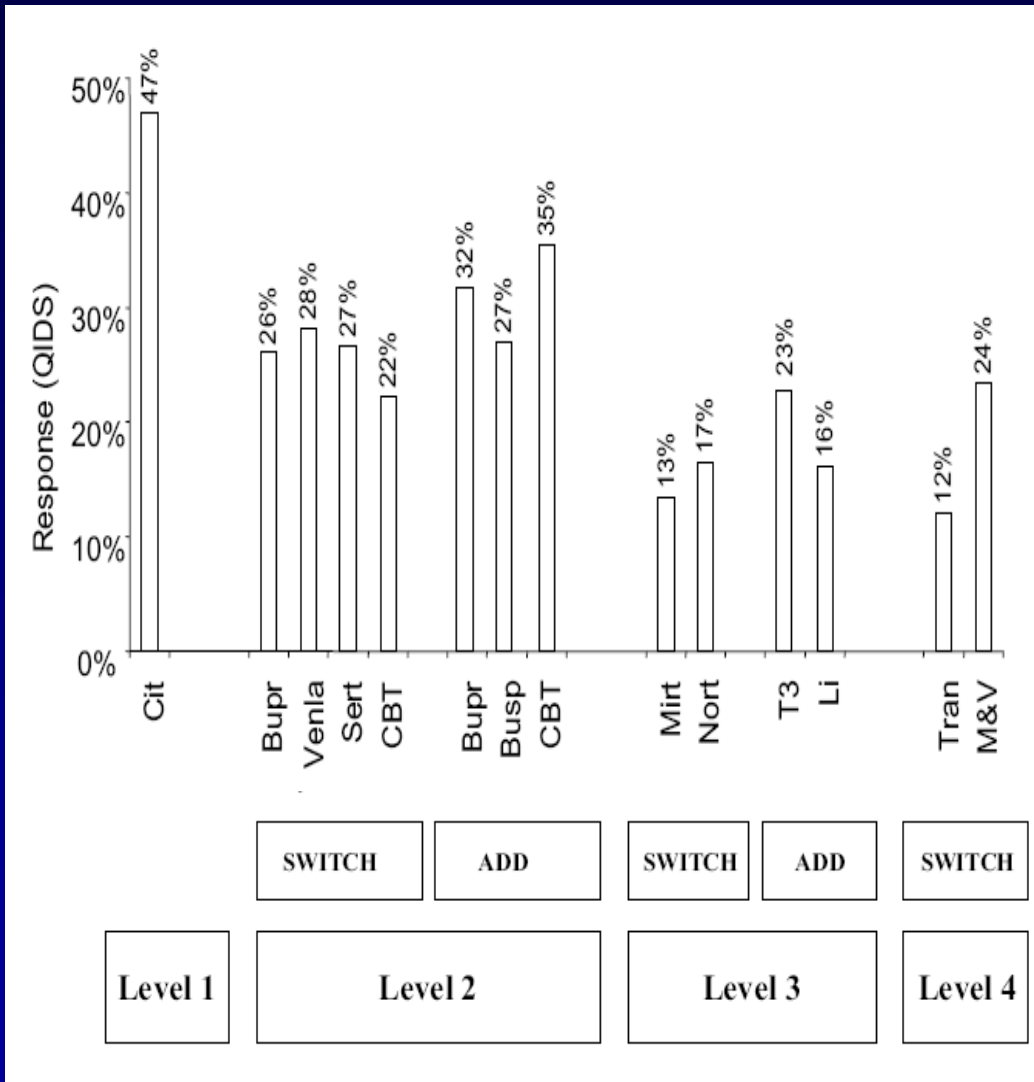
- Εξατομικεύεται ανάλογα:
 - Με τον κίνδυνο υποτροπής
 - Τη βαρύτητα προηγούμενων επεισοδίων (ψυχωτικά συμπτ., αυτοκτονικότητα)
 - Πιθανές ΑΕ/ανοχή στη φ.α.
 - Την ποιότητα της ύφεσης
 - Τυχόν συννοσηρότητες
 - Την προτίμηση του ασθενή
- Διακοπή σταδιακή (4-6 μ.) για αποφυγή:
 - Υποτροπής
 - Φαινομένου rebound (ιδίως μετά διακοπή Li)
 - Συνδρόμου διακοπής (TCAs, παροξετίνη, βενλαφαξίνη)

Ανθεκτική κατάθλιψη

- Ποικίλοι ορισμοί
- Επικρατέστερος: αποτυχία επίτευξης ύφεσης μετά από 2 συνεχείς δοκιμές αντικ/κών σε επαρκή δόση και διάρκεια (4-8 εβδ)
- Περίπου 2/3 των ασθενών έχουν επαρκή απάντηση και 1/3 επιτυγχάνουν ύφεση

STAR*D

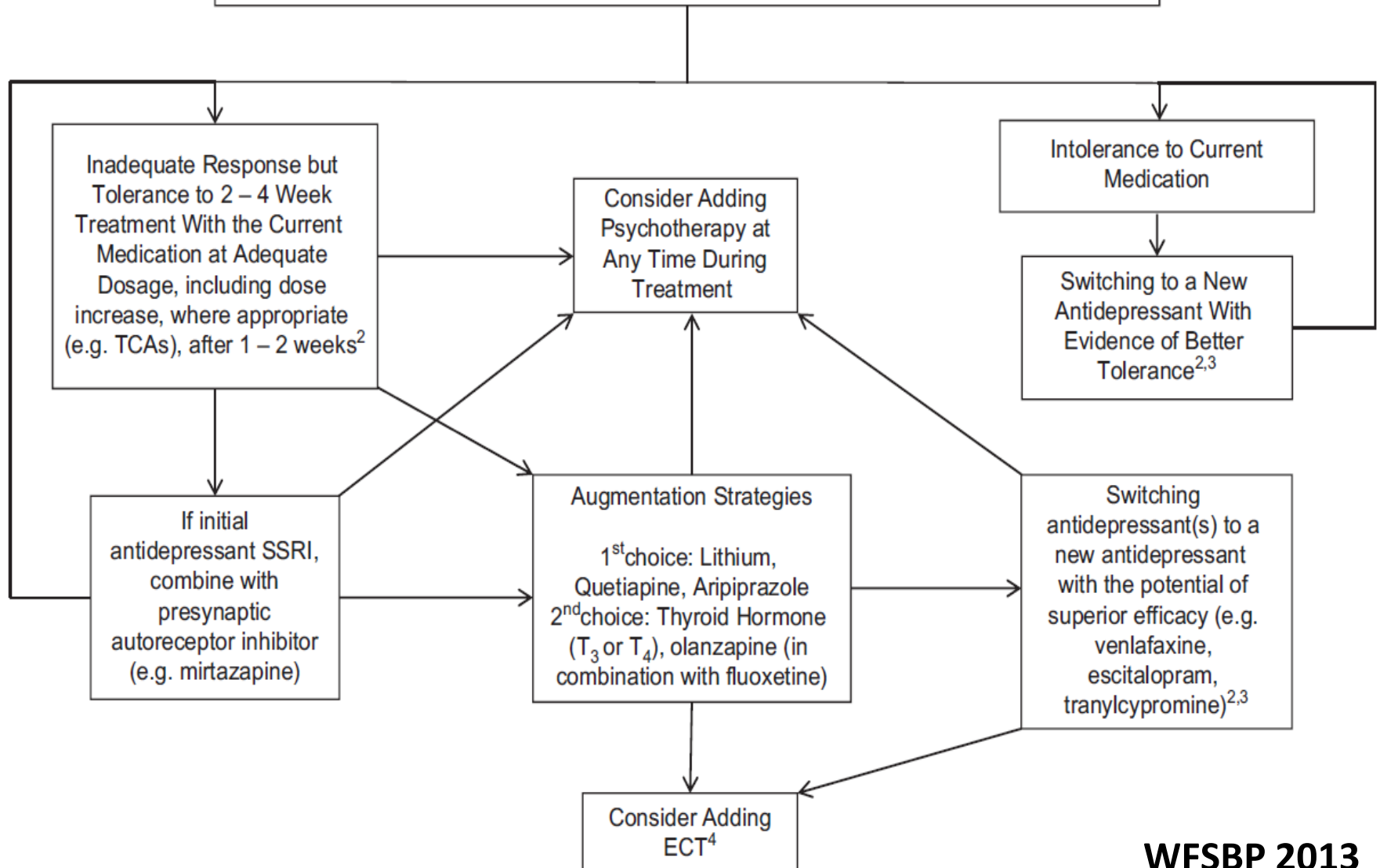
Response and remission rates per level (QIDS-SR)



Αντιμετώπιση ανθεκτικής κατάθλιψης

- Αύξηση δόσης αντικαταθλιπτικού (κυρίως SNRIs, TCAs)
 - Συνδυασμοί αντικαταθλιπτικών (συνήθως διαφορετικού μηχανισμού)
 - Τεχνικές ενίσχυσης [Li (0.6-0.8mEq/l), T3 (25-50mcg/d), βουσπιρόνη, ψυχοδιεγερτικά (modafinil), άτυπα ΑΨ (QUE 50-300 mg/d, ARI 2-5 mg/d), hypericum perf.]
 - Αλλαγή σε άλλο αντικαταθλιπτικό της ίδιας ή άλλης κατηγορίας
 - ECT, rTMS, φωτοθεραπεία, στέρηση ύπνου, VNS
-
- Ψυχοθεραπεία
 - Σωματική άσκηση

For initial treatment choose an antidepressant with a RG 1–5, based on factors such as individual treatment history, symptoms and severity of depressive episode, patient's preference, evidence for efficacy in long-term treatment, comorbid psychiatric and medical illnesses, safety and tolerability profile, possible modes of administration.



Α. Καταθλιπτικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

Μη φαρμακολογικές βιολογικές θεραπείες

- ΗΣΘ
- φωτοθεραπεία,
- στέρηση του ύπνου
- διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS)
- ερεθισμός πνευμονογαστρικού (VNS)
- εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS)

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία στις συναισθηματικές δ/χές

Ενδείξεις:

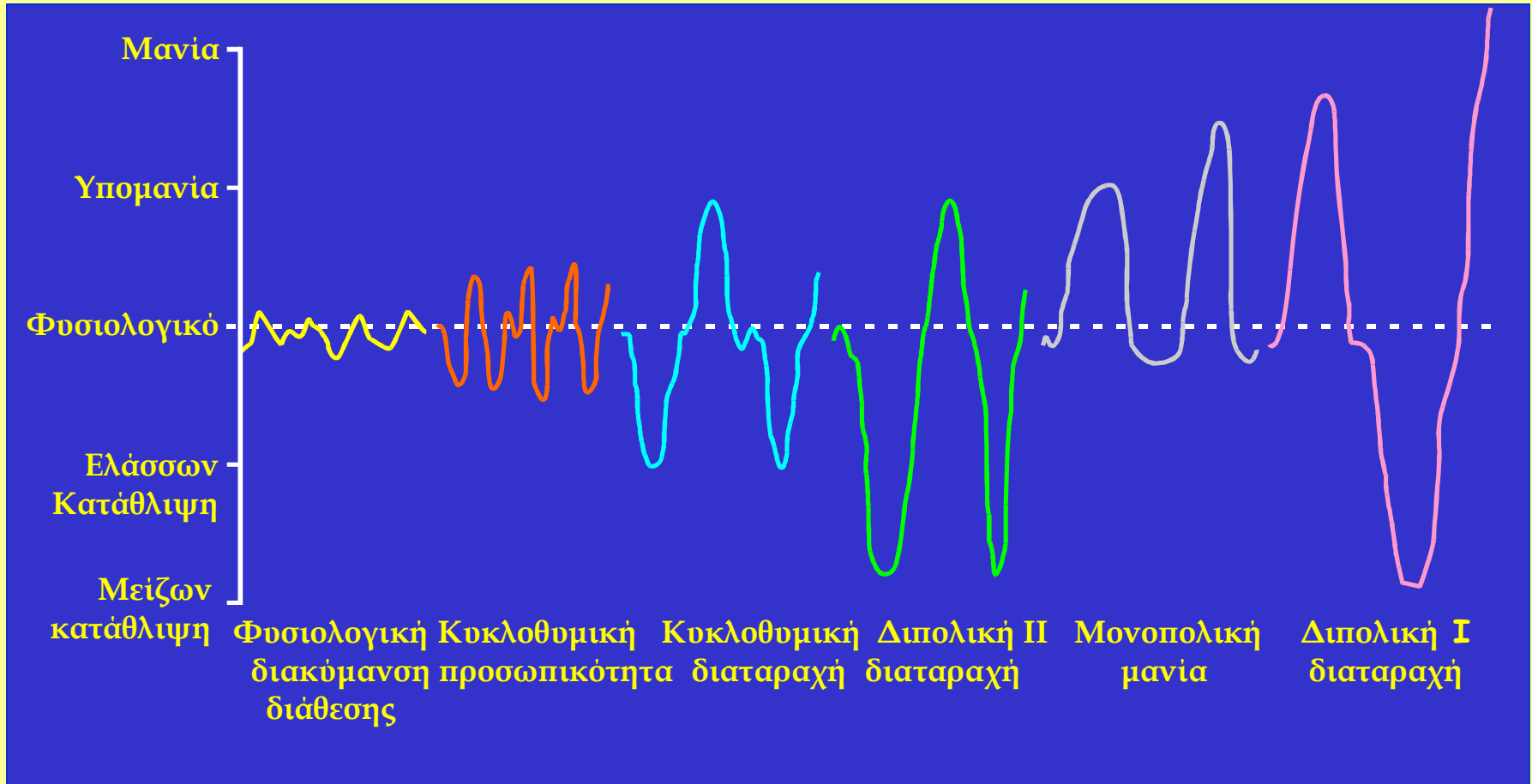
- Κατατονική κατάθλιψη
- Ψυχωσική κατάθλιψη
- Ανθεκτική κατάθλιψη
- Γηριατρική κατάθλιψη
- Ανάγκη ταχείας θεραπείας (κατατονία, αυτοκτονικότητα)
- Έγκυες
- Μανία

A. Καταθλιπτικές διαταραχές

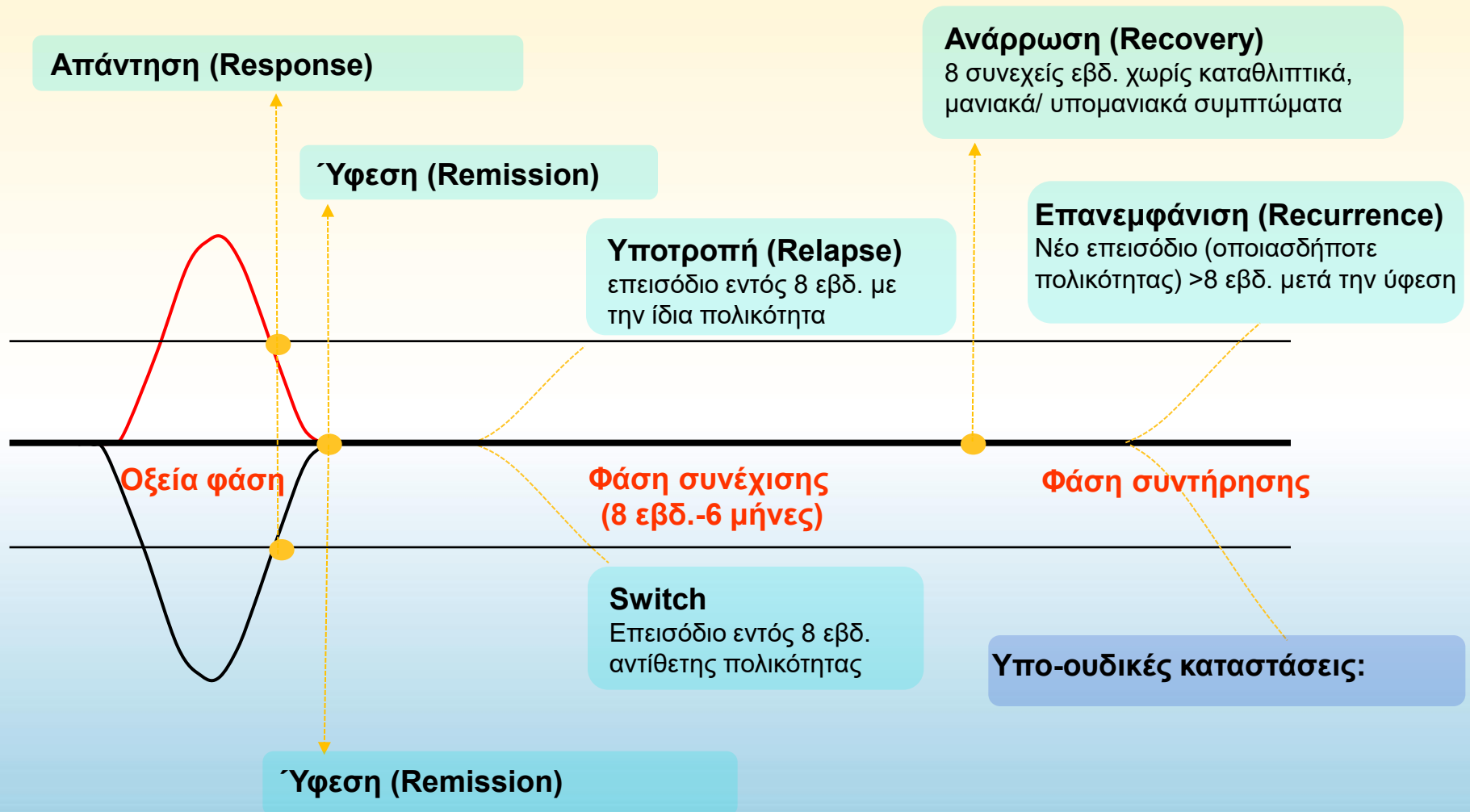
2. Ψυχολογικές θεραπείες

- Γνωσιακή- Συμπεριφορική (CBT)
- Διαπροσωπική (IPT)
- Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)
- Ψυχαναλυτικής κατεύθυνσης
- Υποστηρικτική
- Οικογενειακή
- Ομαδική
- Ψυχοεκπαίδευση ασθενή/οικογένειας
- Οδηγοί αυτοβοήθειας

ΔΙΠΟΛΙΚΟ ΦΑΣΜΑ



Χρήσιμοι ορισμοί



Στόχοι της θεραπείας στη Διπολική δ/χή

Οξεία φάση

Έλεγχος οξέων
συμπτωμάτων

Φάση συντήρησης

- Πρόληψη υποτροπών/
νέων επεισοδίων
- Αντιμετώπιση υπο-
ουδικών συμπτωμάτων
- Συμμόρφωση

Αντιμετώπιση
συννοσηρών
καταστάσεων

Τελικός στόχος

Σταθεροποίηση και **πλήρης λειτουργική ανάρρωση**

B. Διπολικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

A. Θεραπεία του οξέος μανιακού ή μικτού επεισοδίου

- Αντιψυχωσικά (επί 2-4 μήνες συνήθως)
- Λίθιο (0.9-1.4 mmol/L), βαλπροϊκό (1000-1500 mg/d ή 50-100 µg/ml), καρβαμαζεπίνη (600-1200 mg/d ή 4-12 µg/ml)
- Βενζοδιαζεπίνες
- Θεραπείες συνδυασμού
- Άλλα φάρμακα (Ca blockers, κλονιδίνη)
- Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ)

Αντιμετώπιση μανιακών/ μικτών επεισοδίων

- Όλα τα ΑΨ (SGAs, FGAs) και τα Li, VP, CBZ έχουν αντιμανιακή δράση ανώτερη του placebo.
- Τα ΑΨ πιο αποτελεσματικά ή ταχύτερης δράσης από τα MS (Li/VP).
- Τα SGAs εξίσου αποτελεσματικά με FGAs (εκτός QUE, ZIP < HAL)
- Η συνδυασμένη θεραπεία ΑΨ + Li/VP είναι (για τα περισσότερα αντιψυχωσικά) ανώτερης αντιμανιακής αποτελεσματικότητας από τη μονοθεραπεία με Li/VP.

B. Διπολικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

B. Θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου

- Κουετιαπίνη (300-600 mg/d)
- Λουρασιδόνη
- Λαμοτριγίνη
- Λίθιο
- Αντικ/κό + σταθεροποιητικό ή αντιμανιακό (π.χ. φλουοξετίνη+ολανζαπίνη)
- Συνδυασμοί θεραπειών
- Μη φαρμακευτικές βιολογικές θεραπείες

Αντιμετώπιση διπολικής κατάθλιψης

- **Αντικαταθλιπτικά, Li, LTG:** βραδεία έναρξη δράσης και πιθανώς μέτρια αποτελεσματικότητα.
- **Μονοθεραπεία QUE και OLZ+φλουοξετίνη** είναι αποτελεσματικές αλλά υπάρχουν ζητήματα βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης ανοχής.
- Τα **αντικαταθλιπτικά** πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται μαζί με αντιμανιακούς παράγοντες στους ασθενείς με ΔΔ Ι.

Επιλογή αντικαταθλιπτικού

- Τα αντικαταθλιπτικά έχουν περιορισμένα δεδομένα για μέτρια αποτελεσματικότητα (I).
- Κίνδυνος (υπο)μανιακής εκτροπής ή αποσταθεροποίησης: $\Delta\Delta\text{-I} > \Delta\Delta\text{-II} > \text{MK}\Delta$ (Bond et al 2008).
- SSRIs (ιδίως φλουοξετίνη) προτιμώνται, τρικυκλικά και SNRIs όχι 1^{ης} επιλογής (II, C).
- Επιθυμητή η έγκαιρη διακοπή των ΑΚ (ακόμη και μετά από 12 εβδομάδες).
- Σταδιακή μείωση ΑΚ (εντός 4 εβδ.) ει δυνατόν. Έχουν αναφερθεί παράδοξα μανιακά επεισόδια κατά την απότομη απόσυρση (Goldstein et al 1999).
- Μικρή μειοψηφία ασθενών ίσως απαιτούν μακροπρόθεσμα συνδυασμένη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά.

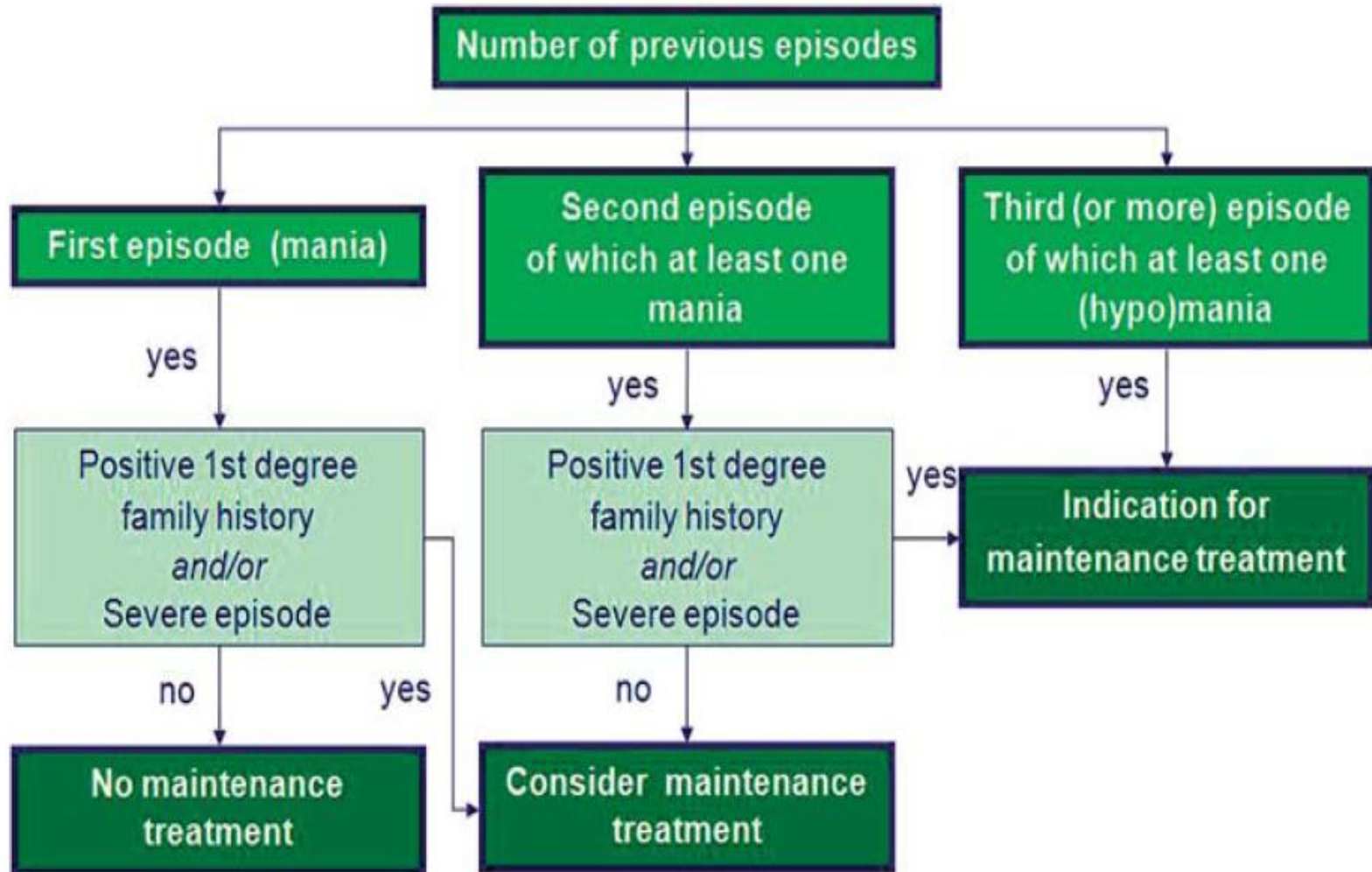
B. Διπολικές διαταραχές

1. Βιολογικές θεραπείες

Γ. Θεραπεία προφύλαξης

- Λίθιο
- Βαλπροϊκό
- Λαμοτριγίνη
- Καρβαμαζεπίνη
- Άτυπο ΑΨ
- Συνδυασμοί θεραπειών
- Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) συντήρησης

Πότε ξεκινάμε θεραπεία συντήρησης?



Έναρξη λιθίου από το πρώτο επεισόδιο

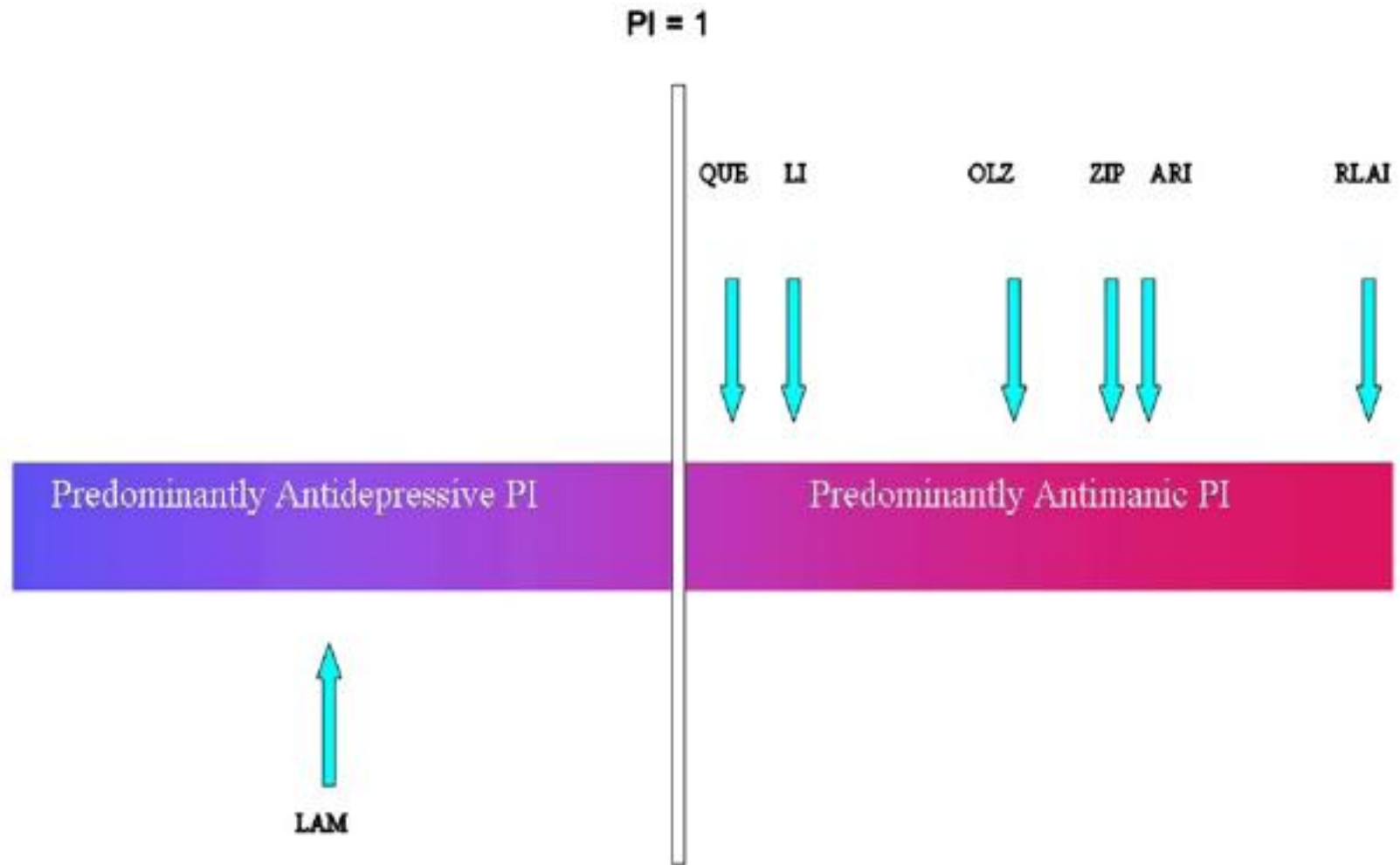
- εφηβική ηλικία,
- οικογενειακό ιστορικό διπολικής I διαταραχής,
- ανεπαρκές υποστηρικτικό δίκτυο,
- απουσία εκλυτικού παράγοντα,
- μεγάλη βαρύτητα του επεισοδίου,
- υψηλός κίνδυνος αυτοκτονίας,
- ηλικία 30 ετών ή μεγαλύτερη,
- αιφνίδια έναρξη του επεισοδίου,
- άρρεν φύλο.

Χρήσιμοι ορισμοί (consensus ISBD 2009)

Επικρατούσα πολικότητα ($\geq 2/3$ επεισοδίων στη διάρκεια της ζωής στον ένα πόλο)

- Καθορισμένη πολικότητα: 45-70%
 - Μανία (PM): 40% → έναρξη με μανία
 - Κατάθλιψη (PD): 50-60% → έναρξη με κατάθλιψη, συχνότερο στη ΔΔ II
- Ακαθόριστη πολικότητα (PU): στους υπόλοιπους

Polarity index = NNT depr/ NNT mania



(Popovic et al. Eur Neuropsychopharm 2011)

Πολική ειδικότητα διαφόρων σκευασμάτων

- **Li:** μανία>κατάθλιψη, αντιαυτοκτονικό (I)
- **VP:** πιθανώς μανία, κατάθλιψη (I)
- **CBZ:** λιγότερο αποτελεσματικό από Li (I)
- **LTG:** κατάθλιψη (I)
- **OLZ:** μανία>κατάθλιψη (I)
- **QUE:** μανία, κατάθλιψη (I)
- **ARI:** μανία (I)

Σε αποτυχία της μονοθεραπείας ή εμφάνιση υπο-ουδικών συμπτωμάτων

- **Συστήνεται συνδυασμένη θεραπεία προφύλαξης (C).**
 - Εάν επικρατεί η μανία, συνδυασμός κυρίως αντιμανιακών (AΨ, Li, VP) (D).
 - Εάν επικρατεί η κατάθλιψη, QUE ή LTG σε συνδυασμό με αντι-μανιακό (D).
 - Σε μειοψηφία ασθενών μπορεί να απαιτούνται αντικαταθλιπτικά μακροπρόθεσμα.
- Κλοζαπίνη σε ανθεκτικούς ασθενείς (C).

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στο λίθιο

- ✓ **Ευφορική μανία**
- ✓ **Απουσία μικτών στοιχείων**
- ✓ **Κύκλοι μανίας, κατάθλιψης, νορμοθυμίας**
- ✓ **Έναρξη με μανία**
- ✓ **Οικογενειακό ιστορικό ΔΔ**
- ✓ **Πρώιμη έναρξη νόσου**
- ✓ **Απουσία ταχείας εναλλαγής φάσεων**
- ✓ **Απουσία ψυχωσικών στοιχείων**
- ✓ **Απουσία δ/χής προσωπικότητας**
- ✓ **Προηγούμενη καλή ανταπόκριση στο λίθιο**
- ✓ **Περιορισμένος αριθμός προηγούμενων επεισοδίων**

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στο βαλπροϊκό

- ✓ Μικτή κατάσταση
- ✓ Κατάθλιψη ακολουθούμενη από μανία
- ✓ Μη σημαντικό οικογενειακό ιστορικό
- ✓ Ταχεία εναλλαγή φάσεων
- ✓ Βαριά μανία με ψυχωσικά συμπτώματα
- ✓ Συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών και αγχώδη διαταραχή
- ✓ Συνοδός δ/χή προσωπικότητας
- ✓ Συμπτώματα μανίας μετά από νευρολογική νόσο ή εγκεφαλική βλάβη

Προγνωστικοί δείκτες ευνοϊκής ανταπόκρισης στην καρβαμαζεπίνη

- ✓ Μικτή κατάσταση
- ✓ Κατάθλιψη ακολουθούμενη από μανία
- ✓ Μη σημαντικό οικογενειακό ιστορικό
- ✓ Ταχεία εναλλαγή φάσεων
- ✓ Βαριά μανία με ψυχωσικά συμπτώματα
- ✓ Συννοσηρότητα με κατάχρηση ουσιών και αγχώδη διαταραχή
- ✓ Συνοδός δ/χή προσωπικότητας
- ✓ Συμπτώματα μανίας μετά από νευρολογική νόσο ή εγκεφαλική βλάβη

Προγνωστικοί παράγοντες ευνοϊκής ανταπόκρισης Στη λαμοτριγίνη

✓ πρόληψη των καταθλιπτικών υποτροπών διπολικής δ/χής

Β. Διπολικές διαταραχές

2. Ψυχολογικές θεραπείες

- ▼ Ψυχοεκπαίδευση
- ▼ Θεραπεία κοινωνικού ρυθμού
- ▼ Γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία
- ▼ Διαπροσωπική Θεραπεία
- ▼ Θεραπεία ζεύγους
- ▼ Οικογενειακή θεραπεία
- ▼ Τεχνικές χαλάρωσης



Ψυχοεκπαίδευση στη ΔΔ

Άμεσοι στόχοι:

- Η παροχή ενημέρωσης γύρω από τις πιο σημαντικές πτυχές που αφορούν τη νόσο (συμπτώματα, αίτια, θεραπείες) μέσα από μια βιοψυχοκοινωνική οπτική
- Η εκπαίδευση σε αποτελεσματικές στρατηγικές διαχείρισης της νόσου
- Η διευκόλυνση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μελών της ομάδας και της διαδραστικότητας

Ψυχοεκπαίδευση στη ΔΔ

Απώτεροι στόχοι:

- Η βελτίωση των στάσεων και αντιλήψεων των ασθενών αλλά και των φροντιστών/συγγενών γύρω από τη ΔΔ
- Η αποτελεσματικότερη διαχείριση της νόσου (μείωση υποτροπών, νοσηλειών, υπολειμματικών συμπτωμάτων)
- Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών
- Η μείωση της επιβάρυνσης των συγγενών

ΠΩΣ ΔΡΑ Η ΨΥΧΟΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗ ΔΔ;

- Μηχανισμοί στο πρώτο επίπεδο (βασικοί)
 - Επίγνωση και ενημερότητα για τη νόσο
 - Πρώιμη ανίχνευση προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υποτροπής
 - «Συμμόρφωση» στη θεραπεία
 - Αλλαγή στάσεων και αντιλήψεων γύρω από τη νόσο
- Μηχανισμοί στο δεύτερο επίπεδο (επιθυμητοί)
 - Έλεγχος του stress
 - Αποφυγή χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών
 - Παγίωση φυσιολογικού τρόπου ζωής
 - Πρόληψη αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς
- Μηχανισμοί στο τρίτο επίπεδο (ιδανικοί)
 - Αύξηση της γνώσης και αντιμετώπιση ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων παρελθόντων και μελλοντικών επεισοδίων
 - Βελτίωση των κοινωνικών και διαπροσωπικών σχέσεων
 - Αντιμετώπιση των υπολειμματικών συμπτωμάτων
 - Βελτίωση της ευεξίας και ποιότητας ζωής