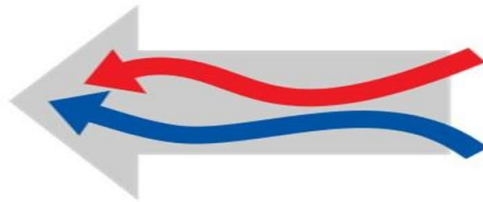


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομώνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Καταθλιπτικής Διαταραχής και της Δυσθυμίας**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Ιωάννης Μ. Ζέρβας

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ρωσσέτος Ι. Γουρνέλλης

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικών», Αθήνα

Ιωάννης Μ. Μιχόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής

Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικών», Αθήνα



Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Εκτεταμένη περίληψη	4
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων	6
1. Εισαγωγή.....	7
1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα	7
1.1.2 Επιδημιολογία.....	9
1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση.....	9
1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά κόστη.....	10
1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας	11
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	11
1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας.....	11
2. Μεθοδολογία	12
2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων	12
2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων	12
2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων	13
2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης	14
3. Αποτελέσματα.....	15
3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων	15
3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα	15
3.2.1 Γενικές κατευθύνσεις.....	15
3.2.2 Οξεία φάση	16
3.3 Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος	28
3.3.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες	28
3.4 Ειδικές Περιπτώσεις	30
3.4.1 Συνύπαρξη κατάθλιψης με αγχώδη διαταραχή	30
3.4.2 Συνύπαρξη κατάθλιψης με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή	30
3.4.3 Συνύπαρξη κατάχρησης ουσιών και/ή εξάρτησης	31
3.4.4 Κατάθλιψη που οφείλεται σε γενική νοσηρή σωματική κατάσταση.....	31
3.4.5 Αρτηριακή υπέρταση	31
3.4.6 Καρδιαγγειακή νόσος	31

3.4.7. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	32
3.4.8. Νόσος Parkinson	32
3.4.9. Επιληψία	32
3.4.10. Παχυσαρκία	32
3.4.11. Σακχαρώδης διαβήτης	33
3.4.12. Σεξουαλική δυσλειτουργία	33
3.4.13. Γλαύκωμα κλειστής γωνίας	33
3.4.14. Υπερτοφία προστάτη	33
3.4.15. Ασθενείς με πόνο	33
3.4.16. Ασθενείς με λοίμωξη HIV και ηπατίτιδα C	33
3.4.17. Αντικαταθλιπτική θεραπεία στην περιγεννητική περίοδο	34
3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων	34
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	36
4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων	36
4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί	37
4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων	37
4.4 Τελικά Συμπεράσματα	37
Βιβλιογραφία	38
ΠΙΝΑΚΕΣ	42

Περίληψη

Εισαγωγή. Οι Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες Κοινής Συναίνεσης για τη φαρμακευτική θεραπεία της καταθλιπτικής διαταραχής και της δυσθυμίας αναπτύχθηκαν συνεργατικά από Έλληνες εμπειρογνώμονες. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη παροχή κατευθυντήριων οδηγιών για τις βιολογικές -φαρμακευτικές και μη- θεραπείες σε όλες τις υποκατηγορίες των προαναφερθέντων διαταραχών εφόσον είναι ερευνητικά τεκμηριωμένες και κλινικά χρήσιμες για τους ψυχιάτρους αλλά και τους γιατρούς όλων των βαθμίδων της περίθαλψης.

Μέθοδος. Για την ανάπτυξή τους διεξήχθη μια συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, άλλες πηγές) όλων των πρόσφατων πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών κοινής συναίνεσης εμπειρογνομώνων δημοσιευθείσες στη διεθνή βιβλιογραφία από το τέλος του 2004 και μετά.

Αποτελέσματα. Αρχικά περιγράφεται η κατάταξη της μονοπολικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας κατά ICD-10, η επιδημιολογία, η πορεία και πρόγνωση και ακολουθεί η αντιμετώπιση των διαταραχών με βιολογικά μέσα τόσο στην οξεία φάση όσο και στη φάση συντήρησης και προφύλαξης. Οι φαρμακευτικές ουσίες αλλά και οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι παρουσιάζονται και αξιολογούνται σύμφωνα με τα δεδομένα των διεθνών οδηγιών. Γίνεται εκτενής αναφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των κατηγοριών των φαρμάκων καθώς και των ειδικών καταστάσεων που χρήζουν φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

Συμπεράσματα. Υπάρχει μια αξιοπρόσεκτη ποικιλομορφία στις τεκμηριωμένες θεραπείες της μονοπολικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας. Παρά τα υψηλά ποσοστά απόκρισης των ασθενών στις υπάρχουσες βιολογικές θεραπείες δυσεπίλυτο πρόβλημα αποτελεί η παρουσία ενός σημαντικού αριθμού ασθενών που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας. Επιπλέον, η απόκριση στις βιολογικές θεραπείες σε καταστάσεις συννοσηρότητας με άλλες ψυχιατρικές και σωματικές παθήσεις χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Εκτεταμένη περίληψη

Εισαγωγή. Οι Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες Κοινής Συναίνεσης για τις φαρμακευτικές θεραπείες της καταθλιπτικής διαταραχής και της δυσθυμίας αναπτύχθηκαν από Έλληνες εμπειρογνώμονες. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στη παροχή κατευθυντήριων οδηγιών για τις βιολογικές, φαρμακευτικές και μη, θεραπείες σε όλο το φάσμα των προαναφερθεισών διαταραχών που θα είναι ερευνητικά τεκμηριωμένες και κλινικά χρήσιμες για τους ψυχιάτρους αλλά και για τους γιατρούς όλων των βαθμίδων της περίθαλψης.

Μέθοδος. Για την ανάπτυξή τους διεξήχθη μια συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, άλλες πηγές) όλων των πρόσφατων πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών κοινής συναίνεσης εμπειρογνομώνων που δημοσιεύθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία από το τέλος του 2004 και μετά.

Αποτελέσματα. Βρέθηκαν 23 διεθνείς πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες κοινής συναίνεσης για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής και της δυσθυμίας. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) ακολουθούμενοι από τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs), τη μιρταζαπίνη, τη βουπροπριόνη και τη μοκλοβεμίδη με επαρκή βαθμό τεκμηρίωσης και με καλή σχέση κινδύνου / οφέλους μπορούν να θεωρηθούν θεραπεία πρώτης επιλογής για το καταθλιπτικό επεισόδιο και τη δυσθυμία ακολουθούμενα από τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) τα οποία θεωρούνται φάρμακα δεύτερης επιλογής. Όταν το καταθλιπτικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα άγχους συνίσταται η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών για τέσσερις το πολύ εβδομάδες. Η περαιτέρω

χορηγήσή τους θα πρέπει να κρίνεται κατά περίπτωση. Η ψυχωσική κατάθλιψη είναι σκόπιμο να θεραπεύεται με συνδυασμό κάποιου άτυπου αντιψυχωσικού σε χαμηλή δόση μαζί με αντικαταθλιπτικό, πιο συγκεκριμένα αμιτρυπτιλίνη / νορτιπτιλίνη, χλωριμιπραμίνη ή βενλαφαξίνη. Ο συνδυασμός αυτός θεωρείται πρώτης επιλογής σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό, τα δε SSRIs αποτελούν στη ψυχωσική κατάθλιψη θεραπεία δεύτερης επιλογής. Ένα 10%-20% των ασθενών με κατάθλιψη δεν θα θεραπευθεί πλήρως. Όταν λοιπόν δεν υπάρχει επαρκής ανταπόκριση σε κάποιο αντικαταθλιπτικό αυτό μπορεί να αντικατασταθεί από κάποιο άλλο, ή να γίνει συνδυασμός αντικαταθλιπτικών με διαφορετικές ιδιότητες από την ίδια ή άλλη κατηγορία. Στις θεραπείες ενίσχυσης προκρίνεται ο συνδυασμός ενός SSRI με μιρταζαπίνη ή βουπροπριόνη, ή η προσθήκη λίθιου ή αντιψυχωσικού όπως κουετιαπίνη και αριπιπραζόλη σε χαμηλές δόσεις καθώς ή η θυρεοειδική ορμόνη T3. Ως συμπληρωματικές μέθοδοι με αποτελεσματικότητα θεωρούνται η στέρηση ύπνου, η σωματική άσκηση, η φωτοθεραπεία με ειδικές συσκευές λευκού φωτός και το βότανο του Αγίου Ιωάννη. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία είναι μια μέθοδος με υψηλή αποτελεσματικότητα αλλά με συγκεκριμένες ενδείξεις και συγκεκριμένες προϋποθέσεις στις συνθήκες χορήγησης (π.χ. ειδική μονάδα, αναισθησιολόγο, εμπειρία στην χορήγηση, κλπ). Οι βραχείες εστιασμένες ψυχοθεραπείες κυρίως η Γνωσιακή-συμπεριφορική και η Διαπροσωπική μόνες ή σε συνδυασμό με ψυχοθεραπεία έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα. Οι ψυχοθεραπείες μόνες έχουν ένδειξη κυρίως σε καταθλιπτικά επεισόδια ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και σε βαρύτερα επεισόδια σε συνδυασμό με κατάλληλη βιολογική θεραπεία. Τέλος, άλλες μέθοδοι εγκεφαλικού ερεθισμού, όπως ο διακρανιακός μαγνητικός συντονισμός (TMS) και ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS) συγκεντρώνουν μικρότερο βαθμό τεκμηρίωσης και σύστασης και θεωρούνται ότι βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο. Λιγότερο μελετημένο είναι το πεδίο της θεραπείας των καταθλιπτικών διαταραχών όταν υπάρχει συννοσηρότητα με σωματικές παθήσεις. Ωστόσο, και σε αυτές τις περιπτώσεις ισχύουν οι γενικές οδηγίες, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση του αντικαταθλιπτικού στην σωματική πάθηση ή η συνέργειά του με τα χορηγούμενα για την σωματική πάθηση φάρμακα. Για παράδειγμα, η αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην κύηση ή τη γαλουχία, ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου και απαιτείται γνώση της υπάρχουσας εμπειρίας με συμβατά αντικαταθλιπτικά, ενώ σε ασθενείς με Ca μαστού που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης, ενδέχεται ορισμένα αντικαταθλιπτικά να παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του φαρμάκου μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά του.

Συμπέρασμα Υπάρχει μια αξιοπρόσεκτη ποικιλομορφία στις τεκμηριωμένες θεραπείες της μονοπολικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας. Παρά τα υψηλά ποσοστά απόκρισης των ασθενών στις υπάρχουσες βιολογικές θεραπείες ένας μη ευκαταφρόνητος αριθμός ασθενών δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας και μεταπίπτουν σε χρονιότητα. Επιπλέον, η ανταπόκριση στις βιολογικές θεραπείες σε καταστάσεις συννοσηρότητας με άλλες ψυχιατρικές και σωματικές παθήσεις χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και υψηλού βαθμού εγρήγορσης του ψυχιάτρου στις αλληλεπιδράσεις σωματικής νόσου και σωματικής θεραπείας με την αντικαταθλιπτική αγωγή. Δεδομένης της ποικιλίας και του υψηλού επιπέδου τεκμηρίωσης των περισσότερων θεραπειών αυτής της κατηγορίας, αλλά και της σύνθετης φύσης των διαφορετικών μορφών των καταθλιπτικών καταστάσεων, η παρουσίαση ενός αλγορίθμου ή πρωτοκόλλου αντιμετώπισης θεωρήθηκε από τους συντάκτες του παρόντος ότι θα ήταν δυνητικά παραπλανητική και τυπολατρικά δεσμευτική για τους κλινικούς ψυχιάτρους οι οποίοι καλούνται μπροστά σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή να ασκήσουν την κρίση, την εμπειρία και την οργανωτική τους σκέψη για να επιλέξουν από τις παρακάτω τεκμηριωμένες μεθόδους βέλτιστης αντιμετώπισης κατά περίπτωση.

Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Ο Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Γ. Ζέρβας έχει λάβει στην τελευταία εικοσαετία μη οικονομική υποστήριξη για συνέδρια από τις εταιρείες Lilly, Lundbeck, Astra, ELPEN, Janssen, GSK, Bristol, Pfizer, Sanofi, Servier, και αραιές εκπαιδευτικές χορηγίες με τη μορφή μικρής οικονομικής υποστήριξης για πανεπιστημιακά προγράμματα (μέσω του ΕΛΚΕ του ΕΚΠΑ) ή αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες σε πλαίσιο ομάδας ειδικών (advisory board) από τις εταιρείες Verisfield, Lundbeck, Lilly, Astra, Pfizer. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (π.χ. μετοχές, κλπ).

Ο Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής κ. Ρ. Γουρνέλλης έχει λάβει μη οικονομική υποστήριξη από τις φαρμακευτικές εταιρείες Astra, Elpen, Janssen, Lilly, Lundbeck, Sanofi-aventis και Organon. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (π.χ. μετοχές, κλπ).

Ο Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής κ. Ι. Μιχόπουλος έχει λάβει μη οικονομική υποστήριξη από τις φαρμακευτικές εταιρείες Astra, Elpen, Janssen, Lilly, Lundbeck, Pfizer, PharmaZac, Sanofi-aventis και Specifar. Έχει λάβει, επίσης, αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες από την Lundbeck. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (π.χ. μετοχές, κλπ).

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα

Η ανάπτυξη αυτών των κατευθυντήριων γραμμών αφορά το μεμονωμένο καταθλιπτικό επεισόδιο, την υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή (μονοπολική κατάθλιψη) καθώς και τη δυσθυμία, απευθύνεται δε κυρίως στους Έλληνες ψυχιάτρους. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές δεν αφορούν την κατάθλιψη σε παιδιά και εφήβους, τους ηλικιωμένους, ή την κατάθλιψη που αναπτύσσεται σε πλαίσιο διπολικής ή σχιζοφρενικής διαταραχής και άνοιας.

Τα διεθνή ταξινομικά συστήματα ακολουθούν το μοντέλο του συνεχούς και κατατάσσουν τις κλινικές εικόνες της κατάθλιψης ως προς τη βαρύτητα. Κατά συνέπεια το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο όπως περιγράφεται από τα τρέχοντα ταξινομικά συστήματα περιλαμβάνει ετερογενείς υποκατηγορίες της κατάθλιψης όπως τη (θεωρούμενη περισσότερο βιολογική) «ενδογενή» / «μελαγχολική», ή «άτυπη» κατάθλιψη που η εκδήλωσή της επηρεάζεται από γεγονότα ζωής ή διαπροσωπικές δυσκολίες και εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες. Ωστόσο, αυτοί οι διαχωρισμοί δεν έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμοι στην επιλογή της κατάλληλης αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας (Anderson, 2001).

Τα διαγνωστικά κριτήρια του καταθλιπτικού επεισοδίου σύμφωνα με το ICD-10 (ΠΟΥ, 1992, WHO, 1993) περιλαμβάνουν την ύπαρξη καταθλιπτικού συναισθήματος, απώλειας ενδιαφερόντων και ευχαρίστησης, μειωμένης ενεργητικότητας με συνοδό κόπωση και περιορισμένη ενεργητικότητα, αλλά και συχνά μειωμένη συγκέντρωση και προσοχή, μειωμένη αυτοεκτίμηση και εμπιστοσύνη στον εαυτό, ιδέες ενοχής και αναξιότητας, αίσθηση ζοφερών και απαισιόδοξων προοπτικών για το μέλλον, ιδέες ή πράξεις αυτοκαταστροφής ή αυτοκτονίας, διαταραγμένο ύπνο καθώς και μειωμένη όρεξη. Άλλα συμπτώματα που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη μπορεί να είναι άγχος, κλάμα, εκνευρισμός, πόνοι που εμφανίζονται μαζί με την κατάθλιψη ή πόνοι που προϋπάρχουν αλλά επιδεινώνονται (εξαιτίας μυϊκής τάσης) καθώς και μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας. Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας είναι η παρουσία του «σωματικού συνδρόμου» (μελαγχολικού τύπου κατάθλιψης) που θεωρείται ότι ανταποκρίνεται καλύτερα στην αντικαταθλιπτική αγωγή. Η υποκατηγορία της «άτυπης κατάθλιψης» η οποία αναγνωρίζεται στο DSM-5 (APA, 2013) κατηγοριοποιείται στο ICD-10 ξεχωριστά στα «Άλλα Καταθλιπτικά Επεισόδια». Η υποκατηγορία αυτή της κατάθλιψης χαρακτηρίζεται από συναισθηματική αντιδραστικότητα σε διαπροσωπικά γεγονότα, αυξημένη όρεξη ή αύξηση του βάρους, υπερυπνία, αίσθηση «μολύβδινων» άκρων και μια για τον πάσχοντα μακροχρόνια ευαισθησία σε σήματα διαπροσωπικής απόρριψης στις διαπροσωπικές σχέσεις. Τα κριτήρια του καταθλιπτικού επεισοδίου κατά ICD-10 παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή (F33) χαρακτηρίζεται από την παρουσία περισσότερων του ενός καταθλιπτικών επεισοδίων με τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιας (F33.0) ή μέτριας βαρύτητας (F33.1) με ή χωρίς σωματικό σύνδρομο ή βαρύ με (F33.3) ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία (F33.2).

Επιπλέον, το βασικό χαρακτηριστικό της δυσθυμίας είναι το χρόνιο καταθλιπτικό συναίσθημα με διάρκεια πέραν της διετίας. Εκτός του καταθλιπτικού συναισθήματος παρατηρούνται ανορεξία ή υπερφαγία, αϋπνία ή υπερυπνία, πτωχή συγκέντρωση, δυσκολία στη λήψη αποφάσεων, αίσθημα ανεπάρκειας, απώλεια ευχαρίστησης, περιορισμένο ενδιαφέρον, συχνή αυτοκριτική, μειωμένη δραστηριότητα, και παραγωγικότητα, ευερεθιστότητα καθώς και αισθήματα απελπισίας. Η χρονιότητα της διαταραχής συχνά με έναρξη στην παιδική ηλικία, εφηβεία ή νεαρή ενήλικη ζωή οδηγεί τον ασθενή να πιστεύει ότι «πάντα έτσι ήταν». Στη δυσθυμία κυριαρχεί ένα χρόνιο καταθλιπτικό συναίσθημα το οποίο δεν είναι βαρύ και κυριαρχούν επίσης τα γνωσιακά και όχι

φυτικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Ωστόσο μπορεί να επιπλέκεται με ένα γνήσιο καταθλιπτικό επεισόδιο και τότε η διαταραχή χαρακτηρίζεται ως «διπλή κατάθλιψη». Τα διαγνωστικά κριτήρια της δυσθυμίας κατά ICD-10 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Σημειώνεται ότι στην πρόσφατη έκδοση του DSM-5 η δυσθυμία ενοποιείται με την υποτροπιάζουσα κατάθλιψη με χρόνια στοιχεία και περιγράφεται ως «εμμένουσα καταθλιπτική διαταραχή». Τα καταθλιπτικά μπορεί να προηγούνται ή να εμφανίζονται στην πορεία της προαναφερθείσας εμμένουσας καταθλιπτικής διαταραχής.

Αμφότερα τα διαγνωστικά συστήματα (ICD-10, DSM-5) περιλαμβάνουν κατηγορίες του μεμονωμένου καταθλιπτικού επεισοδίου, της υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής ενώ ορίζονται υποκατηγορίες στο καταθλιπτικό επεισόδιο π.χ. με μελαγχολικά στοιχεία στο DSM-5, με σωματικό σύνδρομο στο ICD-10. Οι προαναφερθείσες υποκατηγορίες της κατάθλιψης όπως ορίζονται από τα κριτήρια είναι μεν κλινικά αξιόπιστες όμως η εγκυρότητά τους είναι αμφίβολη καθώς δεν έχουμε πλήρως αποσαφηνίσει τους κρίσιμους υποκείμενους ψυχοπαθολογικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, τα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια μας επιτρέπουν να διαμορφώσουμε θεραπευτικές προτάσεις: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή SNRIs για την μελαγχολικού τύπου κατάθλιψη, συνδυασμό με αντιψυχωσικό κυρίως άτυπο για την ψυχωσική, SSRI ή αναστολείς της MAO για την άτυπη κτλ (Cowen, 2013).

Η κατάθλιψη συνυπάρχει σε ποσοστό 30% με αγχώδεις διαταραχές όπως διαταραχή πανικού και διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό. Οι αγχώδεις διαταραχές, όπως για παράδειγμα διαταραχή γενικευμένου άγχους, συνυπάρχουν και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κατάθλιψης ή η ίδια η υποτροπιάζουσα κατάθλιψη προηγείται της εμφάνισης της αγχώδους διαταραχής με τις τρεις αυτές καταστάσεις ποσοστιαία ισότιμα μοιρασμένες (Moffitt et al. 2007). Αντίστοιχα η κοινωνική φοβία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση κατάθλιψης (Kupfer et al. 2012), ενώ ένα 50—65% των ασθενών με διαταραχή πανικού έχει και υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (Baldwin, 1998). Παρομοίως η κατάθλιψη συνυπάρχει με κατάχρηση ουσιών, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και διαταραχές προσωπικότητας με τις τελευταίες να συντελούν σε μια πιο πτωχή θεραπευτική απόκριση της (McIntyre et al. 2012). Τέλος, η δυσθυμία συνυπάρχει σε υψηλό βαθμό (75%) με άλλες ψυχικές διαταραχές όπως υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές και χρήση ουσιών (Bauer et al. 2002-WFSBP).

Επιπλέον, η κατάθλιψη συνυπάρχει συχνά με κατάχρηση ουσιών και / ή εξάρτηση (30-60%), ενώ το ένα τρίτο των ασθενών με συναισθηματική νόσο αναφέρουν ιστορικό κατάχρησης ουσιών και / ή εξάρτησης. Σε ασθενείς με κατάχρηση ουσιών η κατάθλιψη μπορεί να προηγείται της κατάχρησης όμως συχνότερα έπεται (Bauer et al. 2013-WFSBP). Οι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν αυξημένο κίνδυνο για κατάχρηση αλκοόλ και λήψη αγχολυτικών φαρμάκων. Αυτές οι συμπεριφορές συνδέονται με κακή πρόσδεση στην αγωγή, μειωμένη αποτελεσματικότητα της αγωγής και αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας.

Η κατάθλιψη συνυπάρχει συχνά με σωματικές νοσηρές καταστάσεις, με τη συν-νοσηρότητα να κυμαίνεται από 10 έως 40%, μάλιστα όσο περισσότερο εμπλέκεται το κεντρικό νευρικό σύστημα και όσο βαρύτερη είναι η παθολογική νόσος τόσο υψηλότερα είναι και τα ποσοστά της κατάθλιψης. Πιο συχνές από αυτές τις καταστάσεις είναι η αγγειακή νόσος (καρδιαγγειακή νόσος, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως η αρθρίτις ψωρίαση, και ο ερυθματώδης λύκος, μεταβολικές καταστάσεις όπως η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέως, ενδοκρινικές παθήσεις όπως ο διαβήτης, ο υπο-ή υπερθυρεοειδισμός, ο υπέρ- ή υποπαραθυρεοειδισμός και η ν. Cushing, λοιμώξεις όπως ηπατίτις ή HIV, νευρολογικές νόσοι όπως η επιληψία και οι νεοπλασίες, ο καρκίνος κυρίως παγκρέατος ή πνεύμονα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η ημικρανία, ο χρόνιος πόνος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πολλαπλή σκλήρυνση και εκφυλιστικές παθήσεις όπως οι νόσοι Alzheimer, Huntington και Parkinson (Arnold et al. 2009; Goodwin et al. 2009; Uzun et al. 2009; Katon, 2011; Kessler, 2012, Oladeji & Gureze, 2013; Halaris et al. 2013).

Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό από 9,3% έως 23,0% αυτών που πάσχουν από στηθάγχη, άσθμα, αρθρίτιδα και διαβήτη, έχουν και κατάθλιψη (Moussavi et al. 2007) με το ποσοστό της κατάθλιψης να αυξάνει (23%) σε αυτούς με δύο ή περισσότερες σωματικές ασθένειες. Η σχέση κατάθλιψης-σωματικής νοσηρότητας είναι αμφίδρομη: η σωματική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση κατάθλιψης, όμως ισχύει και το αντίστροφο. Η κατάθλιψη επιβαρύνει την πορεία μιας σωματικής νόσου, τις νοσηλείες, την υποκειμενική επιβάρυνση καθώς και τη θνησιμότητα. Αποτελεί λοιπόν ιδιαίτερη ανάγκη η αξιολόγησή της στους σωματικά πάσχοντες όλων των βαθμίδων της περίθαλψης. Καθότι η κατάθλιψη υπολογίζεται ότι υποδιαγινώσκεται στο 50% των περιπτώσεων, χρειάζεται η εγκατάσταση του πλαισίου της θεραπείας και η αντιμετώπιση της σωματικής νόσου ταυτόχρονα με την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (Moffitt et al. 2007). Η παρουσία σωματικής νόσου ασκεί αποφασιστική επίδραση στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας: για παράδειγμα στην αγγειακή νόσο θα προτιμήσουμε τη χρήση SSRIs, μιρταζαπίνης ή βουπροπριόνης και θα αποφύγουμε τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή πιθανώς την βενλαφαζίνη η οποία μπορεί να ανυψώσει την αρτηριακή πίεση.

1.1.2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός για όλη τη ζωή στους ενήλικες (18-65 ετών) της υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής προσδιορίζεται κατά μέσο όρο από 9,4% έως 14,6 (Kessler, 2012, Bromet et al. 2011). Ο επιπολασμός 12 μηνών του (κατά ICD-10) μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου προσδιορίστηκε κατά μέσο όρο σε 3,2% σε 60 χώρες (245.404 συμμετέχοντες), ενώ πιο πρόσφατα ο αντίστοιχος επιπολασμός της με τα ίδια κριτήρια σε 18 χώρες (89.037 συμμετέχοντες) προσδιορίστηκε από 5,5 σε 5,9% του πληθυσμού (Bromet et al. 2011). Ο επιπολασμός σημείου στο Ηνωμένο Βασίλειο προσδιορίστηκε στο 2,3% (Anderson et al.-NICE, 2010) με τα ποσοστά αυτά να μεγαλώνουν αν αποδεχθούμε έναν ευρύτερο ορισμό όπως της «μικτής κατάθλιψης με άγχος».

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός ενός μηνός του καταθλιπτικού επεισοδίου προσδιορίστηκε το 2008 στο 3,3% ενώ το 2011 είχε ανέλθει στο 8,2%, με την οικονομική κρίση σε πλήρη ανάπτυξη (Econoμου et al. 2013). Τέλος, οι χρόνιες μορφές κατάθλιψης, δυσθυμία και χρόνια καταθλιπτική διαταραχή, υπολογίζονται να έχουν έναν επιπολασμό 12 μηνών συνολικά στο 2% στις ΗΠΑ (APA, 2013).

Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στις γυναίκες βρίσκεται σταθερά 1,5-2,5 φορές υψηλότερος σε σχέση με τους άνδρες και η συχνότητά της δεν μεταβάλλεται με την κύηση ή την λοχεία, με αποτέλεσμα η λεγόμενη «περιγεννητική» κατάθλιψη να αποτελεί ένα ζήτημα δημόσιας υγείας καθώς αφορά σε απόλυτους αριθμούς 5-10.000 νέα περιστατικά στην φάση της κύησης και της λοχείας κατ' έτος στην Ελλάδα, ενώ είναι γνωστές οι επιπτώσεις της κατάθλιψης των νέων μητέρων στην ψυχική υγεία των παιδιών τους. Η κατάθλιψη είναι συχνότερη επίσης στους άνεργους και στους αντιμετωπίζοντες οικονομική δυσκολία, στις οικονομικά κατώτερες τάξεις, στους έχοντες διανοητικά χαμηλότερες επιδόσεις και χαμηλότερη εκπαίδευση καθώς στους διαβιούντες σε αστικό περιβάλλον (Waraich et al., 2004, Econoμου et al. 2013), κοντολογίς εκεί όπου το στρες είναι μεγαλύτερο και τα υποστηρικτικά συστήματα περιορισμένα.

Συμπερασματικά, παράγοντες όπως το φύλο, η κοινωνική θέση και η οικονομική κατάσταση φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με κατάθλιψη. Τα παραπάνω δείχνουν σαφώς ότι η κατάθλιψη είναι μια πάθηση με βιο-ψυχο-κοινωνικές διαστάσεις της οποίας η ορθή αντιμετώπιση είναι μια σύνθετη υπόθεση που απαιτεί αντιστοίχως βιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές παρεμβάσεις.

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Ένα «τυπικό» καταθλιπτικό επεισόδιο διαρκεί 4 μήνες ή περισσότερο. Σε ένα 20-30% των ασθενών με βαρύ καταθλιπτικό επεισόδιο επέρχεται μεν ύφεση του επεισοδίου όχι όμως σε όλα τα συμπτώματα με αποτέλεσμα το άτομο να παρουσιάζει μερική ύφεση του επεισοδίου, λειτουργική έκπτωση και υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Ένα όχι ευκαταφρόνητο 5-10% δεν παρουσιάζει καμιά

ύφεση της συμπτωματολογίας εντός διαιτίας και το καταθλιπτικό επεισόδιο κατηγοριοποιείται ως χρόνιο (APA, 2000). Άτομα που παρουσίασαν ένα καταθλιπτικό επεισόδιο έχουν 50 έως 85% πιθανότητα να παρουσιάσουν και ένα επόμενο (Mueller et al. 1999, Andrews, 2001, APA, 2000). Σε άτομα με τρία επεισόδια αυτή η πιθανότητα αυξάνει στο 90% (Bauer et al. 2002-WFSBP). Κύριους παράγοντες για υποτροπή αποτελούν τα προηγούμενα επεισόδια, η έναρξη στα άκρα του ηλικιακού φάσματος, η ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μεταξύ των επεισοδίων, η λειτουργική έκπτωση και η σωματική και ψυχιατρική συννοσηρότητα.

Κατά συνέπεια η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζει μεν υφέσεις, ωστόσο και παρουσιάζει συχνές υποτροπές. Παράλληλα ένα σχετικά υψηλό ποσοστό των ασθενών εμφανίζει χρόνια καταθλιπτική συμπτωματολογία, αλλά και «διπλή κατάθλιψη». Η πρώτη χαρακτηρίζεται από αυξημένη πιθανότητα υποτροπής και επιβάρυνση, ενώ η τελευταία από μεγαλύτερη λειτουργική έκπτωση απ' ότι η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή με πλήρη ύφεση μεταξύ των επεισοδίων (Wells et al. 1992). Υπολογίζεται ότι ένα 30% πάσχουν από μια μορφή χρόνιας κατάθλιψης, ένα 25% των ασθενών με υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή έχουν δυσθυμία, ενώ ένα 50% των τελευταίων θα αναπτύξει μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο (Bauer et al. 2002-WFSBP).

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά κόστη

Η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή έχει δυσμενή επίδραση στις κρίσιμες αναπτυξιακές μεταβάσεις. Πιο συγκεκριμένα συνδέεται με αδυναμία ολοκλήρωσης εγκυκλίων σπουδών, προβλήματα γύρω από τον γάμο και την εύρεση εργασίας, δυσκολία στο γονεϊκό ρόλο, απουσία από την εργασία και την κοινωνική δραστηριότητα, οικονομικά προβλήματα και αναπηρία συγκρίσιμη με βαριές σωματικές παθήσεις όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης ή η καρδιακή νόσος. Τέλος, η καταθλιπτική διαταραχή συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα πιθανώς λόγω αυξημένου κινδύνου αυτοκτονίας, σωματικής νοσηρότητας –κυρίως με καρδιαγγειακή νόσο- αλλά και μη αναζήτησης ιατρικής θεραπείας (Kessler, 2012), με αποτέλεσμα οι καταθλιπτικοί να ζουν πέντε έως δέκα χρόνια λιγότερο από το αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης (Katon, 2011).

Οι ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή έχουν χαμηλότερη λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής (Goldney R, & Fisher, 2004; Rapaort et al. 2005, Rhebergen et al. 2010), κοινωνική υποστήριξη και αυξημένη αναπηρία (Subodh et al. 2008) συγκρινόμενοι με υγιείς συνομηλικούς τους στην κοινότητα. Οι ασθενείς με «διπλή κατάθλιψη» έχουν μεγαλύτερη έκπτωση λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής σε σχέση με ασθενείς με υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή και δυσθυμία (Goldney R, & Fisher, 2004; Rapaort et al. 2005). Παραμένει ασαφές αν εκείνοι που πάσχουν από την τελευταία επιδεικνύουν πιο πτωχή λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής σε σχέση με ασθενείς με υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή (Wells et al. 1992), καλύτερη (Goldney R, & Fisher, 2004) ή παρόμοια λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής (Subodh et al.2008). Σημειώνεται ότι αμφότερες, οι διάρκειες της διαταραχής και η βαρύτητα, συσχετίζονται με δυσμενέστερη ποιότητα ζωής και αναπηρία σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Bell et al. 2004; Subodh et al.2008).

Οι ασθενείς με κατάθλιψη κάνουν πολύ συχνή χρήση ιατρικών υπηρεσιών σε όλες τις βαθμίδες της παροχής υγείας (Katon et al. 1990; 2003; 2011). Επιπλέον, το κόστος της περίθαλψής τους είναι 50-100% υψηλότερο αυτών που δεν έχουν κατάθλιψη ακόμα και αν υπολογίσουμε κοινωνικούς και δημογραφικούς παράγοντες καθώς και τη βαρύτητα της νόσου (Katon et al. 2011). Αντίστοιχα, αυξημένο είναι το κόστος της περίθαλψης ασθενών με σωματική νόσο (π.χ. διαβήτη, καρδιακή νόσο) και κατάθλιψη σε σχέση με αυτούς που έχουν μόνο σωματική νόσο. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι το ετήσιο κόστος ενός μεσήλικα στις υπηρεσίες υγείας είναι 1.500 δολάρια, ενώ αν παρουσιάζει και κατάθλιψη ανεβαίνει στα 3.000 δολάρια. Αν αυτός ο μεσήλικας είναι διαβητικός, το ετήσιο κόστος ανέρχεται στα 6.000 δολάρια, αν όμως έχει και κατάθλιψη το κόστος πλησιάζει τα 9.000 δολάρια (Simon et al. 1995; 2005, 2007). Τα κόστη αυτά τόσο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή όσο και δυσθυμία μειώνονται μετά από θεραπευτική

παρέμβαση (Katon et al. 2006; Simon et al. 2007). Γενικότερα η κατάθλιψη θεωρείται ότι διπλασιάζει το κόστος παροχής της περίθαλψης (Arnow et al. 2009), σημειώνεται μάλιστα ότι στο κόστος της κατάθλιψης τα αντικαταθλιπτικά συμμετέχουν στο επίπεδο του 1% ενώ το υπόλοιπο κόστος αφορά χρήση ενδο- και εξω-νοσοκομειακών δομών, απώλεια ωρών εργασίας, μειωμένη παραγωγικότητα κτλ (Anderson et al. 2010-NICE).

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές είναι δύο ειδών: οι βιολογικές και οι ψυχοκοινωνικές. Στις βιολογικές ανήκουν η φαρμακοθεραπεία και οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι εγκεφαλικού ερεθισμού όπως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT), η φωτοθεραπεία (LT), η στέρηση ύπνου, ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS), ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού (VNS), ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός (DBS) κ.ά.

Στο τέλος της δεκαετίας του '50 ανακαλύφθηκαν το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ιμιπραμίνη (Kuhn, 1958) και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs). Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) αποτελούν αναστολείς της επαναπρόσληψης των μοναμινών σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, έχουν δειχθεί αποτελεσματικά και χρησιμοποιούνται ακόμα. Ωστόσο, οι αντιχολινεργικές και αντισταμινικές ιδιότητές τους παράλληλα με την τοξικότητά τους (π.χ. καρδιοτοξικότητα,) και θνησιμότητα που παρατηρήθηκε σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης οδήγησαν στην ανακάλυψη των σύγχρονων, δεύτερης γενεάς αντικαταθλιπτικών, των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI). Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά, λίθιο, T3 κτλ.

Παράλληλα, τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναπτυχθεί μια πλειάδα ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων, που πραγματοποιούνται κυρίως στην πρωτοβάθμια φροντίδα, με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην κατάθλιψη όπως η ψυχαναλυτική/ψυχοδυναμική, η γνωσιακή-συμπεριφορική, η διαπροσωπική, η θεραπεία επίλυσης προβλήματος, η θεραπεία ζεύγους και η συμβουλευτική. Οι ψυχοθεραπείες γενικώς είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις φαρμακευτικές αγωγές στις ελαφρές μορφές κατάθλιψης, για παράδειγμα στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, στην υποουδική κατάθλιψη ή στη δυσθυμία. Όσο όμως η βαρύτητα αυξάνει ή η κατάθλιψη αποκτά μελαγχολικά ή ψυχωσικά χαρακτηριστικά τόσο η ένδειξη για ψυχοθεραπεία μειώνεται και οι βιολογικές θεραπείες αποτελούν πλέον θεραπείες πρώτης γραμμής, μόνες ή σε συνδυασμό με ψυχοθεραπεία. Βιολογικές μέθοδοι σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνικές μεθόδους αυξάνουν την αποτελεσματικότητα και των δύο και βελτιώνουν την προφύλαξη από υποτροπές σε όλα τα επίπεδα βαρύτητας, εφόσον χορηγούνται από έμπειρους και εξειδικευμένους θεραπευτές.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Η παροχή υπηρεσιών υγείας σε άτομα με κατάθλιψη αντιμετωπίζει περιορισμούς λόγω της απροθυμίας των ασθενών να απευθυνθούν σε γιατρό, αλλά και λόγω της υπο-αναγνώρισης της κατάθλιψης σε όλες τις βαθμίδες υγείας από τους ίδιους τους ειδικούς (Michopoulos et al. 2010). Στη Μεγάλη Βρετανία υπολογίζεται ότι σε 130 καταθλιπτικούς ασθενείς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης οι 50 είναι απρόθυμοι να συμβουλευτούν τον γιατρό τους, ενώ από τους 80 καταθλιπτικούς που τον συμβουλεύονται οι 49 δεν διαγιγνώσκονται ως καταθλιπτικοί κυρίως γιατί τα σωματικά τους συμπτώματα δεν αποδίδονται στην κατάθλιψη (Meltzer et al. 2003). Είναι ενδιαφέρον ότι η αυξημένη αναγνώριση της κατάθλιψης από τους ιατρούς για να αποδώσει καλύτερο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα πρέπει να συνδυάζεται με δεξιότητες και ύπαρξη των κατάλληλων υποστηρικτικών μέσων ώστε να μπορούν να παρασχεθούν οι καταλληλότερες

θεραπευτικές παρεμβάσεις (Tiemens et al. 1996). Τέλος και στην Ελλάδα το ποσοστό υποαναγνώρισης της κατάθλιψης είναι υψηλό όταν ο ασθενής θεραπεύεται για σωματική νόσο (Michoroulos et al. 2010).

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις οι οποίες θα εξετασθούν σε αυτές τις οδηγίες αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την συγκεκριμένη, σε κάθε οδηγία, ένδειξη. Οι οδηγίες αυτές δεν θα καλύψουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ενδείξεων. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί αυτές τις παρεμβάσεις απαραίτητες για την ολιστική (με βάση τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση) αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών και σε αρκετές περιπτώσεις (π.χ. αγχώδεις διαταραχές) οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις βιολογικές. Τις περισσότερες φορές η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξατομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η προτίμηση του ασθενή και η τοπική διαθεσιμότητα των θεραπειών.

Ο εστιασμός αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών, παρότι επί του παρόντος πολλές δεν καλύπτονται από το δημόσιο ασφαλιστικό σύστημα υγείας. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα, η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα είναι πολύ περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος, ιδιαίτερα μάλιστα όσο κανείς απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για τον λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί με επιστημονικούς όρους.

2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed και σε ιστότοπους επιστημονικών εταιριών και άλλων οργανισμών (όπως οργανισμός Cochrane) προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών και μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών, σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες επίσης ανακτήθηκαν όταν α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση, β) σε περιπτώσεις εξειδικευμένων περιπτώσεων, όπως οι ανθεκτικές περιπτώσεις ή ειδικών υπο-ομάδων ασθενών που μπορεί να μην καλύπτονται από τις προηγούμενες οδηγίες. Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης). Σε αναζήτηση της 25/08/14 χρησιμοποιήθηκαν τα λήμματα guidelines AND treatment AND depression, guidelines AND treatment AND major depressive disorder, guidelines AND treatment AND unipolar depression, guidelines AND treatment AND major depressive episode, treatment AND guidelines AND dysthymia. Η αναζήτηση για την υποτροπιάζουσα κατάθλιψη απέφερε 2372 αναφορές. Ένδεκα αποκλείστηκαν διότι δεν ήταν στα Αγγλικά (Ogasawara et al. 2012; van Avendonk et al. 2012; Isometsä et al. 2009; Fleck et al. 2009; Härter 2008, 2010a, b; Schauenburg et al. 2009; Romeijnders et al. 2005; van den Broek et al. 2005; Mazel et al. 2005), ενώ δύο (Anderson et al. 2008-British Association for Psychopharmacology guidelines; Qaseem et al. 2008-American College of Physicians) αφορούσαν κατευθυντήριες γραμμές για τα αντικαταθλιπτικά. Τελικά συμπεριελήφθησαν 22 αναφορές (βλέπε Πίνακα 3.1.). Η αναζήτηση για τη δυσθυμία απέφερε 24 αποτελέσματα, εκ των οποίων καμία δεν ανταποκρινόταν στους σκοπούς της

μελέτης μας. Για την δυσθυμία λάβαμε υπόψη τις κατευθυντήριες γραμμές του NICE (Anderson et al. 2010), καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές του WFSBP (Bauer et al. 2002).

Επιπλέον, η αναζήτηση στο MEDLINE για μετα-αναλύσεις με τα λήμματα depression AND treatment AND meta-analysis απέφερε 281 αποτελέσματα εκ των οποίων 22 σχετικές μετα-αναλύσεις.

2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Στα αποτελέσματα αναφερόμαστε στη ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες (Category of Evidence) και στην ιεράρχηση των συστάσεων σε επίπεδα (Grade of Recommendation) του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008). Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης περιγράφονται κατωτέρω:

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), τα **βιβλιογραφικά τεκμήρια** μπορούν να **ταξινομηθούν** στις εξής **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence):

Κατηγορία Α: Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs). Το κριτήριο αυτό ικανοποιείται με την ύπαρξη **2 ή περισσότερων** θετικών **RCTs** έναντι **placebo** ΚΑΙ μιας τουλάχιστον ισοδύναμης σύγκρισης με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη. Μπορεί να υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), αλλά στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρχει μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση τουλάχιστον με το placebo.

Κατηγορία Β: Υπάρχει μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία. Αν δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση στην κατηγορία Δ. Η επιτροπή των παρόντων οδηγιών πρότεινε ότι στην περίπτωση που υπάρχει μία μόνο μελέτη έναντι placebo και καμιά άλλη τεκμηρίωση (αλλά θετική κλινική εμπειρία) να γίνει η σήμανση Β- (πλην), εκτός εάν πρόκειται για μελέτη με πολύ μεγάλο δείγμα (συνήθως πάνω από 100 ασθενείς) και απώλειες στην παρακολούθηση (follow-up) <25%, οπότε μπορεί να διατηρηθεί στο Β. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία Β- η επιτροπή προτείνει επίσης την ταξινόμηση μεμονωμένων RCTs άλλου σχεδίου (π.χ. μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής χωρίς άλλες RCTs έναντι placebo ή έναντι άλλου πρότυπου φαρμάκου)

Κατηγορία Γ: Υπάρχουν βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης ή από συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν αρνητικές RCTs ή αρνητικές μελέτες με ομάδα ελέγχου ακόμη και χωρίς τυχαιοποίηση. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει σύμφωνα με την γνώμη των ειδικών σημαντική κλινική εμπειρία για την χρήση αυτής της παρέμβασης (εάν δεν υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία τότε θα πρέπει να θεωρείται αβέβαιη η χρήση και να γίνεται με ευθύνη του κλινικού- Κατηγορία ΣΤ). Να σημειωθεί ότι μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο.

Κατηγορία Δ: Υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπíπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.

Κατηγορία E: Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που βγαίνει αρνητική χωρίς ετερογένεια. Εάν υπάρχει μόνο μία αρνητική μελέτη με placebo, σε περίπτωση που υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία με θετικό αποτέλεσμα μπορεί να γίνει προσωρινή ταξινόμηση στην κατηγορία ΣΤ. Τα φάρμακα της κατηγορίας E δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη.

Κατηγορία ΣΤ: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης. Να σημειωθεί ότι σε αυτή την κατηγορία εμπίπτουν παρεμβάσεις μόνο με μεμονωμένες αναφορές περιστατικών.

Με βάση την ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων, η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση των συστάσεων γίνεται στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation):**

Σύσταση Επιπέδου 1: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης A ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 2: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης A ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης B

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή Γ

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

Επιπροσθέτως, σε άλλες οδηγίες (McIntyre et al. 2010-American Psychiatric Association Ellis et al. 2003-The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) ο βαθμός σύστασης βασίζεται σε μία κλίμακα τριών διαβαθμίσεων όπου ένα φάρμακο ή μια θεραπεία μπορεί να συσταθεί με σημαντικό βαθμό κλινικής εμπιστοσύνης (I), με μέτριο βαθμό εμπιστοσύνης (II) ή θα μπορούσε να συσταθεί στη βάση εξατομικευμένων συνθηκών (III).

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Η παρούσα εργασία προσπαθεί να καταλήξει σε ένα κοινό τόπο οδηγιών συνθέτοντας τις αντίστοιχες οδηγίες των διεθνών οργανισμών. Σε αυτές τις οδηγίες, όπως του World Federation of Societies of Biological Psychiatry, του The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, του The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, της American Psychiatric Association, του National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) κ.ά. παρουσιάζεται το επίπεδο τεκμηρίωσης και βαθμός σύστασης των θεραπειών, όταν υπάρχει προς τούτο η δυνατότητα. Έχει καταβληθεί προσπάθεια ώστε τα δεδομένα αυτά να εκτεθούν στον Έλληνα αναγνώστη, θεωρώντας ότι ο τρόπος αυτός είναι πολύ πιο φιλικός και πληροφοριακός στον ψυχίατρο στην προσπάθειά του να οργανώσει θεραπευτικά τη σκέψη και την θεραπευτική στρατηγική του.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα 23 βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών. Πιο συγκεκριμένα:

α) Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες: Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder (Seo et al. 2014, Wang et al. 2014), την World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Bauer et al. 2013), το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (Schaffer et al 2012; Ramasubbu et al. 2012; Rosenbluth et al.2012; Beaulieu et al. 2012; Bond et al. 2012) το οποίο και εξειδικεύει παλαιότερες οδηγίες του ιδίου οργανισμού οι οποίες επίσης περιελήφθησαν (Kennedy et al. 2009; Lam et al. 2009; Patten et al. 2009; Parikh et al. 2009; Ravindranet et al.2009). Επιπλέον πρόσφατες οδηγίες αποτελούν εκείνες του The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Dodd et al. 2011) εξειδικεύοντας και εκσυγχρονίζοντας πλευρές παλαιότερης οδηγίας του (Ellis et al.2003) η οποία παραμένει σε ισχύ και εκ του λόγου αυτού αν και παλαιότερη του 2005 συμπεριελήφθη στα αποτελέσματα, οι εκτενείς οδηγίες της American Psychiatric Association (McIntyre et al.2010-APA), φυσικά του National Institute for Health & Clinical Excellence (Anderson et al. 2010-NICE) καθώς και οι υπόλοιπες που αναφέρονται στον Πίνακα 3.1.

β) Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται στις διεθνείς αντίστοιχες που προαναφέρθηκαν. Μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις που έρχονται σε αντίθεση ή προσφέρουν στοιχεία σημαντικής διαφοροποίησης σε σχέση με αντίστοιχες οδηγίες δεν βρέθηκαν.

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

3.2.1 Γενικές κατευθύνσεις

Τη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου μπορούμε να τη χωρίσουμε σε α) θεραπεία της οξείας φάσης, β) θεραπεία συνέχισης και σε γ) θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία της οξείας φάσης αρχίζει με την έναρξη της θεραπείας και αποσκοπεί στην πλήρη ύφεση όλων των συμπτωμάτων. Σημειώνεται ότι ομιλούμε για ύφεση, όταν υπάρχει πλήρης υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων, και ανταπόκριση, όταν η συμπτωματολογία έχει υποχωρήσει τουλάχιστο 50%. Η θεραπεία συνέχισης, που ακολουθεί, αποσκοπεί στην αποτροπή της υποτροπής του τρέχοντος μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου και στην πλήρη λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς και διαρκεί 4-9 μήνες. Τέλος, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας συνέχισης η θεραπεία συντήρησης αποσκοπεί στην αποτροπή της επανεμφάνισης νέου καταθλιπτικού επεισοδίου, της αυτοκτονικότητας και στη διατήρηση της καλής λειτουργικότητας του ασθενούς (Παπαδημητρίου και συν. 2013; Bauer et al. 2007, 2013-WFSBP).

Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνει αξιολόγηση της ψυχιατρικής νοσηρότητας και να διερευνηθεί η ύπαρξη ιστορικού μανίας ή υπομανίας, σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, κατάχρησης και εξάρτησης από αλκοόλ και ουσίες, ύπαρξη αγχώδους διαταραχής ή διαταραχής πρόσληψης τροφής και προσωπικότητας.

Επιπλέον εξετάζεται η ύπαρξη σωματικής συννοσηρότητας όπως ενδοκρινικής (ιδιαιτέρως του θυρεοειδούς, της βιταμίνης D3 και των ορμονών σε γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή ηλικία), νευρολογικής, αυτοάνοσης και λοιμώδους νόσου, υπνικής άπνοιας, κακοήθειας και λήψης φαρμακευτικών ουσιών (π.χ. αντιυπερτασικά, στατίνες κλπ). Ο έλεγχος της οστικής πυκνότητας και της αντίστασης στην ινσουλίνη συνιστάται περιοδικά καθώς έχουν και τα δύο συσχετισθεί τόσο με την κατάθλιψη (ειδικά την χρόνια) όσο και την αντικαταθλιπτική αγωγή. Ως προς τη τελευταία,

ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι η ντοπαμινεργική δράση της βουπροπριόνης σε ασθενείς με νόσο Parkinson, η αλληλεπίδραση των αντικαταθλιπτικών με αντιαιμοπεταλιακούς και αντιπηκτικούς θεραπευτικούς παράγοντες, η αύξηση του βάρους σε ασθενείς κυρίως διαβητικούς, η αλληλεπίδραση των αντικαταθλιπτικών με αντιρετροϊκά φάρμακα σε ασθενείς με HIV και σε ασθενείς με Ca μαστού σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης, η συχνή ανάγκη αντικαταθλιπτικής αγωγής σε ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη λόγω ηπατίτιδας C και σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τέλος, σε ασθενείς με χρόνια πόνος οι SNRIs και τα TCAs έχουν τον πρώτο λόγο (Rosenbluth et al. 2012-CANMAT, Ramasubbu et al. 2012a,b,c-CAMMAT).

Επιπροσθέτως, διερευνώνται και άλλοι παράγοντες, όπως ψυχολογικοί-διαπροσωπικοί στρεσογόνοι παράγοντες, π.χ. συζυγική δυσαρμονία. Παράλληλα, ο γιατρός αξιολογεί την ψυχοπαθολογική κατάσταση τους ασθενούς, εγκαθιστά μια σχέση θεραπευτικής συμμαχίας, δίνει έμφαση στην ασφάλεια του ασθενούς με τη διερεύνηση της αυτοκτονικότητας (ευχή θανάτου, αυτοκτονικό σχέδιο και πράξεις αυτοκαταστροφής, ύπαρξη μέσων), αξιολογεί την παρορμητικότητα, ετερο-επιθετικότητα, φροντίδα εαυτού, καθώς και την αναζήτηση βοήθειας και αγωγής (Anderson et al. 2010-NICE). Τέλος, καταστρώνει ένα θεραπευτικό σχέδιο, σε συνεργασία με τον ασθενή, αξιολογεί την απόκριση στη θεραπεία, τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής, την σωματική νοσηρότητα, την πιθανότητα κύησης, προσφέρει ψυχοεκπαίδευση ενώ παρεμβαίνει στην οικογένεια, όταν αυτό είναι αναγκαίο. Σημειώνεται ότι κατά την οξεία φάση συνιστάται συχνή αξιολόγηση του ασθενούς π.χ. εβδομαδιαίως, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνέχισης, μηνιαίως ή διμηνιαίως (APA, 2000).

3.2.2. Οξεία φάση

3.2.2.1. Αντικαταθλιπτικά, αποτελεσματικότητα

Η θεραπεία της οξείας φάσης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου διαρκεί από 6 έως 12 εβδομάδες. Στη θεραπεία της μπορούν να συμβάλλουν η φαρμακοθεραπεία, η ψυχοθεραπεία, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, η φωτοθεραπεία, ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός κ.ά. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας βασίζεται στη φύση των συμπτωμάτων όπως η βαρύτητα και τα χαρακτηριστικά της κατάθλιψης, η ύπαρξη ψυχολογικών επιβαρυντικών παραγόντων, η συννοσηρότητα με ψυχικές ή σωματικές παθήσεις, η προηγούμενη απόκριση αλλά και η προτίμηση του ασθενούς. Αποτελεί συχνή επιλογή ο συνδυασμός θεραπειών διαφορετικών τροπικοτήτων, όπως φαρμακοθεραπεία - ψυχοθεραπεία, φαρμακοθεραπεία -ηλεκτροσπασμοθεραπεία όταν υπάρχουν ενδείξεις προς τούτο κτλ.

Ωστόσο, για τη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου μέτριας και μεγάλης βαρύτητας τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα αποτελούν την πρώτη επιλογή (βλέπε Πίνακα 3.2 για δοσολογικό εύρος). Για το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο χωρίς ψυχωσικά στοιχεία η θεραπεία εκλογής είναι η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Στα χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά περιλαμβάνονται, όπως παραδοσιακά κατατάσσονται, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη και εσιταλοπράμη, οι αναστολείς επαναπρόσληψης-σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) βενλαφαξίνη και ντουλεξετίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά «πρώτης γενεάς» (TCAs) αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη και χλωριμιπραμίνη, το νοραδρενεργικό και ειδικό σεροτονινεργικό αντικαταθλιπτικό (NaSSA) μιρταζαπίνη και ο αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης-νορεπινεφρίνης (NDRI) βουπροπριόνη (βλέπε Πίνακα 3.2 για τα κυκλοφορούντα αλλά και για τα αντικαταθλιπτικά που έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία στην Ελλάδα).

Άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών περιλαμβάνουν τον ρυθμιστή της σεροτονίνης τραζοδόνη, τον αντιστρέψιμο εκλεκτικό αναστολέα της μονοαμεινοξειδάσης Α μοκλοβεμίδη (MAO RIMA), τον αγωνιστή των υποδοχέων μελατονίνης και ανταγωνιστή των μετασυναπτικών 5-HT_{2C} υποδοχέων αγομελατίνη και τέλος -για αυτούς που προτιμούν τις εναλλακτικές θεραπείες- το βότανο του Αγίου Ιωάννη (ή βάλσαμο, ή υπερεικόν, ή St John's Wort). Σημειώνεται ότι στο παρόν κείμενο δεν

αναφερόμαστε παρά όταν είναι απολύτως αναγκαίο στους παλαιότερους μη αντιστρεπτούς αναστολείς της MAOI διότι παρά το γεγονός ότι ήταν αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά, ιδίως στην άτυπη κατάθλιψη και τη δυσθυμία, προκαλούσαν σοβαρή υπερτασική κρίση, όταν η προσλαμβανόμενη τροφή ήταν πλούσια σε τυραμίνη, και έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία στην Ελλάδα (Shulman. et al. 2013). Τέλος, αναφέρεται και η κουετιαπίνη, η οποία σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, προτείνεται από την CANMAT (Lam et al.2009), ως μονοθεραπεία στην κατάθλιψη, ωστόσο, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της και της έλλειψης συγκριτικών μελετών δεν συνιστάται ως επιλογή πρώτης γραμμής αλλά ως δεύτερης.

Τα αντικαταθλιπτικά ως σύνολο έχουν δειχθεί αποτελεσματικότερα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από το εικονικό φάρμακο. Ειδικότερα, και όσον αφορά τις επιμέρους υποκατηγορίες τους, τα SSRIs έχουν δειχθεί σε διπλές τυφλές μελέτες αποτελεσματικότερα από το εικονικό φάρμακο, ο δε συνδυασμός τους με ψυχοθεραπεία έχει δειχθεί αποτελεσματικότερος από την ψυχοθεραπεία μόνη της, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και την ικανοποίηση του ασθενούς. Από την πλευρά τους, τα SNRIs η μιρταζαπίνη, η μοκλοβεμίδη και η αγομελατίνη έχουν και αυτά δειχθεί αποτελεσματικότερα του εικονικού φαρμάκου. Τα παλαιότερα TCAs έχουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα, υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο, η οποία βρίσκεται στο επίπεδο του 50-75%, ενώ του εικονικού φαρμάκου στο 25-33%. Όλα τα TCAs θεωρούνται συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας μεταξύ τους (McIntyre et al. 2010- APA) και σε γενικές γραμμές παρόμοιας αποτελεσματικότητας με τα SNRIs και SSRIs. Καμία κατηγορία αντικαταθλιπτικών δεν θεωρείται αποτελεσματικότερη κάποιας άλλης (Ellis et al.2003). Ωστόσο, μόνο για τις περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών με βαριά συμπτωματολογία και κατάθλιψη μελαγχολικού τύπου, τα TCAs και η βενλαφαζίνη θεωρούνται ελαφρώς πιο αποτελεσματικά, αν και σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με λιγότερο βαριά συμπτωματολογία και με μελαγχολικού τύπου κατάθλιψη δεν έχει δειχθεί ότι έχουν κάποια μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από άλλα αντικαταθλιπτικά (Bauer et al. 2013-WFSBP). Η βουπροπριόνη θεωρείται ότι έχει περίπου παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα SSRIs σε ασθενείς με σχετικά χαμηλά επίπεδα άγχους διότι έχει ψυχοδιεγερτικές ιδιότητες. Θεωρείται μάλιστα ότι ενδείκνυται περισσότερο από τα SSRIs σε ασθενείς με προεξάρχον αίσθημα κούρασης και υπνηλία. Επιπλέον, μειώνει την επιθυμία για νικοτίνη κάτι που της προσδίδει ένδειξη για διακοπή του καπνίσματος, ενώ δεν αυξάνει την όρεξη, και έτσι καθίσταται μια καλή θεραπευτική επιλογή για υπέρβαρους ασθενείς. Η μιρταζαπίνη έχει δειχθεί να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα SSRIs, ενώ η τραζοδόνη, αν και αποτελεσματικό αντικαταθλιπτικό χορηγείται συχνά σε χαμηλές δόσεις ως υπναγωγικό. Τέλος, ο αντιστρεπτός αναστολέας της MAO-A (RIMA) μοκλοβεμίδη, η οποία θεωρείται απαλλαγμένη των προβλημάτων των παλαιότερων MAOI, έχει ένδειξη για τη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας. Εντούτοις, ο αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (NRI) ρεμποξετίνη συγκρινόμενη με τα προαναφερθέντα SNRIs, SSRIs και τη μιρταζαπίνη έδειξε μειωμένη αποτελεσματικότητα (Cipriani et al. 2009; Bauer et al. 2013-WFSBP). Εν κατακλείδι η αποτελεσματικότητα των παλαιότερων TCAs και MAO I, αλλά και των νεώτερων SSRIs, SNRIs, της μιρταζαπίνης, της βουπροπριόνης, και της μοκλοβεμιδής έχει τεκμηριωθεί σε μελέτες με εικονικό φάρμακο (Bauer et al. 2007, 2013-WFSBP; Anderson et al. 2010-NICE; McIntyre et al.2010-APA; Lam et al. 2009-CANMAT) όπως και της αγομελατίνης (Bauer et al. 2013-WFSBP).

Από τη στιγμή που ένα αντικαταθλιπτικό επιλέγεται, ο ρυθμός τιτλοποίησής του εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, τη σωματική συννοσηρότητα, το πλαίσιο (ενδο- ή εξω-νοσοκομειακό), τις παρενέργειες και στη συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών ουσιών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αξιολογούνται οι καρδιολογικές, νευρολογικές, γαστρεντερικές, αντιχολινεργικές και σεξουαλικές παρενέργειες του φαρμάκου καθώς και συμπτώματα όπως υπνηλία, αϋπνία, ανησυχία, αύξηση βάρους κ.ά. Αν κάποιες από αυτές τις παρενέργειες είναι σοβαρές τότε η δόση του αντικαταθλιπτικού μπορεί να μειωθεί ή το φάρμακο να αντικατασταθεί από κάποιο άλλο από το οποίο δεν αναμένεται παρόμοια παρενέργεια.

3.2.2.2.Επιλογή αντικαταθλιπτικού

Καμία κατηγορία αντικαταθλιπτικών δεν έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από τις υπόλοιπες. Επιπλέον κανένα εκ των προαναφερθέντων αντικαταθλιπτικών δεν έχει δειχθεί αποτελεσματικότερο κάποιου ή κάποιων άλλων με συστηματικό τρόπο (Bauer et al. 2013-WFSBP). Κατά συνέπεια οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή ενός αντικαταθλιπτικού είναι: η ίδια η συμπτωματολογία του καταθλιπτικού επεισοδίου π.χ. σε αγχώδη κατάθλιψη προτιμάται αντικαταθλιπτικό με κατασταλτικό προφίλ, στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς που αφορούν προηγούμενη θεραπεία (ανταπόκριση, ανοχή, ανεπιθύμητες ενέργειες), συνοδές σωματικές παθήσεις και τυχόν φάρμακα που λαμβάνονται για αυτές, οι βραχυπρόθεσμες και οι μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες του αντικαταθλιπτικού, η πιθανή τοξικότητα μετά από υπερδοσολόγηση σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο απόπειρας αυτοκαταστροφής, η συμμόρφωση / σύμπλευση του ασθενούς με τη θεραπεία, το οικογενειακό ιστορικό ανταπόκρισης (για τους συγγενείς πρώτου βαθμού) σε παρόμοια φαρμακευτική αγωγή, η πείρα και η εξοικείωση του γιατρού με τη συγκεκριμένη αγωγή, οι προτιμήσεις του ασθενή, η διαθεσιμότητα κάθε φαρμάκου καθώς και πιθανοί οικονομικοί περιορισμοί (ειδικά για ασθενείς που πληρώνουν οι ίδιοι για τα φάρμακά τους). Συμπερασματικά, η επιλογή του κατάλληλου αντικαταθλιπτικού θα γίνει στη βάση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, της ασφάλειας, των φαρμακολογικών ιδιοτήτων όπως ο χρόνος ημίσειας ζωής, της δράσης του στα ένζυμα του κυτοχρώματος P 450, των αλληλεπιδράσεων με άλλες φαρμακευτικές ουσίες κτλ. Τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά (SSRIs, SNRIs), παρουσιάζουν σαφώς ευνοϊκότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα TCAs και παρουσιάζουν λιγότερα drop out από τη θεραπεία (Anderson et al. 2010-NICE).

3.2.2.3. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στις υποκατηγορίες του καταθλιπτικού επεισοδίου

Όπως συνάγεται εκ των ανωτέρω, τα SSRIs συγκρινόμενα με τα παλαιότερα TCAs είναι ασφαλέστερα, έχουν λιγότερο σοβαρές παρενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα, λιγότερες αντιχολινεργικές δράσεις, γίνονται καλύτερα ανεκτά και είναι προτιμότερα όταν συνυπάρχει κάποια σωματική νοσηρή κατάσταση. Τα SSRIs, ακολουθούμενα από τα SNRIs, τη μιτραζαπίνη, τη βουπροπριόνη, την αγομελατίνη και τη μοκλοβεμίδη μπορεί να θεωρηθούν φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Τα TCAs μετά την εισαγωγή των προαναφερθέντων νεώτερων θεωρούνται πλέον ως φάρμακα επιλογή δεύτερης γραμμής (Lam et al. 2009-CANMAT; Anderson et al. 2010-NICE; Bauer et al. 2007, 2013-WFSBP).

i. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στην ελάσσονα κατάθλιψη

Στην ίδια κατεύθυνση για την ελάσσονα / υπο-ουδική κατάθλιψη η χρήση αντικαταθλιπτικών δεν είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματική και δεν συνιστάται για όλα τα περιστατικά, ιδίως όταν η έναρξη της διαταραχής είναι πρόσφατη. Από την άλλη μεριά, η χρήση αντικαταθλιπτικών δεν αντενδείκνυται. Όταν επιλέγονται, η χρήση των αντικαταθλιπτικών ακολουθεί τους κανόνες του καταθλιπτικού επεισοδίου ήπιας βαρύτητας όπου οι SSRIs αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής και γίνονται καλύτερα ανεκτοί των TCAs (Anderson et al. 2010-NICE; Härter et al.2010-German National Clinical Practice Guideline).

ii. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στο καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας

Ειδικότερα, για το καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιας βαρύτητας προτείνονται διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις και μάλιστα όχι κατ' ανάγκη φαρμακευτικές. Μια αρχική επιλογή θα μπορούσε να είναι η υποστήριξη του ασθενούς και η τακτική εβδομαδιαία ή ανά δύο εβδομάδες παρακολούθησή του χωρίς τη λήψη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής. Επιπροσθέτως, η ψυχοεκπαίδευση, η εκπαίδευση στην επίλυση προβλήματος και η ψυχοθεραπεία όπως η γνωσιακή, η διαπροσωπική και η θεραπεία ζεύγους, αν υπάρχει συζυγική δυσαρμονία που σχετίζεται με τη κατάθλιψη, μπορούν να προσφέρουν κρίσιμη βοήθεια σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, για ασθενείς με ιστορικό καταθλιπτικών επεισοδίων όπου η ανωτέρω συμπτωματολογία μπορεί να

κλιμακωθεί περαιτέρω και οι οποίοι στο παρελθόν είχαν θετική ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό συνίσταται αγωγή με αντικαταθλιπτικό. Τέλος, όσο το καταθλιπτικό επεισόδιο γίνεται βαρύτερο, τόσο ισχυρότερη ένδειξη αποκτά η λήψη αντικαταθλιπτικού. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι η προαναφερθείσα προσέγγιση έχει επίπεδο τεκμηρίωσης A και λαμβάνει βαθμό σύστασης 1, ενώ παρόμοια σύσταση δίνει και η German National Clinical Practice Guideline (Härter et al. 2010).

iii. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στο καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας βαρύτητας

Για το καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας βαρύτητας η χρήση των SSRIs, ακολουθούμενα από τα SNRIs και τα άλλα νεώτερα αντικαταθλιπτικά αποτελεί πρώτη επιλογή. Στη θεραπεία μπορεί να προστεθεί ψυχοθεραπεία. Η προαναφερθείσα προσέγγιση θεωρείται ότι παρουσιάζει επίπεδο τεκμηρίωσης A και λαμβάνει βαθμό σύστασης 1 από τη WFSBP (Bauer et al. 2013), ενώ αντίστοιχα η American Psychiatric Association (McIntyre et al.2010) δίνει βαθμό σύστασης 1 και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al.2003) επίσης βαθμό σύστασης 1.

iv. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στη βαριά κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά στοιχεία

Για το βαρύ καταθλιπτικό επεισόδιο και το καταθλιπτικό επεισόδιο με μελαγχολικά στοιχεία (κατά DSM-5) ή σωματικό σύνδρομο (κατά ICD-10) η λήψη αντικαταθλιπτικού είναι ασφαλώς πρώτη επιλογή. Υπάρχουν στοιχεία ότι τα SSRIs (παροξετίνη), SNRIs (βενλαφαξίνη) και η μοκλοβεμίδη (RIMA) είναι αποτελεσματικότερα του εικονικού φαρμάκου και ισότιμα των τρικυκλικών (TCAs) σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης δεδομένα, σε νοσηλευόμενους ασθενείς αυτής της κατηγορίας, ότι η αμιτριπυλίνη, χλωριμιπραμίνη και βενλαφαξίνη είναι αποτελεσματικότερα των υπολοίπων (Mahendran & Yap, 2005; McIntyre et al.2010-APA). Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι η προαναφερθείσα προσέγγιση έχει επίπεδο τεκμηρίωσης A και δίνει βαθμό σύστασης 1. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) επίσης είναι πρώτης επιλογής σε βαριές καταθλίψεις ειδικά αν υπάρχει ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή και καλή ανταπόκριση σε αυτήν σε προηγούμενα επεισόδια (βλέπε κατωτέρω).

v. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στη βαριά κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία

Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με ψυχωσικά στοιχεία εναρμονισμένα ή μη με το συναίσθημα υπάρχει μια μακρά συζήτηση για το κατά πόσο θα πρέπει να χορηγείται συνδυασμός αντιψυχωσικού-αντικαταθλιπτικού ή μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό (Lykouras & Gournellis, 2009). Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές υποστηρίζουν την πρώτη επιλογή (McIntyre et al. 2010-APA). Στο πλαίσιο αυτό επιλέγεται κάποιο άτυπο αντιψυχωσικό σε χαμηλότερες δόσεις απ' ότι συνήθως χορηγείται στη σχιζοφρένεια, ενώ ως αντικαταθλιπτικό πρώτης επιλογής μπορούμε να θεωρήσουμε την αμιτριπυλίνη / νορτριπυλίνη, χλωριμιπραμίνη και την βενλαφαξίνη, ενώ ως δεύτερης τα SSRIs. Το WFSBP (Bauer et al. 2013) για αυτή την πρόταση δίνει επίπεδο τεκμηρίωσης B και βαθμό σύστασης 3. Σε περίπτωση μη ανταποκρίσεως στην αγωγή, ύπαρξης κατατονικών στοιχείων, ηλεκτρολυτικής αποδιοργάνωσης, αυτοκτονικότητας ή θετικού ιστορικού σε αυτήν, η ΗΣΘ μπορεί να αποτελέσει, με πολύ υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας, θεραπεία πρώτης ή δεύτερης επιλογής (βλέπε κατωτέρω).

vi. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στη κατάθλιψη με εποχιακή κατανομή

Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με εποχιακή κατανομή –πάντα σε πλαίσιο υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής- συνίσταται φωτοθεραπεία με συσκευές λευκού φωτός συγκεκριμένων προδιαγραφών και βουπροπριόνη ή άλλο νεώτερο αντικαταθλιπτικό (McIntyre et al.2010-APA). Το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al.2003) δίνει επίπεδο σύστασης 3 για αυτή την επιλογή.

vii. *Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στη κατάθλιψη με άτυπα στοιχεία*

Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με άτυπα στοιχεία αρχικά πρέπει να γίνει καλή αξιολόγηση και διαφορική διάγνωση από διπολική διαταραχή λόγω συχνής εμφάνισης άτυπης κατάθλιψης στο πλαίσιο της. Όσον αφορά τη χορήγηση αντικαταθλιπτικού, είχαν ένδειξη οι παλαιότεροι ΜΑΟΙ, ωστόσο, αυτοί δεν κυκλοφορούν πια. Σήμερα, αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής θεωρούνται τα SSRI, η βουπροπριόνη μόνη ή σε συνδυασμό με γνωσιακή ψυχοθεραπεία, ενώ ένας άλλος παράγων που παίζει ρόλο για τις θεραπευτικές επιλογές είναι η βαρύτητα της κατάθλιψης (McIntyre et al.2010-APA).

viii. *Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στη βαριά κατάθλιψη με κατατονικά στοιχεία*

Στο καταθλιπτικό επεισόδιο μπορούν να συνυπάρχουν κατατονικά στοιχεία, όπως αμφότερα τα διεθνή ταξινομικά συστήματα (ICD-10, DSM-5) αναγνωρίζουν και κατηγοριοποιούν. Κατατονικά συμπτώματα όπως εμβροντησία, καταληψία, κηρώδης ευκαμψία, βωβότητα, αρνητισμός, λήψη παράξενων στάσεων, στερεοτυπίες, ιδιοτροπισμοί, ανησυχία, φαινόμενα ηχούς επιβαρύνουν την κλινική εικόνα και μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς (π.χ. εν τω βάθει θρόμβωση). Χρήζουν θεραπείας, αρχικά υποστηρικτικής όπως ενυδάτωση, προφύλαξη του ασθενούς από τα προβλήματα που θέτει η κατατονική συμπτωματολογία, αλλά στη συνέχεια απαιτείται η χορήγηση βενζοδιαζεπινών, όπως λοραζεπάμης ή διαζεπάμης από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Αν η θεραπεία αυτή δεν αποδώσει, και τα κατατονικά συμπτώματα κυριαρχούν στην κλινική εικόνα και απειλούν τη ζωή του ασθενούς τότε υπάρχει καλά τεκμηριωμένη ένδειξη για ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Η χορήγηση αντιψυχωσικών κατά τη φάση της κατατονίας μπορεί να ευοδώσει την εκδήλωση κακοήθους κατατονίας και καλό είναι ν' αποφεύγεται (βλέπε Πίνακα 3.3).

3.2.2.4. Κατάθλιψη και αυτοκτονικότητα

Ο κίνδυνος για αυτοκτονία αυξάνει κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης και αποτελεί τον σοβαρότερο κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς. Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η καλή αρχική αξιολόγηση αλλά και η διαρκής επαναξιολόγησή του κινδύνου αυτοκτονικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό εξετάζεται ο αυτοκτονικός ιδεασμός του ασθενούς, η πρόθεση, σχεδιασμός καθώς και η επιτέλεση αυτοκτονικών πράξεων. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η διερεύνηση του κινδύνου των αυτοκτονικών σκέψεων, της πρόθεσης, των σχεδίων, της προσβασιμότητας σε μέσα (π.χ. κατοχή όπλου), του άγχους, των κρίσεων πανικού, της ανησυχίας, της απελπισίας, της παρορμητικότητας, αλλά και της επιθετικότητας και βιαιότητας. Εξετάζεται επίσης η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών και της ικανότητας επίλυσης προβλήματος, η παρουσία ψύχωσης και ψευδαισθήσεων που προτρέπουν σε επικίνδυνες πράξεις, το ιστορικό αυτοκτονικότητας το οποίο πρέπει να συμπεριλάβει παλαιές απόπειρες, τον αριθμό και τη βαρύτητά τους, τους τρόπους που χρησιμοποιήθηκαν, το ιστορικό αλκοόλ και κατάχρησης ουσιών, την παρουσία σωματικής νόσου με πόνο ή με πτωχή πρόγνωση (π.χ. AIDS, κακοήθεια, κ.ά.), το πτωχό υποστηρικτικό σύστημα, την ύπαρξη σοβαρών ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων (π.χ. οικονομικά προβλήματα) καθώς και το οικογενειακό ιστορικό αυτοκτονίας (επίπεδο σύστασης I από την The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Ellis et al.2003).

Αν ο ασθενής εμφανίζει αυτοκτονικές σκέψεις ή προθέσεις σε πλαίσιο μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, συνιστάται η στενή παρακολούθηση και/ή η νοσηλεία σε ψυχιατρική κλινική. Η νοσηλεία μπορεί να χρειαστεί να γίνει, κάποιες φορές, ακόμα και χωρίς τη συγκατάθεση του ασθενούς. Κατά τη θεραπεία ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην αντιμετώπιση του άγχους, κρίσεων πανικού, ανησυχίας και αϋπνίας με χορήγηση συνδυασμού αγχολυτικού-αντικαταθλιπτικού. Ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να νοσηλεύονται, η δε θεραπεία να περιλαμβάνει συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών και υποστήριξη / ψυχοθεραπεία. Σημειώνεται ότι για ασθενείς με σοβαρή αυτοκτονικότητα και κατάθλιψη η ηλεκτροσπασμοθεραπεία είναι πρώτη επιλογή.

Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς –κυρίως νέους κάτω των 25 ετών- με σοβαρό αυτοκτονικό ιδεασμό, οι οποίοι θεραπεύονται με αντικαταθλιπτικά. Τα τελευταία, μέσα σε μια εβδομάδα μπορούν να έχουν αντιμετωπίσει τουλάχιστο εν μέρει τα νευροφυτικά συμπτώματα προσδίδοντας ενεργητικότητα στον ασθενή, ωστόσο το καταθλιπτικό συναίσθημα και ο αυτοκτονικός ιδεασμός παραμένουν και ο ασθενής ακριβώς τότε μπορεί να επιχειρήσει απόπειρα αυτοκτονίας. Φάρμακο με ειδική «αντι-αυτοκτονική δράση» δεν θεωρείται ότι υπάρχει. Τα αντικαταθλιπτικά συνολικά μειώνουν τον κίνδυνο αυτοκτονίας θεραπεύοντας την κατάθλιψη ενώ δεν έχειδειχθεί ότι μπορούν να «πυροδοτήσουν» αυτοκτονικότητα αυτά ή κάποια συγκεκριμένη κατηγορία τους όπως τα SSRIs. Όσον αφορά την θνησιμότητα μετά από λήψη υπερβολικής δοσολογίας ασφαλέστερα θεωρούνται τα SSRIs, ακολουθούν η βενλαφαξίνη και η μιρταζαπίνη ενώ τα αντικαταθλιπτικά με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα είναι τα TCAs. Τέλος, όπως είναι αυτονόητο, σε ασθενείς με αυτοκτονικότητα συνταγογραφείται μικρή ποσότητα φαρμάκων ενώ αποφεύγονται αντικαταθλιπτικά με υψηλή θνησιμότητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας (π.χ. TCAs).

3.2.2.5. Μη ικανοποιητική απόκριση στην αρχική θεραπεία

Η απόφαση για τον αν υπάρχει επαρκής ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή απαιτεί αρχικά μια λεπτομερή αξιολόγηση της ψυχοπαθολογικής κατάστασης του ασθενούς. Πολύτιμη βοήθεια σ' αυτή μπορούν να δώσουν και ψυχομετρικά εργαλεία όπως η κλίμακα για την κατάθλιψη του Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD; Hamilton 1960), η κλίμακα για την κατάθλιψη των Montgomery – Asberg (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS; Montgomery & Asberg 1979), το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο για την κατάθλιψη του Beck (Beck Depression Inventory, BDI; Beck et al. 1961), η αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα για την κατάθλιψη του Zung (Self-rating depression scale. Zung, 1965). κ.ά.

Θεωρείται ότι έχει επιτευχθεί πλήρης ύφεση όταν όλα τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει ή αν αυτά που παραμένουν είναι πολύ λίγα και μόλις υποσημαινόμενα, η δε λειτουργικότητα έχει επανακτηθεί ενώ ενδεικτικά στην κλίμακα HRSD η συνολική βαθμολογία είναι ίση ή μικρότερη του επτά. Θεωρείται επίσης, ότι υπάρχει μερική ύφεση όταν έχει μεν επέλθει ύφεση αλλά παραμένουν κάποια κλινικά σημαντικά συμπτώματα. Ομιλούμε για ανταπόκριση όταν υπάρχει μείωση κατά 50% της συμπτωματολογίας, ενώ για μη-ανταπόκριση όταν αυτή η μείωση είναι κάτω του 25%. Υπολογίζεται ότι ένα 20-30% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στο πρώτο αντικαταθλιπτικό που του συνταγογραφείται, το οποίο εννοείται ότι έχει χορηγηθεί σε επαρκή δόση και χρόνο. Ένα 50% από αυτούς αναμένεται ν' ανταποκριθεί σε κάποιο άλλο αντικαταθλιπτικό της ίδιας ή άλλης κλάσης, ωστόσο, ένα 10-20% των ασθενών θα έχουν πτωχή πρόγνωση παρά την επαρκή θεραπεία με διάφορα αντικαταθλιπτικά. (Anderson et al. 2010-NICE).

Το αποτέλεσμα μετά την χορήγηση του αντικαταθλιπτικού μπορεί να αξιολογηθεί αφού έχουν συμπληρωθεί τρεις έως τέσσερις εβδομάδες σε επαρκή δόση. Σημειώνεται ότι ίσως δεν χρειάζεται να περιμένουμε περίπου ένα μήνα. Ασθενείς που πρόκειται να έχουν καλή μακροπρόθεσμη απόκριση, δείχνουν ένα 15-20% βελτίωσης μέσα στις πρώτες μια έως δύο εβδομάδες. Από αυτούς που δεν παρουσιάζουν μια τέτοια βελτίωση μόνο ένα 10% θα έχει τελικά ύφεση ή επαρκή ανταπόκριση μετά από τουλάχιστο 4 με 6 εβδομάδες. Ωστόσο, μια γρήγορη απόφαση για αλλαγή θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη αλλαγή μιας θεραπείας που θα μπορούσε ν' αποδειχθεί αποτελεσματική σε κάποιους ασθενείς.

Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής απάντησης στη θεραπεία, ως πρώτο βήμα απαιτείται να εξεταστεί η συμμόρφωση / σύμπλευση του ασθενή με τη θεραπευτική αγωγή. Στο σημείο αυτό μπορεί να βοηθήσει ο έλεγχος της φαρμακοκινητικής του αντικαταθλιπτικού, όπως ο προσδιορισμός στο πλάσμα τουλάχιστον κάποιων αντικαταθλιπτικών, όπως τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (βλέπε Πίνακα 3.2). Επιπλέον, θα πρέπει να ενισχυθεί η πρόσδεση στη θεραπεία, να αυξηθούν οι συναντήσεις και να ελεγχθεί η παρουσία σωματικής νόσου, κατάχρησης ουσιών και η παρουσία ψυχοκοινωνικών και οικογενειακών στρεσογόνων παραγόντων (επίπεδο σύστασης 1 από την APA, McIntyre et al.2010).

Συνηθίζουμε να αποκαλούμε «ανθεκτική» την κατάθλιψη που επιδεικνύει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστο δύο διαφορετικά αντικαταθλιπτικά κατόπιν εφαρμογής της θεραπείας σε επαρκή δόση και για ικανοποιητικό χρόνο σε πλαίσιο σωστής πρόσδεσης του ασθενή με τη θεραπεία. Ωστόσο, έχει ασκηθεί κριτική ότι ο όρος υποδηλώνει μια άλλη κατηγορία της κατάθλιψης στιγματισμένης ως «δύσκολα θεραπεύσιμη», κάτι που δεν έχει δειχθεί από τη βιβλιογραφία. Το NICE μάλιστα χαρακτηρίζει τις θεραπείες μετά από μη ικανοποιητική απόκριση στη θεραπεία ως θεραπείες του «επόμενου βήματος» (next-step treatment options). Στην κατηγορία της «ανθεκτικής κατάθλιψης» έχει βρεθεί να ανήκουν ασθενείς που έλαβαν ανεπαρκή αγωγή ή ασθενείς των οποίων ο θεραπευτής δεν είχε κάποιο συγκροτημένο θεραπευτικό σχέδιο ή ασθενείς οι οποίοι στην πραγματικότητα ανήκαν στο διπολικό φάσμα. Δεδομένου μάλιστα ότι μετά από κάθε αποτυχία αντικαταθλιπτικού η πιθανότητα θετικής απάντησης στο επόμενο μειώνεται κατά 20% ο θεραπευτής πρέπει εξ' αρχής να έχει ένα συγκροτημένο θεραπευτικό σχέδιο (βλέπε Πίνακα 3.4). Στη συνέχεια, συνιστώνται τα παρακάτω βήματα σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία:

- 1) αύξηση της δόσης του αρχικού αντικαταθλιπτικού έως τη μέγιστη (επίπεδο σύστασης II από την APA, [McIntyre et al.2010] αλλά και από το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, [Ellis et al.2003]). Ωστόσο τα SSRIs στη μικρότερη συνιστώμενη δοσολογία τους καταλαμβάνουν περισσότερο από το 80% του μεταφορέα της σεροτονίνης, κατά συνέπεια μια αύξηση της δόσης είναι αμφίβολο αν συμβάλει σε καλύτερη ανταπόκριση. Η στρατηγική αυτή αφορά περισσότερο τα TCAs και τα SNRIs, κυρίως τη βενλαφαξίνη, αντικαταθλιπτικά που είναι αποτελεσματικότερα σε μεγαλύτερες δόσεις.
- 2) αλλαγή αντικαταθλιπτικού με άλλο είτε από την ίδια ή από διαφορετική φαρμακολογική κατηγορία (επίπεδο σύστασης 2 από την APA, [McIntyre et al.2010] και από το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, [Ellis et al.2003]). Σημειώνεται ότι η αλλαγή μπορεί να γίνει σε αντικαταθλιπτικό της ίδιας κατηγορίας χωρίς απαραίτητως να πρέπει να γίνει αλλαγή κατηγορίας διότι τα αντικαταθλιπτικά μεταξύ τους έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες. Η ανταπόκριση μάλιστα μπορεί να αυξάνει κατά 50% σε περίπτωση αλλαγής από ένα SSRI σε κάποιο άλλο SSRI. Η αλλαγή από SSRI σε βενλαφαξίνη κατά τη WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρείται ότι έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Γ και βαθμό σύστασης 4. Η αλλαγή μεταξύ αντικαταθλιπτικών καλό είναι να γίνεται με επικάλυψη των φαρμάκων σε μια περίοδο 1-4 εβδομάδων, έτσι ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα απόσυρσης. Το αντίθετο θα πρέπει να γίνεται σε περίπτωση που ο νέος παράγοντας είναι αναστολέας της MAO: θα πρέπει να υπάρξει περίοδος έκπλυσης του παλιού φαρμάκου, περίπου 2 έως και 5 εβδομάδων στην περίπτωση της φλουοξετίνης, πριν ξεκινήσει η χορήγηση του αναστολέα MAO.
- 3) συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών από διαφορετικές κατηγορίες για παράδειγμα SSRIs με βουπροπιόνη ή μιρταζαπίνη (επίπεδο σύστασης 2 από την APA, McIntyre et al. 2010). Η συλλογιστική αυτής της στρατηγικής αποσκοπεί να μην χαθούν -τα έστω μερικά- αποτελέσματα της αγωγής και χωρίς να χαθεί χρόνος να συνδυαστούν με συνεργικό και συμπληρωματικό τρόπο οι ιδιότητες των δύο διαφορετικών αντικαταθλιπτικών. Ωστόσο, ελλοχεύει πάντα ο κίνδυνος των δυσμενών αλληλεπιδράσεων (όπως αυτές ανάμεσα στους SSRIs και τα TCAs) αλλά και του αυξημένου κόστους. Ως προς την αποτελεσματικότητα, ο συνδυασμός SSRI και μιρταζαπίνης αξιολογείται θετικά από τη WFSBP (Bauer et al. 2013) η οποία στην πρόταση αυτή δίνει επίπεδο τεκμηρίωσης A και βαθμό σύστασης 2, ενώ ο συνδυασμός βενλαφαξίνης με μιρταζαπίνη ίσως αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής. Αντενδίδικνται η συγχορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης-MAOI, χρειάζεται μάλιστα να παρέλθει ικανός χρόνος για την έκπλυση του SSRI πριν χορηγηθεί MAOI για να αποφευχθεί η πρόκληση σεροτονινεργικού συνδρόμου.

Τέλος, συνίσταται η χορήγηση ενισχυτικού θεραπευτικού παράγοντα. Ως τέτοιοι αναφέρονται φαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι δεν είναι αντικαταθλιπτικά. Με τη στρατηγική αυτή δεν χάνονται τα (μερικά) αποτελέσματα της προηγούμενης αγωγής, ενώ τα αποτελέσματα (όταν είναι επιτυχής) είναι άμεσα.

- 4) Το λίθιο θεωρείται ότι ενισχύει με αποτελεσματικό τρόπο την αντικαταθλιπτική αγωγή υπερτερώντας του εικονικού φαρμάκου. Μπορεί να συνδυαστεί με όλες τις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών και πρέπει να παραμένει στην αγωγή για τουλάχιστον 12 μήνες. Τα επιδιωκόμενα επίπεδα στο αίμα κυμαίνονται από 0.6 έως 0.8 mmol/L. Τα επίπεδα αυτά αρχικά ελέγχονται εβδομαδιαίως, μετά ανά τρίμηνο. Εντούτοις, πρέπει να υπενθυμισθεί ότι το λίθιο έχει παρενέργειες όπως η πρόκληση υποθυρεοειδισμού και η νεφρική βλάβη στη χρόνια χρήση για τις οποίες πρέπει να γίνεται έλεγχος. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης A και δίνει βαθμό σύστασης 2. Η APA (McIntyre et al.2010) δίνει αντίστοιχα επίπεδο σύστασης 2 και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, (Ellis et al. 2003) επίσης 2.
- 5) Η προσθήκη αντιψυχωσικού, κυρίως κουετιαπίνης (50-300 mg/ημέρα) ή αριπιπραζόλης (2-5mg/ημέρα) αποτελεί μια εναλλακτική του λιθίου όταν η μονοθεραπεία δεν έχει δώσει τα προσδόκιμα αποτελέσματα. Η προσθήκη αυτή μπορεί να δώσει κάποια μετρίου βαθμού βελτίωση στην αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού. Συνίσταται η έναρξη με χαμηλή δόση αριπιπραζόλης που μπορεί να φθάσει και στα 10-15mg ανάλογα με την ανταπόκριση και αντίστοιχα με 50mg κουετιαπίνης άπαξ το βράδυ που μπορεί να αυξηθεί σε 150 mg άπαξ το βράδυ ή ακόμη περαιτέρω στα 300mg/ημέρα. Κύριες παρενέργειες είναι η υπνηλία, η αύξηση βάρους (κουετιαπίνη) και η ακαθυσία (αριπιπραζόλη). Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης A και δίνει βαθμό σύστασης 2. Η APA (McIntyre et al. 2010) δίνει αντίστοιχα επίπεδο σύστασης 2 και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, (Ellis et al.2003) επίσης 2.
- 6) Η θυρεοειδική ορμόνη τριιωδοθυρονίνη T3 χρησιμοποιείται για την επιτάχυνση και/ή την αύξηση του μεγέθους της απόκρισης του αντικαταθλιπτικού. Η δοσολογία της κυμαίνεται από 25-37,5 mcg/ημέρα και υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ιδίως σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα λόγω πιθανής πρόκλησης αρρυθμιών και σθηθαγχικού πόνου. Για τους λόγους αυτούς η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης B και δίνει βαθμό σύστασης 3. Η APA (McIntyre et al. 2010) δίνει αντίστοιχα επίπεδο σύστασης 2 και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, (Ellis et al. 2003) επίσης 2.
- 7) Όσον αφορά τα αντισπασμικά / σταθεροποιητικά καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό και λαμοτριγίνη, παρά τη σημαντική προσφορά τους στην θεραπεία της διπολικής διαταραχής, στη υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχουν ένδειξη λόγω ενός συνδυασμού μειωμένης αποτελεσματικότητας, παρενεργειών αλλά και προβληματικών αλληλεπιδράσεων με τα TCAs και τους SSRIs. Πιο συγκεκριμένα η καρβαμαζεπίνη λόγω επαγωγής της ενζυμικής δραστηριότητας (CYP) μειώνει τα επίπεδα των TCAs, ενώ σε συγχορήγηση με SSRI τα επίπεδά της αυξάνονται. Η APA (McIntyre et al. 2010) εδώ δίνει επίπεδο σύστασης 3 και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, (Ellis et al. 2003) επίσης 3.
- 8) Επιπλέον, η προσθήκη του 5-HT 1A / β ανταγωνιστή των αδρενεργικών υποδοχέων πινδολόλη (7,5 mg/ημέρα) δεν έχει ακόμη επιβεβαιωμένα αποτελέσματα σε ανθεκτικές καταθλίψεις, ενώ είναι άγνωστη η αναγκαία δοσολογία και η χρονική διάρκεια της θεραπείας. Στην ίδια κατεύθυνση για τη βουσπιρόνη, η οποία είναι ένας μερικός αγωνιστής των 5-HT 1A υποδοχέων, επίσης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι μπορεί ν' αυξήσει την αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού. Επίσης, η προσθήκη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και φυλλικού οξέως αντίστοιχα λαμβάνουν επίπεδο σύστασης 3 από την APA, (McIntyre et al.2010) και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, (Ellis et al.2003) επίσης 3.
- 9) Η προσθήκη μοδαφιλίνης έχει δειχθεί ευεργετική ιδίως για συμπτώματα κόπωσης και υπνηλίας και από την APA, (McIntyre et al.2010) και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003) λαμβάνει επίπεδο σύστασης 3.

10) Τέλος, κάποιοι κλινικοί βρίσκουν ότι ενισχυτικό ρόλο μπορούν να παίξουν τα διεγερτικά φάρμακα: η μεθυλφαινιδάτη και δεξτροαμφεταμίνη. Οι μελέτες δεν είναι πολλές, και δεν έχουν δείξει όλες το ίδιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα (McIntyre et al.2010-APA 2010). Οι κίνδυνοι από την έντονη νοραδρενεργική δράση αυτών των φαρμάκων καθώς και ο κίνδυνος κατάχρησης τους θα πρέπει να σταθμιστούν πριν τη χορήγηση τους. Να σημειωθεί, ακόμη, ότι τα φάρμακα αυτά δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην Ελλάδα, όσο στις ΗΠΑ.

Συμπληρωματικές θεραπείες

Οι συμπληρωματικές θεραπείες αποσκοπούν να προσφέρουν επιπρόσθετη / συμπληρωματική βοήθεια στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και επιμέρους συμπτωμάτων, όπως το άγχος και η αϋπνία (βλέπε Πίνακα 3.5).

Θεραπεία με αγχολυτικά / ηρεμιστικά

- Η θεραπεία με αγχολυτικά / ηρεμιστικά ειδικότερα βενζοδιαζεπίνες αποτελεί διεθνώς συνηθισμένη πρακτική, φαίνεται δε ότι βοηθά και στην ταχύτερη απάντηση στη θεραπεία. Το γεγονός οφείλεται στην υψηλή συνύπαρξη άγχους –έως και στο 85% των ασθενών- στη κατάθλιψη. Η χορήγηση αγχολυτικών / ηρεμιστικών μπορεί να μειώσει το άγχος, την ανησυχία και την αϋπνία, πρέπει όμως να περιορίζεται στις 4 με 6 αρχικές εβδομάδες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην ανάπτυξη συνδρόμου εξάρτησης και κατάχρησης και για τον λόγο αυτό γενικώς δεν χορηγείται σε άτομα με εξάρτηση από αλκοόλ και βενζοδιαζεπίνες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καταστολή, ψυχοκινητική επιβράδυνση, πτώσεις και γνωσιακή βλάβη. Η APA (McIntyre et al.2010) δίνει για τη συγχορήγηση αγχολυτικών επίπεδο σύστασης 3, όπως και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ)

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την θεραπεία της κατάθλιψης, με καλά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη της εικονικής ΗΣΘ, των αντικαταθλιπτικών και του εικονικού φαρμάκου, η οποία κυμαίνεται από 60 έως 80% εντός 2-4 εβδομάδων. Ασθενείς, οι οποίοι προηγουμένως δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αντικαταθλιπτική αγωγή, αποκρίνονται σε ποσοστά από 50-95% και είναι η ισχυρότερη θεραπεία για ασθενείς με «ανθεκτική κατάθλιψη». Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην κατάθλιψη με ψυχωικά στοιχεία, σε περιπτώσεις με μεγάλη ψυχοκινητική επιβράδυνση, σε ασθενείς με κατατονία, αρνητισμό για λήψη υγρών, με βαριά αυτοκτονικότητα και σε ειδικές καταστάσεις, όπου η φαρμακοθεραπεία αντενδείκνυται ή είναι καλό να αποφεύγεται, όπως η κατάθλιψη στην εγκυμοσύνη. Η ΗΣΘ ενδείκνυται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη θετική απάντηση σε αυτήν. Τέλος, μπορεί να διενεργείται σε καταθλιπτικούς ασθενείς, οι οποίοι την προτιμούν για κάποιο λόγο. Πριν από την εφαρμογή της, θα πρέπει να γίνεται μια διεξοδική ιατρική αξιολόγηση του ασθενούς σε στενή συνεργασία με αναισθησιολόγο. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αυξημένη ενδοκράνια πίεση ή ευπάθεια των εγκεφαλικών αγγείων, σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, π.χ., πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες ή βηματοδότες, ή κοιλιακό ανεύρυσμα και σε ασθενείς με σοβαρή οστεοπόρωση. Η ΗΣΘ εφαρμόζεται από έμπειρο ψυχίατρο, οι δε θεραπευτικές συνεδρίες γίνονται 2 με 3 φορές την εβδομάδα έως ένα σύνολο 6 με 12 συνεδριών υπό αναισθησία και με τη χρήση μυοχαλαρωτικού. Όσον αφορά τις παρενέργειες, είναι συχνή μια διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών με αμνησία που υποχωρεί σε λίγες εβδομάδες, σπανιότερα ταχυσφυγμία, αύξηση της αρτηριακής και ενδοκράνιας πίεσης, πονοκέφαλος, μυϊκοί πόνοι και ναυτία. Η μονόπλευρη ΗΣΘ προκαλεί λιγότερη γνωσιακή δυσλειτουργία αλλά είναι και λιγότερο αποτελεσματική από την

αμφίπλευρη. Θεραπείες με παροξετίνη, νορτιπυλίνη ή νορτιπυλίνη με λίθιο έχουν δειχθεί αποτελεσματικές για θεραπείες συνέχισης μετά από ΗΣΘ. Η ΗΣΘ ακολουθείται από υψηλά ποσοστά υποτροπής –πιθανώς λόγω της αρχικά βαριά συμπτωματολογίας- και έτσι θα πρέπει ν' ακολουθείται από αντικαταθλιπτική αγωγή διαφορετική από αυτή που χρησιμοποιήθηκε αρχικά και απέτυχε να είναι επαρκώς αποτελεσματική. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Γ και δίνει βαθμό σύστασης 4 ως θεραπείας πρώτης επιλογής για τις συγκεκριμένες ενδείξεις. Ωστόσο, η APA (McIntyre et al. 2010) δίνει επίπεδο σύστασης 1, όπως άλλωστε και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003).

Φωτοθεραπεία

Η κύρια ένδειξη της είναι η εποχιακή κατάθλιψη, κατά την οποία τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά τους χειμερινούς μήνες. Παρέχονται από ειδική συσκευή λευκού φωτός 10.000 Lux ανά συνεδρία για 30-40 λεπτά, κάθε πρωί για 2 με 4 εβδομάδες. Αν και η φωτοθεραπεία δεν φαίνεται να προκαλεί οφθαλμική βλάβη, χρειάζεται οφθαλμικός έλεγχος πριν την διεξαγωγή της. Επίσης, έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά της στην κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία αυτή έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Β και δίνει βαθμό σύστασης 3, ενώ το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003) δίνει βαθμό σύστασης 3.

Στέρηση ύπνου

Η μερική ή ολική στέρηση ύπνου χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία ή και μόνη της. Είναι μάλιστα μια θεραπεία που μπορεί να πετύχει άμεσα αποτελέσματα, ακόμα και μέσα στην ίδια μέρα. Επιπλέον, χρησιμοποιείται για να επιταχύνει ή να ενισχύσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της κύριας θεραπείας τόσο στην οξεία φάση όσο και στη φάση συνέχισης. Το αποτέλεσμα της, όμως, είναι ασταθές και τα συμπτώματα επανέρχονται ακόμα και μετά από ύπνο μιας νύχτας. Δύναται επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με φωτοθεραπεία, λίθιο, σταθεροποίηση του ύπνου και σωματική άσκηση με σχετικά καλά αποτελέσματα. Υπάρχουν ειδικά πρωτόκολλα συνδυασμού στέρησης ύπνου και φωτοθεραπείας για ταχεία ανταπόκριση του καταθλιπτικού επεισοδίου. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Γ και δίνει βαθμό σύστασης 4.

Η σωματική άσκηση

- Η σωματική άσκηση, μπορεί ως ένα μικρό βαθμό να έχει θετικά αποτελέσματα στην βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με κατάθλιψη ήπιας ή μέσης βαρύτητας. Η άσκηση που έχει δειχθεί θεραπευτική είναι ήπια / μη τραυματική, όπως για παράδειγμα ζωηρό περπάτημα ή Tai Chi, διεξάγεται τρεις με πέντε φορές την εβδομάδα για 30 έως 45 λεπτά για 3 έως 4 μήνες. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Β και δίνει βαθμό σύστασης 3.

Το βότανο του Αγίου Ιωάννη

- Για αυτούς που προτιμούν τις εναλλακτικές θεραπείες το βότανο του Αγίου Ιωάννη (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, St John's wort), το οποίο είναι ένα φυτό που το εκχύλισμά του έχει αντικαταθλιπτική δράση (ουσιαστικά με άγνωστο μηχανισμό, εικάζεται σεροτονινεργική και νοραδρενεργική δράση), έχει αποτελεσματικότητα στα καταθλιπτικά επεισόδια ήπιας και μέτριας βαρύτητας συγκρίσιμη με τους SSRIs και τα TCAs. Όμως στις βαρύτερες καταθλίψεις έχει βρεθεί να υστερεί των προαναφερθέντων φαρμάκων και συνεπώς έχει ένδειξη μόνο σε αυτούς που προτιμούν εναλλακτικές θεραπείες και πάσχουν και καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιο ή μέτριας βαρύτητας. Η δόση του κυμαίνεται από 600-900mg/ημέρα και οι παρενέργειές του φαίνεται να συμβαίνουν σπανιότερα από τα TCAs,

ωστόσο μπορεί ν' αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα, για παράδειγμα μειώνει τα επίπεδα των αντιρετροϊκών φαρμάκων σε HIV ορεθτικούς ασθενείς, ενώ η ισχύς του μπορεί να μεταβάλλεται όπως συμβαίνει και σε άλλα φυτικά σκευάσματα. Στην κύηση υπάρχει πιθανότητα να έχει τοξική επίδραση στο κύημα. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Β και δίνει βαθμό σύστασης 3. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003) δίνει βαθμό σύστασης 3.

Διακρανιακός μαγνητικός συντονισμός (TMS).

- Η εξωτερική εφαρμογή ενός υψηλού μαγνητικού πεδίου με βραχεία διάρκεια και υψηλή ένταση θεωρείται μάλλον ασφαλής για εφαρμογή σε καταθλιπτικούς ασθενείς, όμως βρίσκεται προς το παρόν σε ερευνητικό στάδιο και μένει να διευκρινιστούν θέματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την μεθοδολογία εφαρμογής της (Schlaepfer et al. 2010-WFSBP). Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Δ και δίνει βαθμό σύστασης 5.

Ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS)

- Με τη μέθοδο του ερεθισμού του πνευμονογαστρικού νεύρου ο ερεθισμός του εγκεφάλου γίνεται με έμμεσο τρόπο μέσω του πνευμονογαστρικού (Schlaepfer et al. 2010-WFSBP). Η μέθοδος εκμεταλλεύεται τις προβολές του πνευμονογαστρικού στο μεταιχμιακό σύστημα και την αμυγδαλή με σκοπό τη βελτίωση του συναισθήματος. Η εφαρμογή ηλεκτρικής ώσης στο πνευμονογαστρικό νεύρο γίνεται μέσω ηλεκτροδίων που εμφυτεύονται υποδερμικά στην περιοχή του στήθους. Αν και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να πιστοποιούν την αποτελεσματικότητά του, μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική σε ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στη φαρμακοθεραπεία. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Δ και δίνει βαθμό σύστασης 5.

3.2.2.6. Θεραπεία συντήρησης και προφύλαξης νέου επεισοδίου

Μετά από επιτυχημένη θεραπεία για κατάθλιψη, κατά την οποία έχει υπάρξει ύφεση, η αντικαταθλιπτική θεραπεία διατηρείται για 6-9 μήνες για το πρώτο επεισόδιο (Zhang et al. 2010). (Επίπεδο σύστασης 1 από το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists [Ellis et al. 2003]).

Όσον αφορά την κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία, εφ' όσον έχει επιτευχθεί ύφεση με το συνδυασμό αντικαταθλιπτικού και αντιψυχωσικού φαρμάκου, το αντιψυχωσικό φάρμακο πρέπει να διατηρείται για 6 μήνες περίπου (βλέπε Πίνακα 3.6).

Γενικά, η δόση του αντικαταθλιπτικού κατά τη φάση συντήρησης καλό είναι να διατηρείται στα ίδια επίπεδα με την οξεία φάση. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η πρόταση έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Β και δίνει βαθμό σύστασης 3, το δε The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003) δίνει βαθμό σύστασης 2.

Στοιχεία ψυχοεκπαίδευσης είναι πολλές φορές απαραίτητα και στο σημείο αυτό ο ασθενής πρέπει να γνωρίζει τον υποτροπιάζοντα χαρακτήρα της νόσου και το γεγονός ότι τα αντικαταθλιπτικά μειώνουν τον κίνδυνο υποτροπής και ότι δεν προκαλούν εξάρτηση.

Στη συνέχεια, ο θεραπευτής για να αποφασίσει τη κατάλληλη αγωγή στη φάση πρόληψης / προφύλαξης από νέο επεισόδιο θα πρέπει να λάβει υπόψη του τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων, την παρουσία συμπτωμάτων που επιμένουν, την απάντηση στη θεραπεία στο παρελθόν, λόγους διακοπής της αγωγής, συνυπάρχουσα σωματική νόσο καθώς και συνυπάρχοντες ψυχοκοινωνικούς ψυχοπαιστικούς παράγοντες και παράγοντες υποτροπής. Μετά από το δεύτερο

επεισόδιο η θεραπεία διατηρείται τουλάχιστον για δύο χρόνια και μετά το τρίτο επεισόδιο είναι καλό η θεραπεία συνεχίζεται επ' αόριστον (Seo et al. 2014).

Όσον αφορά τη δοσολογία του αντικαταθλιπτικού στη φάση προφύλαξης από νέο επεισόδιο αυτή διατηρείται στα επίπεδα της αρχικής που επέφερε θεραπευτικά αποτελέσματα. Μπορεί όμως να μειωθεί αν οι παρενέργειες γίνονται δύσκολα ανεκτές. Η ατελής ύφεση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υποτροπή. Επιπροσθέτως, στοιχεία από το ιστορικό, όπως μεγάλη έκπτωση λειτουργικότητας, διαπροσωπικά προβλήματα και απόπειρες αυτοκτονίας, βαραίνουν υπέρ της συνέχισης της αγωγής.

Στη φάση πρόληψης η συνεργασία με τον ασθενή συνεχίζεται με προκαθορισμένες συναντήσεις και επαν-αξιολογοντούνται οι κίνδυνοι υποτροπής και η ψυχιατρική και σωματική συννοσηρότητα.

Η θεραπεία πρόληψης νέου επεισοδίου με αντικαταθλιπτικό παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα υποτροπών (7-26%) σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο που παρουσιάζει πολύ ψηλότερα (33-56%). Αν ο ασθενής έχει ανταποκριθεί θετικά σε θεραπεία ενίσχυσης του αντικαταθλιπτικού με λίθιο, τότε αυτός ο συνδυασμός σε φάση προφύλαξης έχει φανεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα από τον συνδυασμό αντικαταθλιπτικό-εικονικό φάρμακο ή το τελευταίο μόνο του. Σημειώνεται ότι στην υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή το λίθιο μόνο του δεν αποτελεί ενδεικνύομενη θεραπεία προφύλαξης.

Η διακοπή του αντικαταθλιπτικού δεν πρέπει να γίνεται απότομα αλλά σταδιακά και εντός ενός μηνός ιδίως για τα αντικαταθλιπτικά με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής όπως η παραξετίνη και βενλαφαξίνη. Με τη φλουοξετίνη δεν αντιμετωπίζονται τέτοια προβλήματα. Σημειώνεται επίσης, η ανάγκη παρακολούθησης του ασθενούς για μήνες μετά την διακοπή της αγωγής (Επίπεδο σύστασης 1 από το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists [Ellis et al. 2003]).

Ασθενείς που αποκρίθηκαν θετικά στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορούν να συνεχίσουν με μηνιαίες συνεδρίες με αυτή ή να συνεχίσουν μόνο αντικαταθλιπτικό. Η πρώτη έχει δώσει πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα από τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό ως προς τις υποτροπές σε μελέτες επανεξέτασης, ωστόσο η συνήθης πρακτική είναι η σταδιακή επιστροφή στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό στη φάση πρόληψης νέου επεισοδίου.

Τέλος, έχει δειχθεί ότι η ψυχοθεραπεία, κυρίως Γνωσιακή-συμπεριφορική και Διαπροσωπική, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και αυξάνει τα διαστήματα ύφεσης των συμπτωμάτων μόνη ή σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικό (Επίπεδο σύστασης 1 από το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists [Ellis et al. 2003]).

3.2.2.7. Δυσθυμία

Η δυσθυμία αν και δεν παρουσιάζει την πλήρη συμπτωματολογία του καταθλιπτικού επεισοδίου, και με αυτή την έννοια θεωρείται ότι ανήκει στις «υποοδικές καταθλίψεις», παρουσιάζει σημαντική νοσηρότητα, ενώ αποτελεί και παρόντα κινδύνου για εμφάνιση υποτροπιάζουσας κατάθλιψης και αυξημένου οικονομικού κόστους (βλέπε Πίνακα 3.7). Η θεραπεία που προτείνεται για τη δυσθυμία είναι η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά και σε αυτά περιλαμβάνονται οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), καθώς και η μιρταζαπίνη, ενώ μια άλλη εναλλακτική είναι η χορήγηση αμισουλπρίδης σε χαμηλή δόση (Anderson et al. 2010-NICE). Τα αντικαταθλιπτικά τόσο τα παλαιότερα τρικυκλικά όσο και τα νεώτερα αλλά και η αμισουλπρίδη σε χαμηλές δόσεις έχουν δειχθεί αποτελεσματικά συγκρινόμενα με εικονικό φάρμακο, ωστόσο, τα TCAs και η αμισουλπρίδη εμφάνιζαν περισσότερα drop outs (Anderson et al. 2010-NICE). Οι συνιστώμενες δόσεις είναι παρόμοιες με εκείνες του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ενώ ένας χρόνος λήψης της θεραπείας δύο με τρία χρόνια έχει δειχθεί αποτελεσματικότερος του εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς με «διπλή κατάθλιψη» -υπολογίζεται ότι την αναπτύσσει το 50% των ασθενών με

δυσθυμία- χρήζουν λήψης αντικαταθλιπτικής αγωγής σε επαρκή δόση και χρόνο, όπως στο μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Η σωστή εφαρμογή των κανόνων της συνεχιζόμενης θεραπείας και προφύλαξης αποφέρει θετικά αποτελέσματα, όπως άλλωστε και ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και ψυχοθεραπείας ο οποίος ενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (Beuer et al. 2002-WFSBP; Anderson et al. 2010-NICE; McIntyre et al. 2010-APA).

3.3 Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος

3.3.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες τους καθώς και ανάμεσα στα μεμονωμένα αντικαταθλιπτικά της ίδιας κατηγορίας. Σε γενικές γραμμές τα νεώτερα θεωρούνται καλύτερα ανεκτά από τα παλαιότερα (βλέπε Πίνακα 3.8).

Οι SSRIs γίνονται σε γενικές γραμμές καλά ανεκτοί και με παρόμοιο τρόπο, όμως υπάρχουν και διαφορές που αφορούν την φαρμακοκινητική, τον χρόνο ημίσειας ζωής και την επίδραση τους στο ενζυμικό σύστημα CYP-450. Μπορούν να προκαλέσουν ναυτία, έμετο, διάρροια, ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δοσοεξαρτώμενες και υποχωρούν μετά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με την εξαίρεση της διάρροιας που μπορεί να επιμείνει. Επίσης, μπορεί να προκληθεί ή να ενισχυθεί προϋπάρχουσα ανησυχία, ακαθισία και διαταραχές ύπνου και στην περίπτωση αυτή συνίσταται η εισαγωγή του φαρμάκου σε χαμηλή δόση, η ψυχοεκπαίδευση, η προσθήκη βενζοδιαζεπίνης, β-αναστολέα, και τραζοδόνης ή μελατονίνης αντίστοιχα ως υπναγωγικά. Μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπονατρίαζία (σε ποσοστό 0,5-32%), η οποία μειώνει τον επιληπτικό ουδό, ιδίως στους ηλικιωμένους και σε γυναίκες που λαμβάνουν διουρητικά.

Ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει ν' αναφερθεί και η αιμορραγία του γαστρεντερικού, η οποία γίνεται συχνότερη όταν ο –συνά ηλικιωμένος ασθενής- λαμβάνει επίσης μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ασπιρίνη (Serebruanu et al. 2006). Το NICE (Anderson et al. 2010) μάλιστα προτείνει χορήγηση γαστροπροστασίας σε αυτή την περίπτωση. Τα SSRIs μπορούν επίσης συχνά (έως 50%) να προκαλέσουν διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας με μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, της στύσης και του οργασμού. Από πλευράς νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να παρατηρηθούν ημικρανία, κεφαλαλγία τάσεως, αλλά και παρκινσονισμός, ακαθισία, δυστονία και όψιμη δυσκινησία, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή με ν. Parkinson. Επιπλέον, έχει επαρκώς καταδειχθεί ότι η λήψη SSRIs αυξάνει –έως διπλασιάζει- τον κίνδυνο πτώσης.

Αν λάβουμε υπόψη ότι οι καταθλιπτικοί έχουν βρεθεί να έχουν μικρότερη οστική πυκνότητα ενώ συχνά λαμβάνουν και βενζοδιαζεπίνες, τότε χρειάζεται ο περιορισμός της χορήγησης βενζοδιαζεπινών, η αξιολόγηση της βαδίσσεως του ασθενούς, και ο καρδιολογικός έλεγχος για βραδυκαρδία που μπορεί να συμβάλει σε συγκοπικά επεισόδια και πτώσεις. Όσον αφορά το βάρος, αύξησή του μπορεί να υπάρξει κυρίως μετά τη χορήγηση παροξετίνης, ενώ μια αρχική μείωση του βάρους μπορεί να παρατηρηθεί από τη φλουοξετίνη, με το βάρος να σταθεροποιείται στη συνέχεια.

Μια άλλη σοβαρή παρενέργεια είναι η ανάπτυξη σεροτονινεργικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από γαστρεντερικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και διάρροια, από νευρολογική συμπτωματολογία όπως τρόμο, μυόκλωνο, σύγχυση, υπερθερμία, ιδρώτα, αλλά και ραβδομύλυση, ίσως νεφρική ανεπάρκεια, καρδιαγγειακό shock και θάνατο. Το σεροτονινεργικό σύνδρομο σπάνια προκαλείται από μονοθεραπεία με ένα SSRI. Συνηθέστερα, αποτελεί προϊόν συνδυασμού δύο ή περισσότερων SSRIs, συγχορήγησης με MAO, ή ταυτόχρονης λήψης υψηλών δόσεων τρυπτανής, καθώς και του αντιβιοτικού λινεζολίδη το οποίο έχει MAO δράση.

Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις των SSRIs με άλλα φάρμακα αυτές διαφέρουν μεταξύ τους, διαφορές που εξηγούνται από τις δράσεις τους στα μικροσωμικά ηπατικά ενζυμα. Οι SSRIs

φλουοξετίνη, παροξετίνη και φλουβοξαμίνη θεωρούνται ότι αλληλεπιδρούν πιο συχνά με άλλα φάρμακα, ενώ λιγότερο η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη και η σερτραλίνη. Ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν αναστολείς της αρωματάσης, όπως ταμοξιφένη ή άλλα, λόγω καρκίνου μαστού ή άλλων καταστάσεων, η οποία απαιτεί ενεργό 2D6 ενζυμική λειτουργία, πρέπει να θεραπεύονται με αντικαταθλιπτικό με περιορισμένο μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 2D6 όπως η σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη και η βενλαφαξίνη. Επίσης, για την έναρξη MAO το SSRI πρέπει να έχει διακοπεί 2 εβδομάδες προηγουμένως ενώ για την φλουοξετίνη απαιτούνται 5-6 εβδομάδες. Αντίστοιχα μετά από χορήγηση MAO η χορήγηση SSRI πρέπει να καθυστερήσει επίσης δύο εβδομάδες. Οι SSRIs ενισχύουν τη δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων, των αντιισταμινικών, της καρβαμαζεπίνης και της θεοφυλλίνης, Τέλος, μετά τη διακοπή των SSRIs, κυρίως της παροξετίνης, μπορεί ν' αναπτυχθεί σύνδρομο απόσυρσης αποτελούμενο από ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, ρίγη, πόνοι στο σώμα, παραισθησίες, αϋπνία, δηλαδή συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά της γρίπης και διαρκούν 1 έως 2 εβδομάδες. Μια στρατηγική για την αντιμετώπισή του είναι η σταδιακή διακοπή του SSRI (κυρίως παραξετίνης) σε διάστημα μιας έως δύο εβδομάδων ή η αντικατάσταση με φλουοξετίνη 10mg/ημέρα για μια εβδομάδα και μετά διακοπή. Η φλουοξετίνη λόγω μεγάλου χρόνου ημιζωής τείνει να μην αναπτύσσει σύνδρομο απόσυρσης.

Τα SNRIs έχουν εν πολλοίς παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών με τα SSRIs όπως ναυτία, έμετος, ανησυχία, αλλά και άλλα που υποδηλώνουν νοραδρενεργική ενεργοποίηση όπως αύξηση σφυγμών, διαστολή κορών του οφθαλμού, ξηροστομία, εφίδρωση και δυσκοιλιότητα. Επίσης προκαλούν μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της πίεσης. Για την αντιμετώπιση της συνίσταται η μείωση της δόσης στα 150 mg βενλαφαξίνης ή 60mg ντουλοξετίνης ή η προσθήκη αντιυπετασικού αν επιτυγχάνεται ύφεση της κατάθλιψης μόνο με υψηλότερες δόσεις. Σε συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη λόγω επαγωγής της ενζυμικής δραστηριότητας (CYP) που προκαλεί έχουμε μείωση των επιπέδων της βενλαφαξίνης. Παρομοίως με τα SSRIs μπορεί να υπάρξει σύνδρομο απόσυρσης κατόπιν απότομης διακοπής οπότε συνίσταται αυτή να γίνει σταδιακά.

Τα TCAs έχουν ως συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες τις αντιχολινεργικές όπως ξηροστομία, θάμβος όρασης, δυσκοιλιότητα, δυσχέρεια στην ούρηση, κίνδυνος γλαυκώματος κλειστής γωνίας, αλλά και αρρυθμίες και ορθοστατική υπόταση. Επιπλέον, η αντιισταμινική δράση τους μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή και αύξηση βάρους, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν μυοκλονίες και ντελίριο ιδίως στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, η πιο επικίνδυνη ανεπιθύμητη ενέργεια τους είναι η καρδιοτοξικότητα: τα TCAs επιβραδύνουν την καρδιακή αγωγιμότητα, έχουν δράση κινιδίνης και προκαλούν κοιλιακή αρρυθμία. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει σε περίπτωση συγχορήγησης αντιαρρυθμικών (1a, 1c, 3). Επίσης όταν αυτά συγχορηγούνται με αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση του ευοδώνοντας αιμορραγική διάθεση, ενώ με καρβαμαζεπίνη λόγω επαγωγής της ενζυμικής δραστηριότητας (CYP) έχουμε μείωση των επιπέδων του TCA. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας (π.χ. >2,5mg / kg για την νορτρυπτιλίνη) ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο, ιδίως αν ο χρόνος QRS είναι πάνω από 100 msec όπου χορηγείται ενεργοποιημένος άνθρακας, γίνεται αναπνευστική υποστήριξη και λοιπή συμπτωματική αντιμετώπιση.

Η βουπροπριόνη έχει ως παρενέργειες πονοκέφαλο, ανησυχία, αϋπνία, γαστρική δυσφορία, τρόμο και σπασμούς. Μπορεί επίσης σπάνια να πυροδοτήσει ψυχωσικά συμπτώματα και εξ' αυτού του λόγου δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ευάλωτους για ανάπτυξη ψύχωσης. Για την αντιμετώπιση των σπασμών η δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 450mg/ημέρα, η τιτλοποίηση να γίνεται αργά και να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών και σε ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Η συγχορήγηση με φλουοξετίνη, σερτραλίνη και παροξετίνη –μέσω αναστολής των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP 2D6- οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της βουπροπριόνης και συνοδού αύξησης της πιθανότητας σπασμών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης περιλαμβάνουν ξηροστομία, καταστολή και αύξηση βάρους. Η τραζοδόνη προκαλεί καταστολή, ορθοστατική υπόταση, κοιλιακή αρρυθμία,

στυτική δυσλειτουργία αλλά και σπανίως πριαπισμό που ίσως να χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης. Τέλος, η αγομελατίνη μπορεί στο 1-2% των ασθενών να αυξήσει έως και να δεκαπλασιάσει τα επίπεδα των τρανσαμινασών προκαλώντας ηπατική ανεπάρκεια και εξ' αυτού του λόγου την 6^η, 12^η και 24^η εβδομάδα της χορήγησής πρέπει να γίνεται ο σχετικός έλεγχος στο αίμα. Επιπλέον, δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φλουβοξαμίνη λόγω αλληλεπίδρασης στο ισοένζυμο CYP1A2 του συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά μεταβολίζονται στο σύστημα του κυτοχρώματος CYP 450 το οποίο αποτελείται από μια μεγάλη ομάδα ισοενζύμων και το οποίο υπάρχει πρωτίστως στο ήπαρ. Υπολογίζεται ότι ένα 7% των ατόμων της καυκάσιας φυλής λόγω γενετικού πολυμορφισμού δεν έχουν ή έχουν πτωχή δραστηριότητα του προαναφερθέντος ενζυμικού συστήματος με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται ανεπιθύμητες δράσεις των αντικαταθλιπτικών στις προτεινόμενες δόσεις. Στον αντίποδα, σε άλλα άτομα επειδή κάποιο ή κάποια από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP 450 μεταβολίζουν ταχέως τα αντικαταθλιπτικά, πάλι λόγω κάποιου γενετικού πολυμορφισμού, μπορεί να χρειαστούν μεγαλύτερη δοσολογία του φαρμάκου. Επιπροσθέτως, η συγχωρήγηση φαρμάκων που μεταβολίζονται στο CYP 450, όπως αντικαταθλιπτικών με άλλα φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση των τρικυκλικών (αμιτριπτυλίνη) μπορεί ν' αυξηθεί στο πλάσμα αν συγχωρηγηθεί φλουοξετίνη ή παροξετίνη, τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 (Lam et al. 2009-CANMAT; Anderson et al. 2010-NICE; Bauer et al. 2013-WFSBP).

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις

3.4.1. Συνύπαρξη κατάθλιψης με αγχώδη διαταραχή

Σε περίπτωση συνύπαρξης της κατάθλιψης με αγχώδη διαταραχή επιλέγουμε αγωγή που θεραπεύει και τις δύο καταστάσεις. Ασθενείς με συνύπαρξουσα διαταραχή πανικού, διαταραχή γενικευμένου άγχους και διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό μπορούν να θεραπευθούν επαρκώς με SSRIs, SNRIs (βενλαφαξίνη) και TCAs. Στην αρχή πρέπει να δίνονται χαμηλές δόσεις, για παράδειγμα 5mg/ημέρα φλουοξετίνης ή 10mg/ημέρα παροξετίνης που ανεβαίνουν σταδιακά μέχρι τις θεραπευτικές για κατάθλιψη και αυτό λόγω του κινδύνου μιας αρχικής πυροδότησης της αγχώδους συμπτωματολογίας (Schaffer et al. 2012). Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Γ και δίνει βαθμό σύστασης 4.

Επιπροσθέτως, η αγωγή με βενζοδιαζεπίνες όπως λοραζεπάμη, διαζεπάμη, ή κλοναζεπάμη μπορεί να βοηθήσει την μείωση των αγχωδών συμπτωμάτων, όμως όπως τονίστηκε ανωτέρω, αυτή πρέπει να χορηγείται μόνο κατά τις πρώτες το πολύ 4 εβδομάδες και στη συνέχεια να διακόπτεται λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης εξάρτησης και γνωσιακής διαταραχής. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Α και δίνει βαθμό σύστασης 1.

Η ταυτόχρονη διενέργεια ψυχοθεραπείας κυρίως Γνωσιακής-συμπεριφορικής ή Διαπροσωπικής έχει δειχθεί αποτελεσματική. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Β και δίνει βαθμό σύστασης 3.

3.4.2. Συνύπαρξη κατάθλιψης με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Για τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα, τα οποία είναι συχνά στην υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, ενδείκνυται η χορήγηση SSRIs όπως φλουοξετίνης και παροξετίνης σε δόσεις που μπορεί να είναι μεγαλύτερες από εκείνες της κατάθλιψης 2 ή και 3 φορές, καθώς και χλωριμιπραμίνης. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Α και δίνει βαθμό σύστασης 2.

3.4.3. Συνύπαρξη κατάχρησης ουσιών και/ή εξάρτησης

Όταν η κατάθλιψη προηγείται της εκδήλωσης της κατάχρησης / εξάρτησης τότε και οι δύο διαταραχές πρέπει να θεραπεύονται ταυτόχρονα. Όσο τα συμπτώματα της δεύτερης κυριαρχούν τόσο είναι προτιμότερο να ξεκινήσει κανείς από τη δεύτερη, άλλωστε η θεραπεία της κατάχρησης ουσιών πολλές φορές συντελεί και στη θεραπεία της κατάθλιψης. Η χορήγηση αντικαταθλιπτικού έχει ασφαλώς τη θέση της στη θεραπεία της κατάθλιψης όταν συνυπάρχει με κατάχρηση / εξάρτηση ουσιών όμως πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής και οι αλληλεπιδράσεις. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε αυτούς τους ασθενείς εκτός από το αρχικό στάδιο της θεραπείας, ενώ τα επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα πρέπει να ελέγχονται ιδίως στην περίπτωση των αλκοολικών ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (Bauer et al. 2013-WFSBP). Το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (Baulieu et al. 2012) σε ασθενείς με κατάθλιψη και κατάχρηση αλκοόλ προτείνει τη χορήγηση μιρταζαπίνης με ή χωρίς ναλτρεξόνη, ή σερτραλίνη με ή χωρίς ναλτρεξόνη. Ως φάρμακα τρίτης επιλογής θεωρεί το βαλπροϊκό, τη εσιταλοπράμη, την αμιτριπυλίνη και τη μεμαντίνη, ενώ δεν συνιστά τη φλουοξετίνη, και το λίθιο. Στη χρήση οπιοειδών δεν συνιστά τη προσθήκη φλουοξετίνης ή σερτραλίνης στη μεθαδόνη.

3.4.4. Κατάθλιψη που οφείλεται σε γενική νοσηρή σωματική κατάσταση

Στην περίπτωση της κατάθλιψης που οφείλεται σε γενική νοσηρή σωματική κατάσταση είναι φρόνιμο κανείς να θεραπεύσει πρώτιστα τη σωματική νόσο. Ωστόσο, όταν τα καταθλιπτικά συμπτώματα προεξάρχουν, είναι κλινικώς σημαντικά, υπάρχει αυτοκτονικότητα κτλ τότε χρειάζεται η χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής, η οποία έχει δειχθεί αποτελεσματική.

3.4.5. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση έχει βρεθεί να επιδεινώνεται από τα SNRIs βενλαφαξίνη και ντουλοξετίνη σε υψηλές δόσεις π.χ. ντουλοξετίνη > 80mg/ημέρα. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να βοηθήσει η μείωση της δόσης, η αλλαγή του αντικαταθλιπτικού ή η προσθήκη αντιυπερτασικού. Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις, η δράση αντιυπερτασικών που αποκλείουν τους α υποδοχείς μπορεί να ενισχυθεί αν συγχρηγηθούν με TCAs ή τραζοδόνη, που, επίσης, τους αποκλείουν. Παρόμοια ενίσχυση αναφέρεται και για τους αναστολείς των β υποδοχέων. Επίσης, η συγχρηγή TCA ή τραζοδόνης με διουρητικά αυξάνει την πιθανότητα ορθοστατικής υπότασης. Θεωρείται επίσης ότι οι αποκλειστές των β υποδοχέων έχουν καταθλιπτικογόνο δράση σε κάποιους ασθενείς, χωρίς όμως αυτό να έχει κάποια επαρκή τεκμηρίωση (McIntyre et al. 2010-APA). Το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments χαρακτηρίζει τους SSRIs σε γενικές γραμμές ως «ουδέτερους» ως προς το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης (McIntyre et al. 2012).

3.4.6. Καρδιαγγειακή νόσος

Όσον αφορά τους ασθενείς με κατάθλιψη και καρδιαγγειακή νόσο συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, όπως οι σφύξεις και η αρτηριακή πίεση/ορθοστατική υπόταση και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) σε ασθενείς με υπέρταση ή καρδιαγγειακά νοσήματα, οι οποίοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική θεραπεία. Όπως τονίσθηκε ανωτέρω τα SNRIs μπορούν να ανυψώσουν την αρτηριακή πίεση ή να προκαλέσουν αρρυθμία. Τα TCAs πρέπει να δίνονται με μεγάλη προσοχή και κατόπιν συμβουλής καρδιολόγου σε περιπτώσεις ιστορικού κοιλιακής αρρυθμίας, ελλειμμάτων στην αγωγιμότητα, παρατεταμένου διαστήματος QT ή πρόσφατου εμφράγματος. Όταν υπάρχουν καρδιαγγειακά νοσήματα, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η βουπροπριόνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αρκετά μεγαλύτερη ασφάλεια. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο οι δυσκινησίες μπορούν να αυξηθούν ή να παρουσιαστεί ντελίριο. Το The

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο προκρίνει τους SSRIs και την μιρταζαπίνη (Ramasubbu et al. 2012a).

3.4.7. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Στην περίπτωση της κατάθλιψης μετά από *αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο* θεραπεία πρώτης επιλογής είναι τα SSRIs αλλά και η νορτριπτυλίνη. Το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments σε ασθενείς με αγγειακή-εγκεφαλική παθολογία προκρίνει την νορτριπτυλίνη (επίπεδο τεκμηρίωσης A, σύσταση «δεύτερη επιλογής») και τη σιταλοπράμη (επίπεδο τεκμηρίωσης B, σύσταση «πρώτης επιλογής» λόγω αυξημένης ασφάλειας), ενώ συστήνει την αποφυγή της παροξετίνης και φλουοξετίνης λόγω αναστολής του κυτοχρώματος P450 και αλληλεπίδρασης με τα καρδιολογικά φάρμακα (Ramasubbu et al.2012a).

Σημειώνεται ότι η λήψη SSRIs έχει συνδεθεί με αυξημένη αιμορραγική διάθεση λόγω των αντιαιμοπεταλιακών τους ιδιοτήτων. Συνεπώς, η χορήγηση SSRI σε ασθενή που ήδη λαμβάνει κάποιο αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα πρέπει να συνοδεύεται από έλεγχο της πηκτικότητας του αίματος (Serebruanu, 2006).

3.4.8. Νόσος Parkinson

Στη ν. Parkinson, οι SSRIs, όπως η σερτραλίνη ή η παροξετίνη αλλά και η μοκλοβεμίδη, έχουν δειχθεί αποτελεσματικές. Τα SSRIs έχουν ενοχοποιηθεί για επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου (τρόμος και off φάση) χωρίς όμως να υπάρχουν ισχυρά στοιχεία. Οι SNRIs και τα νοραδρενεργικά φάρμακα έχουν με τη σειρά τους ένδειξη για την ν.Parkinson. Η συγχορήγηση του αντιπαρκινσονικού φαρμάκου σελεργιλίνη, ιδίως σε δόσεις άνω των 10mg/ημέρα, και ενός SSRI αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου. Τα TCAs δεν ενδείκνυνται στη ν.Parkinson γιατί μπορεί να προκαλούν ψυχωσικά φαινόμενα και γνωσιακή αποδιοργάνωση. Επίσης το λίθιο μπορεί να επιδεινώσει τα παρκινσονικά συμπτώματα, ενώ τα αποτελέσματα της ΗΣΘ σε αυτή την περίπτωση είναι πρόσκαιρα και η ΗΣΘ μπορεί να επιφέρει ντελίριο και δυσκινησίες.

3.4.9. Επιληψία

Σε περίπτωση συννόσησης με επιληψία ή άλλων καταστάσεων που προάγουν επιληπτικές κρίσεις, η βουπροπιόνη και τα TCAs, ιδιαιτέρως μάλιστα η χλωριμιπραμίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή γιατί χαμηλώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων με τρόπο δοσοεξαρτώμενο περισσότερο από τα άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Για την βουπροπιόνη, ιδιαίτερα, προτείνεται να παραμένει εντός των συνιστώμενων δόσεων, μιας και ο κίνδυνος για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων αυξάνει ιδιαίτερα όταν ξεπεραστεί η συνιστώμενη δοσολογία. Τα SSRIs και τα SNRIs πρακτικά δεν έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων. Το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments προκρίνει την σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη (λόγω περιορισμένης επίδρασης στο κυτόχρωμα P450) και ακολουθεί η λαμοτριγίνη, ως φάρμακο «δεύτερης επιλογής» και η βενλαφαξίνη, ως φάρμακο «τρίτης επιλογής», όταν η θεραπεία με SSRI έχει αποτύχει (Ramasubbu et al. 2012a).

3.4.10. Παχυσαρκία

Όσον αφορά στην αύξηση βάρους και την παχυσαρκία, συνίσταται τακτικός έλεγχος για αλλαγές στο σωματικό βάρος και σε περίπτωση υπέρμετρης αύξησης του προτείνονται διαιτητικά μέτρα, σωματική άσκηση ή και συμβουλευτική από διαιτολόγο-διατροφολόγο. Αν αυτά δεν αποδώσουν, συνίσταται η αλλαγή του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου. Ο κίνδυνος αύξησης του βάρους είναι μεγαλύτερος με τη μιρταζαπίνη, τα TCAs και μικρότερος με τα SSRIs, SNRIs και βουπροπριόνη. Ασθενείς με κατάθλιψη, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για απώλεια βάρους,

χρήζουν αξιολόγησης της ψυχικής τους κατάστασης και της προσαρμογής τους στην απώλεια βάρους και ίσως αλλαγών στη φαρμακευτική αγωγή, όπως για παράδειγμα αλλαγή από ένα φάρμακο βραδείας απελευθέρωσης σε άμεσης.

3.4.11. Σακχαρώδης διαβήτης

Σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας σωματικής νόσου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι παθήσεις του ήπατος και οι νεφρικές παθήσεις, η σιταλοπράμη και η σερτραλίνη θεωρούνται τα ασφαλέστερα αντικαταθλιπτικά. Γενικά οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) είναι προτιμότεροι για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, σε σχέση με τα TCAs, για τα οποία υπάρχουν περισσότερες ενδείξεις ότι επηρεάζουν δυσμενώς τη ρύθμιση του σακχάρου αίματος. Ειδικότερα για την αγομελατίνη, συνιστάται να αποφεύγεται όταν συνυπάρχουν ηπατικές παθήσεις και καλό είναι να γίνεται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας.

3.4.12. Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι SSRIs και οι SNRIs δεν αποτελούν επιλογές πρώτης γραμμής για ασθενείς που έχουν γνωστή σεξουαλική δυσλειτουργία, αλλά προτιμώνται η βουπροπιόνη, η μιρταζαπίνη, η αγομελατίνη και η μοκλοβεμίδη. Σε περίπτωση που είναι αναγκαίο να χορηγηθεί κάποιος SSRI, τότε η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη είναι προτιμότερες, ενώ η παροξετίνη και η φλουοξετίνη είναι οι λιγότερο προτιμητέες. Επίσης μπορεί να γίνεται 24ωρη διακοπή του φαρμάκου και να προστεθεί βουσπιρόνη. Τέλος μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5.

3.4.13. Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας προτείνονται αντικαταθλιπτικά φάρμακα χωρίς αντιχολινεργικές ιδιότητες. Ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικό με αντιχολινεργικές ιδιότητες όπως τα TCAs πρέπει να βρίσκονται υπό θεραπευτική αγωγή για τον έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης ώστε αυτή να παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα.

3.4.14. Υπερτοφία προστάτη

Σε ασθενείς με υπερτοφία του προστάτη αποφεύγονται αντικαταθλιπτικά με αντιχολινεργικές ιδιότητες και προτιμώνται τα SSRIs, τα SNRIs και η βουπροπιόνη.

3.4.15. Ασθενείς με πόνο

Για ασθενείς με ινομυαλγία συνιστάται η χορήγηση αντικαταθλιπτικού σε συνδυασμό με ψυχοεκπαίδευση, άσκηση και ψυχοθεραπεία. Επίσης, σε ασθενείς με κατάθλιψη και ρευματοειδή αρθρίτιδα τα αντικαταθλιπτικά έχουν δειχθεί αποτελεσματικά. Για τον ασθενή με πόνο και κατάθλιψη απαιτείται η συνεργασία όλων των ειδικοτήτων που εμπλέκονται λόγω των διαφορετικών θεραπειών που χορηγούνται, π.χ. λήψη εθιστικών αναλγητικών.

3.4.16. Ασθενείς με λοίμωξη HIV και ηπατίτιδα C

Ασθενείς με κατάθλιψη και λοίμωξη είναι προτιμότερο να θεραπεύονται με SSRIs αντί των παλαιότερων TCAs και να συνδυάζεται η θεραπεία με ψυχοθεραπεία. Όπως προαναφέρθηκε, το βότανο του Αγίου Ιωάννη αλληλεπιδρά με τα αντιρετροϊκά φάρμακα και μειώνει τα επίπεδα τους. Το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments σε ασθενείς με HIV λοίμωξη προτείνει τη σιταλοπράμη και εσιταλοπράμη λόγω μειωμένων αλληλεπιδράσεων, ενώ σε ελεγχόμενες μελέτες έχουν βρεθεί αποτελεσματικές η σιταλοπράμη, σερτραλίνη, παροξετίνη και η φλουοξετίνη (Ramasubbu et al.2012a).

Επιπλέον, ασθενείς με ηπατίτιδα C έχουν υψηλότερο επιπολασμό της κατάθλιψης, στην δε περαιτέρω ανύψωση του συμβάλουν οι ιντερφερόνες που χρησιμοποιούνται με σκοπό τη θεραπεία. Τα αντικαταθλιπτικά έχουν δείχθει να είναι αποτελεσματικά στην κατάθλιψη που αναπτύσσεται σε πλαίσιο ηπατίτιδας C. Το The Canadian Network for Mood and Anxiety σε ασθενείς με ηπατίτιδα C λόγω έλλειψης επαρκούς τεκμηρίωσης δεν προτείνει φάρμακα πρώτης επιλογής, όμως αναφέρει ότι η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ανοιχτές μελέτες (Ramasubbu et al.2012a).

3.4.17. Αντικαταθλιπτική θεραπεία στην περιγεννητική περίοδο

Κατά την εγκυμοσύνη, και ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο καλό είναι να αποφεύγονται οι φαρμακευτικές θεραπείες. Είναι προτιμότερες οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, η φωτοθεραπεία ή σε βαρύτερες περιπτώσεις η ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Παρά το ότι δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές για συμβολή των αντικαταθλιπτικών σε τερατογένεση, από την άλλη μεριά δεν υπάρχουν και αρκετές μελέτες που να δεικνύουν την απολύτως ασφαλή χορήγηση τους. Κάποιες μελέτες που αφορούν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δείχνουν επιβαρυντικά στοιχεία για τη χορήγηση παροξετίνης, όπως καρδιακές δυσπλασίες (McIntyre et al. 2010-APA), αν και τα ευρήματα αυτά δεν επαναλαμβάνονται με συστηματικότητα, ενώ τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ευνοϊκότερα για τη χρήση φλουοξετίνης (Lam et al. 2009-CANMAT). Η συσχέτιση πνευμονικής υπέρτασης του νεογέννητου με τη χορήγηση SSRIs δεν θεωρείται επιβεβαιωμένη κατά τις αμερικανικές οδηγίες (McIntyre et al. 2010-APA). Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης φαίνεται να συνδέεται με ένα παροδικό σύνδρομο απόσυρσης που εμφανίζεται στα νεογνά και περιλαμβάνει ανησυχία, τρόμο, δυσκολίες σίτισης και άλλα συμπτώματα. Δεν έχει αποδειχθεί, αλλά ούτε έχει αποκλειστεί η επίδραση των αντικαταθλιπτικών στην εμφάνιση διαταραχών του αυτιστικού φάσματος ή διαταραχής ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας στα παιδιά που εκτέθηκαν σε αντικαταθλιπτικά κατά την ενδομήτρια ζωή ή το θηλασμό. Σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται να σταθμιστούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη μη θεραπευθείσα κατάθλιψη από τη μια, και οι κίνδυνοι από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή άλλης θεραπευτικής παρέμβασης. Είναι γνωστό ότι τα βρέφη γυναικών που έπασχαν από κατάθλιψη κινδυνεύουν να γεννηθούν με χαμηλό βάρος ή/και πρόωρα.

Μετά τον τοκετό, μπορεί να εμφανιστεί επιλόχεια κατάθλιψη. Σε αυτή την περίπτωση η θεραπεία περιλαμβάνει ψυχοθεραπευτικού και ψυχοεκπαιδευτικού τύπου παρεμβάσεις που αφορούν στην προσαρμογή της γυναίκας στον ρόλο της νέας μητέρας και τις δυσκολίες που προκύπτουν από αυτόν, τόσο για την ίδια, όσο και για την υπόλοιπη οικογένεια. Περιλαμβάνεται επίσης, θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Όσον αφορά στο θηλασμό, τα φάρμακα περνούν σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν σαφείς, άμεσες ή απώτερες, βλάβες για το βρέφος, αλλά δεν υπάρχουν και μελέτες που να καθιστούν την παρουσία αντικαταθλιπτικών στο μητρικό γάλα αποδεδειγμένα ακίνδυνη για το βρέφος. Χρειάζεται, όμως να δοθεί πληροφόρηση στη μητέρα και να υποστηριχθεί η απόφασή της, όποια και αν είναι αυτή.

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Μια σειρά παρεμβάσεων «χαμηλού προφίλ» μπορεί να είναι αποτελεσματικές για την υπο-ουδική κατάθλιψη και το ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο: πάσχοντες από υπο-ουδική ή ήπια κατάθλιψη μπορούν να ακολουθούν μεθόδους αυτοβοήθειας βασισμένες στη Γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (συμπεριφορική ενεργοποίηση, τεχνικές επίλυσης προβλήματος), να ακολουθούν σωστή υγιεινή ύπνου, αποφυγής εξαρτήσεων (κατάχρησης αλκοόλ) και λήψης τροφής (Anderson et al. 2010-NICE).

Η ψυχοθεραπεία, στις βραχείες μορφές της των 6 -20 συνολικά συνεδριών, είναι μια τεκμηριωμένα αποτελεσματική θεραπεία για την κατάθλιψη. Μπορεί να αποτελεί μοναδική θεραπεία σε

περιπτώσεις ήπιας ή μέσης βαρύτητας κατάθλιψης. Είναι αποτελεσματική σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία σε βαρύτερες περιπτώσεις, όταν υπάρχει μερική μόνο απάντηση στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, ή έχουν εμφανιστεί προβλήματα συμμόρφωσης/σύμπλευσης με την αγωγή, ενώ και τα οικονομικά δεδομένα αυτού του συνδυασμού φαίνεται να είναι ικανοποιητικά. Η Γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία, η Διαπροσωπική ψυχοθεραπεία και η Θεραπεία ζεύγους αποτελούν τις πλέον τεκμηριωμένα αποτελεσματικές ψυχοθεραπείες και υπερτερούν της φαρμακοθεραπείας στην πρόληψη των υποτροπών. Πιο συγκεκριμένα, η Γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία, η οποία είναι και η πιο μελετημένη μορφή ψυχοθεραπείας στην κατάθλιψη, έχει βρεθεί να έχει ίση αποτελεσματικότητα με τα αντικαταθλιπτικά αλλά λιγότερες διακοπές στη θεραπεία και λιγότερες υποτροπές, ο συνδυασμός Γνωσιακής ψυχοθεραπείας με αντικαταθλιπτικό έχει βρεθεί να υπερτερεί της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικό στη μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, ωστόσο, είναι άγνωστο αν αυτή η υπεροχή συνεχίζεται στο έτος. Ωστόσο, η Γνωσιακή- συμπεριφορική ψυχοθεραπεία δεν έχει βρεθεί να υπερέχει της Διαπροσωπικής αλλά και άλλων ψυχοθεραπειών, όπως της ψυχοδυναμικής ή της Gestalt ψυχοθεραπείας. Αντίστοιχα, η Θεραπεία ζεύγους έχει δειχθεί αποτελεσματικότερη της λίστας αναμονής, με παρόμοια, ωστόσο, αποτελέσματα με τη Γνωσιακή –συμπεριφορική, όταν βέβαια υπάρχει ένδειξη για θεραπεία ζεύγους, όπως για παράδειγμα στη συζυγική δυσαρμονία. Σε αυτό το σημείο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι "ψυχοθεραπευτικά" στοιχεία, όπως η ενσυναίσθηση και η εγκατάσταση θεραπευτικής σχέσης είναι αναπόσπαστα κομμάτια κάθε θεραπευτικής παρέμβασης για την κατάθλιψη (Härter et al. 2010c-German Association for Psychiatry and Psychotherapy).

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων

Η κατάθλιψη, με τα επιμέρους σύνδρομά της, όπως η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή και η δυσθυμία, αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας λόγω της τεράστιας επιβάρυνσης που επιφέρει στους ίδιους τους πάσχοντες αλλά και στο υποστηρικτικό σύστημά τους, τη λειτουργική έκπτωση, την αύξηση του κινδύνου αυτοκτονικότητας καθώς και λόγω των δυσμενών επιπτώσεων στη σωματική υγεία του πάσχοντος και της αυξημένης θνησιμότητας. Όπως δείξαμε στην παρούσα εργασία, τα αντικαταθλιπτικά αποτελούν θεραπεία πρώτης εκλογής και έχουν ένα υψηλό δείκτη αποτελεσματικότητας για την αντιμετώπισή της. Ωστόσο, έχουν και ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επιβαρύνουν την υγεία του πάσχοντος, τον απομακρύνουν από τη πρόσδεση στη θεραπεία και τέλος μπορούν να θέσουν την ίδια τη ζωή του σε κίνδυνο. Επιπλέον, ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών δεν θα ανταποκριθεί στη θεραπεία ή θα ανταποκριθεί μερικώς.

Είναι λοιπόν απαραίτητη σε όλες τις βαθμίδες υγείας η σωστή αναγνώριση της κατάθλιψης η αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία της. Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να υπάρχει ένας σαφής θεραπευτικός σχεδιασμός που να ακολουθεί τα ενδεικνύόμενα βήματα και τους θεραπευτικούς αλγόριθμους με σκοπό την αποτροπή της μετατροπής της κατάθλιψης σε μη αποκρινόμενη / «ανθεκτική». Σε αυτό ακριβώς προσπαθούν οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές να συμβάλουν εξυπηρετώντας τις ανάγκες των Ελλήνων ιατρών, των ασθενών και των φροντιστών τους και καλύπτοντας ταυτόχρονα ένα αληθινό κενό στην ελληνική βιβλιογραφία και κλινική πράξη.

Από τις οδηγίες που μελετήθηκαν η WFSBP (Bauer et al. 2013), όπου αυτό είναι εφικτό, προσφέρει για τη θεραπεία συγκεκριμένων ψυχοπαθολογικών καταστάσεων το επίπεδο τεκμηρίωσης και τον βαθμό σύστασης με διαβαθμισμένο-δομημένο τρόπο. Αντίστοιχα, η American Psychiatric Association (McIntyre et al. 2010) και το The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (Ellis et al. 2003) προσφέρουν, όπου είναι εφικτό, βαθμό σύστασης που βασίζεται σε κλίμακα 3 διαβαθμίσεων. Το NICE (Anderson et al. 2010) και το The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (Kennedy et al. 2009; Lam et al. 2009; Patten et al. 2009; Parikh et al. 2009; Ravindran et al. 2009; Schaffer et al. 2012; Ramasubbu et al. 2012; Rosenbluth et al. 2012; Beaulieu et al. 2012; Bond et al. 2012) προσφέρουν επίπεδα τεκμηρίωσης και συστάσεις για θεραπείες «πρώτης», «δεύτερης» και «τρίτης επιλογής» όπου είναι αντίστοιχα εφικτό. Τα αποτελέσματα της εργασίας μας έδειξαν ότι με επαρκή βαθμό τεκμηρίωσης και με καλή σχέση κινδύνου / οφέλους τα SSRIs ακολουθούμενα από τα SNRIs, την μιρταζαπίνη, την βουπροπριόνη και την μοκλοβεμίδη μπορούν να θεωρηθούν θεραπεία πρώτης επιλογής για το καταθλιπτικό επεισόδιο και τη δυσθυμία ακολουθούμενα από τα παλαιότερα TCAs τα οποία είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής. Όταν το καταθλιπτικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα άγχους συνίσταται η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών για 4 το πολύ εβδομάδες. Με αντίστοιχο υψηλό βαθμό τεκμηρίωσης και βαθμού σύστασης, στη ψυχωσική κατάθλιψη θεραπεία πρώτης επιλογής είναι ο συνδυασμός αντιψυχωσικού-αντικαταθλιπτικού, ο οποίος έχει βρεθεί να υπερέχει της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικό. Ως αντικαταθλιπτικά προτιμώνται τα άτυπα σε χαμηλές δόσεις και ως αντικαταθλιπτικά η αμιτρυπυλίνη / νορτιπυλίνη, χλωριμιπραμίνη και βενλαφαξίνη, ενώ εδώ τα SSRIs αποτελούν θεραπεία δεύτερης επιλογής. Επιπροσθέτως, με τον ίδιο επίπεδο τεκμηρίωσης και βαθμό σύστασης μπορούν να συσταθούν ως οι πλέον τεκμηριωμένες θεραπείες ενίσχυσης η αλλαγή αντικαταθλιπτικού όταν αυτό δεν έχει επαρκή βαθμό ανταπόκρισης με κάποιο άλλο, ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικών με διαφορετικές ιδιότητες, κυρίως ο συνδυασμός ενός SSRI και της μιρταζαπίνης ή βουπροπριόνης, η προσθήκη λιθίου και των αντιψυχωσικών κουετιαπίνη και αριπιπραζόλη σε χαμηλές δόσεις.

Στο άλλο άκρο, ο διακρανιακός μαγνητικός συντονισμός (TMS) και ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS) δεν βρέθηκαν να έχουν επαρκή βαθμό τεκμηρίωσης και η

σύστασή τους κινείται σε χαμηλά επίπεδα. Οι εν λόγω μέθοδοι πρέπει προς το παρόν να θεωρηθούν ότι βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο. Οι υπόλοιπες επιλογές βρέθηκαν να καταλαμβάνουν ενδιάμεση θέση, όπως η ενίσχυση με θυρεοειδική ορμόνη T3, το βότανο του Αγίου Ιωάννη, η φωτοθεραπεία και η σωματική άσκηση. Τέλος, ως προς το επίπεδο τεκμηρίωσης και βαθμό σύστασης, ακολουθούν η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT-ως θεραπεία πρώτης επιλογής), η οποία μπορεί να συστηθεί με καλό προφίλ αποτελεσματικότητας /ασφάλειας για τις καταστάσεις που ενδείκνυται, όπως και οι βραχείες εστιασμένες ψυχοθεραπείες οι οποίες μόνες -σε κατάθλιψεις που δεν είναι βαριές ή ψυχωσικές- ή σε συνδυασμό με τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά.

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ένας περιορισμός των παρόντων οδηγιών είναι ότι τα τεκμήριά τους προέρχονται από άλλες διεθνείς οδηγίες. Ωστόσο, αυτές οι οδηγίες (π.χ. American Psychiatric Association, CANMAT, NICE) αναφέρονται πολλές φορές με εξαιρετικά αναλυτικό τρόπο στα σύγχρονα δεδομένα των κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων. Επιπροσθέτως, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι οδηγίες δεν υποκαθιστούν την επαγγελματική γνώση και κλινική κρίση καθώς κάθε ασθενής είναι μια μοναδική και εξατομικευμένη περίπτωση και η κατάθλιψη είναι μια ιδιαίτερα σύνθετη βιοψυχοκοινωνική διαταραχή. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις δεν υπάρχουν μεθοδολογικά άριτες εργασίες, ενώ σε άλλες τα ερευνητικά ευρήματα δεν μπορούν να γενικευθούν. Είναι επίσης σημαντικό να γνωρίζουμε ότι απουσία δεδομένων δεν σημαίνει ότι μια μέθοδος δεν είναι αποτελεσματική σε κατάλληλες περιστάσεις. Με αυτό το σκεπτικό, η ομάδα, που επεξεργαστήκαμε την ενότητα της κατάθλιψης, αποφασίσαμε ότι η παροχή ενός θεραπευτικού αλγορίθμου θα υπονόμει την ανάγκη ενημέρωσης των ψυχιάτρων στα επιμέρους αυτής της ανάλυσης και επιπλέον θα απλούστευε επικίνδυνα τη σύνθετη φύση της ορθής και εξατομικευμένης θεραπείας της κατάθλιψης που απαιτεί κλινική κρίση και ειδική εμπειρία.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Θεωρούμε ότι ανάμεσα στα κυριότερα προβλήματα που σχετίζονται με τη δυσκολία εφαρμογής των προτάσεων βρίσκονται η μεγάλη υποαναγνώριση της κατάθλιψης σε όλες της βαθμίδες υγείας, οι συνεχείς αλλαγές και ελλείψεις της πρωτοβάθμιας υγείας και τα προβλήματα στην διαρκή εκπαίδευση των ιατρών. Επίσης, η αποπροσανατολιστική αλλά επικρατούσα άποψη ότι η κατάθλιψη είναι «μια απλή συχνή πάθηση που περνάει με ένα αντικαταθλιπτικό» έτσι ώστε ιατροί ποικίλων ειδικοτήτων, χωρίς ειδική εμπειρία, να την αντιμετωπίζουν βιαστικά και πρόχειρα.

4.4 Τελικά Συμπεράσματα

Εκ των εκτεθέντων δεδομένων, υπάρχει μια αξιοπρόσεκτη ποικιλομορφία στις τεκμηριωμένες θεραπείες της μονοπολικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας. Ωστόσο, δυσεπίλυτο πρόβλημα αποτελεί η παρουσία ενός σημαντικού αριθμού ασθενών που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας. Επιπλέον, η ανταπόκριση στις βιολογικές θεραπείες σε καταστάσεις συννοσηρότητας με άλλες ψυχιατρικές και σωματικές παθήσεις είναι λιγότερο μελετημένη.

Βιβλιογραφία

Ελληνική

1. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ταξινόμηση ICD-10 ψυχικών διαταραχών και διαταραχών της συμπεριφοράς. Στεφανής Κ, Σολδάτος Κ, Μαυρέας Β, ΕΠΙΨΥ απόδοση στα Ελληνικά και επιμέλεια. Βήταιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα 1993.
2. Παπαδημητρίου Γ.Ν, Ρίζος Ε, Δικαίος Δ. Αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητικά της διάθεσης. Στο Σύγχρονη Ψυχιατρική Παπαδημητρίου Γ.Ν, Λιάππας Ι, Λύκουρας Ε. (Επιμ Εκδ). Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα σελ 530-550, 2013.

Διεθνής

1. American Psychiatric Association 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision. APA Press, Washington, DC.
2. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. American Psychiatric Association: Arlington, VA.
3. Anderson IM . 2001 . Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 57 : 161 – 178 .
4. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants A revision of the 2000. British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2008 22: 343. DOI: 10.1177/0269881107088441.
5. Anderson I, Pilling S, Barnes A et al. The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132433>
6. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? BMJ 2001, 322: 419-421.
7. Arnow B, Blasey C, Lee J, et al.. Relationships among depression, pain, chronic disabling pain, and medical costs. Psychiatr Serv 2009, 60: 344-350.
8. Baldwin DS. Depression and panic: comorbidity. Eur Psychiatry 1998, 13 (Suppl): 65s- 70s.
9. Bandelow B, Zohar J, Hollander E. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders. First revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248_312.
10. Bauer M, Whybrow P, Angs J, et al., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder and Treatment of Chronic Depressive Disorders and Subthreshold Depressions. World J Biol Psychiatry (2002) 3, 69-86.
11. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. World J Biol Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104.
12. Bauer M , Pfennig A , Severus E et al. on behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry, 2013; 14: 334–385.
13. Beaulieu, S, Saury, S Sareen, J et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. Ann Clin Psychiatry 2012 24(1):38-55.
14. Beck AT , Ward CH , Mendelson M et al. An inventory for measuring depression . Arch Gen Psychiatry 1961 4 : 561 – 571.

15. Bell B, Chalklin L, Mills M, et al. Burden of dysthymia and comorbid illness in adults in a Canadian primary care setting: high rates of psychiatric illness in the offspring. *J Affect Disord* 2004, 78: 73–80.
16. Bond, DJ, Hadjipavlou, G, Lam, RW et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012 ;24(1):23-37.
17. Bromet E, Andrade LH, Hwang I et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.
18. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:746-58.
19. Cowen PJ. Classification of depressive disorders. In *Behavioral Neurobiology of Depression: Current Topics in Behavioral Neurosciences 14*. Cowen P, Sharp T, Lau J. (Eds). Springer New York 2013:14: p3-13.
20. Dodd S, Malhi G, Tiller J, et al. A consensus statement for safety monitoring guidelines of treatments for major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2011 45: 712. DOI: 10.3109/00048674.2011.595686
21. Economou M, Madianos M, Peppou I. et al. Major depression in the era of economic crisis: A replication of a cross-sectional study across Greece *J Affect Disord* 145 (2013) 308–314.
22. Ellis P, , Hickie I, Smith R. Summary of guideline for the treatment of depression. *Australian Psychiatry* 2003 11:1.
23. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B et al. A review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 May;31 Suppl 1:S7-17.
24. Goldney R, Fisher L. Double depression in an Australian population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 39 : 921–926.
25. Goodwin R, Davidson K, Keyes K. Mental disorders and cardiovascular disease among adults in the United States. *J Psychiatr Res* 2009, 43: 239-246.
26. Hamilton M. 1960. A rating scale for depression . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 56 – 62.
27. Halaris A. Inflammation, heart disease, and depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013 15:400 DOI 10.1007/s11920-013-0400-5.
28. Härter M, Klesse C, Bermejo I, et al. Development of national guidelines for depression. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008 Apr;51(4):451-7. doi: 10.1007/s00103-008-0514-9.
29. Härter M, Klesse C, Bermejo I, et al. Evidence-based therapy of depression: S3 guidelines on unipolar depression. *Nervenarzt*. 2010a Sep;81(9):1049-68. doi: 10.1007/s00115-010-3084-7.
30. Härter M, Klesse C, Berger M, et al. Evidence-based treatment of depression: what does the new S3- and national healthcare guideline Unipolar Depression really recommend?. *Z Psychosom Med Psychother*. 2010b;56(4):334-42.
31. Härter M, Klesse C, Bermejo I, et al. German National Clinical Practice Guideline. Clinical practice guideline for unipolar depression. Diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/national clinical practice guideline. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2010c; 107(40): 700–8.
32. Isometsä E, Jousilahti P, Lindfors O, et al. Update on current care guidelines. Depression, current care guideline. *Duodecim*. 2009 125(16):1755-6.
33. Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry* 1990 12:355-362.
34. Katon WJ, Lin E, Russo J, et al. Increased medical costs of a population- based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003 60:897-903.

35. Katon W, Unutzer J, Fan MY, et al. Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment of depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care*. 2006;29:265-270.
36. Katon W. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 2011, 13:7-23
37. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009 117 S1–S2.
38. Kessler R. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 35(1): 1–14. doi:10.1016/j.psc.2011.11.005.
39. Kuhn, R The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*, 1958, 115, 459–464.
40. Kupfer D, Frank E, Philips M. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012 , 379:1045-55.
41. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 117 S26–S43.
42. Lykouras L, Gournellis R. 2009. Psychotic (delusional) major depression: new vistas. *Curr Psychiatr Rev* 5: 1–28.
43. Mahendran R, Yap HL. Clinical practice guidelines for depression. *Singapore Med J* 2005 Vol 46(11) : 610.
44. Mazel JA. The practice guideline 'Depressive disorder' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of general practice. Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Mar 5;149(10):507-8.
45. McIntyre, JS, Yager J, Anzia DJ et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third Edition. 2010 http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx
46. McIntyre R, Rosenbluth M, Ramasubbu R, et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012 24(2):163-169.
47. Meltzer, H., Bebbington, P., Brugha, T., et al. The reluctance to seek treatment for neurotic disorders. *J Ment Health*, 2003, 9, 319–327.
48. Michopoulos I, Douzenis A, Gournellis R, et al. Major depression in elderly medical inpatients in Greece, prevalence and identification. *Aging Clin Experiment Res* 2010, 22:148-151.
49. Moffitt T, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and generalized anxiety disorder Cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64: 651-660.
50. Montgomery SA and Asberg M . A new depression scale designed to be sensitive to change . *Br J Psychiatry* 1979 134 : 382 – 389.
51. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–58.
52. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 1000-1006.
53. Ogasawara K, Ozaki N. Review of the new treatment guideline for major depressive disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. Brain Nerve. 2012 Oct;64(10):1159-65.
54. Oladeji B, Gureze O. The comorbidity between depression and diabetes. *Curr Psychiatry Rep* 2013, 15:390 DOI 10.1007/s11920-013-0390-3.
55. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord* 2009 117 S15–S25.

56. Patten S, Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Classification, Burden and Principles of Management. *J Affect Disord* 2009 117 S5–S14.
57. Qaseem, A, Snow V, Denberg T et al. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149:725-733.
58. Ramasubbu, R, Taylor VH , Samaan Z et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Gen Psychiatry* 2012a; 24(1):91-109.
59. Ramasubbu, R, Beaulieu S Taylor VH, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: Diagnostic, assessment, and treatment principles. *Ann Gen Psychiatry* 2012 b;24(1):82-90.
60. Ramasubbu, R, Taylor, VH, Samaan, Z et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2012 c;24(1):69-81.
61. Rapaport, M.H., Clary, C., Fayyad, R., Endicott, J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry* 2005, 162, 1171–1178.
62. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord* 2009 117 S54–S64.
63. Rhebergen D, Beekman A, de Graaf R, et al. Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression: A 3-year follow-up. *J Affect Disord* 2010, 124 148–156.
64. Romeijnders AC, van Marwijk HW, Goudswaard AN. Nederlands Huisartsen Genootschap. Summary of the practice guideline 'Depressive disorder' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005 Mar 5;149(10):523-7.
65. Rosenbluth, M, MacQueen, G, S. McIntyre R et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid personality disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 24(1):56-68.
66. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein B et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2012 ; 24(1):6-22.
67. Schauenburg H, Leiendecker C, Simon R et al. New German guidelines for the treatment of depression - the central role of psychotherapy. *Z Psychosom Med Psychother.* 2009; 55(4):354-64.
68. Schlaepfer T, George M, Mayber H. on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*, 2010; 11: 2–18.
69. Seo JS, Song HR Lee HB, Park Y-M,et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Second revision. *J Affec Disord* 2014 167: 312–321.
70. Serebruany VI. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something? *Am J Med* 2006 119, 113-116
71. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs.* 2013 Oct;27(10):789-97. doi: 10.1007/s40263-013-0097-3.
72. Simon GE, VonKorff M, Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:850-856.

73. Simon G, Katon W, Lin E, et al. Diabetes complications and depression as predictors of health care costs. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:344-351.
74. Simon GE, Katon WJ, Lin EH, et al. Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:65-72.
75. Subodh BN, Avasthi A, Chakrabarti S. Psychosocial impact of dysthymia: A study among married patients. *J Affect Disord* 2008, 109 199–204.
76. Suehs B, Argo T, Bendele S et al. Texas Algorithm Project. Major disorder algorithms. 2008 Texas Department of State Health Services. <http://www.cardinalinnovations.org/docs/TMAP%20Depression%202010.pdf>
77. Tiemens BG, Ormel J, Simon GE. Occurrence, recognition, and outcome of psychological disorders in primary care. *Am J Psychiatry*. 1996 153(5):636-44.
78. Uzun S, Kozumplic O, Topic R, Jakovljevic M. Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub* 2009, 21:391-8.
79. van Avendonk M, van Weel-Baumgarten E, van der Weele G, et al. Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline 'Depression'. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012; 156(38): A5101.
80. van den Broek WW. The practice guideline 'Depressive disorder' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of psychiatry. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005 Mar 5;149(10):509-10.
81. Wang HR, Bahk W-M, Park Y-M et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Comparisons with Other Treatment Guidelines. *Psychiatry Invest* 2014 β;11:1-11.
82. Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., et al. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, 2004, 49, 124–138.
83. Wells KB, Burnam MA, Rogers W, et al. The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49: 788-794.
84. World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO.
85. Zhang M. Major depressive disorder treatment guidelines in China. *J Clin Psychiatry* 2010, 71: sup E1:e06
86. Zung, W. (1965). A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63–70.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. 1. Κριτήρια του καταθλιπτικού επεισοδίου κατά ICD-10 (F32)

F32. Καταθλιπτικό επεισόδιο

A1. Το καταθλιπτικό επεισόδιο πρέπει να διαρκεί τουλάχιστο δύο εβδομάδες

A2. Δεν υπάρχουν υπομανιακά ή μανιακά συμπτώματα, επαρκή να πληρούν τα κριτήρια του υπομανιακού ή μανιακού επεισοδίου (F30) κάποια στιγμή στη ζωή του υποκειμένου

A3. Πιο συχνές προτάσεις αποκλεισμού: το επεισόδιο δεν αποδίδεται σε χρήση ουσίας (F 10-19) ή σε κάποια οργανική ψυχική διαταραχή (F00-09)

Σωματικό σύνδρομο

Κάποια καταθλιπτικά συμπτώματα ευρέως θεωρούνται ότι έχουν ειδική κλινική σημασία και εδώ καλούνται «σωματικά» (Σε άλλες ταξινομήσεις χρησιμοποιούνται όροι, όπως βιολογικά, ζωτικά, μελαγχολικά, ή ενδογενομορφικά)

Για να προκριθεί η παρουσία του σωματικού συνδρόμου τέσσερα από τα ακόλουθα πρέπει να είναι παρόντα:

(1) Εκσεσημασμένη απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης για συνήθως ευχάριστες δραστηριότητες

- (2) Έλλειψη συναισθηματικής αντίδρασης σε γεγονότα ή δραστηριότητες που κανονικά παράγουν κάποια συναισθηματική απόκριση
- (3) Έγερση το πρωί δύο ώρες ή περισσότερο του συνήθους
- (4) Η κατάθλιψη είναι χειρότερη το πρωί
- (5) Ύπαρξη αντικειμενικών στοιχείων για εκσεσημασμένη ψυχοκινητική επιβράδυνση ή για ανησυχία (σημειώνεται ή αναφέρεται από άλλα άτομα)
- (6) Εκσεσημασμένη απώλεια της όρεξης
- (7) Απώλεια βάρους (5% του σωματικού βάρους μέσα στον προηγούμενο μήνα)
- (8) Εκσεσημασμένη απώλεια της libido

F32.0 Κριτήρια επεισοδίου ήπιας βαρύτητας

A) Το λιγότερο δύο εκ των τριών συμπτωμάτων πρέπει να είναι παρόντα:

- (1) Καταθλιπτικό συναίσθημα που να είναι σαφώς παθολογικό για το υποκείμενο, παρόν κατά το πλείστο της ημέρας και σχεδόν κάθε μέρα, το οποίο σε μεγάλο βαθμό δεν επηρεάζεται από τις καταστάσεις και διατηρείται τουλάχιστο για 2 εβδομάδες
- (2) Απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης για δραστηριότητες που είναι συνήθως ευχάριστες
- (3) Μειωμένη ενέργεια ή αυξημένη κόπωση

(B) Απαιτούνται επιπρόσθετα ένα ή περισσότερα συμπτώματα να είναι παρόντα από τον κατάλογο που ακολουθεί ώστε να συμπληρώνεται ένας αριθμός τουλάχιστο τεσσάρων συμπτωμάτων

- (1) Απώλεια αυτοπεποίθησης και αυτοεκτίμησης
- (2) Αδικαιολόγητα αισθήματα εαυτομομφής ή εκσεσημασμένης και ανάρμοστης ενοχής
- (3) Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου, αυτοκτονίας ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς
- (4) Παράπονα ή στοιχεία για μειωμένη ικανότητα να σκεφθεί ή να συγκεντρωθεί, όπως αναποφασιστικότητα ή αμφιταλάντευση
- (5) Αλλαγές στην ψυχοκινητική δραστηριότητα με ανησυχία ή επιβράδυνση (είτε υποκειμενική είτε αντικειμενική)
- (6)** Υπνική διαταραχή κάθε τύπου
- (7) Αλλαγή στην όρεξη (μείωση ή αύξηση) με συνοδό αλλαγή στο βάρος

F32.1 Κριτήρια καταθλιπτικού επεισοδίου μέτριας βαρύτητας

- (1) Τουλάχιστο 2 από τα 3 κριτήρια του A
- (2) Τουλάχιστο 6 από τα 6 κριτήρια του B

F32.2 Κριτήρια βαρέως καταθλιπτικού επεισοδίου

- (1) Και τα 3 κριτήρια του A πληρούνται
- (2) Τουλάχιστο 8 από τα επιπρόσθετα κριτήρια του B

Το βαρύ καταθλιπτικό επεισόδιο μπορεί να είναι **χωρίς ψυχωσικά στοιχεία (F32.2)**

ή **με ψυχωσικά στοιχεία (F32.3)**: παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις, ή καταθλιπτική εμβροντησία. Τα ψυχωσικά συμπτώματα κωδικοποιούνται περαιτέρω σε, σύμφωνα με τη διάθεση (F32.30) ή ασύμφωνα με τη διάθεση (F32.31)

Πίνακας 1. 2. Κριτήρια δυσθυμίας (F34.1)

A. Μία περίοδος τουλάχιστον 2 ετών συνεχούς ή συνεχώς υποτροπιάζοντος καταθλιπτικού συναισθήματος

Περίοδοι φυσιολογικού συναισθήματος που παρεμβάλλονται και δεν κρατούν πάνω από λίγες εβδομάδες και δεν υπάρχουν περίοδοι υπομανίας

B. Κανένα ή πολύ λίγα επεισόδια κατάθλιψης μέσα σε αυτή τη περίοδο δεν είναι αρκετά βαριά ή δεν διαρκούν αρκετά για να πληρούν κριτήρια ήπιας υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής (F33.0)

- Γ. Κατά τη διάρκεια περιόδων κατάθλιψης τουλάχιστον τρία από τα κατωτέρω πρέπει να είναι παρόντα:
- (1) Μείωση της ενεργητικότητας και δραστηριότητας
 - (2) Αϋπνία
 - (3) Απώλεια της αυτοπεποίθησης ή αισθήματα ανεπάρκειας
 - (4) Δυσκολία στη συγκέντρωση
 - (5) Συχνά κλάματα
 - (6) Απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης στο σεξ και άλλες ευχάριστες δραστηριότητες
 - (7) Αισθήματα απελπισίας
 - (8) Μια προσλαμβανόμενη ανικανότητα να ανταπεξέλθει στις συνήθεις υπευθυνότητες της καθημερινής ζωής
 - (9) Απαισιοδοξία για το μέλλον ή για το παρελθόν ή μελαγχολικοί συλλογισμοί για το παρελθόν
 - (10) Κοινωνική απόσυρση
 - (11) Ο ασθενής είναι λιγότερο ομιλητικός απ' ότι συνήθως

Πίνακας 3.1. Τεκμήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην σύνταξη των οδηγιών για την υποτροπιάζουσα κατάθλιψη και τη δυσθυμία

Αριθμός	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
1	Seo et al.	2014	N.Κορέα	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Second revision	J Affec Disord 2014 α 167: 312–321
2	Wang et al.	2014	N.Κορέα	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Comparisons with Other Treatment Guidelines.	Psychiatry Investig 2014 β;11:1-11
3	Bauer et al.	2013	(Διεθνή)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders	World J Biol Psychiatry, 2013; 14: 334–385
4	Schaffer et al.	2012	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management	Ann Gen Psychiatry 2012 α :24(1):6-22

					of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders.	
5	Rosenbluth et al.	2012	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid personality disorders	Ann Gen Psychiatry 2012 β;24(1):56-68
6	Ramasubbu et al.	2012a	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions.	Ann Gen Psychiatry 2012 γ: 24(1):91-109.
7	Ramasubbu et al.	2012b	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: Diagnostic, assessment, and treatment principles.	Ann Gen Psychiatry 2012 δ;24(1):82-90
8	Ramasubbu et al.	2012c	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders	Ann Gen Psychiatry 2012 ;24(1):69-81
9	Beaulieu et al.	2012	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	Ann Clin Psychiatry 2012 στ;24(1):38-

				Treatments (CANMAT)	(CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders	55
10	Bond et al.	2012	Καναδάς	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder	Ann Clin Psychiatry 2012 ζ ;24(1):23-37
11	Dodd et al.	2011	Αυστραλία, Ν. Ζηλανδία	The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	A consensus statement for safety monitoring guidelines of treatments for major depressive disorder	<i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2011 45: 712. DOI: 10.3109/00048674.2011.595686
12	Härter et al.	2010	Γερμανία	German National Clinical Practice Guideline	German National Clinical Practice Guideline. Clinical practice guideline for unipolar depression. Diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/national clinical practice guideline	Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int 2010; 107(40): 700–8
13	McIntyre et al.	2010	Η.Π.Α.	American Psychiatric Association.	Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third Edition	http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx
14	Anderson et al.	2010	Ηνωμένο Βασίλειο	National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE)	The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132433
15	Patten et al.	2009	Καναδάς	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the	J Affect Disord 2009 117 S5–S14

				(CANMAT)	Management of Major Depressive Disorder in Adults. Classification, Burden and Principles of Management	
16	Parikh et al.	2009	Καναδάς	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication.	Journal of Affective Disorders 2009 117 S15–S25
17	Lam et al.	2009	Καναδάς	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy	Journal of Affective Disorders 2009 117 S26–S43
18	Kennedy et al.	2009	Καναδάς	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults	Journal of Affective Disorders 2009 117 S1–S2
19	Ravindran et al.	2009	Καναδάς	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments	Journal of Affective Disorders 2009 στ 117 S54–S64
20	Suehs et al.	2008	Η.Π.Α.	Texas Algorithm Project. Major disorder algorithms	Texas Algorithm Project. Major disorder algorithms. 2008 Texas Department of State Health Services.	http://www.cardinalinnovations.org/docs/TMAP%20Depression%202010.pdf
21	Bauer et al.	2007	(Διεθνή)	World	WFSBP Task Force	World J Biol

				Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	on Unipolar Depressive Disorders World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care.	Psychiatry, 2007; 8(2): 67-104
22	Mahendran & Yap	2005	Δημοκρατία της Σιγκαπούρης	Ministry of Health Guidelines for Depression	Clinical practice guidelines for depression	Singapore Med J 2005 Vol 46(11) : 610
23	Ellis et al.	2003	Αυστραλία, Ν. Ζηλανδία	The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	Summary of guideline for the treatment of depression.	Australian Psychiatry 2003 11:1

Πίνακας 3.2. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα: συνήθεις δόσεις

Κοινή ονομασία	Κατηγορία	Δόση έναρξης (mg/day)	Εύρος δόσης (mg/day)	Επίπεδα πλάσματος (ng/mL)
Αγομελατίνη	Αγωνιστής μελατονίνης	25	25-50	
Αμιτριπτυλίνη	TCA	25-50	100-300	80-200
Βενλαφαξίνη	SNRI	37,5-75	75-375	195-400
Βουπροπρόνη	NDR1	150	150-450	
Εσιταλοπράμη	SSRI	10	10-20	
Μαπροτυλίνη	Τετρακυκλικό	25-50	150-225	
Μιρταζαπίνη	NaSSA	15	15-45	
Μοκλοβεμίδη	RIMA	150	300-600	
Νορτριπτυλίνη*	TCA	25-50	75-200	70-170
Ντουλοξετίνη	SNRI	30-60	60-120	
Παροξετίνη	SSRI	20	20-60	
Σερτραλίνη	SSRI	50	50-150	
Σιταλοπράμη	SSRI	20	20-60	
Τραζοδόνη		50-100	200-600	
Φλουβοξαμίνη	SSRI	50	100-200	
Φλουοξετίνη	SSRI	20	20-60	
Χλωριμιπραμίνη	TCA	25-50	100-250	175-450
Αμινεπτίνη *		100	200-300	
Αμοξαπίνη *	Τετρακυκλικό	50	100-400	
Βιλοξαζίνη*		100	200-500	
Δεσιπραμίνη*	TCA	25-50	100-300	100-300
Διβενζεπίνη*	TCA	120-180	240-720	
Δοθειπίνη*	TCA	25-50	100-300	
Δοξεπίνη	TCA	25-50	100-300	
Δοσλεπίνη*	TCA	75	75-150	
Ιμιπραμίνη *	TCA	25-50	100-300	175-300
Ισοκαρβοξαζίδη*	MAOI	20	20-60	
Λοφεπραμίνη*	TCA	70	140-200	
Μιανσερίνη*	Τετρακυκλικό	30	60-120	
Μιλνασιπράνη*	SNRI	50-100	100-200	
Νεφαζοδόνη*		100	300-600	
Προτριπτυλίνη*	TCA	10	20-60	
Ρεμποξετίνη*	NRI	4-8	8-12	
Σετιπτυλίνη*	Τετρακυκλικό	3	3-6	
Τιανεπτίνη*	TCA	12,5	25-37,5	
Τρανυλκυπρομίνη*	MAOI	10	20-60	
Τριμιπραμίνη*	TCA	25-50	100-300	
Φενελζίνη*	MAOI	15	30-90	

* Οι ουσίες αυτές δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα, η νορτριπτυλίνη διατίθεται κατόπιν παραγγελίας,

TCA: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SSRI: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, SNRI: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης, NaSSA: νοραδρενεργικό και ειδικό σεροτονινεργικό, NDR1: αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης – ντοπαμίνης, NRI: αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης RIMA: αναστρέψιμος αναστολέας μονοαμινοξειδάσης A, MAOI: αναστολέας μονοαμινοξειδάσης.

Πίνακας 3.3. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών στο καταθλιπτικό επεισόδιο

- Γενικώς, τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής, ενώ τα παλαιότερα TCAs θεραπεία δεύτερης επιλογής
- Για την υποουδική /ελάσσωνα κατάθλιψη, καθώς και το ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο, η τακτική παρακολούθηση, η υποστήριξη και η παροχή ψυχοκοινωνικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να είναι αρκετή. Αν χορηγηθούν αντικαταθλιπτικά τα SSRIs και τα άλλα νεώτερα αντικαταθλιπτικά θεωρούνται επιλογή πρώτης γραμμής
- Για το καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας βαρύτητας τα SSRIs και τα άλλα νεώτερα αντικαταθλιπτικά θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. Γενικώς, όσο η κατάθλιψη γίνεται βαρύτερη τόσο πιο αναγκαία γίνεται η χορήγηση αντικαταθλιπτικού
- Για το βαρύ καταθλιπτικό επεισόδιο καθώς και για εκείνο με μελαγχολικά στοιχεία / σωματικό σύνδρομο τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά θεωρούνται επιλογή πρώτης γραμμής και τα τρικυκλικά δεύτερης. Ωστόσο, για ιδιαίτερα βαριές και /ή μελαγχολικού τύπου καταθλίψεις, κυρίως νοσηλευόμενων ασθενών, η αμιτριπυλίνη, χλωριμιπραμίνη και η βενλαφαξίνη μπορούν να χορηγηθούν ως φάρμακα πρώτης επιλογής, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις από τη σωματική υγεία του ασθενούς
- Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με ψυχωσικά στοιχεία τα νεώτερα άτυπα αντιψυχωσικά σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικό είναι η πρώτη επιλογή, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό. Τα αντιψυχωσικά χορηγούνται σε δόσεις μικρότερες της σχιζοφρένειας ενώ αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής αποτελούν η αμιτριπυλίνη / νορτιπυλίνη, χλωριμιπραμίνη και η βενλαφαξίνη. Τα SSRIs αποτελούν αντικαταθλιπτικά δεύτερης γραμμής
- Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με εποχιακή κατανομή –πάντα σε πλαίσιο υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής- συνίσταται φωτοθεραπεία για 1 έως 2 εβδομάδες και βουπροπριόνη ή άλλο νεώτερο αντικαταθλιπτικό
- Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με άτυπα στοιχεία αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής θεωρούνται τα SSRIs, η βουπροπριόνη μόνα σε συνδυασμό με γνωσιακή ψυχοθεραπεία
- Στο καταθλιπτικό επεισόδιο με κατατονικά στοιχεία χρήζει θεραπείας, αρχικά υποστηρικτικής, όπως ενυδάτωση, προφύλαξη του ασθενούς από τα προβλήματα που θέτει η κατατονική συμπτωματολογία, αλλά στη συνέχεια απαιτείται η χορήγηση βενζοδιαζεπινών, όπως λοραζεπάμης ή διαζεπάμης από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Αν η θεραπεία αυτή δεν αποδώσει τότε υπάρχει καλά τεκμηριωμένη ένδειξη για ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Πίνακας 3.4. Θεραπεία ενίσχυσης με φαρμακευτικό παράγοντα για μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό

- Αξιολόγηση της συμμόρφωσης / σύμπτωσης του ασθενή με τη θεραπευτική αγωγή. Αύξηση του αριθμού των συναντήσεων, έλεγχος για: σωματική νόσο, κατάχρηση ουσιών, παρουσία ψυχοκοινωνικών και οικογενειακών στρεσογόνων παραγόντων

Στη συνέχεια, συνιστώνται τα παρακάτω βήματα:

- Αύξηση της δόσης του αρχικού αντικαταθλιπτικού έως τη μέγιστη
- Αλλαγή αντικαταθλιπτικού με άλλο είτε από την ίδια είτε από διαφορετική φαρμακολογική κατηγορία
- Συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών από διαφορετικές κατηγορίες για παράδειγμα SSRIs με βουπροπιόνη ή μιρταζαπίνη

Χορήγηση ενισχυτικού θεραπευτικού παράγοντα:

- Ενίσχυση με λίθιο σε δόση από 0.6 έως 0.8 mmol/L
- Προσθήκη αντιψυχωσικού, κυρίως κουετιαπίνης (50-300 mg/ημέρα) ή αριπιπραζόλης (2-5mg/ημέρα)
- Ενίσχυση με θυρεοειδική ορμόνη τριωδοθυρονίνη T3: 25-37,5mcg/ημέρα

Πίνακας 3.5. Συμπληρωματικές θεραπείες μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό

- Η *θεραπεία με αγχολυτικά / ηρεμιστικά*, ειδικότερα βενζοδιαζεπίνες βοηθά να μειωθεί το άγχος, η ανησυχία και η αύπνια και πρέπει να περιορίζεται στις 4 με 6 εβδομάδες. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην ανάπτυξη συνδρόμου εξάρτησης και κατάχρησης και για τον λόγο αυτό γενικώς δεν χορηγούνται σε άτομα με εξάρτηση από αλκοόλ και βενζοδιαζεπίνες
- Η *ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ)* έχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα, η οποία κυμαίνεται από 60 έως 80% εντός 2-4 εβδομάδων, ενώ ένα 50-95% των ασθενών, οι οποίοι προηγουμένως δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αντικαταθλιπτική αγωγή, ανταποκρίνονται σε αυτήν. Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία, σε περιπτώσεις με μεγάλη ψυχοκινητική επιβράδυνση, σε ασθενείς με κατατονία, αρνητισμό για λήψη υγρών, με βαριά αυτοκτονικότητα, σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις και σε ειδικές καταστάσεις, όπου η φαρμακοθεραπεία αντενδείκνυται ή είναι καλό να αποφεύγεται, όπως π.χ. η κατάθλιψη στην εγκυμοσύνη
- Η *ψυχοθεραπεία* ενδείκνυται για ασθενείς με ήπια κατάθλιψη. Ο συνδυασμός ψυχοθεραπείας με αντικαταθλιπτικό ενδείκνυται σε ασθενείς με καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας βαρύτητας ή βαρύ που δεν συμμορφώνονται στην αγωγή ή τα αποτελέσματα της αγωγής είναι μόνο μερική ύφεση των συμπτωμάτων ή ο ασθενής επιθυμεί αυτόν τον συνδυασμό. Κυριότερες ψυχοθεραπείες με ερευνητική τεκμηρίωση είναι η Γνωσιακή-συμπεριφορική, Διαπροσωπική και Θεραπεία ζεύγους
- Η *φωτοθεραπεία* με συσκευές λευκού φωτός ειδικών προδιαγραφών έχει κύρια ένδειξη την εποχιακή κατάθλιψη (10 χιλιάδες lux για μισή ώρα νωρίς το πρωί, καθημερινά)
- Για αυτούς που προτιμούν τις εναλλακτικές θεραπείες το βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*, St John's wort) σε δόση από 600-900mg/ημέρα
- Η μερική ή ολική στέρηση ύπνου μπορεί να πετύχει άμεσα αποτελέσματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό αντικαταθλιπτικά, τη φωτοθεραπεία, το λίθιο, τη σταθεροποίηση του ύπνου και τη σωματική άσκηση με σχετικά καλά αποτελέσματα
- Η *σωματική άσκηση*, μπορεί ως ένα μικρό βαθμό να έχει θετικά αποτελέσματα στην βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με κατάθλιψη ήπιας ή μέσης βαρύτητας
- Ο *διακρανιακός μαγνητικός συντονισμός (TMS)* βρίσκεται προς το παρόν σε ερευνητικό στάδιο εφόσον μένει να δευκρινισθούν θέματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα και τη μεθοδολογία εφαρμογής του
- Ο *ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS)* αν και στερείται αρκετών μελετών, που να πιστοποιούν την αποτελεσματικότητά του, μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική σε ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στη φαρμακοθεραπεία

Πίνακας 3.6. Θεραπεία συνέχισης και συντήρησης/προφύλαξης

- Η αντικαταθλιπτική θεραπεία πρέπει να διατηρείται για 6-9 μήνες, για το πρώτο επεισόδιο. Όσον αφορά την κατάθλιψη με ψυχωσικά στοιχεία, εφ' όσον έχει επιτευχθεί ύφεση με το συνδυασμό αντικαταθλιπτικού και αντιψυχωσικού φαρμάκου, το αντιψυχωσικό φάρμακο πρέπει να διατηρείται για 6 μήνες περίπου. Γενικά, η δόση του αντικαταθλιπτικού κατά τη φάση συντήρησης διατηρείται στα ίδια επίπεδα με την οξεία φάση
- Στη φάση συντήρησης / προφύλαξης από νέο επεισόδιο ο θεράπων θα πρέπει να λάβει υπόψη του τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων, την παρουσία συμπτωμάτων που επιμένουν, την απάντηση στη θεραπεία στο παρελθόν, λόγους διακοπής της αγωγής, καθώς και συνυπάρχουσα σωματική νόσο και συνυπάρχοντες ψυχοκοινωνικούς ψυχοπνευματικούς παράγοντες. Μετά από το δεύτερο επεισόδιο, η θεραπεία διατηρείται τουλάχιστον για 2 χρόνια και μετά το τρίτο επεισόδιο είναι καλό η θεραπεία συνεχίζεται επ' αόριστον. Όσον αφορά τη δοσολογία του αντικαταθλιπτικού, στη φάση προφύλαξης από νέο επεισόδιο αυτή διατηρείται στα επίπεδα της αρχικής που επέφερε θεραπευτικά αποτελέσματα
- Η ατελής ύφεση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υποτροπή
- Ασθενείς μετά από ΗΣΘ μπορούν να συνεχίσουν με αντικαταθλιπτικό
- Η Γνωσιακή-συμπεριφορική και η Διαπροσωπική θεραπεία μαζί με αντικαταθλιπτικό συμβάλλουν στη μείωση των υποτροπών

Πίνακας 3.7. Θεραπεία δυσθυμίας

- Η θεραπεία, που προτείνεται για τη δυσθυμία, είναι η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά, σε αυτά περιλαμβάνονται οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), καθώς και η μιρταζαπίνη
- Τα αντικαταθλιπτικά, τόσο τα παλαιότερα τρικυκλικά όσο και τα νεώτερα, έχουν δειχθεί αποτελεσματικά συγκρινόμενα με το εικονικό φάρμακο, ωστόσο τα τρικυκλικά εμφάνιζαν περισσότερες παρενέργειες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι παρόμοιες με εκείνες του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου ενώ ένας χρόνος λήψης της θεραπείας δύο με τρία χρόνια έχει δειχθεί αποτελεσματικότερος του εικονικού φαρμάκου

Πίνακας 3.8. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα: ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

Κοινή ονομασία	Αντι χολινεργικές	Ναυτία / γαστρ/κές	Καταστολή	Αϋπνία / ανησυχία	Σεξουαλική δυσλειτουργία	Ορθοστατική υπόταση	Αύξηση βάρους	Ειδικές ΑΕ	Θνητότητα σε υπερδοσολόγηση
Αγομελατίνη	-	+	-	-	-	-	-	Κίνδυνος ηπατικής βλάβης	Χαμηλή
Αμιτριπυλίνη	+++	-	+++	-	+	+++	+++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Βενλαφαξίνη	-	++	-	++	++	-	-	Υπέρταση	Χαμηλή
Βουπροπιόνη	+	+	-	+	-	-	-	Μείωση επιληπτικού ουδού	Χαμηλή
Εσιταλοπράμη	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Μαπροτυλίνη	++	-	++	-	+	++	++	Αυξημένος κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων	Υψηλή
Μιρταζαπίνη	-	-	++	-	-	+	++		Χαμηλή
Μοκλοβεμίδη	+	+	-	+	-	-	-		Χαμηλή
Νορτριπυλίνη	+	-	+	+	+	+	+	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Ντουλοξετίνη	-	++	-	++	+	-	-		Χαμηλή
Παροξετίνη	+	++	-	++	++	-	+	Ανασταλτική δράση στο CYP2D6	Χαμηλή
Σερτραλίνη	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Σιταλοπράμη	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Τραζοδόνη	-	+	++	-	++	+	+	Πριαπισμός (σπάνια)	Χαμηλή
Φλουβοξαμίνη	+	+++	-	+	+	-	-		Χαμηλή
Φλουοξετίνη	-	++	-	+	-	-	-		Χαμηλή
Χλωριμιπραμίνη	+++	+	+	+	++	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Μέση
Αμινεπτίνη	-	+	-	++	+	+	+	Κίνδυνος κατάχρησης (δράση αμφεταμίνης)	Χαμηλή
Αμοξαπίνη	+++	-	+	++	+	+	+	Υπερπρολακτιναίμια	Υψηλή
Βιλοξαζίνη	-	+	-	++	-	-	-		Χαμηλή
Δεσπραμίνη	+	-	-	++	+	+	+		Υψηλή
Διβενζεπίνη	+	-	+	-	+	+	+		Μέση

Δοθειπίνη	+++	-	+++	-	+	+++	+++		Υψηλή
Δοξεπίνη	+++	-	+++	-	++	+++	++		Υψηλή
Δοσλεπίνη	++	-	++	-	+	+	+		Υψηλή
Ιμιπραμίνη	++	-	+	++	+	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Ισοκαρβοξαζίδη	+	+	-	++	+	++	+	Υπερτασική κρίση, κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου	Υψηλή
Λοφεπραμίνη	+	-	+	++	+	+	+	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Χαμηλή
Μιανσερίνη	+	-	++	-	-	+	+	Αιματολογικές δυσκρασίες (σπάνια)	Χαμηλή
Μιλνασιπράνη	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Νεφαζοδόνη	+	+	++	-	-	+	+	Ανασταλτική δράση στο CYP3A4	Χαμηλή
Προτρυπυλίνη	+++	-	+	++	+	++	+	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Ρεμποξετίνη	-	+	-	++	+	++	-		Χαμηλή
Σετιπυλίνη	+	-	++	-	+	+	+		Μέση
Τιανεπτίνη	+	+	-	+	-	-	-	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Χαμηλή
Τρανκυλοπρομίνη	-	+	-	++	+	++	-	Υπερτασική κρίση, κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου	Υψηλή
Τριμιπραμίνη	++	-	+++	-	+	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Φενελζίνη	+	+	+	++	++	++	+	Υπερτασική κρίση, κίνδυνος σεροτονινεργικού συνδρόμου	Υψηλή