

# Συναισθηματικές διαταραχές

Γιώργος Αρ. Αλεβιζόπουλος

# Γενική θεματολογία

- Διπολική διαταραχή
- Μονοπολική κατάθλιψη ή καταθλιπτικό επεισόδιο διπολικής διαταραχής
- Ταχυφασικότητα
- Μικτό επεισόδιο
- Κόστος θεραπείας
- Φαρμακοθεραπεία
- Τα αντικαταθλιπτικά στις διαταραχές της διάθεσης

Vincent Van Gogh 1853-1890

750 πίνακες; 1600 σχέδια; 700 γραμματα

Ιστορία: γεννήθηκε και μεγάλωσε στην Ολλανδία

Παρίσι 1886-88

Άρλ 1888 (1<sup>ο</sup> επεισόδιο, έκοψε το αυτί του)

Νοσηλεύθηκε το 1888-1890

Auvers-sur-Oise 3 μήνες. Αυτοπυροβολήθηκε στις 7/27/1890

1886



1887



1887-88



Ιούλιος 1890

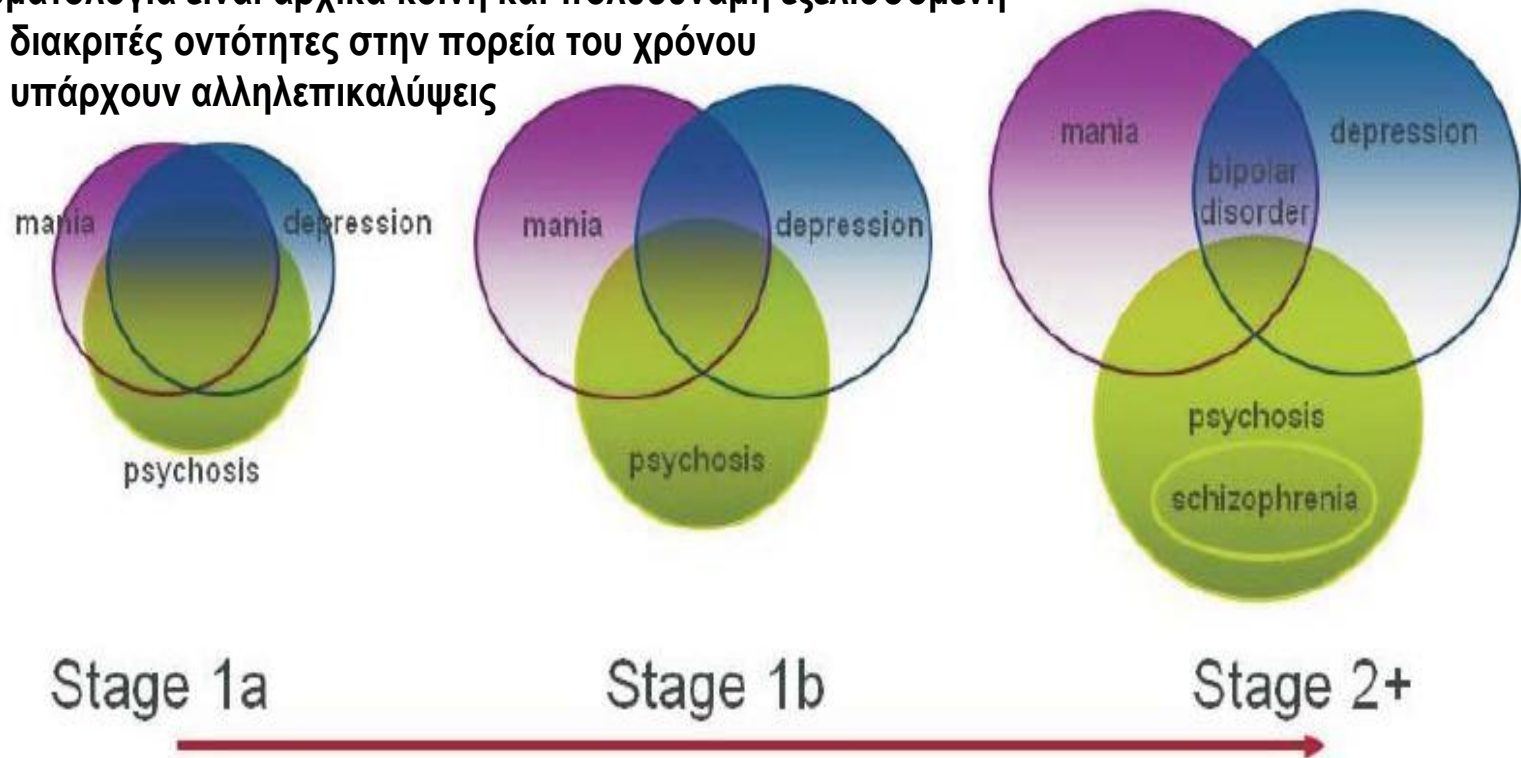




# Φαινομενολογία και επιδημιολογία της διπολικής διαταραχής

# Η εξέλιξη των προδρόμων συμπτωμάτων σε διακριτές νοσολογικές οντότητες

Η συμπτωματολογία είναι αρχικά κοινή και πολυδύναμη εξελισσόμενη σε σχετικά διακριτές οντότητες στην πορεία του χρόνου πάλι όμως υπάρχουν αλληλεπικαλύψεις



# Νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής

- Υψηλή κληρονομικότητα(80% γενετική κατανομή)
  - Πολλαπλά γονίδια
  - 16 διαφορετικές χρωμοσωμικές περιοχές
- Δομικές και λειτουργικές εγκεφαλικές μεταβολές
  - Αμυγδαλοειδής πυρήνας, πρόσθια έλικα προμετωπιαίος φλοιός, φακοειδής πυρήνας θάλαμος/υποθάλαμος,

<sup>1</sup>Riedel W J. *Psychol Med.* 2004; 34: 3-8.

<sup>2</sup>Strakowski SM, et al. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4:751-760.



# Διπολική διαταραχή ορισμοί

**Η διπολική διαταραχή ορίζεται από ένα τουλάχιστον επεισόδιο μανίας ή υπομανίας**

**Επεισόδιο Μανίας / Υπομανίας (βάσει του DSM-IV)**

Τουλάχιστον Μία εβδομάδα (ή νοσηλεία) με τα εξής:

Ανεβασμένη (ή θυμωμένη) διάθεση

Ανεβασμένο εγώ / αυτοπεποίθηση / μεγαλομανία,

Μειωμένη ανάγκη ύπνου

Λογόρροια / πίεση λόγου

Ιδεόρροια, ιδεοφυγή σκέψης / αδυναμία συγκέντρωσης

Αυξημένη ενέργεια / δραστηριότητα-κοινωνικότητα /

ευερεθιστότητα

# Διπολική διαταραχή ορισμοί

- Αυξημένη ενασχόληση με θετικές ή και επικίνδυνες δραστηριότητες / έλλειψη αυτοελέγχου  
Πρόβλημα λειτουργίας στον επαγγελματικό χώρο, στο κοινωνικό, ή οικογενειακό περιβάλλον

(το επεισόδιο υπομανίας μπορεί να έχει πιο μικρή περίοδο – 4 ημέρων – και χαρακτηρίζεται από τα ίδια συμπτώματα τα οποία όμως εμφανίζονται σε πιο ελαφριά μορφή)

# Υπομανιακό επεισόδιο

- Ομοιότητες με το μανιακό επεισόδιο
  - Ίδια συμπτώματα
- Διαφορές
  - Διάρκεια
  - Επίδραση στην λειτουργικότητα

# Επιδημιολογία

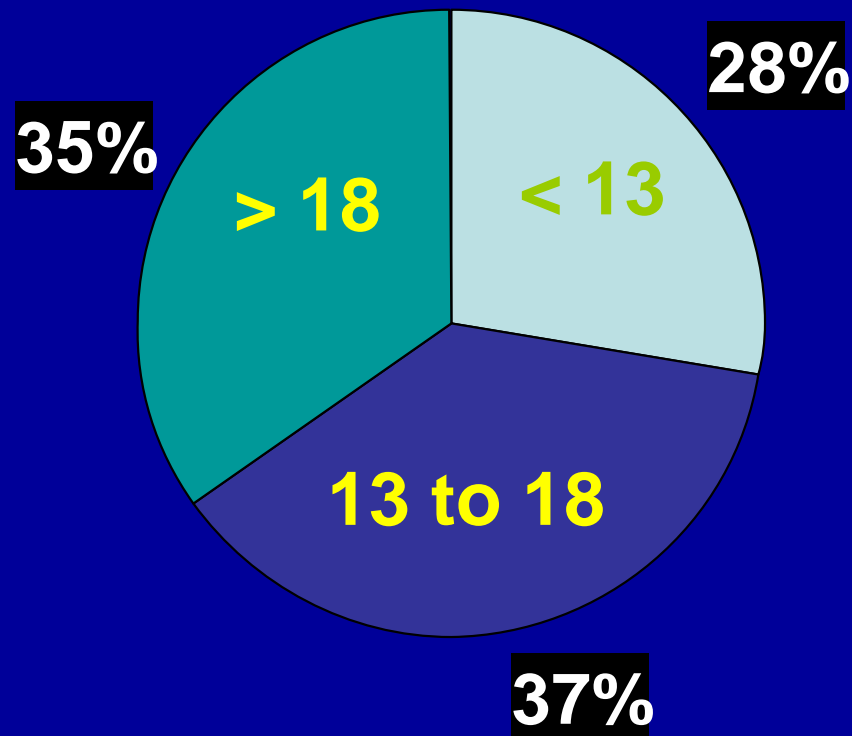
# Επίπτωση

- Εκτιμάται μεταξύ 3-6%
- Υποσυνδρομική διπολική διαταραχή
- Αντίστοιχη αναλογία στα δύο φύλα
- Μέση ηλικία έναρξης= 20 χρόνια

# Διπολική κατάθλιψη

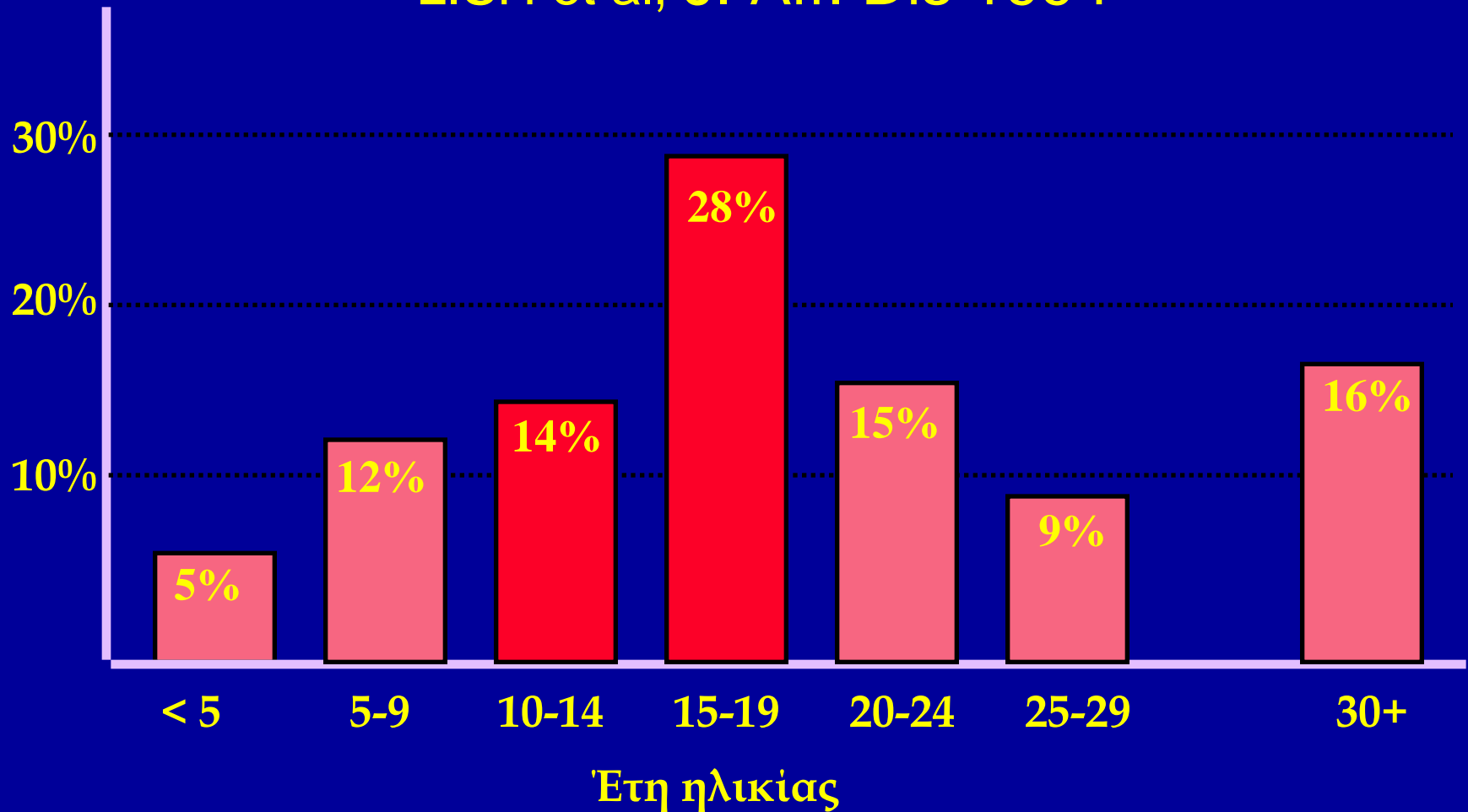
- 50% των πρώτων επεισοδίων είναι καταθλιπτικά
- Σχετίζονται με υψηλότερη νοσηρότητα
- Η διπολική κατάθλιψη είναι χρόνια

# STEP-BD: έναρξη διπολικής διαταραχής



# Ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων NDMDA Survey N=500

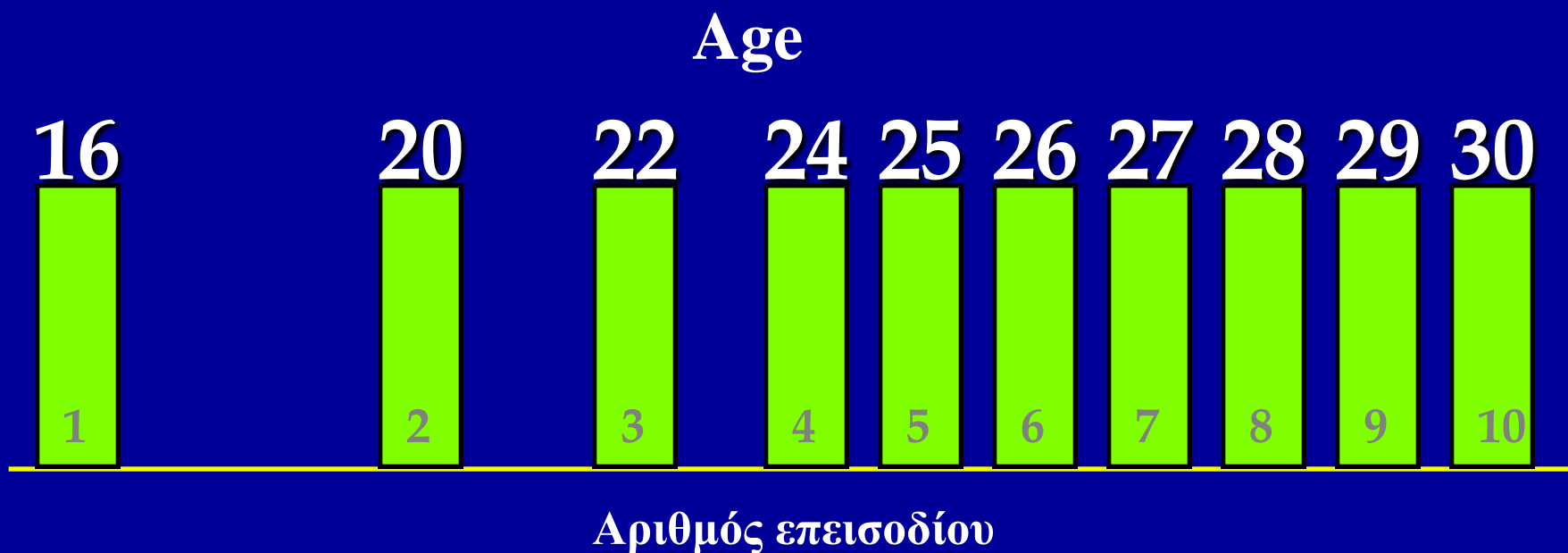
- LISH et al, J. Aff. Dis 1994





# Αναμενόμενη πορεία χωρίς θεραπεία

Αν ξεκινήσει στα 16, με το μέσο όρο υποτροπών μέχρι τα 30,  
Αναμένονται  $\geq 10$  επεισόδια



(Μέγιστη συχνότητα έναρξης 15-19)

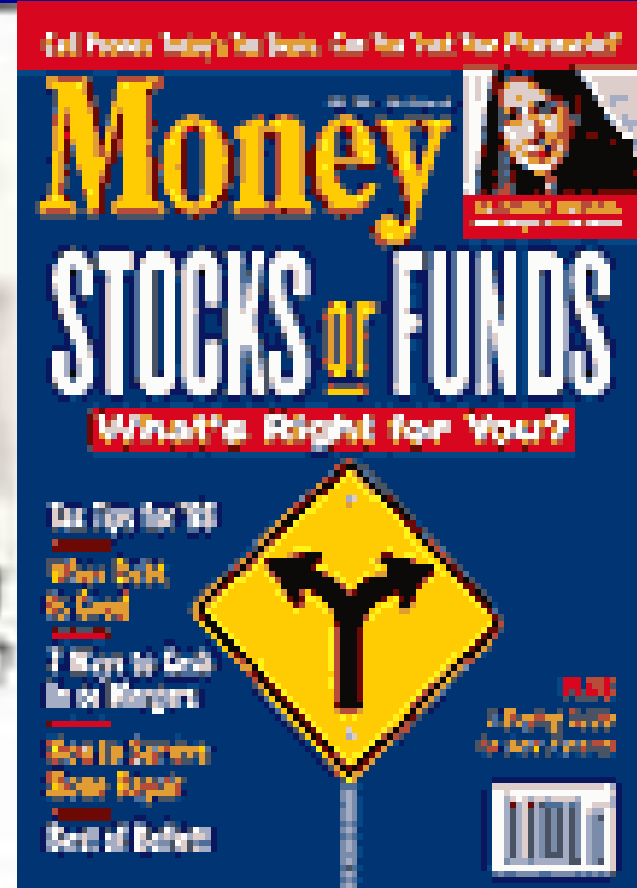
# Το κόστος της διπολικής διαταραχής



8 χρόνια  
Λειτουργικότητας

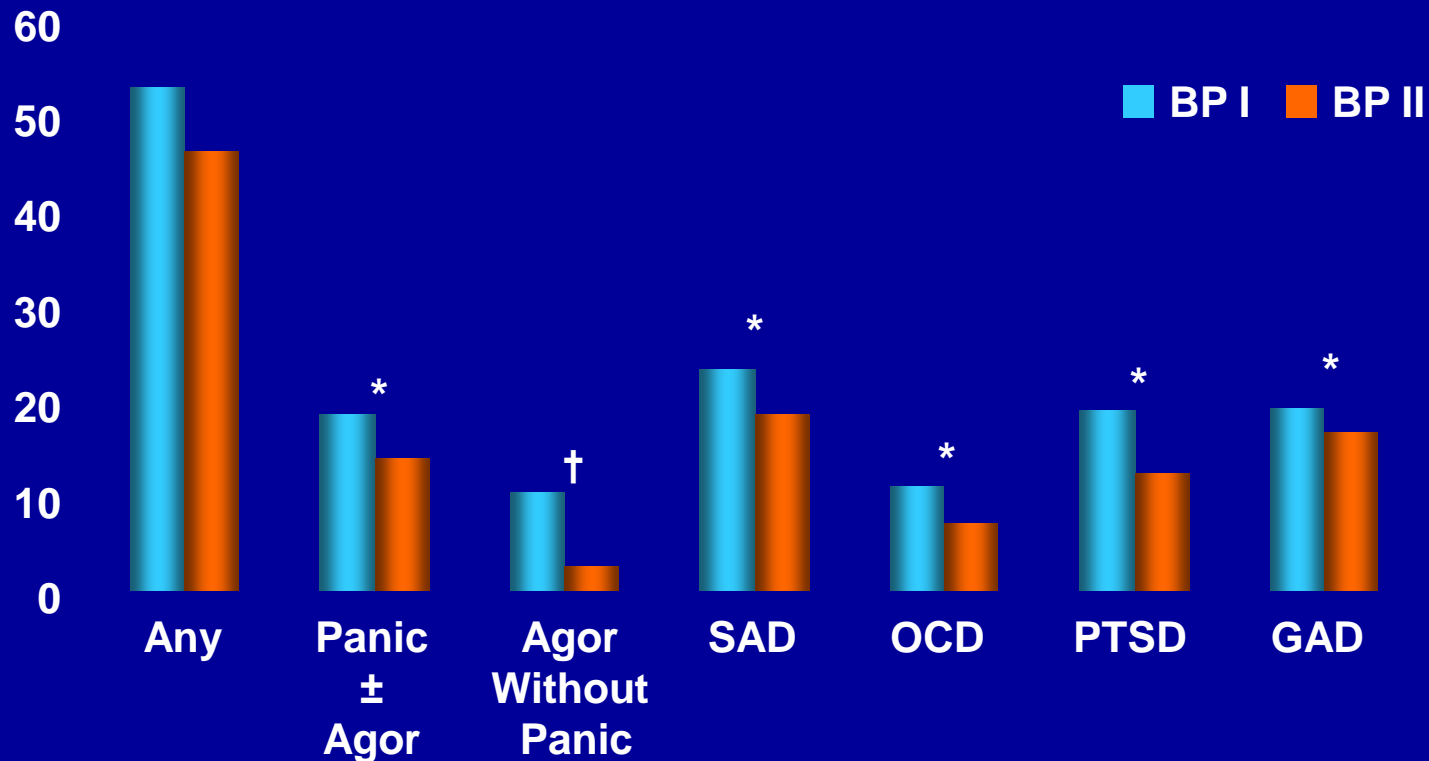


29x κίνδυνος αυτοκτονιών  
σε σχέση με το  
γενικό πληθυσμό

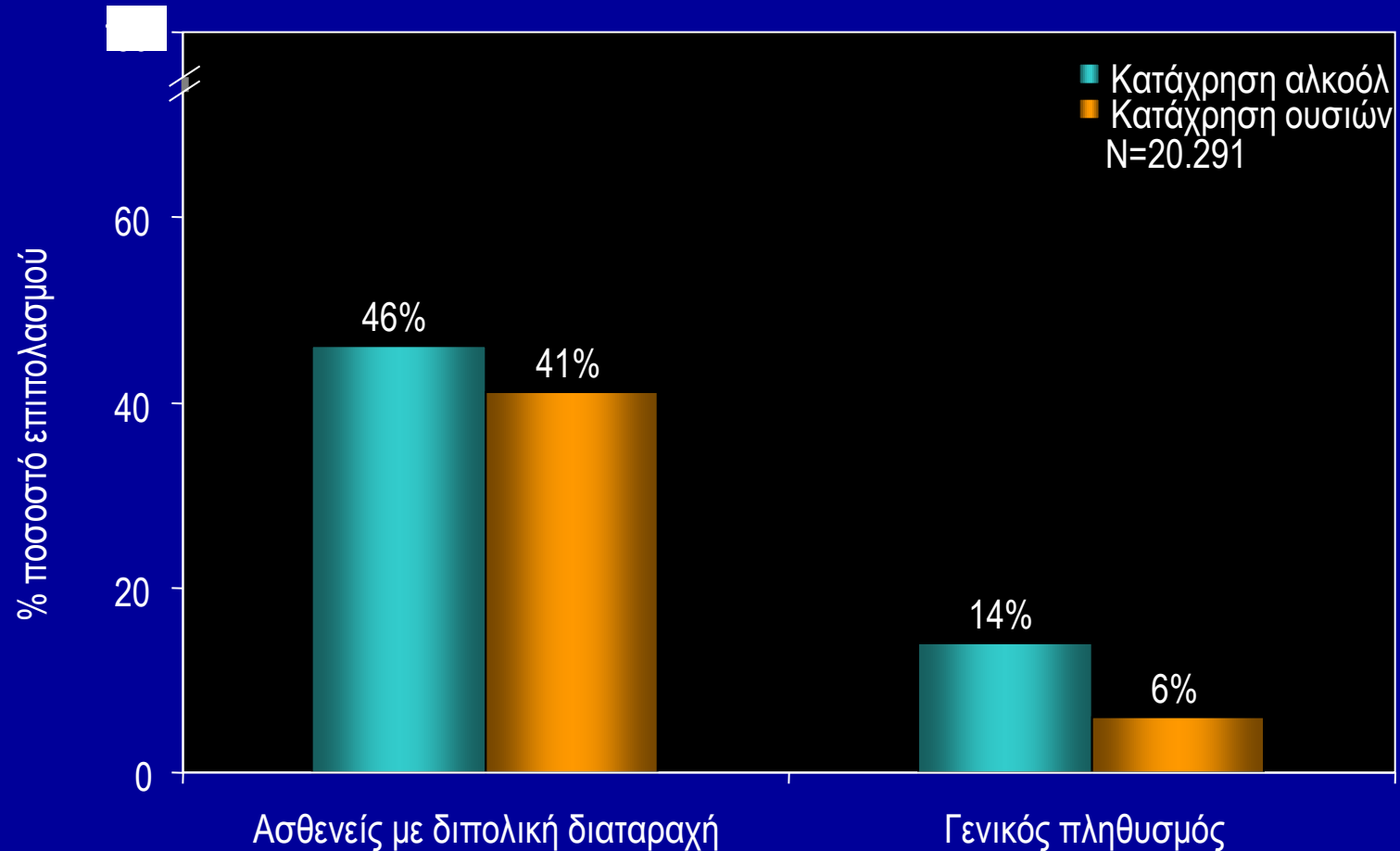


>>\$60 Δις

# Διαβίου συννοσηρότητα με το άγχος



# Επιπολασμός διπολικής διαταραχής και κατάχρησης ουσιών <sup>1,2</sup>



1. Levin FR, Hennessy G. *Biol Psychiatry*. 2004;56(10):738-748.

2. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. *JAMA*/1990;264:2511-2418.

# Προβλήματα με τη διάγνωση της διπολικής διαταραχής

## NDMDA\* Έρευνα λανθασμένης διάγνωσης

<b>1994</b>	<b>73%</b>
<b>2000</b>	<b>69%</b>

- Συνήθης διάγνωση μονοπολική κατάθλιψη
- Η θεραπεία της μονοπολικής επιδεινώνει τα συμπτώματα και αυξάνει τη φασικότητα

Goodwin FK et al. In: Goodwin FK, Jamison KR, eds. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press; 1990:74-84.

Hirschfeld RMA et al. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:161-174.

Lish JD et al. *J Affect Disord*. 1994;31:281-294.

\*National Depressive and Manic-Depression Association

# Η επείγουσα ανάγκη στη διπολική διαταραχή

- Η εσφαλμένη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε κακή έκβαση
- Τα συμπτώματα της διπολικής διαταραχής μπορούν να επιφέρουν καταστρεπτικές συνέπειες
  - Εργασία
  - Γάμος
  - Σχέσεις
  - Νοσοκομειακή νοσηλεία
  - Αυτοκτονία
- Ελλιπής έλεγχος των συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά επεισόδια<sup>1</sup>
- Η διπολική διαταραχή μπορεί να έχει επιπτώσεις στον εγκέφαλο <sup>2</sup>

1. Gray NA, et al. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 5):3-17.

2. Houston JP, et al. *J Psychiatr Res*. In press.

# Διπολική διαταραχή: Επιπολασμός και επιπτώσεις

- **Νοσηρότητα**
  - Απώλεια παραγωγικότητας κατά 14 χρόνια<sup>1\*</sup>
  - 3-4πλάσιο ετήσιο κόστος ιατρικής περίθαλψης σε σχέση με μη διπολικούς ασθενείς <sup>2</sup>
  - Τρίτη κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου ή αναπηρίας (μετά την κατάθλιψη και τη σχιζοφρένεια)<sup>3</sup>
- **Θνησιμότητα**
  - Μείωση κατά 9 χρόνια της προσδοκώμενης διάρκειας ζωής <sup>1\*</sup>
  - Τελεσφόρος αυτοχειρία: κατά μέσο όρο 19% των ασθενών με διπολική διαταραχή<sup>4</sup>

\*Μέσος όρος σε γυναίκες με έναρξη νόσου στα 25.

1. Albanese MJ. *CNS Drugs*. 2004;18(9):585-596.

2. Bryant-Comstock L, et al. *Bipolar Disord*. 2002;4(6):398-405.

3. Hirschfeld RMA, et al. *J Clin Psychiatry*.

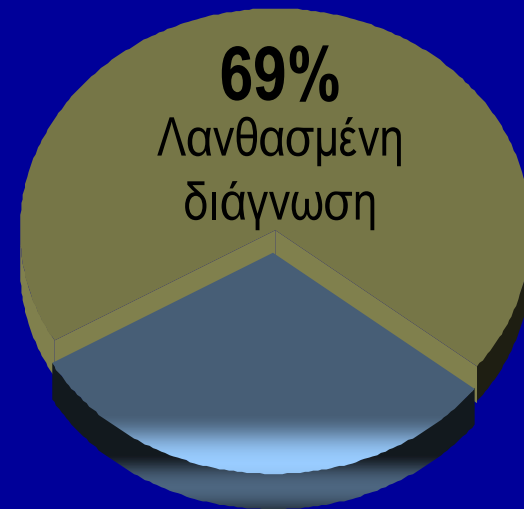
2003;64(1):53-59.

4. Goodwin FK, Jamison KR. In: *Manic-Depressive*

# Υψηλό ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης

Έρευνα διπολικής διαταραχής του 2000 από την NDMDA1\*

- Συχνότερη λανθασμένη διάγνωση
  - Μονοπολική κατάθλιψη—60%
  - Κατά μέσο όρο 3,5 λάθος διαγνώσεις και 4 επισκέψεις πριν τεθεί η σωστή διάγνωση



35% των ασθενών είχαν συμπτώματα για  $\geq 10$  χρόνια πριν τεθεί η σωστή διάγνωση

**10+ χρόνια**

\*(N=600) ασθενείς με διπολική διαταραχή. Δεν απάντησαν όλοι οι ασθενείς σε όλες τις ερωτήσεις της έρευνας.  
NDMDA=National Depressive and Manic Depressive Association (Εθνική Εταιρεία Κατάθλιψης και Μανιοκατάθλιψης)  
1. Hirschfeld RMA, et al. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-174.



# Ψυχοκοινωνικές συνέπειες της διπολικής διαταραχής

- Μεγαλύτερο ποσοστό ανεργίας (6 φορές μεγαλύτερο από το μέσο όρο των Η.Π.Α.)<sup>1</sup>
  - 14 χρόνια αθροιστικής απώλειας παραγωγικότητας<sup>2\*</sup>
- Σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια εργασίας και βραχυπρόθεσμη αναπηρία<sup>3</sup>
- Αρνητικές επιπτώσεις στις σχέσεις των ασθενών με διπολική διαταραχή
  - 38-68% ρήξη στις οικογενειακές σχέσεις <sup>4,5</sup>
  - 49% δυσκολίες στις συζυγικές σχέσεις <sup>5</sup>
  - 73% προβλήματα σε σχέση με την εργασία και το σχολείο <sup>5</sup>
- Υψηλότερο ποσοστό διαζυγίων (σε σχέση με το γενικό πληθυσμό)
  - 23,5% των ασθενών με διπολική διαταραχή (συγκριτικά με 11,95%)<sup>1</sup>

\* Μέσος όρος σε γυναίκες με έναρξη νόσου στα 25.

1. Kogan JN, et al. *Bipolar Disord.* 2004;6(6):460-469.

2. Albanese MJ, Pies R. *CNS Drugs.* 2004;18(9):585-596.

3. Matza LS, et al. *Drug Benefit Trends.* 2004;16(9):476-481.

4. Morselli PL, et al. *Bipolar Disord.* 2004;6(6):487-497.

5. Hirschfeld RMA, et al. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):161-171.

# Αυτοχειρία στη διπολική διαταραχή

- Έχει υπολογιστεί ότι 25-50% των ασθενών με διπολική διαταραχή θα κάνουν απόπειρα αυτοκτονίας <sup>1,2</sup>
  - Κατά μέσο όρο 19% των θανάτων διπολικών ασθενών οφείλονται σε αυτοκτονία <sup>1</sup>
- Οι προηγούμενες απόπειρες αποτελούν συνήθως πρόδρομο της τελεσφόρου αυτοκτονίας <sup>3</sup>
- Παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονία μπορεί να είναι
  - Κατάχρηση ουσιών <sup>3</sup>
  - Οικογενειακό ιστορικό συναισθηματικών διαταραχών<sup>3</sup>
  - Βαριά καταθλιπτικά επεισόδια <sup>3</sup>
  - Πρώιμοι τραυματικοί παράγοντες στρες<sup>4</sup>
  - Άλλες ψυχιατρικές συννοσηρότητες <sup>2,4</sup>

1. Goodwin FK, Jamison KR. In: *Manic-Depressive Illness*; 1990:227-244.

2. Chen YW, Dilsaver SC. *Biol Psychiatry*. 1996;39(10):896-899.

3. Lopez P, et al. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):963-966.

4. Leverich GS, et al. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(5):506-515.

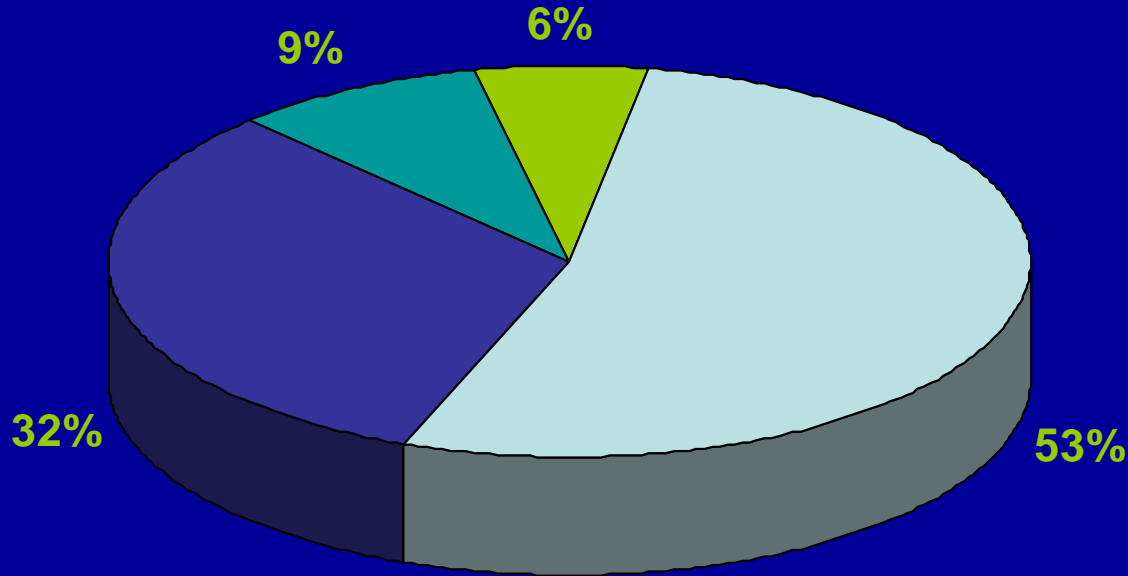
# Τα μανιακά επεισόδια είναι λιγότερο συχνά αλλά σημαντικά στη διάγνωση

- Συμπτωματικοί διπολικοί ασθενείς περνούν μεσοσταθμικά περίπου 33% του χρόνου τους σε καταθλιπτική φάση και 11% σε μανιακό/υπομανιακό επεισόδιο<sup>1</sup>
- Οι ασθενείς γενικά δεν αναγνωρίζουν ούτε αναφέρουν τα υπομανιακά συμπτώματα θεωρώντας απλώς ότι ήταν περίοδοι που ήταν ευτυχισμένοι ή πολύ καλά<sup>2</sup>

1. Post et al. Exp Rev Neurother 2004; suppl 2:S27

2. Berk et al Bipolar Disord 2005;7:11-21

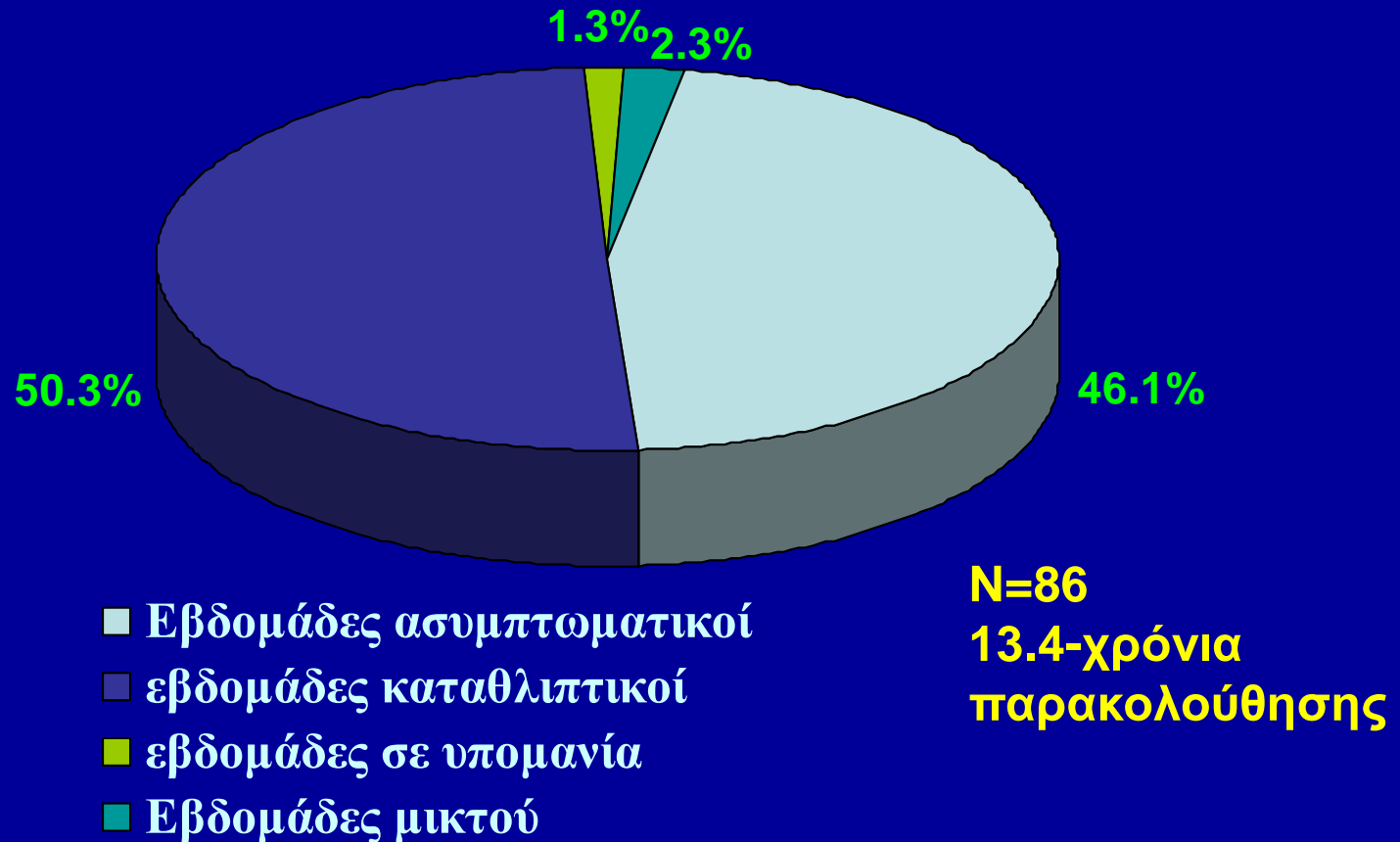
# Οι διπολικοί τύπου I ασθενείς είναι συμπτωματικοί το 50% της ζωής τους



- Εβδομάδες ασυμπτωματικοί
- Εβδομάδες καταθλιπτικοί
- Εβδομάδες σε μανία υπομανία
- Εβδομάδες μικτό/ταχυφασικοί

**N=146**  
**12.8-Χρόνια**  
**παρακολούθησης**

# Οι διπολικοί II είναι συμπτωματικοί το μεγαλύτερο μέρος της ζωής τους



# Ταξινόμηση των διπολικών διαταραχών κατά DSM-IV-TR

<b>Διπολική I</b> <b>A=Γ</b>	<b>Διπολική II</b> <b>Γ&gt;A</b>	<b>Κυκλοθυμία</b>	<b>Διπολική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά</b>
<p>Ένα ή περισσότερα μανιακά ή μικτά επεισόδια, συνήθως συνοδευόμενα από μείζονα καταθλιπτικά</p>	<p>Ένα ή περισσότερα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια συνοδευόμενα από ένα τουλάχιστον υπομανιακό</p>	<p>Τουλάχιστον 2 χρόνια διαφόρων υπομανιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων*</p>	<p>Δεν ικανοποιούνται τα τυπικά κριτήρια</p>

\* Τα συμπτώματα δεν ικανοποιούν τα κριτήρια καταθλιπτικού επεισοδίου.

Διαγνωστικά διλήμματα: Μονοπολική  
κατάθλιψη ή καταθλιπτική φάση  
διπολικής;

# Χαρακτηριστικά καταθλιπτικών ασθενών ενδεχομένως διπολικών

- Υπερφαγία
- Υπερυπνία
- Μελαγχολικά στοιχεία
- Σοβαρή ανηδονία
- Εποχιακές συναισθηματικές διαταραχές
- Ψυχοκινητική επιβράδυνση
- Ψυχωτικά στοιχεία
- Ιστορικό μειωμένης ανταπόκρισης στα αντικαταθλιπτικά
- Ιστορικό επαναλαμβανόμενων βραχέων καταθλιπτικών επεισοδίων
- Ιστορικό εκτροπής σε μανία με αντικαταθλιπτικά
- Οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής
- Πρώιμη έναρξη
- Επιλόχεια έναρξη



# Γκρίζες ζώνες στη διπολική διαταραχή

- Ταχυφασικότητα
- Μικτά επεισόδια

# Πορεία

- **Αρχικό επεισόδιο συνήθως καταθλιπτικό (60%)**
- **Αποκατάσταση (60% του χρόνου περίπου κάθε 7 μήνες και διάρκειας 3 μηνών)**
- **Υποτροπή (72% στα 2 χρόνια)**
- **Ταχυφασικότητα**
  - Ταχυφασικότητα (Rapid cycling) =4 επεισόδια/έτος
  - Υπερταχυφασικότητα (Ultrarapid cycling)=5-364 επεισόδια/έτος
  - Υπερεικοσιτετράωρη φασικότητα (Ultradian cycling)=>365 επεισόδια/έτος (75% των παιδιών 7-16 μπορεί να έχουν 3-4 κύκλους την ημέρα)

# Ταχυφασικότητα

- Φαινόμενο το οποίο μπορεί να συμβεί στην πορεία της διπολικής διαταραχής
- Αφορά το 14%–50% των διπολικών ασθενών
- Συνήθως διαγιγνώσκεται σε γυναίκες και BP II διαταραχή
- Σχετίζεται με προηγούμενη χρήση αντικαταθλιπτικών
- Προγνωστική η πτωχή ανταπόκριση στο λίθιο και την καρβαμαζεπίνη
- Πιθανώς προβλεπτική η ανταπόκριση στην ολανζαπίνη και το βαλπροϊκό

# Ταχυφασικότητα στη διπολική διαταραχή : Ευρήματα της STEP-BD\*

- 1742 ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά
- 32% είχαν εμπειρία ταχυφασικών επεισοδίων 1 χρόνο πριν την εισαγωγή στη μελέτη
- 32% απεχώρησαν 1 χρόνο πριν την ολοκλήρωσή της
- Έμειναν 1191 συνολικά από τους οποίους 356 είχαν ιστορικό ταχυφασικότητας και αυτοί παρουσίαζαν τις περισσότερες υποτροπές
- Κατά τα 2 χρόνια της μελέτης μόλις 58 (5%) χαρακτηρίσθηκαν ως ταχυφασικοί (83% μείωση)

# Ταχυφασικότητα στη διπολική διαταραχή : Ευρήματα της STEP-BD

- Η τεράστια αυτή μείωση αυτή μπορεί να οφείλεται
  1. Υπερεκτίμηση της προηγούμενης διάγνωσης ταχυφασικότητας
  2. Αποτελεσματική θεραπεία
  3. Η ταχυφασικότητα αντανακλά μέρος της πορείας της νόσου ενδεικτικό των πιθανοτήτων υποτροπής
- Συνολικά το πιθανότερο είναι ότι η ταχυφασικότητα αποτελεί μέρος της φυσικής πορείας της νόσου ενδεικτικό μεγαλύτερης επιβάρυνσης και του κυριότερου προβλήματος χρήσης αντικαταθλιπτικών στις καταθλιπτικές φάσεις

1. Schneck, et al. Am J Psychiatry 2008;165:370-377

2. Parikh et al. Can J Psychiatry 2010;55:136-143

Μικτές καταστάσεις: χαμένες περιπτώσεις



# Η ανάπτυξη της έννοιας των μικτών καταστάσεων από τον Kraepelin

- 1893
  - Μανιακή εμβροντησία (manischer stupor)
- 1899
  - Μανιακή κατάσταση με αναστολή (manische Zustände mit Hemmung)
  - Καταθλιπτική κατάσταση με διέγερση (depressive Zustände mit Erregung)
- 1904
  - Ανεξέλεγκτη μανία
  - Καταθλιπτική διέγερση
  - Μη παραγωγική μανία με πτωχία σκέψης
  - Μανική εμβροντησία
  - Κατάθλιψη με ιδεοφυγή
  - Μανική αναστολή
- 1913
  - Καταθλιπτική ή αγχώδης μανία
  - Διεγερμένη κατάθλιψη
  - Μανία με πτωχία σκέψης
  - Μανιακή εμβροντησία
  - Κατάθλιψη με ιδεόρροια
  - Ανεσταλμένη μανία



# ΜΙΚΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

- Κατά ICD/DSM: Ο συνδυασμός ενός πλήρως μανιακού και ενός μείζονος καταθλιπτικού συνδρόμου, τα οποία συνυπάρχουν >1 εβδομάδα είτε ως συνύπαρξη των συμπτωμάτων είτε ως υπερταχεία εναλλαγή σε διάστημα ολίγων ημερών
- Κατά μια άλλη εκδοχή<sup>1</sup>: Υπάρχει μια μικτή συναισθηματική αστάθεια όπως αυτή που συναντάμε στην ταχυφασικότητα, ευερεθιστότητα και άγχος. Η αρχική αυτή αστάθεια μονιμοποιείται δίνοντας θέση στο μικτό επεισόδιο, που χαρακτηρίζεται από μια επιμένουσα παρόρμηση ασύμβατη με τη διάθεση του ασθενούς π.χ. σεξουαλική υπερδραστηριότητα κατά την καταθλιπτική περίοδο.

# Μικτή κατάσταση

- Υπάρχουν δύο κατηγορίες μικτών καταστάσεων: Η δυσφορική μανία (dysphoric mania) και η κατάθλιψη με ψυχοκινητική ανησυχία (agitated depression).
- Στη δυσφορική μανία το άτομο είναι σε μανικό επεισόδιο και βιώνει κάποια καταθλιπτικά συμπτώματα. Στην κατάθλιψη με ψυχοκινητική ανησυχία το άτομο βρίσκεται σε καταθλιπτικό επεισόδιο και βιώνει κάποια μανιακά συμπτώματα.
- Τι σημαίνει να έχει κάποιος μικτό επεισόδιο;
- Το να βιώνει κανείς μανία και κατάθλιψη ταυτόχρονα είναι εξαιρετικά συγχυτικό και ματαιωτικό. Το άτομο μπορεί να αισθάνεται εκνευρισμένο και μπορεί να βιώνει ταυτόχρονα απόλυτα αντιθετικά συμπτώματα π.χ. ευφορία και απάθεια.
- Η απελπισία της σύγχυσης οδηγεί στην αυτοκτονικότητα.

# Επιδημιολογία μικτών επεισοδίων

## 1. Μελέτη EPIMAN

1. Κριτήρια DSM 6,7%
2. Κριτήρια McElroy 37% (συμπτώματα και μανιακά και καταθλιπτικά)

## 2. Μελέτη Pisa-San Diego

1. Μανία με κόπωση και αβουλία 26%
2. Ψυχωτική κατάθλιψη με ψυχοκινητικότητα με λογόρροια και ιδεοφυγή 17%

3. Ενδεχομένως τα μικτά επεισόδια εκπορεύονται από ένα καταθλιπτικό ταπεραμέντο του ασθενούς, ενώ ένα υπερθυμικό ταπεραμέντο οδηγεί σε αμιγή μανία

1. Akiskal et al. J Affect Disord 1998;50:175-186
2. Koukopoulos et al Encephale 1992;18:19-21
3. Dell' Osso et all. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991; 240:234-239

# Επιδημιολογία Μικτών Επεισοδίων

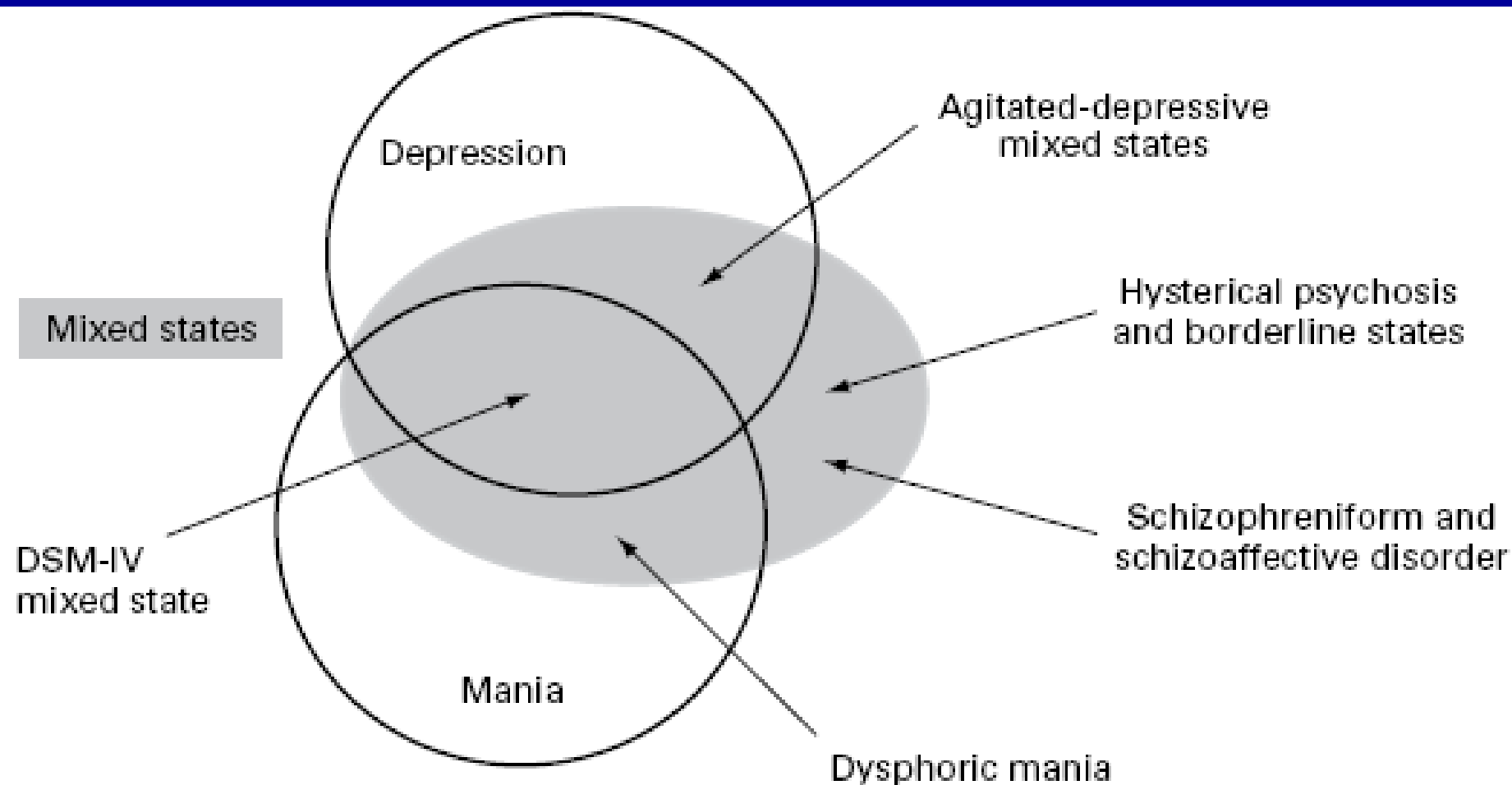
- 10 ετών παρακολούθηση σε ισπανικό πληθυσμό 1994-2004 37%μικτά επεισόδια<sup>1</sup>
- Ανάλογα με το κριτηριακό σύστημα στον ίδιο πληθυσμό<sup>2</sup>
  - DSM-IV-TR 12,9%
  - ICD 9%
  - McElroy 16.7
  - Κλινική εκτίμηση 23,2%
- Αλλαγή όρου στο DSM V, «μικτά στοιχεία»<sup>3</sup>

1. Gonzales-Pinto et al. J. Clin. Psychiatry 2010

2. Vieta & Moralla J Affect Disord 2010

3. First Curr Opin Psychiatry 2010

# Ο κοινός τόπος των διαφόρων ορισμών

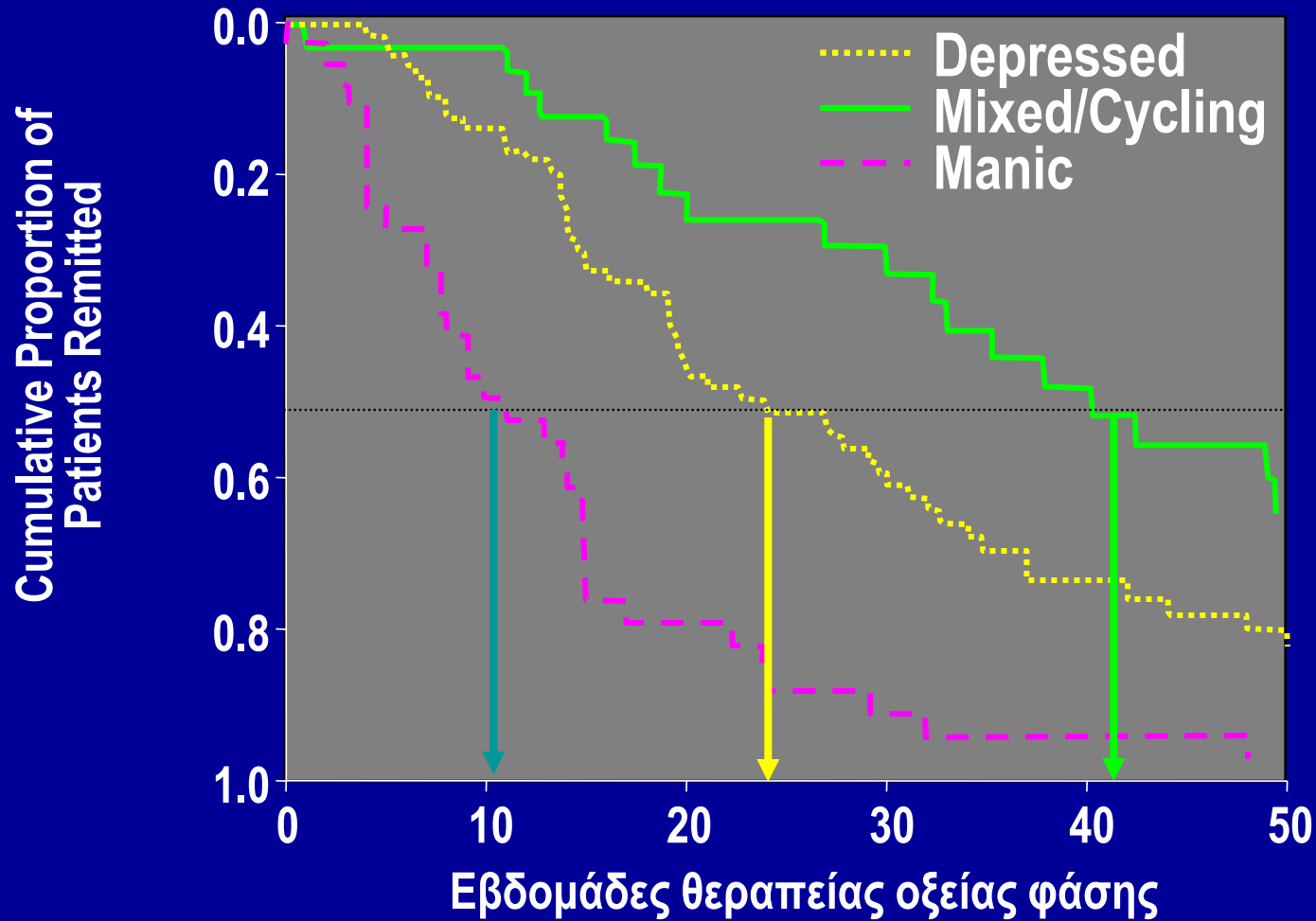


The relationships of Kraepelinian, Vienna, and Pisa–San Diego mixed states (shaded area) to *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th edn (DSM-IV) mixed state and related entities.

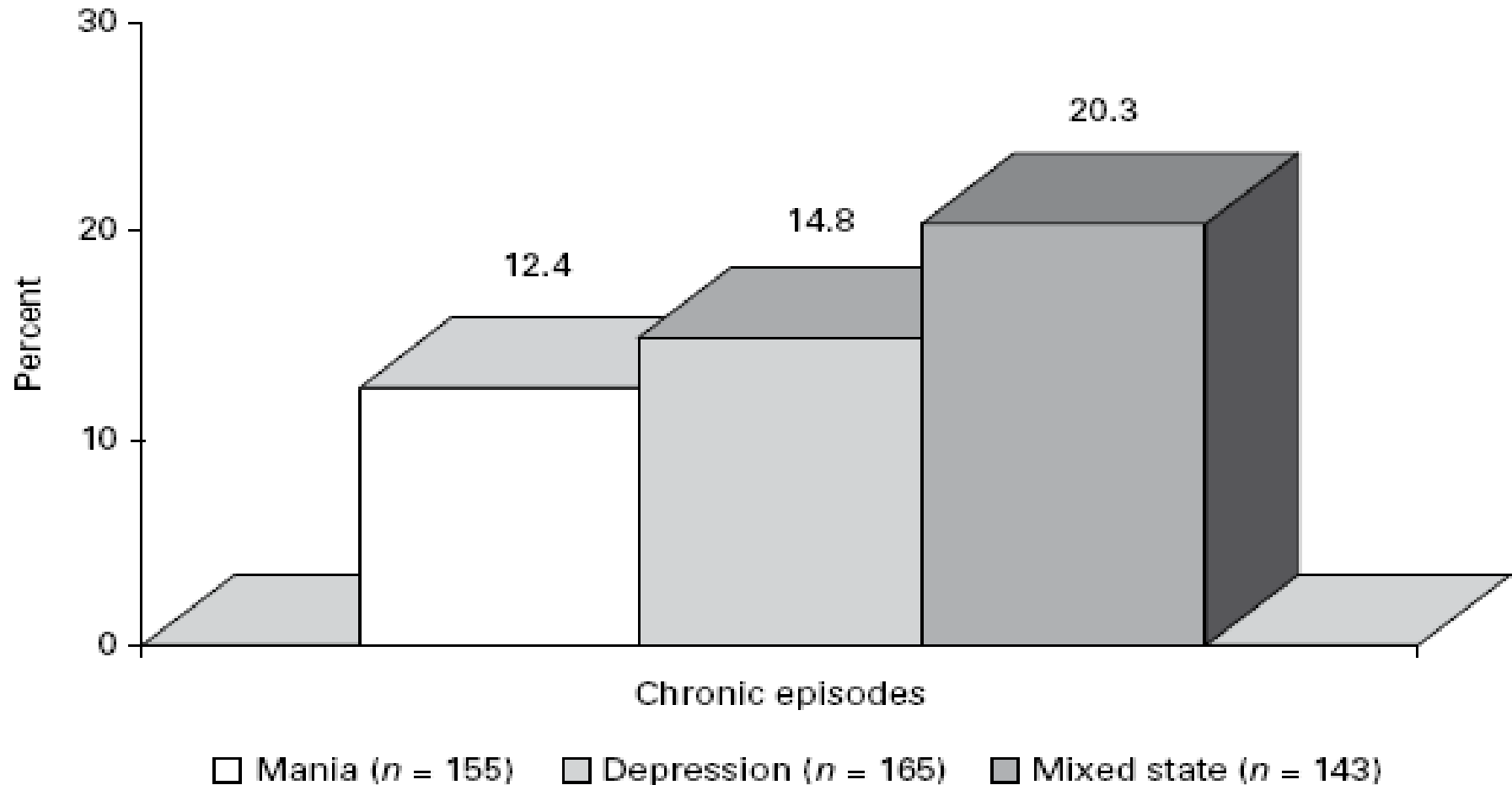
# Χαρακτηριστικά τα οποία υποδηλώνουν μικτό επεισόδιο

- Γυναικείο φύλο
- Ιστορικό κυρίως καταθλιπτικών επεισοδίων
- Αλκοολισμός και νευροψυχιατρική συννοσηρότητα
- Άγχος και πανικός
- Οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού
- Ψυχοκινητική ανησυχία με κόπωση
- Ιδεόρροια
- Σοβαρή αϋπνία
- Σοβαρή ευερεθιστότητα
- Αυτοκτονικός ιδεασμός

# Χρόνος μέχρι την ύφεση



# Χρονιότητα των επεισοδίων ανάλογα με τη διάγνωση



Rates of chronic episodes (length < 2 years) in bipolar patients. Data from Perugi *et al.* (2000).



# Ορισμοί αποδρομής-αποκατάστασης<sup>1\*</sup>

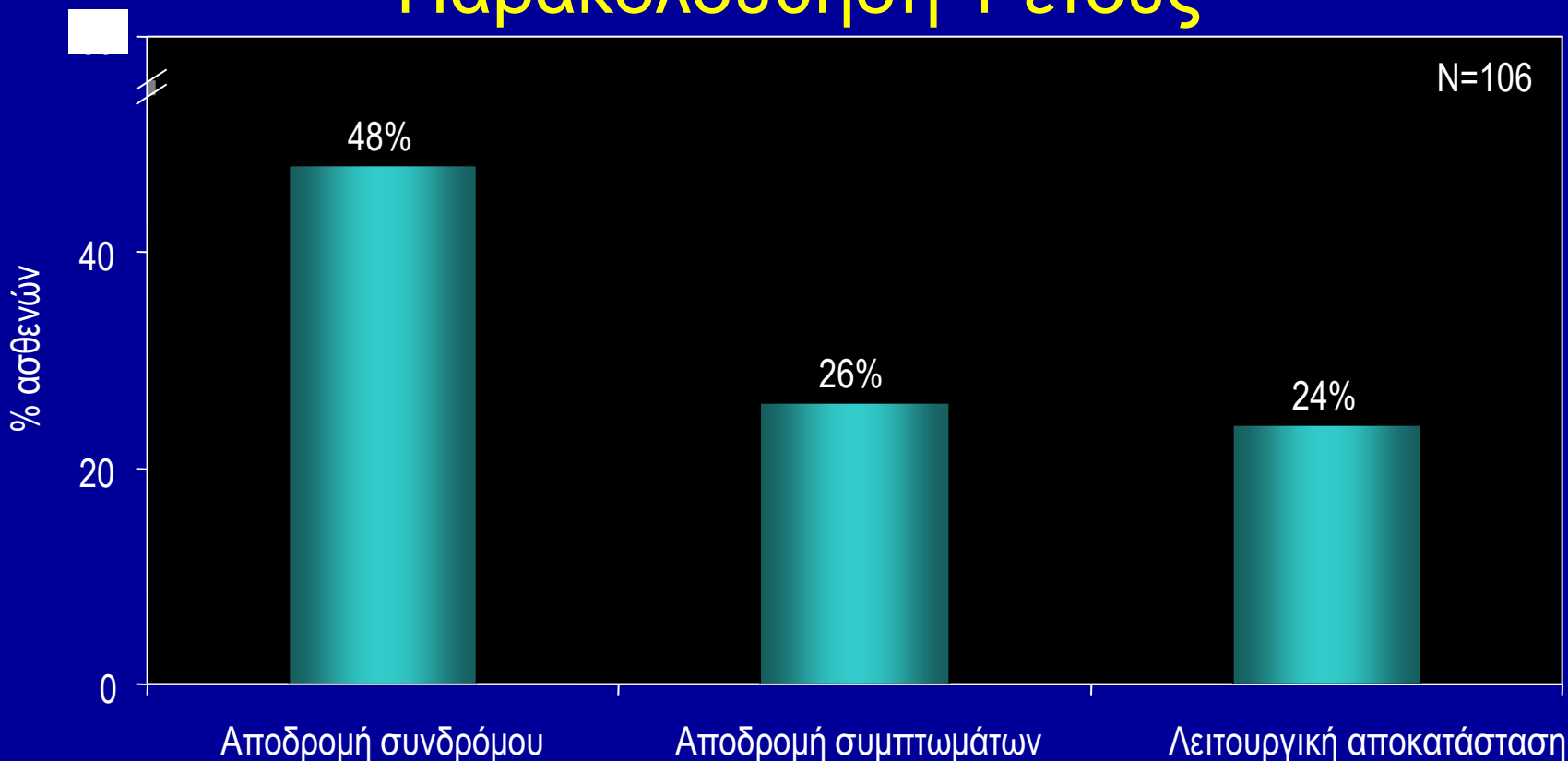
- Αποδρομή συνδρόμου: κατηγορική μέτρηση της αποδρομής μιας συγκεκριμένης ομάδας συμπτωμάτων σε βαθμό που να μην πληρούνται πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-III-R για μανιακό, μικτό ή καταθλιπτικό σύνδρομο\*
- Αποδρομή συμπτωμάτων: διαστατική μέτρηση της βελτίωσης του μεγέθους των συμπτωμάτων, κατά την οποία ο ασθενής εκδήλωσε ελάχιστα έως καθόλου ψυχιατρικά συμπτώματα\*†
- Λειτουργική αποκατάσταση: η επάνοδος της εργασιακής και ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας σε προνοσηρά επίπεδα\*

\*Για περίοδο  $\geq 8$  συνεχών εβδομάδων.

†YMRS  $\leq 5$ , HAM-D  $\leq 10$ , SAPS  $\leq 2$ .

1. Keck PE Jr, et al. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):646-652.

# Αποδρομή σε νοσηλευθέντες ασθενείς με επεισόδια μανίας ή μικτά: Παρακολούθηση 1 έτους<sup>1</sup>



1. Keck PE Jr, et al. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):646-652.

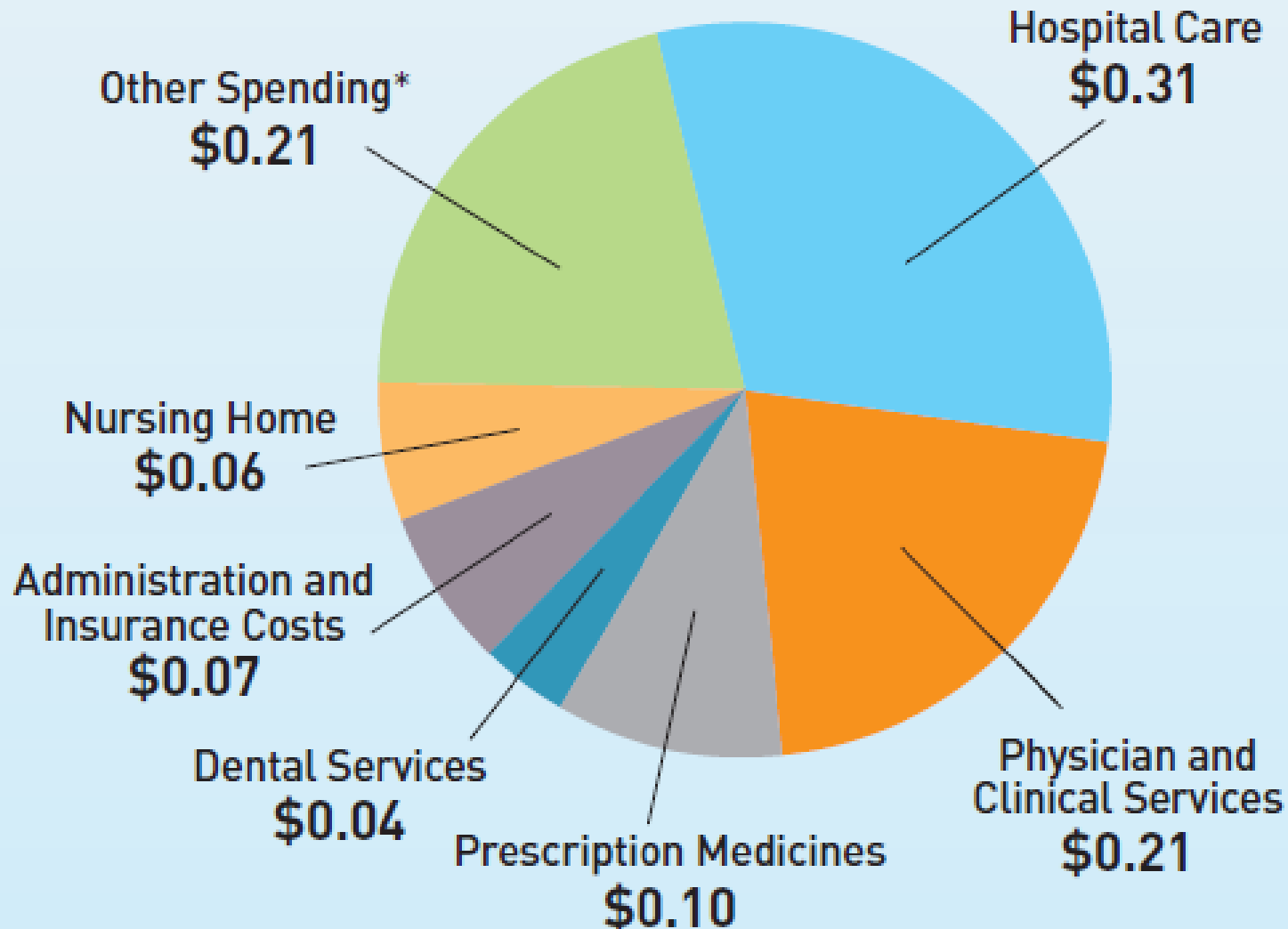
# Εξέλιξη των θεραπειών στη διπολική διαταραχή

1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2002
ECT	Lithium*						-
	1 <sup>ης</sup> γενιάς αντιψυχωτικά και αντικαταθλιπτικά						2 <sup>ης</sup> γενιάς αντιψυχωτικά και αντικαταθλιπτικά
	Chlorpromazine*						Clozapine
	Trifluoperazine						Risperidone <sup>+</sup>
	Fluphenazine						Olanzapine*
	Thioridazine						Quetiapine <sup>+</sup>
	Haloperidol						Ziprasidone <sup>+</sup>
	Mesoridazine						Aripiprazole <sup>+</sup>
							Asenapine
			Αντιεπιληπτικά				Αντιεπιληπτικά
			Carbamazepine				Gabapentin
			Valproate*				Lamotrigine
							Topiramate
							Oxcarbazepine

ECT = Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

# Φαρμακοθεραπεία της διπολικής διαταραχής

# Το οικονομικό κόστος της υγείας



# Θεραπεία οξείας μανίας

# Κατηγοριοποίηση των σταθεροποιητών ανάλογα με τα τεκμήρια της αποτελεσματικότητάς τους στην οξεία μανία

## WFSBP-Guidelines

- Κατηγορία A (Υψηλή αξιοπιστία)
  - Λίθιο
  - Βαλπροϊκό
  - Καρβαμαζεπίνη
  - Αλοπεριδόλη
  - Ολανζαπίνη
  - Ρισπεριδόνη
  - Κεταΐαπίνη
  - Ζιπρασιδόνη
  - Αριπιπραζόλη
  - Ασenaπίνη
- Κατηγορία E -F (μη υπεροχή από το εικονικό φάρμακο)
  - Γκαμπαπεντίνη
  - Λαμοτριγίνη
  - Προγκαμπαλίνη
  - Τιαγκαμπίνη
  - Τοπιραμάτη

# Μελέτες μονοθεραπείας στην οξεία μανία



Ketter et al. Adv Treat BP Dis APP 2005;13

McIntire et al Bip Dis 2009; 11:673



# Φαρμακοθεραπεία Διπολικής Διαταραχής

# Αποτελεσματικότητα θεραπείας

- Μελέτη EMBLEM<sup>1</sup> 2 χρόνια 1656 ασθενείς
  - 64% ύφεση
  - 34% αποκατάσταση λειτουργικότητας
- Πτωχή έκβαση
  - Προηγούμενο καταθλιπτικό επεισόδιο, πριν την εισαγωγή στη μελέτη
  - Χρήση τυπικών αντιψυχωτικών
  - Χρήση αντικαταθλιπτικών

1. Haro et al. Eur neuropsychopharmacol. 2010

# FDA-Approved Bipolar Treatment Regimens

Generic Name	Manic	Mixed	Maintenance	Depression
Valproate	X			
Carbamazepine extended release	X	X		
Lamotrigine			X	
Lithium	X	X	X	
Aripiprazole	X	X	X	
Ziprasidone	X	X	X	
Risperidone	X	X		
Asenapine	X	X		
Quetiapine	X	X	X	X
Chlorpromazine	X			
Olanzapine	X	X	X	
Olanzapine/fluoxetine combination				X

Drugs@FDA. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA>. Accessed October 22, 2009.

# Φαρμακοθεραπεία Διπολικής διαταραχής

# Συνδυασμός έναντι μονοθεραπείας

- A-> μη ανταπόκριση
- A + B ανταπόκριση
- B-> ?
- Μια μακροχρόνια μελέτη προφύλαξης λίθιο-καρβαμαζεπίνη αριθμητική υπεροχή του συνδυασμού

# Δραστικότητα έναντι αποτελεσματικότητας στις κλινικές μελέτες

- EFFICACY – Δραστικότητα (Η έκταση κατά την οποία μια συγκεκριμένη παρέμβαση ή διαδικασία ή υπηρεσία οδηγεί σε ένα ωφέλιμο αποτέλεσμα υπό ιδανικές συνθήκες)
  - Στοχεύει σε καθαρούς πληθυσμούς
  - Εκτιμά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
  - Οι συνυπάρχουσες καταστάσεις αποκλείονται
- EFFECTIVENESS- Αποτελεσματικότητα (1. Η μέτρηση της ακρίβειας ή επιτυχίας μιας διαγνωστικής ή θεραπευτικής τεχνικής όταν αυτή εφαρμοσθεί στο μέσο κλινικό περιβάλλον. 2. Η έκταση κατά την οποία μια δεδομένη θεραπεία επιτυγχάνει τους στόχους της.)
  - Στοχεύει σε «πραγματικούς» πληθυσμούς
  - Εκτιμά την αποτελεσματικότητα
  - Η συνύπαρξη άλλων καταστάσεων είναι αποδεκτή

# Μελέτες αξιολόγησης αποτελεσματικότητας

1. Soares-Weiser et al. Health Technol Assess  
2007;11:39
  - 45 μελέτες
2. Derry and Moore BMC Psychiatry 2007;7:40
  - 30 Μελέτες

# Μελέτη Soares-Weiser και συνεργατών UK

- 45 μελέτες διπλές τυφλές ελεγχόμενες με placebo
- Διερευνούμενοι παράγοντες
  - Λίθιο
  - Βαλπροϊκό
  - Λαμοτριγίνη
  - Καρβαμαζεπίνη
  - Ολανζαπίνη
  - Ιμιπραμίνη
  - Κεταίαπίνη
  - Αμιτριπυλίνη
  - Περφαιναζίνη
  - Φλουπενθιξόλη
  - ΓΣΨ
  - Ψυχοεκπαίδευση
  - Οικογενειακή παρέμβαση
  - Ολοκληρωμένη ομαδική ψυχοθεραπεία
  - Κατά περίπτωση παρέμβαση
- Αξιολόγηση
  - Αποτελεσματικότητα (δραστικότητα σε πραγματικές συνθήκες)
  - Κόστος/ποιότητα προσαρμοσμένα στα έτη ζωής (Quality-adjusted life-years £ 20,000-40,000 per QALY)



# Συμπεράσματα

1. Πρόληψη όλων των τύπων υποτροπής
  1. Λίθιο, βαλπροϊκό, λαμοτριγίνη, ολανζαπίνη σημαντική υπεροχή έναντι του placebo
2. Πρόληψη καταθλιπτικών υποτροπών
  1. Βαλπροϊκό, Λαμοτριγίνη, Ιμιπραμίνη (2 μελέτες) σημαντική υπεροχή έναντι του placebo
3. Πρόληψη μανιακών υποτροπών
  1. Λίθιο, Ολανζαπίνη σημαντική υπεροχή έναντι του placebo
4. Συγκριτική υπεροχή
  1. Η ολανζαπίνη υπερέχει του λιθίου σε όλες τις υποτροπές, της μανίας αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντική στις καταθλιπτικές
5. Ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις
  1. Η CBT και η συνήθης φαρμακοθεραπεία έχουν τα καλύτερα αποτελέσματα συνδυαστικά. Οι λοιπές παρεμβάσεις πιθανώς έχουν θετική επίδραση
6. Πρόσφατο ιστορικό κατάθλιψης
  1. Η πλέον συμφέρουσες θεραπείες (cost-effective) βαλπροϊκό, λίθιο, λίθιο+ιμιπραμίνη
7. Πρόσφατο ιστορικό μανίας
  1. Μονοθεραπεία ολανζαπίνη, λίθιο

# Τα άτυπα στη διπολική διαταραχή: Αποτελεσματικότητα NNT-NNH

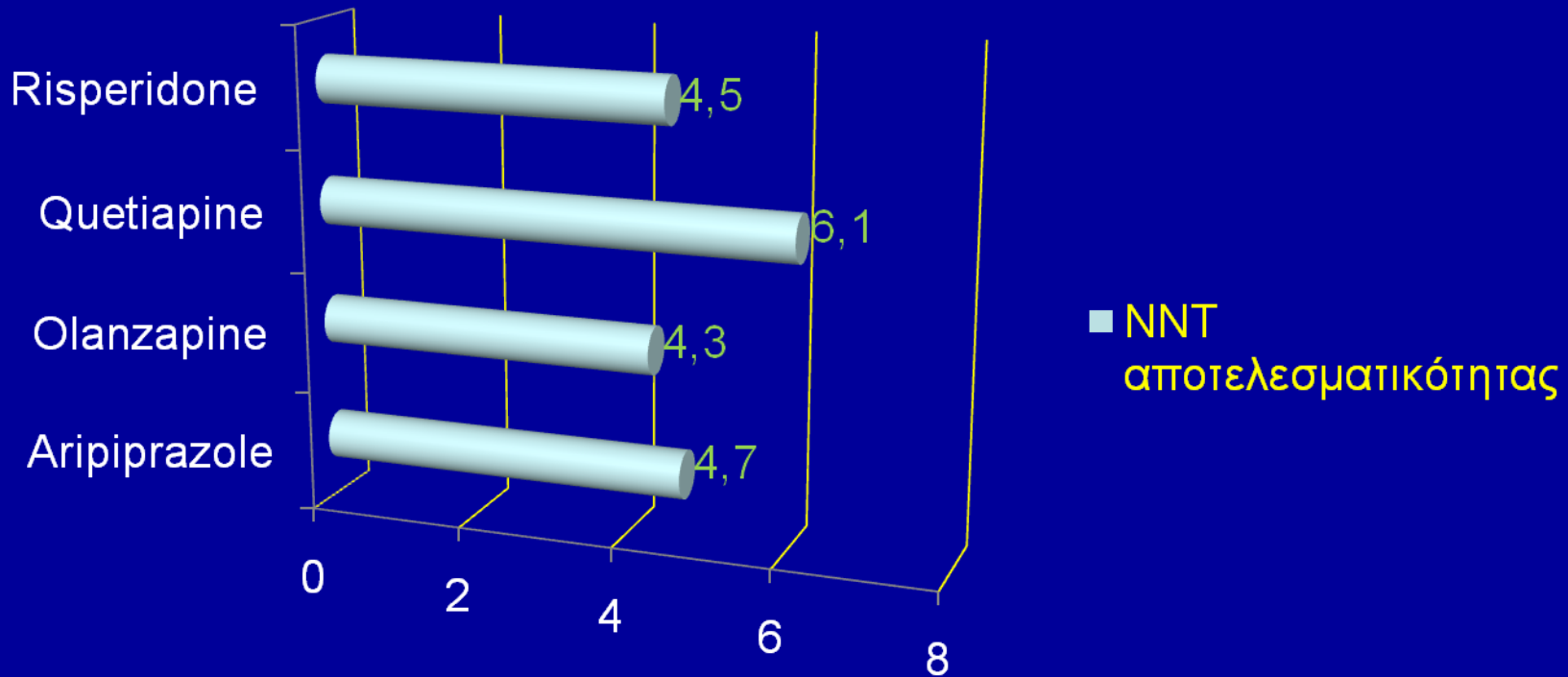
- Συστηματική ανασκοπική μελέτη 30 μελετών
- 5 καταθλιπτικού επεισοδίου 2.206 ασθενείς
- 25 μανιακού και μικτού επεισοδίου 6.174 ασθενείς
- Κριτήρια NNT και NNH

# NNT στα καταθλιπτικά επεισόδια

- Μόνο δύο μόρια
- Ολανζαπίνη 5
- Κεταΐαπίνη 6

# NNT στη μανία/μικτό

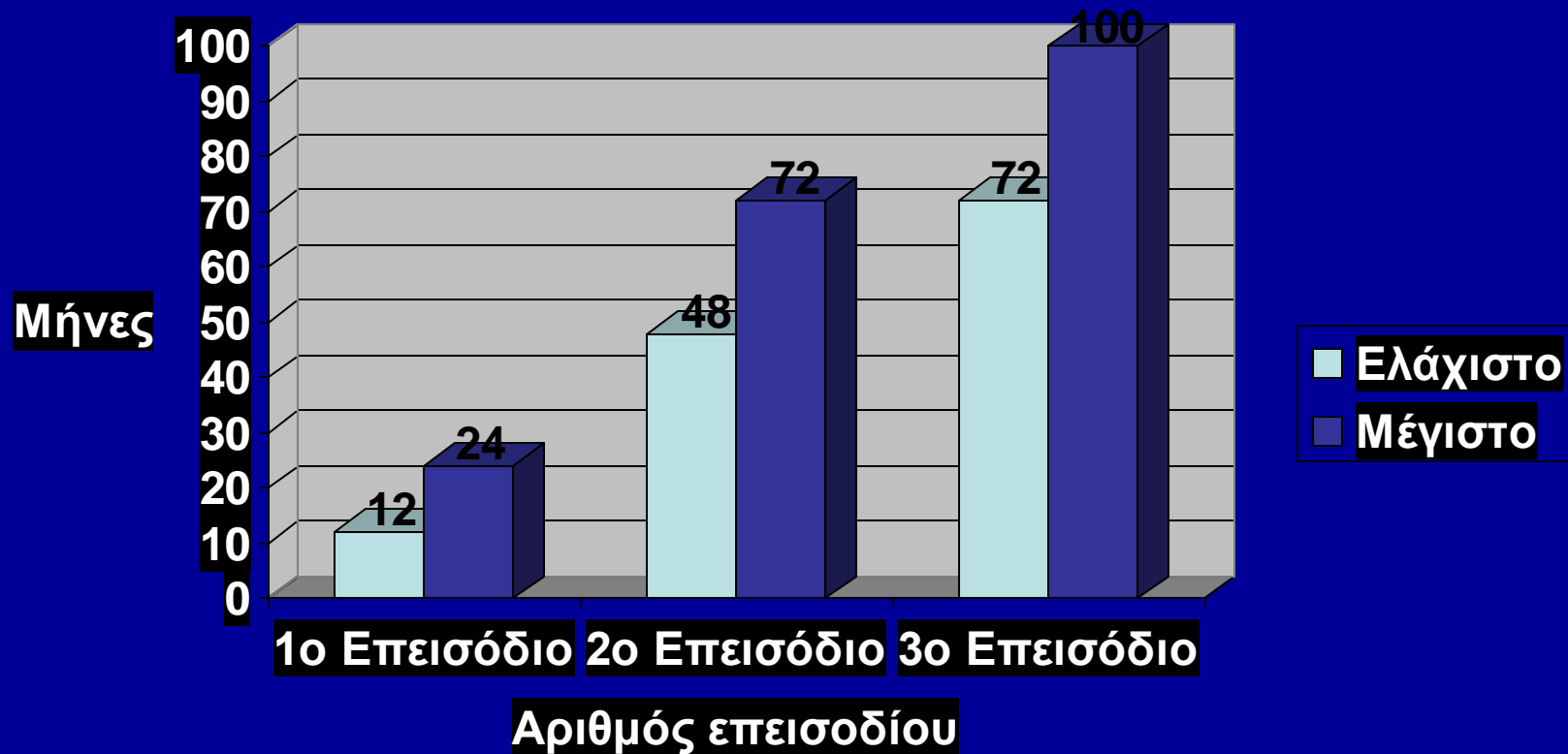
## NNT αποτελεσματικότητας



# ΝΝΗ υποτροπής

- Κάθε υποτροπή
  - Όλα έναντι placebo 4,2
  - Olanzapine vs. placebo 3,4
  - Olanzapine vs. Δραστικό φάρμακο 11
- Καταθλιπτική υποτροπή
  - Όλα vs. placebo 18
  - Olanzapine vs. placebo 10
- Μανιακή υποτροπή
  - Όλα vs. placebo 5,9
  - Olanzapine vs. placebo 5,4

# Χρόνοι θεραπείας\* μετά από κάθε επεισόδιο



\* Οι θεραπευτικές δόσεις παραμένουν ίδιες σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας

# Αντικαταθλιπτικά στη διπολική διαταραχή

- Υφίσταται αντιφατικότητα ως προς την κατάλληλη χρήση και αποτελεσματικότητα
- Φαρμακο-επαγόμενη μανία στο 20-40% για όλα τα αντικαταθλιπτικά με υπεροχή των ΤΚΑ<sup>1,2</sup>
- Αυξημένος κίνδυνος αλλαγής φάσης<sup>3</sup>:
  - Σε προηγούμενη φαρμακο-επαγόμενη μανία
  - Οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής
  - Έκθεση σε διαφορετικά είδη αντικαταθλιπτικών

<sup>1</sup>Stoll AL, et al. Am J Psych 1994 Nov;151(1):1642-45

<sup>2</sup>Calabrese JR, et al. Eur Neuropsychopharm 1999 Aug;9 Suppl 4:S109-12

<sup>3</sup>Goldberg JF, et al. Bipolar Disord 2003 Dec;5(6):407-20

# Εναλλαγή σε μανία

- Το βιολογικό υπόστρωμα σχετικά άγνωστο
- Άλλοι εξωγενείς παράγοντες μπορούν να επιρρεάσουν
  - Υπνική στέρηση
  - Εξωγενής χρήση γλυκοκορτικοειδών
  - Αγωνιστές ντοπαμίνης



# Αντικαταθλιπτικά στη διπολική διαταραχή

- Αντιφατικά ευρήματα ως προς την πρόληψη της καταθλιπτικής υποτροπής:
  - Προφυλακτική δράση;
    - Altshuler L, et al<sup>1</sup> (αναδρομική, 39 ασθ, 1 χρόνος):
      - 35% υποτροπίασαν με συνέχιση της χρήσης αντικαταθλιπτικών
      - 68% υποτροπίασαν με διακοπή της χρήσης αντικαταθλιπτικών
    - Altshuler L, et al<sup>2</sup> (προοπτική, 84 ασθ, 1 χρόνος):
      - 36% υποτροπίασαν με τη χρήση αντικαταθλιπτικών
      - 70% υποτροπίασαν με τη διακοπή αντικαταθλιπτικών
    - Δεν αυξήθηκε το ποσοστό υποτροπής σε μανία δεν αναπτύχθηκε ταχυφασικότητα

<sup>1</sup>Altshuler L, et al. J Clin Psychiatry. 2001;62:612-16.

<sup>2</sup>Altshuler L, et al. Am J Psychiatry. 2003;160:1252-62.

# Αντικαταθλιπτικά στη διπολική διαταραχή

– Χωρίς όφελος;:

- Frankle WG, et al<sup>1</sup> (αναδρομική, 50 ασθ, 30 εβδομάδες):
  - Ουδεμία επίδραση στη διάρκεια του καταθλιπτικού επεισοδίου ανεξαρτήτως της χρήσης ή μη αντικαταθλιπτικών
- Ghaemi S, et al<sup>2</sup> (ανοικτή τυχαιοποιημένη 33 ασθ, 1 χρόνος):
  - Υποτροπή 50% μέσα σε 20 εβδομάδες ανεξάρτητα της χρήσης ή μη αντικαταθλιπτικών

<sup>1</sup>Frankle WG, et al. Psychol Med. 2002 Nov;32:1417-23.

<sup>2</sup>Ghaemi S, et al. San Juan, PR: American College of Neuropsychopharmacology annual meeting, 2003.

# Αντικαταθλιπτικά στη διπολική διαταραχή

- Τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να είναι αποτελεσματικά και ασφαλή\*
  - Ανασκόπηση 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών στη διπολική κατάθλιψη (1,088 ασθενείς):
    - Τα αντικαταθλιπτικά πιο αποτελεσματικά από το εικονικό
    - Ρυθμός αλλαγής φάσης 3.8% για τα αντικαταθλιπτικά και 4.7% για το placebo
    - Τα ΤΚΑ είχαν 10% ρυθμό αλλαγής vs. 3.2% για όλα τα άλλα αντικαταθλιπτικά
  - Μεταανάλυση 15 μελετών 2.373 ασθενείς
    - Ασήμαντη η αποτελεσματικότητα

\*Gijnsman HJ, et al. Am J Psychiatry 2004; 161:1537-1547

Sidor & Macqueen J Clin Psychiatry 2010.

# Αντικαταθλιπτικά στη διπολική διαταραχή: Βασικές αρχές

- Οδηγίες για τη διπολική διαταραχή\*:
  - Ενίσχυση των σταθεροποιητών με αντικαταθλιπτικό εκτός εάν:
    - Ταχυφασικότητα
    - Ιστορικό επιτάχυνσης του ρυθμού αλλαγής με αντικαταθλιπτικά
    - Ιστορικό πολλαπλών επεισοδίων παρά τους σταθεροποιητές
  - Διατήρηση της θεραπείας συντήρησης για 2 μήνες μετά την επίτευξη σταθερότητας

\*Post RM. Current Psychiatry. 2004 July. 3(7):40-49.

# Κατάθλιψη

- Συχνή και σοβαρή ψυχική διαταραχή με κεντρικά χαρακτηριστικά

καταθλιπτική διάθεση

απώλεια ενδιαφέροντος και  
ευχαρίστησης

# Ιστορία

- Λίγες ιατρικές καταστάσεις έχουν περιγραφεί με τόσο συνεπή τρόπο από τα αρχαία χρόνια έως σήμερα όσο η κατάθλιψη

# Ιστορία

- Ιπποκράτης 500 π.Χ.: ανισορροπία σωματικών χυμών (μαύρη χολή)
- Αρεταίος 100μ.Χ.: σύνδεση μελαγχολίας και μανίας
- Μεσαίωνας: μαγεία, αμαρτία ή δαιμονοκατοχή
- Esquirol 1838: συναισθηματική τρέλα
- Kraepelin 1913: ενοποιημένο μοντέλο μανιοκαταθλιπτικής νόσου

# Κατάθλιψη: Συμπτώματα





# Το Φάσμα των Καταθλιπτικών Διαταραχών

- Διπολική καταθλιπτική διαταραχή
- Κυκλοθυμία
- Μείζων κατάθλιψη
  - Μοναδικό επεισόδιο
  - Υποτροπιάζουσα
- Δυσθυμία
- Βραχεία υποτροπιάζουσα κατάθλιψη
- Ελάσσων κατάθλιψη
- Προεμμηνορρυσιακή κατάθλιψη
- Διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση
- Καταθλιπτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς

# Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

- Α. Τουλάχιστον πέντε από τα παρακάτω συμπτώματα υπάρχουν κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου 2 εβδομάδων συνεπαγόμενα αλλαγή της λειτουργικότητας του ατόμου. Τουλάχιστον ένα είναι είτε καταθλιπτική διάθεση, είτε απώλεια ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης.

# Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

- Καταθλιπτική συναισθηματική διάθεση (δυνατόν ευερέθιστη, σε παιδιά και εφήβους), το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε ημέρα, όπως φαίνεται υποκειμενικά, ή από τις παρατηρήσεις των άλλων.
- Εκσεσημασμένη ελάττωση του ενδιαφέροντος, ή της ευχαρίστησης, σε όλες σχεδόν τις δραστηριότητες το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε ημέρα, όπως φαίνεται υποκειμενικά, ή από τις παρατηρήσεις των άλλων.
- Σημαντική απώλεια ή αύξηση του βάρους, χωρίς δίαιτα (>5% σε ένα μήνα) με αντίστοιχες μεταβολές της όρεξης.
- Αϋπνία ή υπερυπνία, σχεδόν κάθε ημέρα.

# Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

- Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση, σχεδόν κάθε ημέρα (όπως φαίνεται από τις παρατηρήσεις των άλλων).
- Κόπωση ή απώλεια ενέργειας ή ενεργητικότητας σχεδόν κάθε ημέρα.
- Αίσθημα αναξιότητας ή υπερβολικής ή απρόσφορης ενοχής, σχεδόν καθημερινά.
- Ελαττωμένη ικανότητα να σκεφθεί ή να συγκεντρωθεί ή να είναι αναποφάσιστος, σχεδόν καθημερινά, όπως φαίνεται υποκειμενικά, ή από τις παρατηρήσεις των άλλων.
- Υποτροπιάζουσες σκέψεις θανάτου, υποτροπιάζων αυτοκτονικός ιδεασμός, με ή χωρίς σχέδιο και με ή χωρίς απόπειρα αυτοκτονίας.

# Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

1. Δεν αποδεικνύεται ή ύπαρξη οργανικού αιτιολογικού παράγοντα.
2. Δεν αποτελεί φυσιολογική αντίδραση στο θάνατο ενός αγαπημένου προσώπου.

# Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο

- Γ. Δεν υπήρξαν παραληρητικές ιδέες χωρίς να προεξάρχουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα.
- Δ. Η διαταραχή δεν επικάθεται σε σχιζοφρένεια, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, παραληρητική διαταραχή, ή άλλη ψυχωτική διαταραχή.

# Υπότυποι καταθλιπτικού επεισοδίου

- Μελαγχολικά συμπτώματα
- Άτυπα συμπτώματα
- Κατατονικά συμπτώματα
- Ψυχωσικά συμπτώματα
- Εποχιακό πρότυπο
- Έναρξη μετά τοκετό

# Επιδημιολογικά στοιχεία κατάθλιψης

- ◆ Δια βίου επικράτηση: άνδρες=15%, γυναίκες=24%
- ◆ 48-67% δεν λαμβάνει αγωγή, παρά την ύπαρξη κατάθλιψης >20 χρόνια
- ◆ 6,6-13,5% των ασθενών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη
- ◆ 65-70% διαγιγνώσκονται ως “πιεσμένοι ψυχολογικά”



# Κατάθλιψη: Επιδημιολογία

- 20% εως 30% των ασθενών της πρωτοβάθμιας φροντίδας εμφανίζονται με καταθλιπτικά συμπτώματα<sup>1</sup>
- Η αναλογία της κατάθλιψης στις γυναίκες, είναι διπλάσια αυτής των ανδρών<sup>2</sup>
- Η οικονομική επιβάρυνση προσδιορίζεται περί τα \$44 δις κατ' έτος<sup>3,4</sup>

• Η κατάθλιψη μπορεί να είναι, για πολλούς ασθενείς, δια βίου διαταραχή<sup>5</sup>

1. Zung WK, et al. *J Fam Pract.* 1993;37:337-344.

2. Kessler R. *J Affective Disord.* 1993;29:85-95.

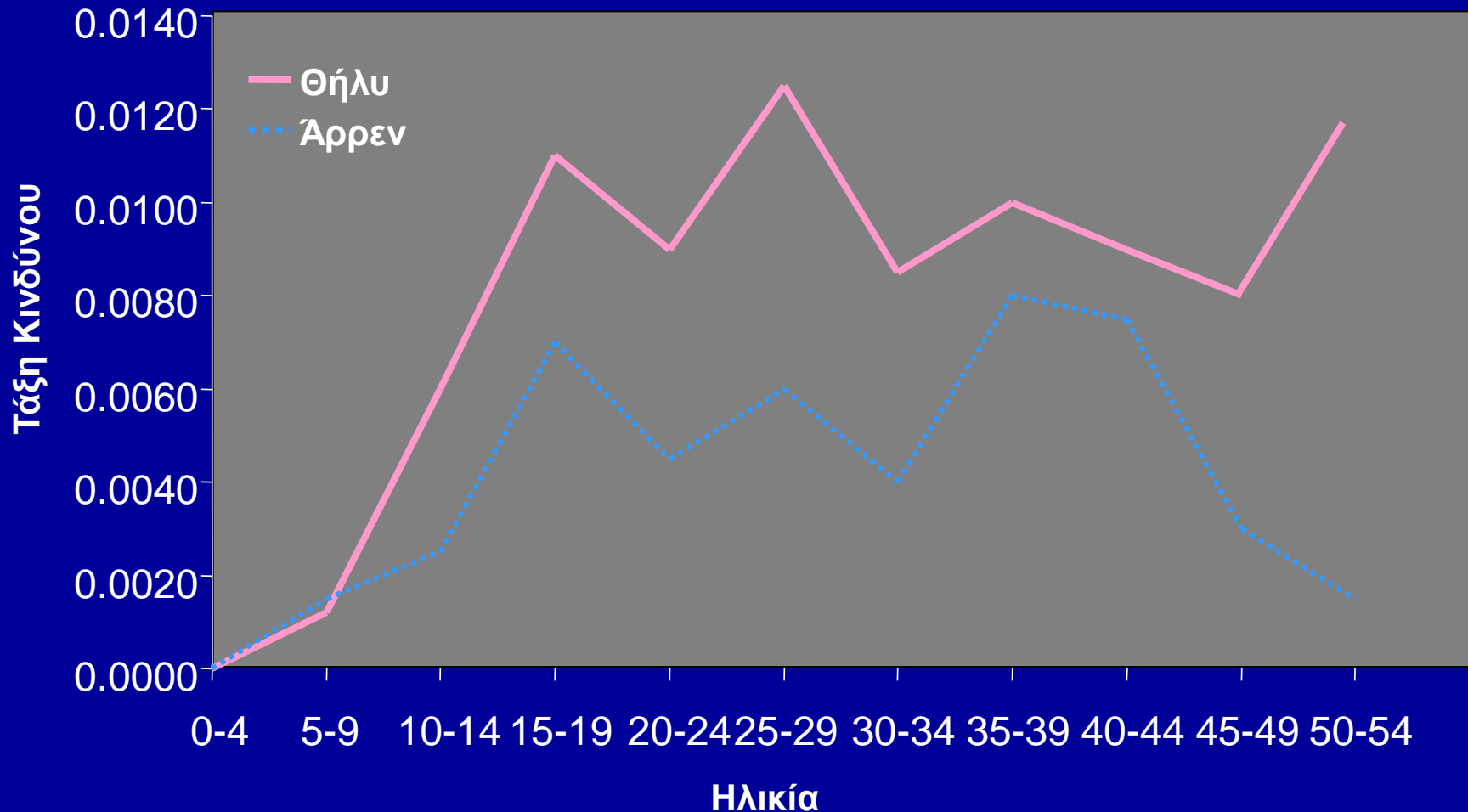
3. Greenberg PE, et al. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:405-418.

4. Greenberg PE, et al. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:419-424.

5. AHCPR Guidelines: *Depression in Primary Care.* Vol 2. US Department of Health and Human Services. 1993.

# Δημογραφικά στοιχεία κατά φύλο<sup>1</sup>

## MDE Τάξη Κινδύνου κατά ηλικία και φύλο



1. Kessler RC, et al. *J Affective Disord.* 1993;29:85-96.

# Επιδημιολογικά στοιχεία κατάθλιψης

- Μέση ηλικία έναρξης τα 30 έτη
- Διπλάσια επίπτωση στις γυναίκες
- Αυξημένη επίπτωση στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις

# Παράγοντες κινδύνου

- Θήλυ φύλο
- Οικογενειακό ιστορικό
- Αγχώδεις διαταραχές
- Ψυχοπιεστικά γεγονότα στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή
- Γενετική συγκρότηση
- Χαρακτηριστικά προσωπικότητας

# Κατάθλιψη στους ηλικιωμένους

- Επίπτωση: 3%-15% ανάλογα με τη βαρύτητα
- Συσχέτιση με γνωσιακή έκπτωση, ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες και χρόνια σωματική νόσο
- Λιγότερη καταθλιπτική διάθεση
- Περισσότερη ανηδονία, απόσυρση, σωματικά ενοχλήματα, μελαγχολικά και ψυχωσικά συμπτώματα

# Κατάθλιψη σε παιδιά και εφήβους

- Επίπτωση 2%-8% ανάλογα με την ηλικία
- Συνυπάρχει συχνά με διαταραχές συμπεριφοράς, χρήση ουσιών, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, αγχώδεις διαταραχές
- Ανηδονία, ενοχή, κόπωση, γνωσιακές δυσκολίες είναι τα ειδικότερα συμπτώματα

# Τρέχοντα Θεραπευτικά Στοιχεία: Η κατάθλιψη ακόμη...

- Υποδιαγιγνώσκεται
  - Λιγότεροι από 1/2 των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, αναγνωρίζονται με σαφήνεια ως καταθλιπτικοί<sup>1</sup>

1. AHCPR Guidelines. *Depression in Primary Care*. Vol 1. US Department of Health and Human Services. 1993.

2. Lepine C, et al. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.

3. Katon W, et al. *Med Care*. 1992;39(1):67-76.

# Τρέχοντα Θεραπευτικά Στοιχεία: Η κατάθλιψη ακόμη...

- Αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς
  - Μόλις περί το 1/2 όλων των καταθλιπτικών ασθενών λαμβάνουν κάποια μορφή θεραπείας για τη νόσο τους<sup>2</sup>
  - Μόλις περί το 1/4 των καταθλιπτικών ασθενών λαμβάνουν επαρκούς δόσεως και διάρκειας αντικαταθλιπτική θεραπεία<sup>3</sup>

1. AHCPR Guidelines. *Depression in Primary Care*. Vol 1. US Department of Health and Human Services. 1993.

2. Lepine C, et al. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.

3. Katon W, et al. *Med Care*. 1992;39(1):67-76.



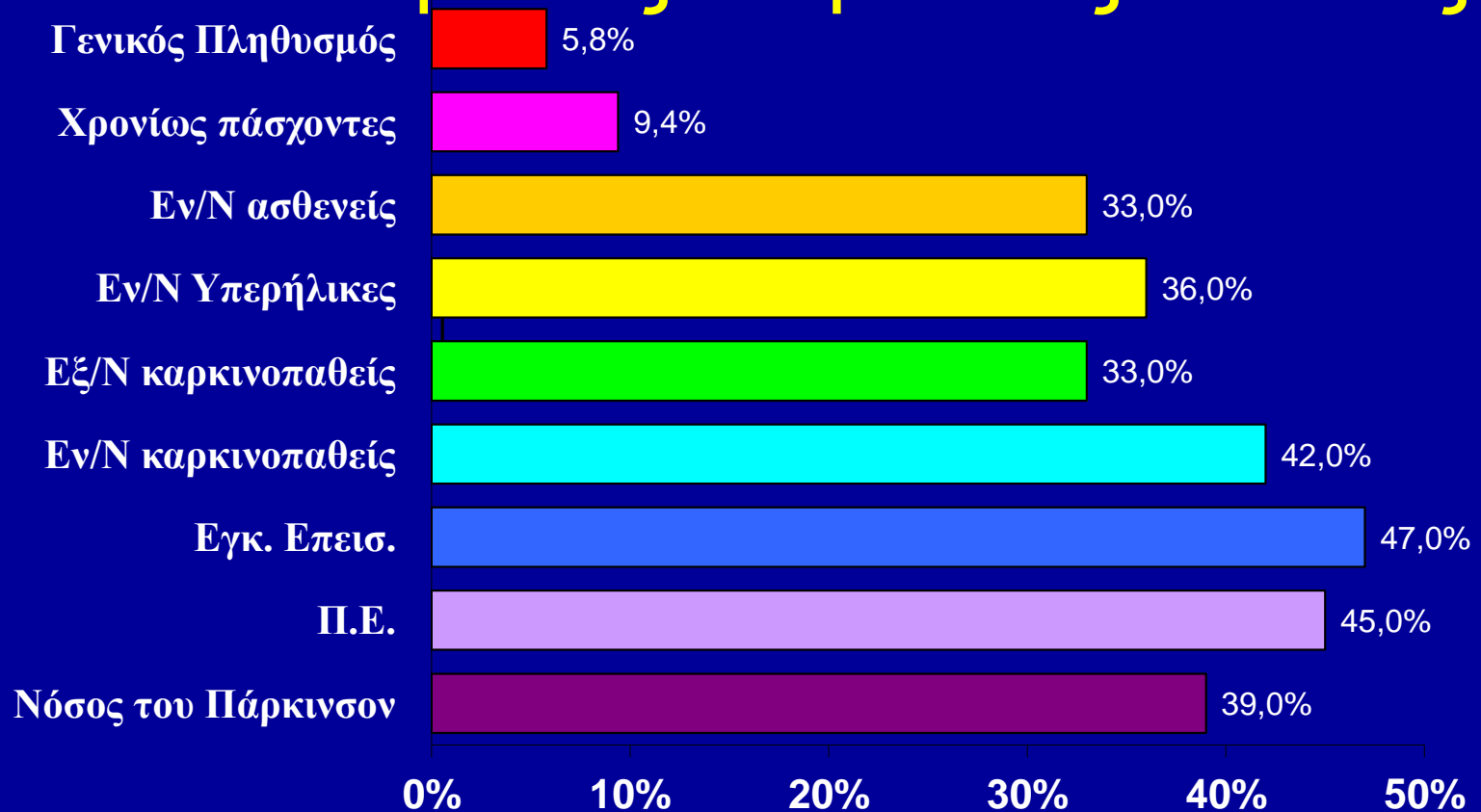
# Τρέχοντα θεραπευτικά στοιχεία

- Οι ψυχίατροι συνταγογραφούν αντικαταθλιπτικά μόνο στο 34% των ασθενών που τα έχουν ανάγκη
- Οι άλλοι γιατροί μόνο στο 16%
- Μόνο 41% του συνόλου λαμβάνει κατάλληλη δόση

# Ψυχιατρική συννόσηση

- 75% των καταθλιπτικών έχουν και άλλη ψυχική διαταραχή κυρίως αγχώδεις διαταραχές και κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών
- Βαρύτερη δυσλειτουργία
- Χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία

# Ποσοστά Επικράτησης της Κατάθλιψης σε Χρόνιες Σωματικές Νόσους



Adapted from: WPA/PTD Educational Program on Depressive Disorders. Gavard JA, et al. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1167-1178.

Η Κατάθλιψη αποτελεί μια από τις τρεις κυριότερες αιτίες ανικανότητας και θνησιμότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ (WHO, 1999)

# Κυριότερες Αιτίες Νοσογόνου Φορτίου Στον Κόσμο

- 1999

- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού
- HIV
- Περιγεννητικά προβλήματα
- Διαρροϊκές νόσοι
- Μείζων κατάθλιψη (μονοπολική)
- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Φυματίωση
- ΑΕΕ
- Ελονοσία
- Υποσιτισμός

- 2020 (προβολή)

- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Μείζων κατάθλιψη (μονοπολική)
- Οδικά τροχαία ατυχήματα
- ΑΕΕ
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού
- Φυματίωση
- Πόλεμος
- Διαρροϊκές νόσοι
- HIV

# Θνησιμότητα στην κατάθλιψη

- Διπλάσιος κίνδυνος θανάτου στους καταθλιπτικούς
- Αυτοκτονία, ατυχήματα, καρδιοπάθεια, πνευμονοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια

# ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ

- Σχεδόν 50% των καταθλιπτικών αποπειρώνται αυτοκτονία
- 6%-15% αυτοκτονούν
- Κατάθλιψη με συνοδό άγχος, βαριά ψυχοκινητική ανησυχία και κατάχρηση αλκοόλ ιδιαίτερα επικίνδυνη

# Πορεία και πρόγνωση

- 40-75% υποτροπιάζουσα πορεία
- Παράγοντες που σχετίζονται με υποτροπή και χρονιότητα:

πρώιμη έναρξη

οικογενειακή επιβάρυνση

βαριά συμπτώματα

υπολλειμματικά συμπτώματα

συννόσηση με άγχος



# Αιτιολογία

- Γενετική προδιάθεση
- Ψυχοπιεστικοί παράγοντες
- Υπερλειτουργία του άξονα του στρες
- Βιοχημική δυσλειτουργία
- Ανατομικά και λειτουργικά ευρήματα

# Γενετική προδιάθεση

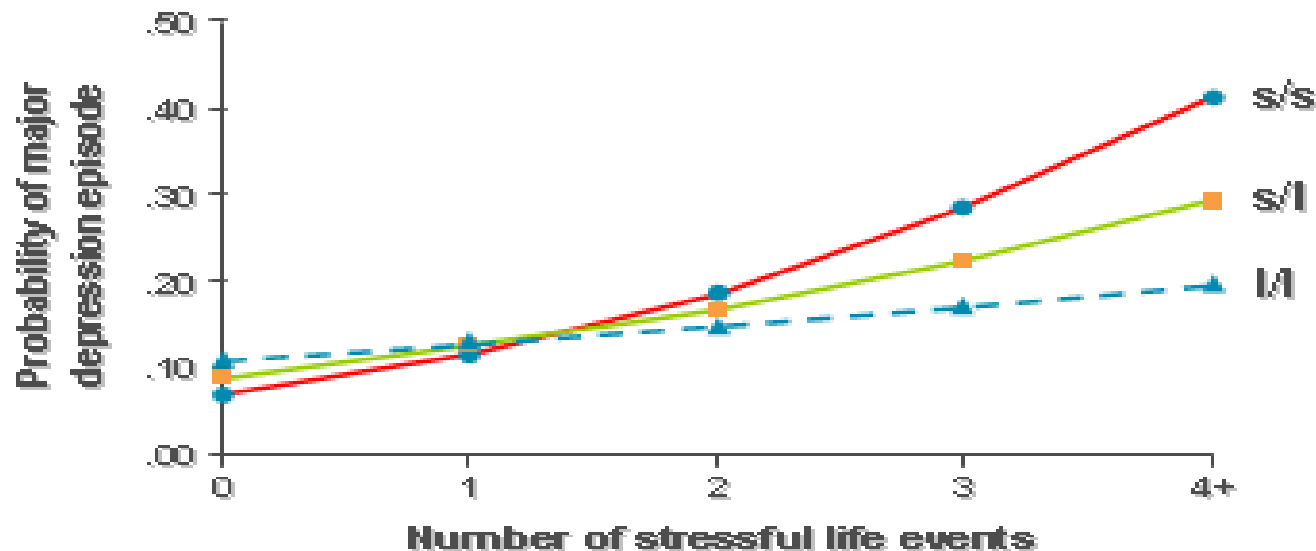
- Συγγενείς των ασθενών έχουν **2-4** φορές μεγαλύτερη πιθανότητα κατάθλιψης
- Κληρονομησιμότητα **37%**, πολύ μικρότερη από σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή (65-80)

# Ψυχοπιεστικοί παράγοντες

- Κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία
- Απώλεια γονέων
- Τραυματικά γεγονότα σχετιζόμενα με απώλειες κατά την ενήλικη ζωή

# Αλληλεπίδραση γονιδίων- περιβάλλοντος

Gene-Environment Interaction (“Nature and Nurture”):  
Genetic risk (5-HTTLPR) x Life Stress → Depression



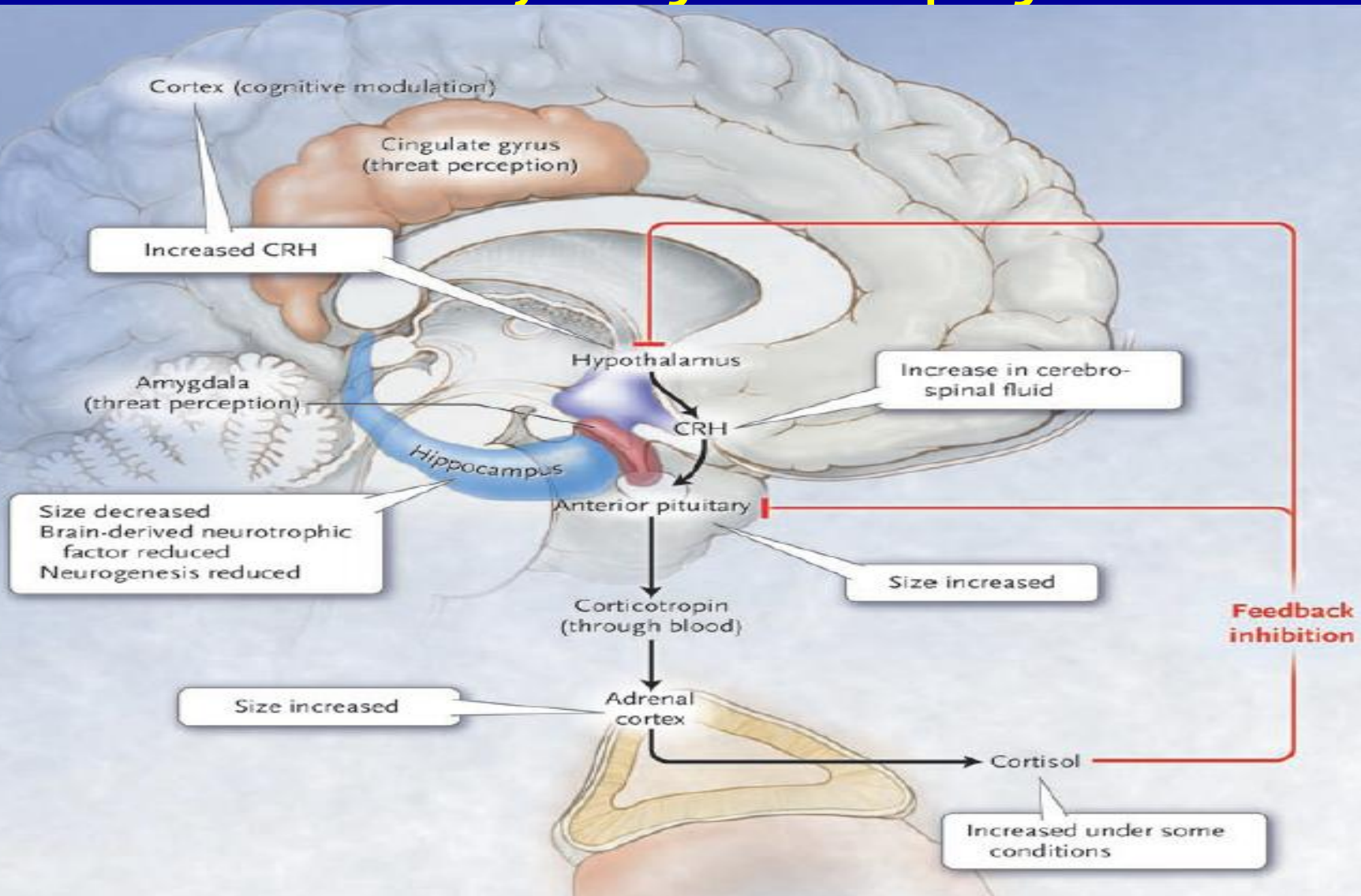
Prospective  
longitudinal  
birth cohort  
(N=847)

Replications: 9 of 11 subsequent studies (N=8775) show “short” allele x stress interaction on depression

# Υπερλειτουργία του άξονα του στρες

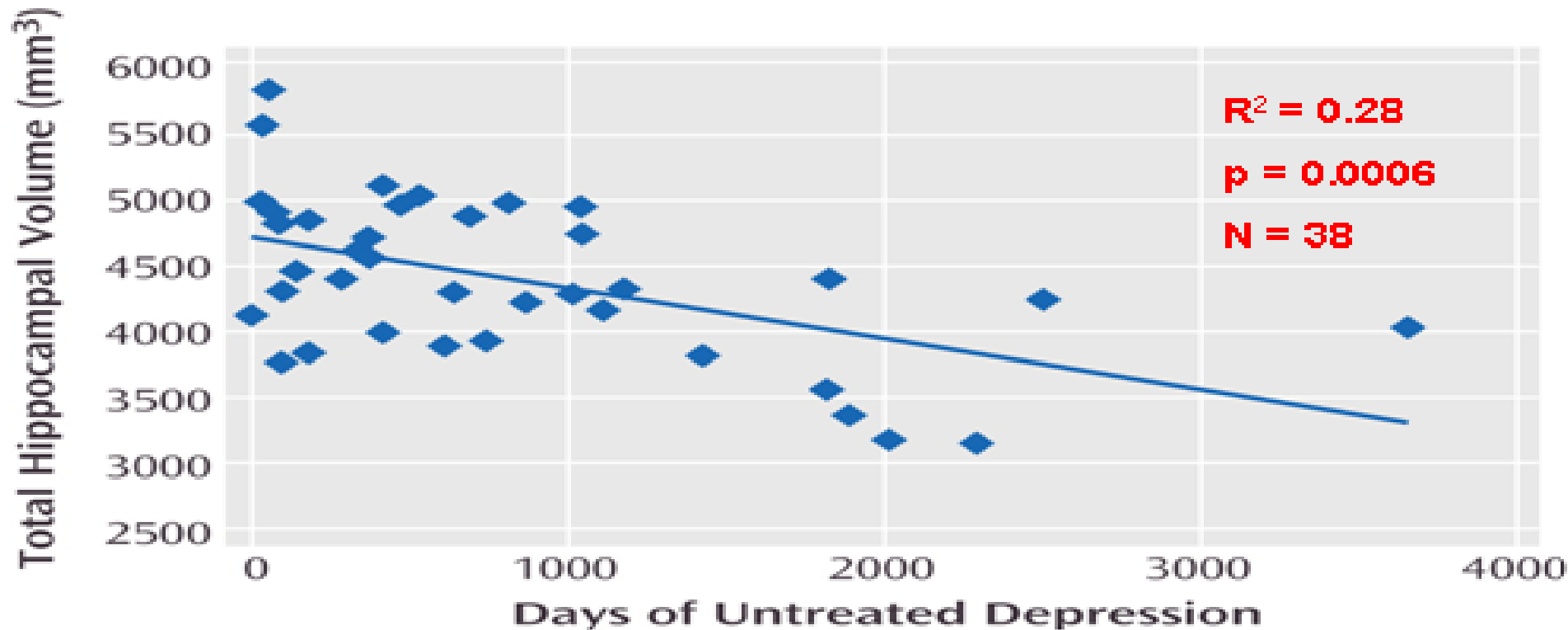
- Αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στη σοβαρή κατάθλιψη
- Αυξημένο μέγεθος υπόφυσης και επινεφριδίων
- Μειωμένο μέγεθος του ιπποκάμπου λόγω της νευροτοξικής δράσης της κορτιζόλης

# Αξονας του στρες



# Ο Ιππόκαμπος στην κατάθλιψη

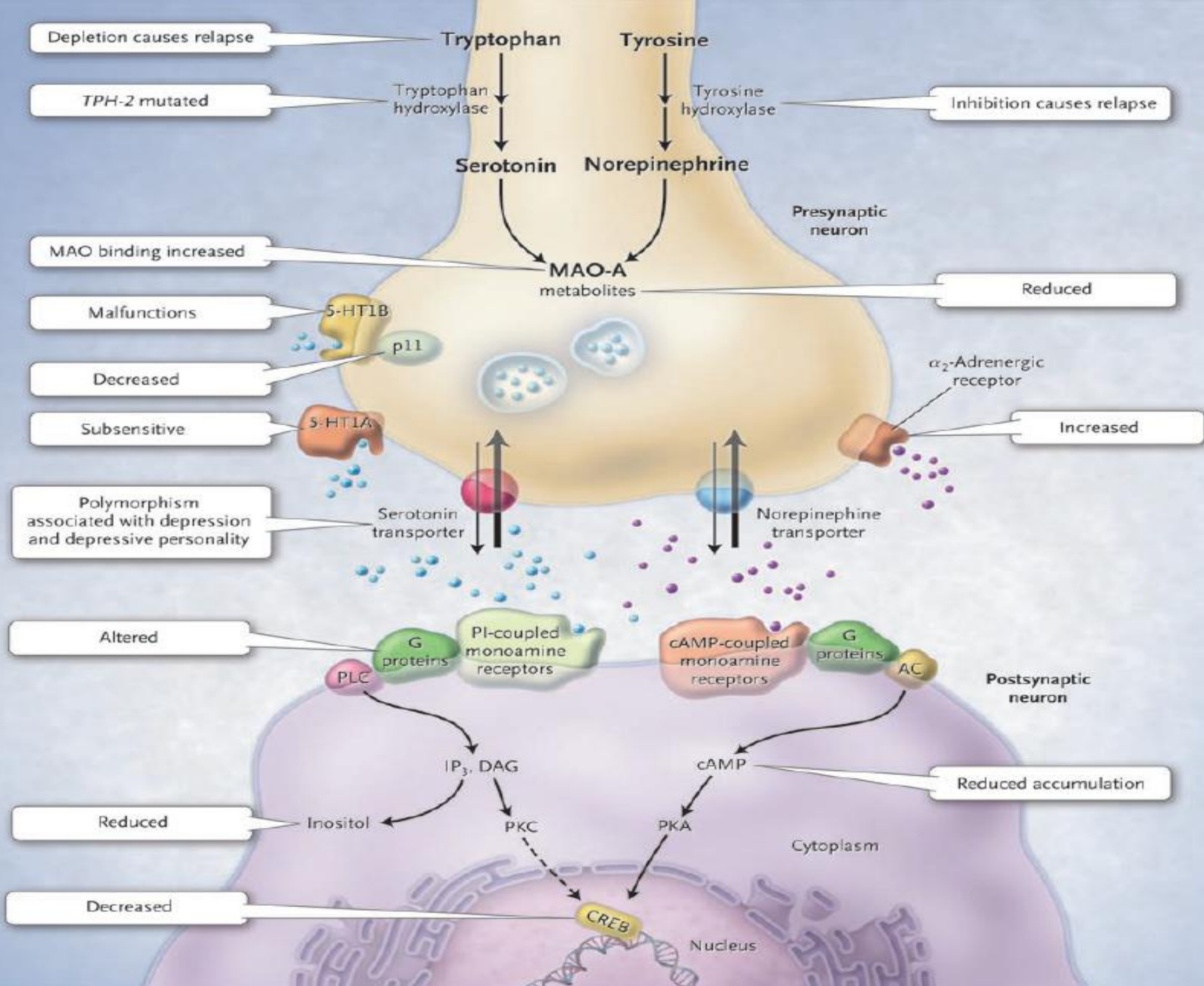
Hippocampal Volume Correlates with the Length of Untreated Depression



# Βιοχημική-Μονοαμινεργική υπόθεση

- Μειωμένη δραστηριότητα σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης σχετίζεται με κατάθλιψη
- Τεκμήρια: ο μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών, η ευφορία της κοκαΐνης και της αμφεταμίνης

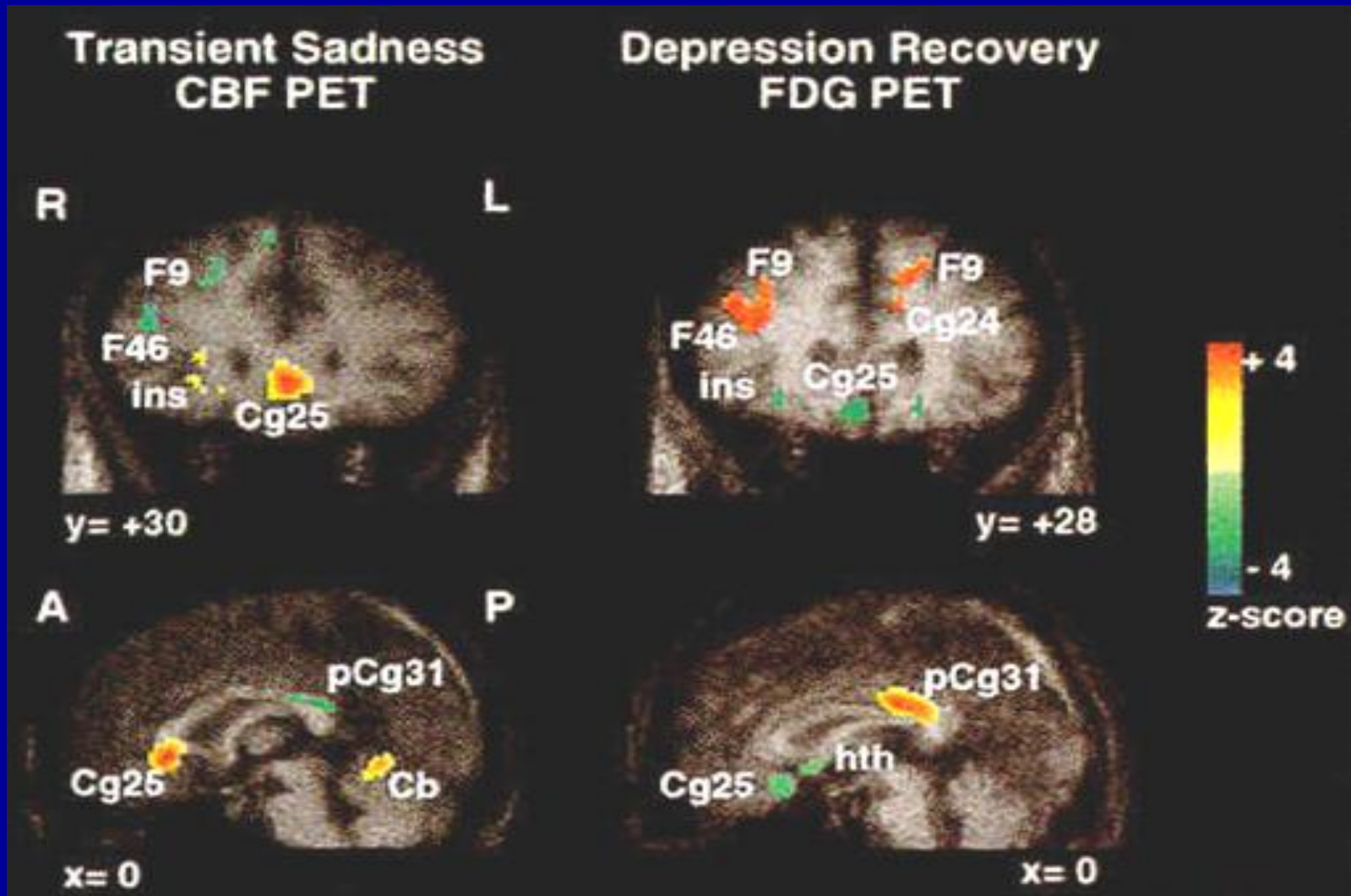




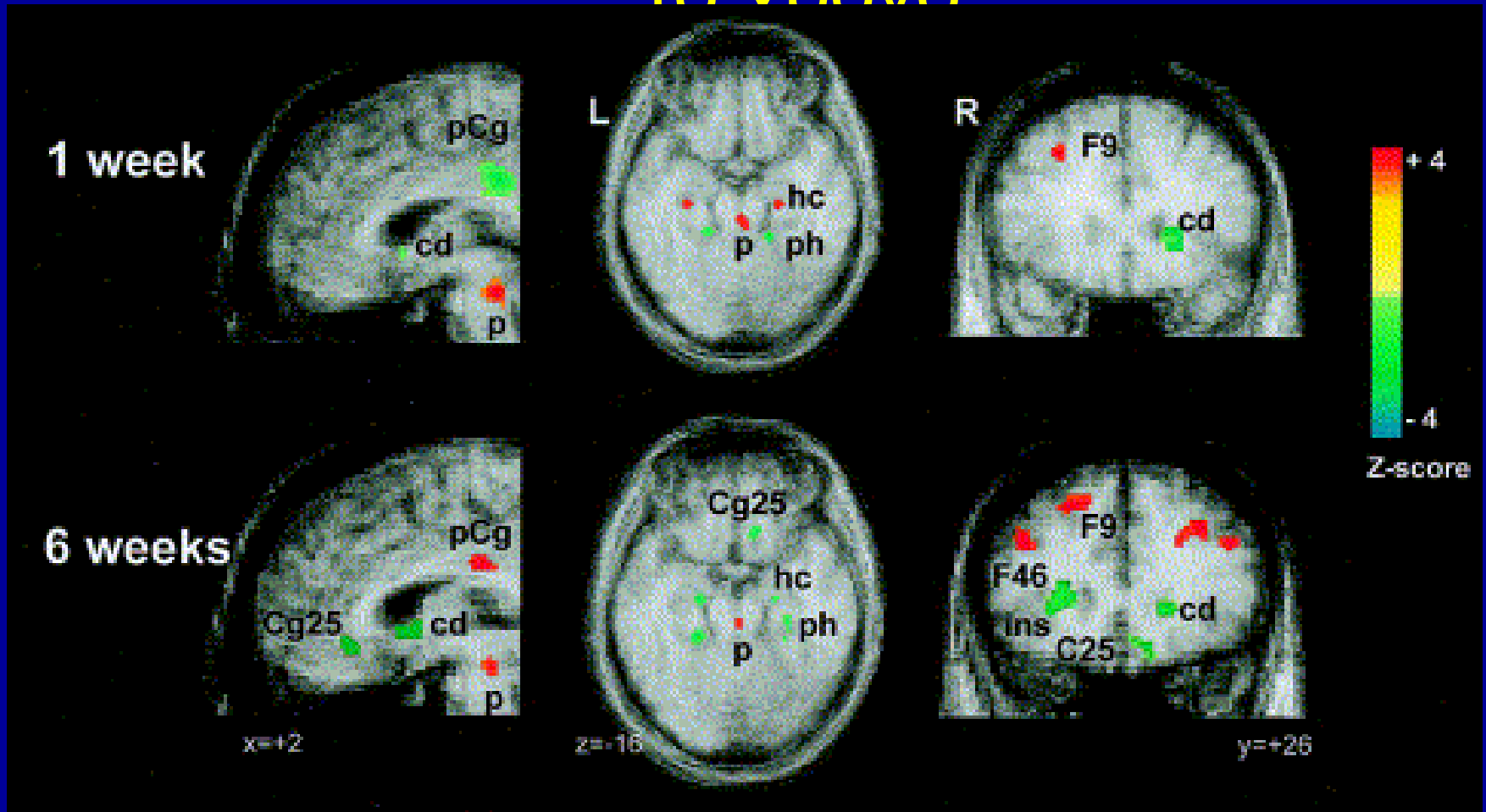
# Απεικονιστικά ευρήματα

- Μειωμένο μέγεθος του ιπποκάμπου
- Μειωμένο μέγεθος περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού
- Διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος
- Υπερδραστηριότητα μεταιχμιακών δομών με ταυτόχρονη υποδραστηριότητα προμετωπιαίων δομών

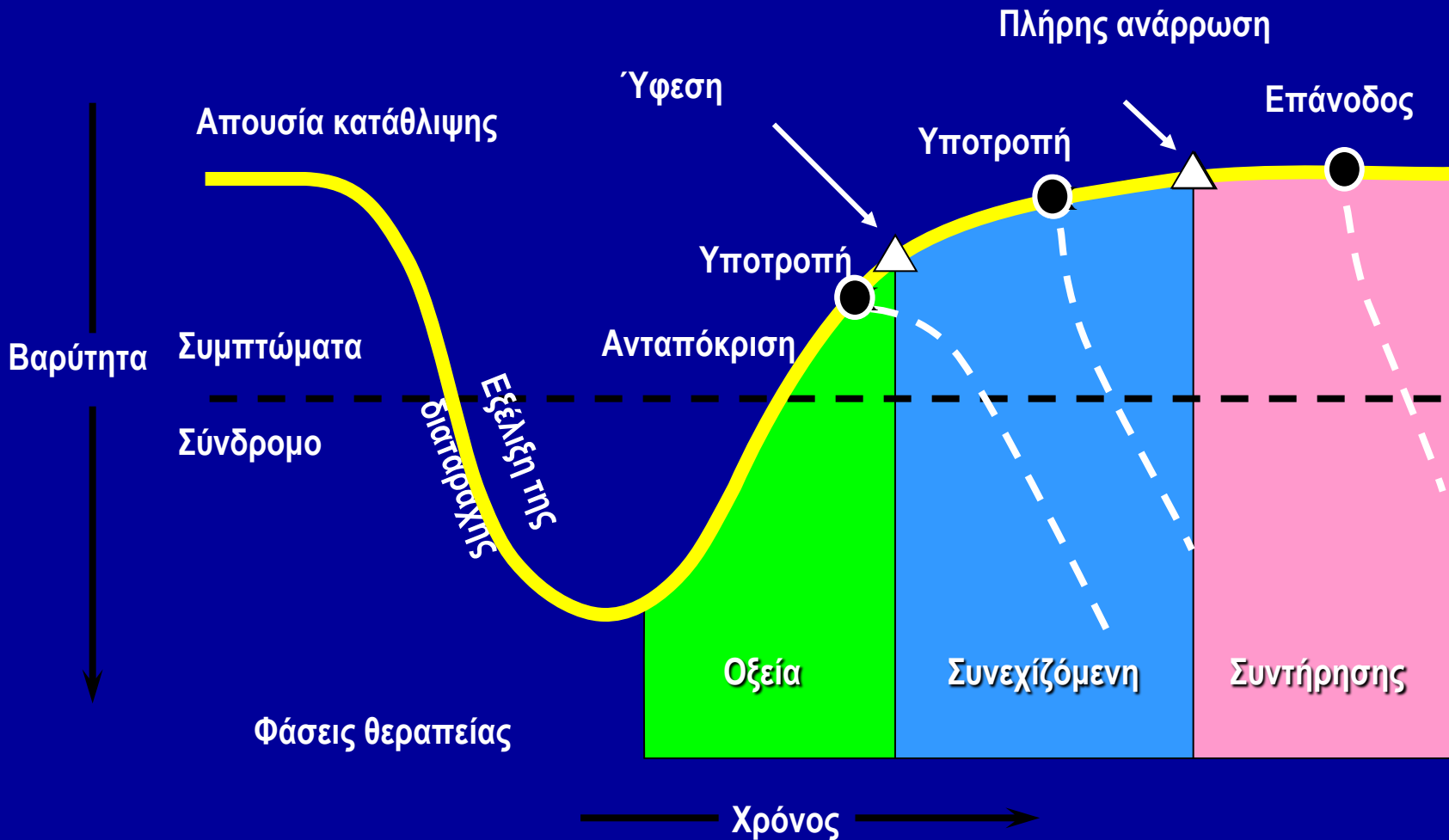
# Αμοιβαία μεταιχμιακή-φλοιική λειτουργία και κακή διάθεση



# Επίδραση φλουοξετίνης σε σχέση με το χρόνο



# Κατάθλιψη: Φάσεις Θεραπείας<sup>1</sup>



1. Reprinted with permission from: Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(suppl):28-34. WPA/PTD Educational Program on Depressive Disorders.

# Επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη θεραπευτική της κατάθλιψης

- Η συνήθης αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών κυμαίνεται από 50-60%. Του εικονικού φαρμάκου από 20-30%<sup>1</sup>
  - Το NNT κυμαίνεται στο 4<sup>1</sup>
- Η αποτελεσματικότητα μετρημένη με την κλίμακα HAM-D, έχει ως εξής<sup>2</sup>
  - <15 ουδεμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο
  - >23 70% υπεροχή από το εικονικό φάρμακο και NNT=1

1. Moncrieff Br J Psychiatry 2002;180:193

2. Khan et al. J Clin Psychopharmacology 2002;24:40

# Πότε και πως διακόπτονται τα αντικαταθλιπτικά

- Κίνδυνος υποτροπής
  - - **50%** σε 1 προηγούμενο επεισόδιο
  - - **75%** σε 2
  - - **90%** σε 3
  - - Τα ποσοστά αυτά αυξάνονται όταν υπάρχει δυσθυμία, διαταραχή προσωπικότητας και υπολειμματικά συμπτώματα
- Θεραπεία όλων των ενηλίκων 4-9 μήνες μετά την αρχική χορήγηση.
- Επιβεβαίωση λήψης της αγωγής
- Τουλάχιστον 2 χρόνια σε αυτούς που έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής.
- Η Δόση συντήρησης είναι πλήρης δόση.
- Πάντοτε εναλλακτικό σχέδιο υποτροπής.
- Βραδεία διακοπή λόγω κινδύνου συμπτωμάτων απόσυρσης (πιθανώς εξαίρεση η φλουοξετίνη).

# Ομάδες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- Τρικυκλικά
- Τεταρτοκυκλικά
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs)
- Αναστολείς της MAO (MAO-I)
- Άτυπα



# Μηχανισμός δράσης των

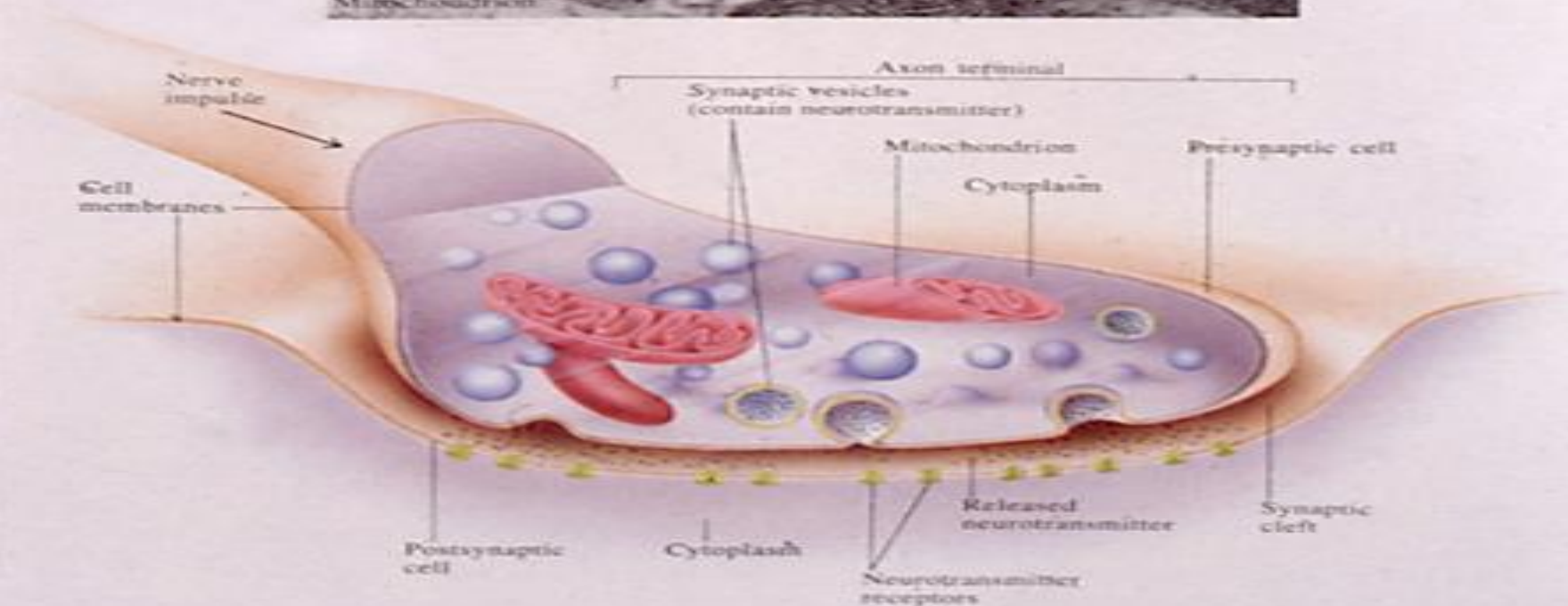
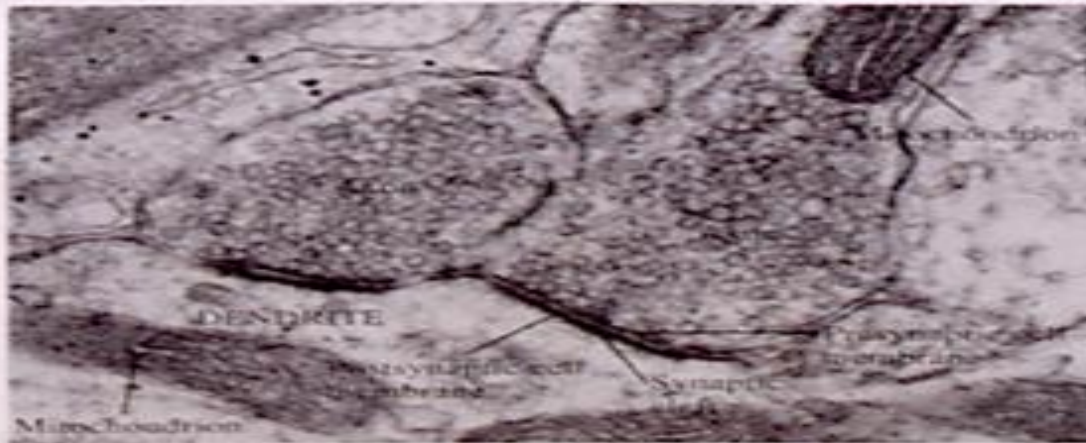
## αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- Τα ΤΚΑ (π.χ. Αμιτριπτυλίνη) ενισχύουν τη δράση των βιογενών αμινών με αναστολή των κυρίων μηχανισμών αδρανοποίησής τους, δηλ. τη μεταφορά και επαναπρόσληψή τους στα συναπτικά άκρα, διαφορετικά για κάθε βιογενή αμίνη
- Οι SSRIs (π.χ. Φλουοξετίνη) παρουσιάζουν σχετικά εκλεκτική επίδραση στην αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
- Οι SNRIs (π.χ. ντουλοξετίνη βενλαφαξίνη) αναστέλλουν την επανάπρόσληξη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

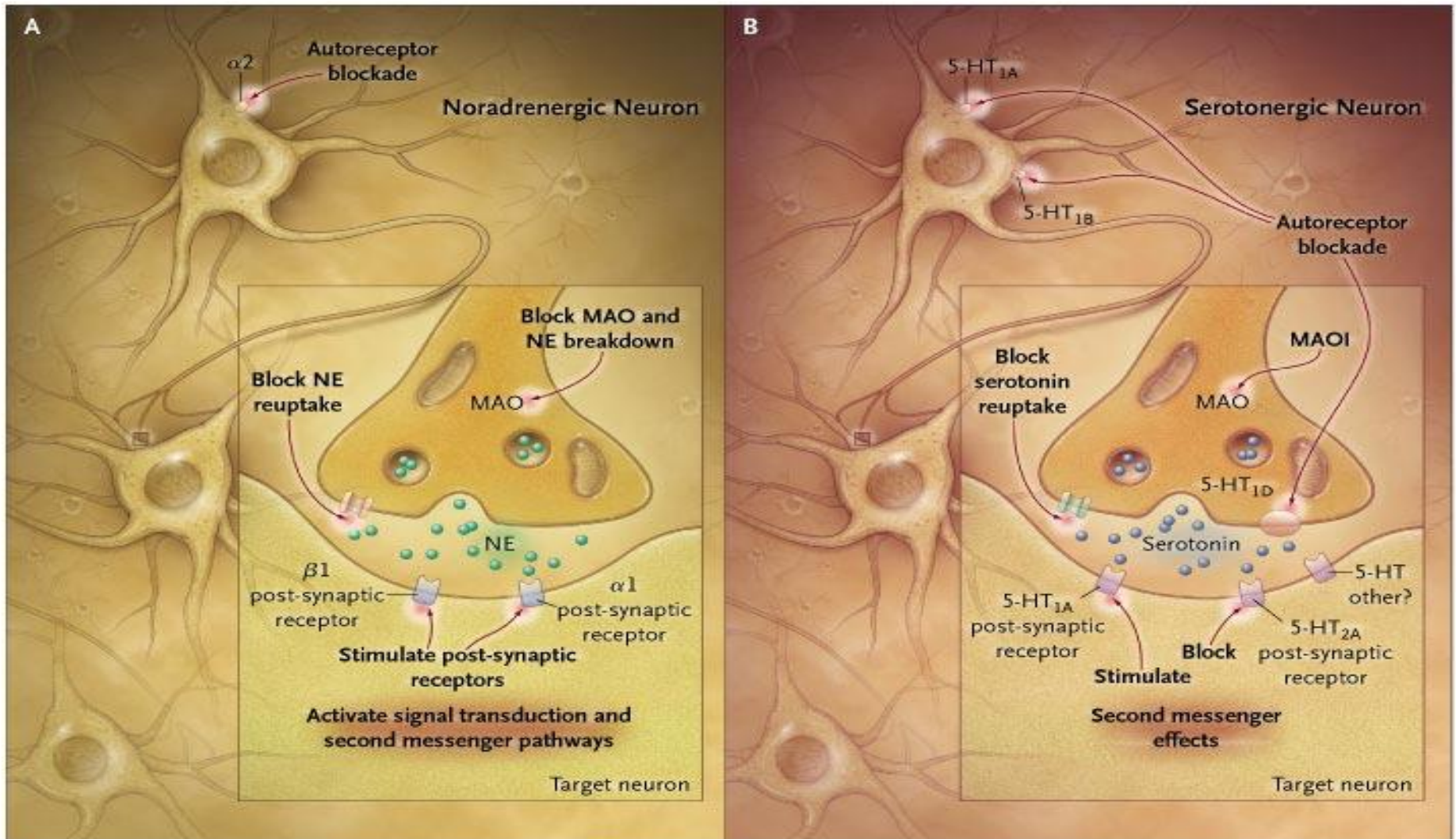
# Μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- Άτυπα (π.χ.τραζοδόνη,) παρουσιάζουν αγωνιστική δράση στους 5-HT<sub>1</sub> υποδοχείς, η νεφαζοδόνη) μεταβολίζεται σε mCPP (μεταχλωροφαινυλπιπε-ραζίνη, η βουπροπιόνη πιθανώς να παρουσιάζει in vivo αμφεταμινική δράση
- Οι MAO-I αναστέλλουν τη δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης που μεταβολίζει τις αμίνες

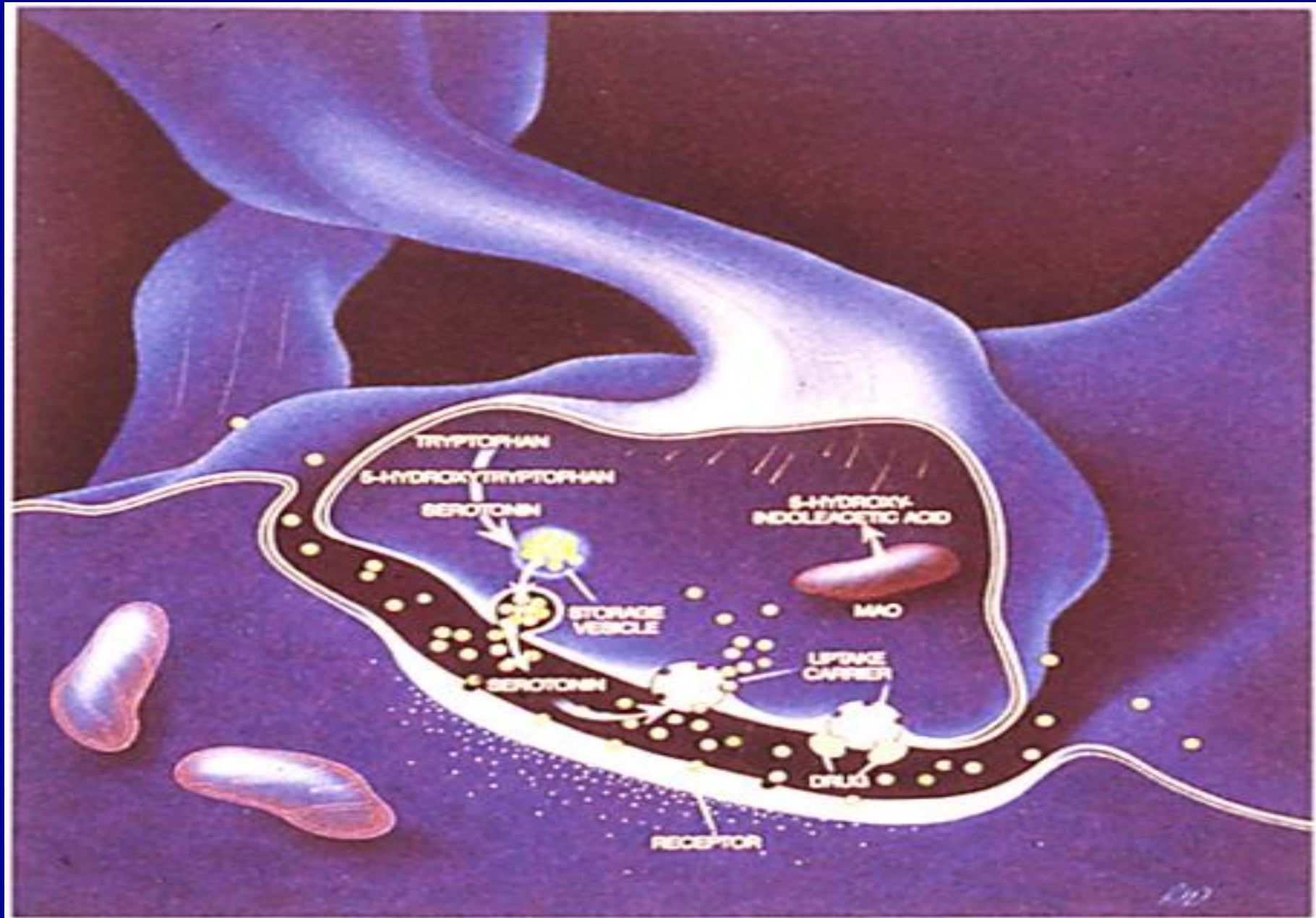
# Νευροδιαβίβαση



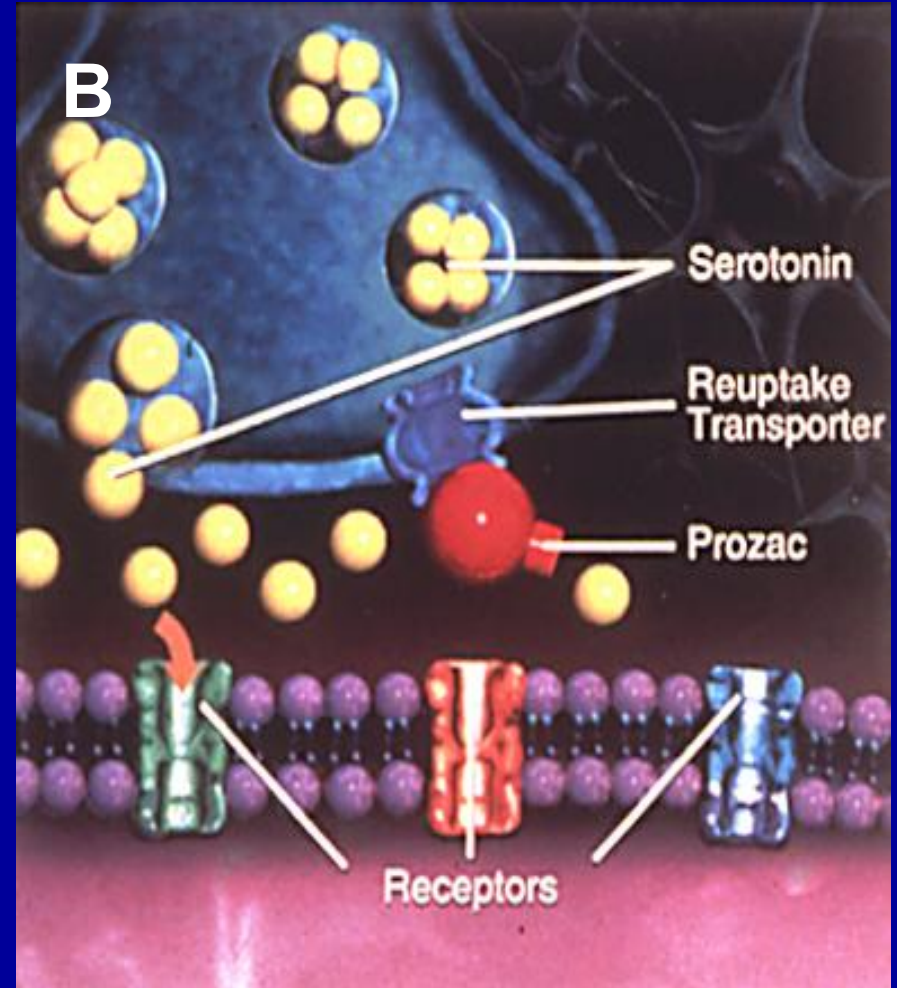
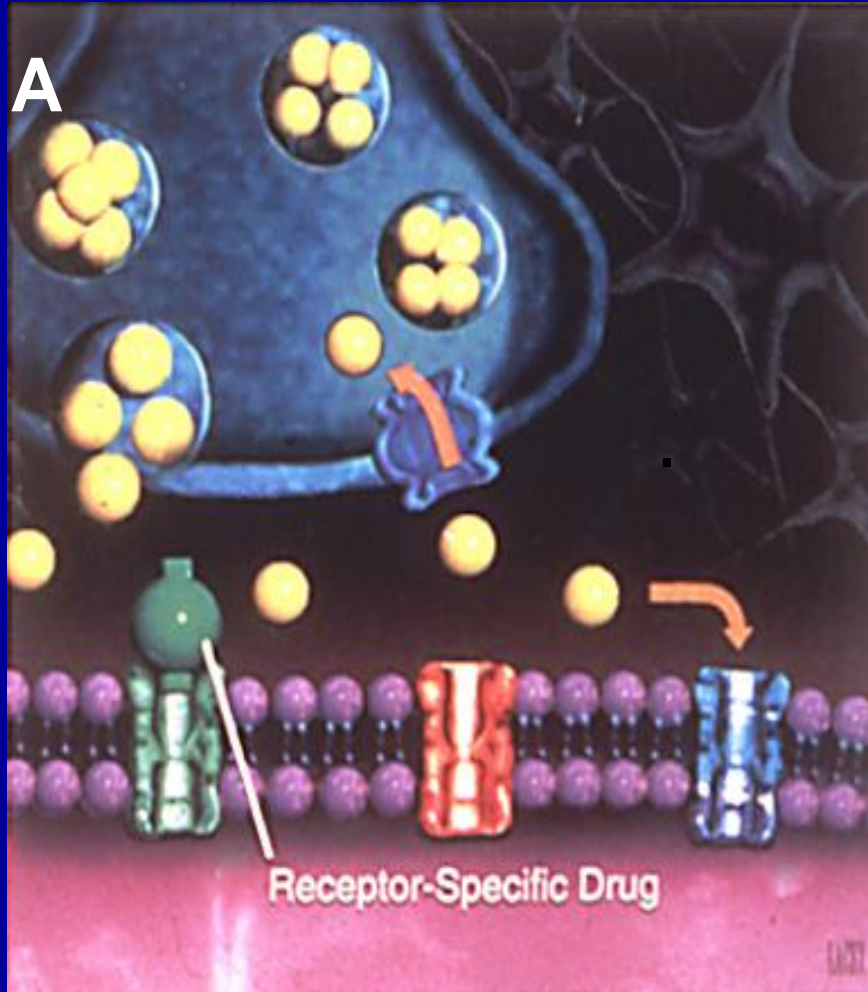
# Δράση στους υποδοχείς



# Σχηματική σεροτονεργική σύναψη



# Δράση των SSRIs στους υποδοχείς



# Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

- Αμιτριπτυλίνη (Saroten)
- Χλωριμιπραμίνη (Anafranil)
- Νορτριπτυλίνη (Nortrilen)
- Δοξεπίνη (Sinequan)

# Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

- Πιθανόν αυξημένη αποτελεσματικότητα στη βαριά, μελαγχολική κατάθλιψη και στα σωματικά συμπτώματα
- Βαρύτερο φορτίο ανεπιθύμητων ενεργειών (ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, θόλωση όρασης, καρδιακές αρρυθμίες, καταστολή, υπόταση, αύξηση βάρους, σεξουαλική δυσλειτουργία)
- Θανατηφόρα σε υπερδοσολογία



# SSRIs

- Φλουοξετίνη (Ladose)
- Παροξετίνη (Seroxat)
- Σερτραλίνη (Zoloft)
- Φλουβοξαμίνη (Dumyrox)
- Σιταλοπράμη (Seropram)
- Εσιταλοπράμη (Cipralex)

# SSRIs

- Αποτελεσματικότητα παρόμοια με τα τρικυκλικά σε μέσης βαρύτητας κατάθλιψη
- Σημαντικά βελτιωμένο προφίλ ανοχής
- Απουσία αντιχολινεργικών ενεργειών, αρρυθμογόνου δυναμικού, σημαντικής αύξησης βάρους, καταστολής και υπότασης
- Ασφαλή σε υπερδοσολογία
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Γαστρεντερικά συμπτώματα, νευρικότητα, ζάλη, κεφαλαλγία στην αρχή της θεραπείας

# Ανεπιθύμητες ενέργειες SSRIs

- Ναυτία
- Διάρροια
- Κράμπες
- Καύσος καρδιάς
- Γαστρεντερικές διαταραχές

# Μηχανισμοί ανεπιθυμητών ενεργειών SSRIs

- Ναυτία 5-HT<sub>3</sub> (υποθάλαμος, στέλεχος)
- Γαστρεντερική διέγερση 5-HT<sub>3/4</sub>
  - → Αύξηση κινητικότητας εντέρου
  - → κράμπες, διάρροια
- ΚΝΣ → Βασικά γάγγλια → 5-HT<sub>2A</sub> διέγερση
  - → Ακαθισία
  - → Ψυχοκινητική επιβράδυνση
  - → Παρκινσονισμός
  - → Δυστονία
- Οξεία διέγερση των 5-HT<sub>2A/2C</sub>
  - → Ανησυχία
  - → Άγχος
  - → Επεισόδια πανικού

# SNRIs

- Βενλαφαξίνη (Effexor)
- Ντουλοξετίνη (Cymbalta)

# SNRIs

- Βενλαφαζίνη πιθανόν υπερέχει οριακά στη βαριά κατάθλιψη
- Λιγότερο καλά ανεκτή από τους SSRIs
- Λιγότερο ασφαλής σε υπερδοσολογία
- Ντουλοξετίνη δεν διαφέρει από τους SSRIs
- Αποτελεσματικά στα σωματικά συμπτώματα

# Αναστολείς της ΜΑΟ

- Δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα
- Αποτελεσματικότητα παρόμοια με τα τρικυκλικά
- Σημαντικό φορτίο ανεπιθύμητων ενεργειών
- Διαιτητικοί περιορισμοί, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
- Θανατηφόρα σε υπερδοσολογία

# Άτυπα

- Βουπροπιόνη (Wellbutrin)
- Μιρταζαπίνη (Remeron)



# Άτυπα

- Βουπροπιόνη  
σχετίζεται με λιγότερα  
γαστρεντερικά  
συμπτώματα και  
σεξουαλική  
δυσλειτουργία
- Μιρταζαπίνη  
σχετίζεται με λιγότερα  
για στρεντερικά  
συμπτώματα και  
ευνοϊκή επίδραση  
στον ύπνο
- Πρόβλημα η αύξηση  
βάρους
- Πιθανή ταχύτερη  
έναρξη δράσης

**Table 1. Classification, Doses, Safety, and Side Effects of Antidepressants.\***

Mechanism of Action and Functional Classification	Starting Dose	Standard Dose	Lethality in Overdose	Side Effects						
				Insomnia and Agitation	Sedation	Hypotension	Anticholinergic Effects†	Nausea or Gastrointestinal Effects	Sexual Dysfunction	Weight Gain
<b>Reuptake inhibitors</b>										
Selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs)										
Fluoxetine (Prozac)	20	20–40	Low	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	Mild
Paroxetine (Paxil)	20	20–40	Low	Moderate	None or mild	None or mild	Mild	Moderate	Moderate	Mild
Sertraline (Zoloft)	50	50–150	Low	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	Mild
Fluvoxamine (Luvox)	50	100–250	Low	Moderate	Mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	Mild
Citalopram (Celexa)	20	20–40	Low	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	Mild
Escitalopram (Lexapro)	10	10–20	Low	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	Mild
Selective norepinephrine-reuptake inhibitors (NRIs)										
Reboxetine (Edronax)‡	4–8	8–12	Low	Mild	None or mild	None or mild	None or mild	Mild	Mild	None or mild
Nonselective norepinephrine-reuptake inhibitors										
Desipramine (Norpramine)	25–50	100–300	High	Mild	None or mild	Moderate	Mild	None or mild	Mild	Mild
Nortriptyline (Pamelor)	25–50	75–200	High	Mild	Mild	Mild	Mild	None or mild	Mild	Mild
Maprotiline (Ludiomil)	75	75–200	High	Mild	None or mild	Mild	Mild	None or mild	Mild	Moderate
Mixed or dual-action reuptake inhibitors										
Older agents (TCAs)										
Amitriptyline (Elavil)	25–50	100–300	High	None or mild	Moderate	Moderate	Severe	None or mild	Mild	Moderate
Dothiepin (Dothep)‡	25–50	100–300	High	None or mild	Moderate	Moderate	Moderate	None or mild	Mild	Moderate
Clomipramine (Anafranil)	25–50	100–250	High	Mild	Moderate	Moderate	Moderate	Mild	Mild	Moderate
Imipramine (Tofranil)	25–50	100–300	High	Moderate	Mild	Moderate	Moderate	None or mild	Mild	Moderate
Newer agents (non-TCAs)										
Venlafaxine (Effexor) (NRI plus SRI)	37–75	75–225	Moderate	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	None or mild
Milnacipran (Ixel) (NRI plus SRI)‡	50–100	100–200	Low	Moderate	None or mild	None or mild	None or mild	Moderate	Moderate	None or mild
Bupropion (Wellbutrin) (NRI plus DRI)	150	150–300	Low	Moderate	None or mild	None or mild	Mild	Mild	None or mild	None or mild
Duloxetine (Cymbalta) (NRI plus SRI)	30	30–90	Low	None or mild	Mild	None or mild	Mild	Mild	None or mild	None or mild
<b>MAOIs</b>										
Irreversible agents										
Phenelzine (Nardil)	15	30–90	High	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Mild
Tranylcypromine (Parnate)	10	20–60	High	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Mild
Isocarboxazid (Marplan)	20	20–60	High	Moderate	None or mild	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Moderate
Selegiline (Eldepryl)	10	20–40	Moderate	Mild	None or mild	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild
Reversible agents										
Moclobemide (Manerix)‡	150	300–600	Low	Mild	None or mild	None or mild	Mild	Mild	None or mild	None or mild
<b>Mixed-action newer agents</b>										
Mirtazapine (Remeron) (5-HT <sub>2</sub> plus 5-HT <sub>3</sub> plus α <sub>2</sub> -adrenergic receptors)	30	30–60	Low	None or mild	Severe	Mild	None or mild	None or mild	None or mild	Severe
Mianserin (Bolvidon) (5-HT <sub>2</sub> plus α <sub>1</sub> - and α <sub>2</sub> -adrenergic receptors)‡	30	60–120	Low	None or mild	Moderate	Mild	Mild	None or mild	None or mild	Mild
Nefazodone (Serzone) (5-HT <sub>2</sub> receptors)	100	300–600	Low	None or mild	Moderate	Mild	Mild	Mild	None or mild	Mild
Trazodone (Desyrel) (5-HT <sub>2</sub> plus α <sub>1</sub> -adrenergic receptors)	50–100	200–600	Low	None or mild	Severe	Mild	None or mild	Mild	Moderate	Mild

\* These doses are standard in psychiatric practice but may not always conform to doses recommended in the *Physician's Desk Reference* or drug package insert. More detailed reviews of side effects for all classes of antidepressants may be found in the Guidelines of the American Psychiatric Association 2000 and the Agency for Health Care Policy and Research 1999. NRI denotes norepinephrine-reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant, SRI serotonin-reuptake inhibitor, MAOI monoamine oxidase inhibitor, and DRI dopamine-reuptake inhibitor.

† Symptoms include dry mouth, constipation, sweating, blurred vision, and urinary retention.

‡ This drug is not available in the United States.

**TABLE 16–1.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of selected newer antidepressants

Drug	$K_i^a$ (SERT) (nmol)	$K_i^a$ (NET) (nmol)	$K_i$ (NET)/ $K_i$ (SERT)	Protein binding (%)	Half-life
Citalopram	8.9	30,285	3,403	80	20 h (Fredricson 1982)
Duloxetine	0.8 (Bymaster et al. 2001)	7.5 (Bymaster et al. 2001)	9	95 (Chalon et al. 2003)	12.5 h (Sharma et al. 2000)
Fluoxetine <sup>b</sup>	20	2,186	109	98	4–6 d
Fluvoxamine	14	4,743	339	80	15 h (van Harten 1995)
Nefazodone	549	713	1.3	99 (DeVane et al. 2002)	4–8 h (DeVane et al. 2002)
Paroxetine	0.83	328	395	95	21 h
Sertraline <sup>c</sup>	3.3	1,716	520	98	26 h
Venlafaxine <sup>d</sup>	102	1,644	16	27	5–7 h

*Note.* SERT=serotonin transporter; NET=norepinephrine transporter.

<sup>a</sup>Uptake binding site binding affinity is expressed as the inhibition constant ( $K_i$ ), which is an inverse scale (i.e., lower values are more potent) and is expressed as nanomolar (nmol).

<sup>b</sup>The half-life of the principal metabolite norfluoxetine is >200 hours.

<sup>c</sup>The half-life of the principal metabolite desmethylsertraline is 66 hours.

<sup>d</sup>O-desmethylvenlafaxine half-life is 11 hours.

*Source.* Adapted from Owens et al. (1997) and the *Physicians' Desk Reference* (2002), except as noted.

# ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ

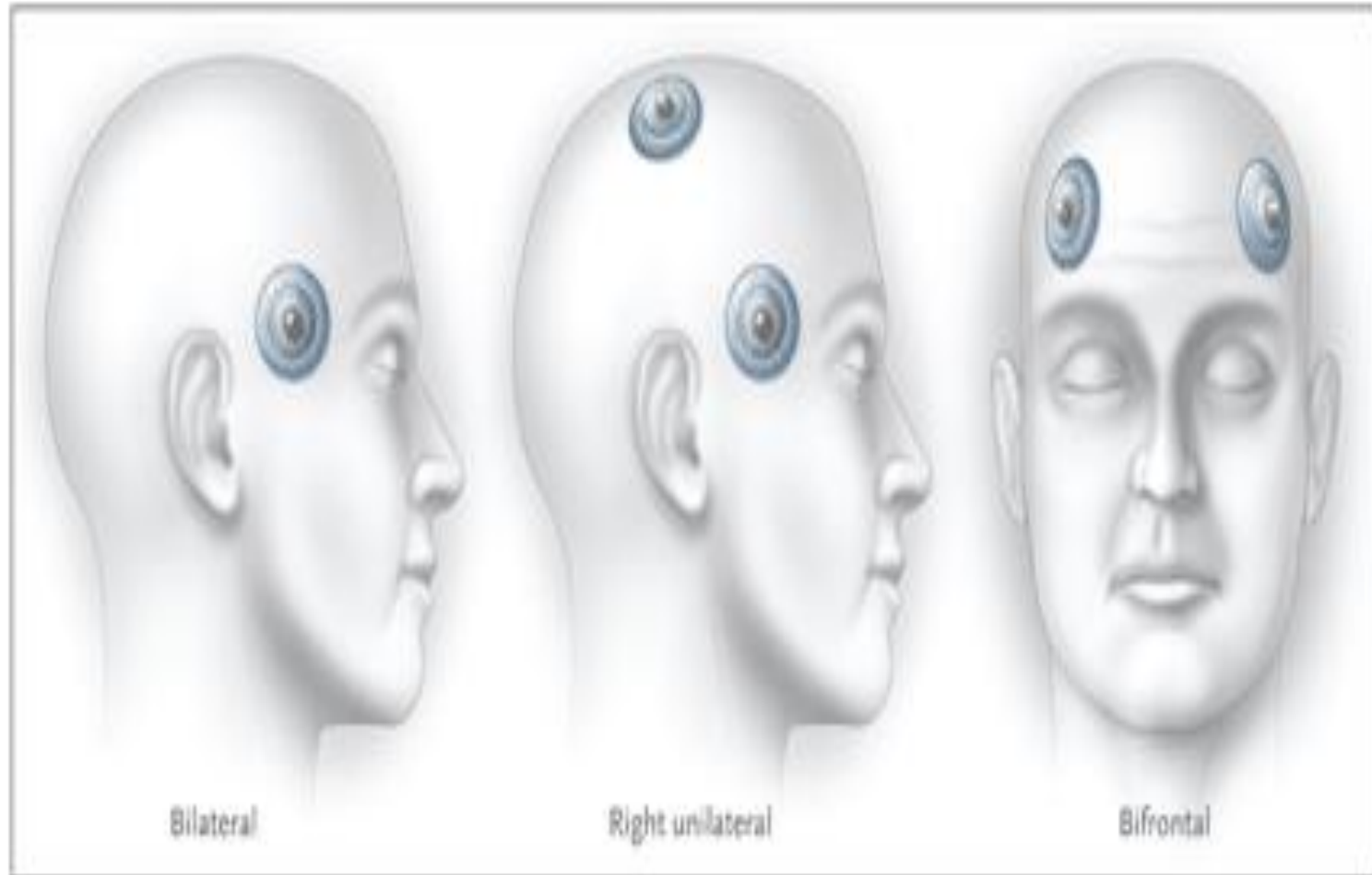
**Table 2. Augmenting or Adjunctive Drugs.\***

Drug	Starting Dose	Standard Dose	Main Side Effects					
			Weight Gain	Lethargy	Ataxia	Nausea	Tremor	Other
<b>Mood stabilizers</b>								
	<i>mg/day</i>							
Lithium	600–900	450–1500	Severe	Mild	None or mild	Moderate	Severe	Polyuria, fatigue, hypothyroidism, cognitive deficits, acne, headache, worsens psoriasis
Lamotrigine (Lamictal)	25	50–300	Mild	Moderate	Moderate	Moderate	None or mild	Dizziness, headache, insomnia, severe skin reactions (e.g., Stevens–Johnson syndrome)
Valproic acid (Depakene) or divalproex (Depakote)	15 per kg of body weight	Up to 60 per kg of body weight	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Severe	Headache, ovarian cysts
<b>Antipsychotic agents</b>								
<b>Typical</b>								
Chlorpromazine (Thorazine)	25	75–200	Moderate	Severe	None or mild	Severe	Mild	EPS, sinus tachycardia
Haloperidol (Haldol)	2–6	10–20	None or mild	None or mild	None or mild	Severe	Mild	EPS, akathisia, sinus tachycardia
<b>Atypical</b>								
Clozapine (Clozaril)	25	300–400	Severe	Severe	Moderate	None or mild	Severe	Low white-cell count
Olanzapine (Zyprexa)	5	10–20	Severe	Mild	Moderate	Mild	Mild	EPS, hepatic effects, dizziness
Risperidone (Risperdal)	1–2	4–6	Mild	Mild	None or mild	Mild	Mild	EPS, insomnia, agitation, CVA in dementia
Quetiapine (Seroquel)	50	300–600	Mild	Mild	Mild	Mild	Moderate	Somnolence, dizziness, dyspepsia
Aripiprazole (Abilify)	10–15	15–30	None or mild	Mild	None or mild	Mild	Mild	EPS, insomnia, agitation, anxiety
Ziprasidone (Geodon)	40–80	80–160	None or mild	Mild	None or mild	Mild	Mild	EPS, constipation, fatigue, insomnia, QT prolongation
<b>Thyroid supplement</b>								
Thyroxin (Synthroid)	0.05	0.05–0.1	NA	NA	NA	NA	NA	None if thyroid function is monitored

# Μη φαρμακολογικές θεραπείες

- Ηλεκτροσπασμοθεραπεία
- Ψυχολογικές θεραπείες

# Ηλεκτροστασιοθεραπεία



# Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

- Ποσοστά ύφεσης 60-80%
- Ενδείξεις: βαριά, ψυχωσική κατάθλιψη, άρνηση λήψης τροφής και υγρών, σοβαρή αυτοκτονικότητα, ανθεκτικότητα στα φάρμακα
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: παροδική σύγχυση, μνημονική δυσλειτουργία

# Ψυχολογικές Θεραπείες

- Γνωσιακή – συμπεριφορική
- Διαπροσωπική
- Επίλυση προβλημάτων
- Ενδείξεις: ήπια κατάθλιψη, ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες, διαπροσωπικές δυσκολίες, διαταραχές προσωπικότητας



**Table 2. Psychopharmacologic Treatments for Generalized Anxiety Disorder.\***

Medication	Class	Risk during Pregnancy†	Starting Dose‡	Titration Up	Target Dose‡	Side Effects§
Antidepressant anxiolytics						
Citalopram (Celexa)	SSRI	C	10 mg/day	10 mg after 7 days Maintain for 3–4 wk	10–40 mg	Nausea, vomiting, dry mouth, headache, somnolence, insomnia, sweating, tremor, diarrhea, sexual dysfunction, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, cytochrome P-450 2D6 substrate elevation due to enzyme inhibition (paroxetine especially; citalopram and escitalopram are not significant inhibitors), discontinuation effects (fatigue, dysphoria, psychomotor changes)
Escitalopram (Lexapro)	SSRI	C	10 mg/day	10 mg after 4 wk	10–20 mg	
Paroxetine (Paxil)	SSRI	C	10 mg/day	10 mg after 1–2 wk Maintain for 3–4 wk	10–40 mg	
Sertraline (Zoloft)	SSRI	C	25 mg/day	25 mg every 3–5 days	50–200 mg	
Venlafaxine (Effexor)	SNRI	C	25–37.5 mg/day	25 mg every 4–7 days	50–75 mg 3 times/day	
Venlafaxine XR (Effexor XR)	SNRI	C	37.5 mg/day	37.5 mg every 4–7 days	75–225 mg	Nausea, somnolence, dizziness, dry mouth, nervousness, tremor, insomnia, constipation, sexual dysfunction, sweating, anorexia, blood pressure elevation, orthostasis, conduction defects, ventricular arrhythmias, discontinuation effects (fatigue, dysphoria, psychomotor changes); half usual dose used in moderate hepatic or renal impairment
Imipramine (Tofranil)	Tricyclic antidepressant	D	10 mg/day	20–25 mg every 7 days	50–200 mg	Orthostasis, conduction defects, ventricular arrhythmias, reflex tachycardia, anticholinergic effects, weight gain, potential lethality in overdose
Nortriptyline (Pamelor, Aventyl)	Tricyclic antidepressant	D	10 mg/day	10–25 mg every 7 days	20–150 mg	
Benzodiazepine anxiolytics						
Clonazepam (Klonopin)	Benzodiazepine	D	0.25 mg 2 times/day	0.25–0.5 mg every 4 days	0.5–2 mg	Sedation, ataxia, hypotonia, paradoxical agitation, memory changes, withdrawal syndrome
Lorazepam (Ativan)	Benzodiazepine	D	0.5 mg 2 times/day	0.5 mg every 4 days	1–4 mg	
Nonbenzodiazepine anxiolytic						
Buspirone (BuSpar)	Serotonin 1A agonist	B	5 mg 2 times/day	5 mg every 2–3 days	10–60 mg	Dizziness, headache, drowsiness, light-headedness, fatigue, nausea, insomnia, restlessness
Anticonvulsant anxiolytics						
Gabapentin (Neurontin)	Antiepileptic drug	C	100 mg 2 times/day	100 mg every 3 days	100–1800 mg	Somnolence, dizziness, ataxia, fatigue, nystagmus, nausea, dry mouth, constipation, peripheral edema, rhinitis, pharyngitis, visual changes, myalgia
Tiagabine (Gabitril)	Antiepileptic drug	C	2 mg 2 times/day	2–4 mg every 7 days	2–16 mg	

\* Adapted from data from Pollack et al.,<sup>10</sup> Goldberg and Posner,<sup>13</sup> and Rosenbaum et al.<sup>16</sup> More information is available at the Web site of the Anxiety Disorders Association of America at [www.adaa.org](http://www.adaa.org). SSRI denotes selective serotonin-reuptake inhibitor, and SNRI serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

† The pregnancy-risk category is established by the FDA. B denotes that studies in animals do not indicate a risk to the fetus; however, there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women, or studies in animals have shown an adverse effect on the fetus, but adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus. Despite the findings in animals the possibility of fetal harm appears to be remote, if the drug is used during pregnancy. C denotes that studies in animals have shown that the drug has teratogenic or embryocidal effects, but there have been no adequate well-controlled studies in pregnant women, or no data are available in either animals or pregnant women. D denotes that positive evidence of human fetal risk exists, but benefits in certain situations (e.g., life-threatening situations or serious diseases for which safer drugs cannot be used or are ineffective) may make use of the drug acceptable despite its risks.

‡ In perinatal and geriatric patients, approximately half the usual doses are used.

§ Serotonin syndrome can occur when SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, serotonin antagonist-reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, and serotonin 1A agonists are used in various combinations.

# Ψυχολογικές Θεραπείες

- Γνωσιακή-συμπεριφορική (περισσότερο αποτελεσματική και καλύτερα μελετημένη)
- Τεχνικές χαλάρωσης