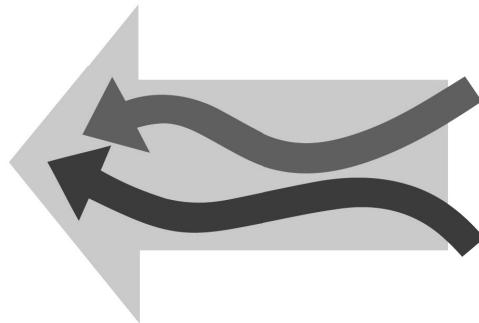


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Ψυχιατρική Κλινική

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Β. ΜΑΥΡΕΑΣ – Π. ΣΚΑΠΙΝΑΚΗΣ

Πρόγραμμα Ψυχοδιαβάση

“Ανάπτυξη Κατευθυντήριων Οδηγιών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
για την αντιμετώπιση των σημαντικότερων ψυχικών διαταραχών
στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας”



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
“ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ”
Προσανατολισμός στον Ανθρώπο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ



ΕΣΠΑ
2007-2013
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο
πρόγραμμα για την ανάπτυξη

www.europa.eu, www.epanad.gov.gr, www.ygeia-pronoia.gr, www.espa.gr

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

**Πρόγραμμα ΨΥΧΟΔΙΑΒΑΣΗ
«Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών»**

Οκτώβριος 2015

ISBN: 978-960-233-219-1

Copyright © ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Επιστημονική επιμέλεια: Μαυρέας Βενετσάνος
Σκαπινάκης Πέτρος

Επιμέλεια - Διορθώσεις: Όλγα Τζαφέα

Ηλεκτρονική Σελιδοποίηση: Τυπογραφείο Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εκτύπωση: Γραφικές Τέχνες Θεοδωρίδη

Κωδικός MIS 374589 (κωδ. Ε.Ε 81043), του Επιχειρησιακού Προγράμματος
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ 2007-2013, το οποίο χρηματοδοτείται
από το Ευρωπαϊκό Κοινοτικό Ταμείο (Ε.Κ.Τ) και εθνικούς πόρους

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών είναι συχνά πολύπλοκη, απαιτώντας το συνδυασμό θεραπειών διαφορετικής μορφής (βιολογικών και ψυχοκοινωνικών). Πολλές από τις θεραπείες αυτές έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους υπό ιδανικές ερευνητικές συνθήκες. Συχνά, ωστόσο, υπάρχει ένα σημαντικό χάσμα όσον αφορά τη θεραπεία μεταξύ των ευρημάτων της έρευνας και της τυπικής κλινικής πρακτικής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, οι ασθενείς να μην ωφελούνται, όσο θα μπορούσαν, από τις προσφερόμενες θεραπείες, η έκβαση να είναι φτωχότερη, οι παρενέργειες της θεραπείας μεγαλύτερες και το συνολικό κόστος στο σύστημα υγείας υψηλότερο. Λύση, στο πρόβλημα αυτό, προσφέρει η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων που πρέπει να είναι τεκμηριωμένες (evidence-based) και να λαμβάνουν υπόψη τις τοπικές ιδιαιτερότητες κάθε συστήματος υγείας.

Σκοπός του προγράμματος ΨΥΧΟΔΙΑΒΑΣΗ, που χρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Κοινοτικό Ταμείο (Ε.Κ.Τ) και εθνικούς πόρους ήταν η ανάπτυξη τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για τις σημαντικότερες ψυχιατρικές διαταραχές και την αντιμετώπισή τους στα πλαίσια της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας (αλλά και δευτερευόντως, αναλόγως της ένδειξης, και της πρωτοβάθμιας).

Ως επιμελητές του τόμου αυτού, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συναδέλφους από τις Ιατρικές Σχολές του ΕΚΠΑ, ΑΠΘ και Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που συμμετείχαν πρόθυμα στο συγγραφικό εγχείρημα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλονται και στην κ.α Όλγα Τζαφέα, που ανέλαβε τη διοικητική διαχείριση του έργου. Θα θέλαμε να σημειώσουμε ότι η ανάπτυξη των οδηγιών αυτών δεν ήταν απλώς μια μεταφορά άλλων, ήδη δημοσιευμένων, αλλά μια ερευνητική δουλειά, που ανασκόπησε τόσο προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες όσο και πρωτογενείς μελέτες και σχετικές μετα-αναλύσεις. Οι συγγραφείς ακολουθώντας μια αυστηρή μεθοδολογία κατέληξαν στις προτάσεις τους προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα.

Η επιτυχία του εγχειρήματος θα κριθεί, φυσικά, από τους συναδέλφους ιατρούς, οι οποίοι καλούνται να τις εφαρμόσουν στην κλινική πράξη. Πρόθεσή μας είναι η προσπάθεια αυτή να ανανεώνεται περιοδικά και να λαμβάνει υπόψη τα σχόλια, την κριτική και την ανατροφοδότηση των συναδέλφων μας, ώστε να γίνει ακόμη πιο χρήσιμη σε αυτούς και να συμβάλει στην ποιοτική αναβάθμιση της φροντίδας των ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές.

Τέλος, θα θέλαμε να σημειώσουμε ότι για λόγους χώρου έχει γίνει μικρή σύντμηση των οδηγιών σε σχέση με τα πλήρη κείμενα (τα οποία είναι ελευθέρως προσβάσιμα σε πλήρη μορφή στη διεύθυνση: <https://psychodiavasi.wordpress.com/>). Στα πλήρη κείμενα, επίσης, οι αναγνώστες μπορούν να βρουν τη δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων και τον πλήρη βιβλιογραφικό κατάλογο.

ΟΙ ΕΠΙΜΕΛΗΤΕΣ ΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ:

Βενετσάνος Μαυρέας, Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πέτρος Σκαπινάκης, Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

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

1. Εισαγωγή	8
2. Μεθοδολογία	13
3. Αποτελέσματα	16
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	37
ΠΙΝΑΚΕΣ	39

Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής

1. Εισαγωγή	52
2. Μεθοδολογία	56
3. Αποτελέσματα	58
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	68
ΠΙΝΑΚΕΣ	69

Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των Διαταραχών Άγχους σε ενηλίκους

1. Εισαγωγή	78
2. Μεθοδολογία	83
3. Αποτελέσματα	87
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	107

Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής σε ενηλίκους

1. Εισαγωγή	114
2. Μεθοδολογία	125
3. Αποτελέσματα	129
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	138

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Σχιζοφρένειας**

1. Εισαγωγή	142
2. Μεθοδολογία	146
3. Αποτελέσματα	148
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	162
ΠΙΝΑΚΕΣ	165
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ	175

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Ανοιών**

1. Εισαγωγή	180
2. Μεθοδολογία	191
3. Αποτελέσματα	198
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	222

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής σε ενηλίκους**

1. Εισαγωγή	232
2. Μεθοδολογία	244
3. Αποτελέσματα	247
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	267

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

Ιωάννης Μ. Ζέρβας

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής

A' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ρωσσέτος Ι. Γουρνέλλης

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

B' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

Ιωάννης Μ. Μιχόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής

B' Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

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 ενδιαφέροντων 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, αύπνια ή υπερυπνία, πτωχή συγκέντρωση, δυσκολία στη λήψη αποφάσεων, αίσθημα ανεπάρκειας, απώλεια ευχαρίστησης, περιορισμένη 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 αποσαφήνίσει τους κρίσιμους υποκείμενους ψυχοπαθολογικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, τα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια μας επιτρέπουν να διαμορφώσουμε θεραπευτικές προτάσεις: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή SNRIs για την μελαγχολικό 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, στηθάχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως η αρθρίτις φωρίαση, και ο ερυθυματώδης 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 η πατατίτις 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 (Arnow 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 αυξάνεται (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 ίδιαίτερη ανάγκη η αξιολόγησή της στους σωματικά πάσχοντες όλων των βαθμίδων της περιθαλψης. 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 βουπροπιρόνης και θα αποφύγουμε τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή πιθανώς την βενλαφαξίνη 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 (Economou 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 φυσική 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, Economou 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 καμία

ύφεση της συμπτωματολογίας εντός διετίας 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 αυξάνεται 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 - Αναπτηρία - 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 αναπτηρία 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; Rapaport et al. 2005, Rhebergen et al. 2010), κοινωνική υποστήριξη και αυξημένη αναπτηρία (Subodh et al. 2008) συγκρινόμενοι με υγιείς συνομηλίκους 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; Rapaport 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 διάρκεια της διαταραχής και η βαρύτητα, συσχετίζονται με δυσμενέστερη ποιότητα ζωής και αναπτηρία 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 ιμπραμίνη (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 αντιισταμινικές ιδιότητές τους παράλληλα με την τοξικότητα τους (π.χ. καρδιοτοξικότητα,) και θηνησιμότητα 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, λιθιο, 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 μελαιγχολικά 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 (Michopoulos 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 οδηγών 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 οδηγών 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 λόγιμα 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; Härtter 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 KAI 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 KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI 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 εμπίπτουν 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 Ε: 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 Ε 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 Α ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

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

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Β-] 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 Τεκμήριων

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 μείζονας 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 αντιαμπεταλιακούς 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 χρόνιο πόνο 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 θεραπευτής 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 κύνησης, 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 κατάλληψης, 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, φαρμακοθαραπεία - ηλεκτροσπασμοθεραπεία όταν υπάρχουν ενδείξει 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 αναστολέις επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) φλουσιετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουσιοξαμίνη, σιταλοπράμη και εσιταλοπράμη, οι αναστολέις επαναπρόσληψης-σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) βενλαφαξίνη και ντουλεξετίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά «πρώτης γενεάς» (TCAs) αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη και χλωριμιπραμίνη, το νοραδρενεργικό και ειδικό σεροτονινεργικό αντικαταθλιπτικό (NaSSA) μιρταζαπίνη και ο αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης-νορεπιτεφρίνης (NDRI) βουπροπριόνη (βλέπε Πίνακα 3.2 για τα κυκλοφορούντα αλλά και για τα αντικαταθλιπτικά που έχουν αποσυρθεί από την Ελλάδα).

Άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών περιλαμβάνουν τον ρυθμιστή της σεροτονίνης τραζοδόνη, τον αντιστρέψιμο εκλεκτικό αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης A μοκλοβεμίδη (MAO RIMA), τον αγωνιστή των υποδοχέων μελατονίνης και ανταγωνιστή των μετασυναπτικών 5-HT2C 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 αναστολέις 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 επιψέρους 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 τραζιόδόνη, 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 MAOIs, έχει ένδειξη για τη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης και της δυσθυμίας. Εντούτοις, ο αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (NRI) ρεμποξετίνη συγκρινόμενη με τα προαναφερόμενα 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 μοκλοβεμίδης 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 πλάσιο (ενδο- ή εξω-νοσοκομειακό), τις παρενέργειες και στη συγχρόγηση 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 φάρμακα 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 αντιχονινεργικές δράσεις, γίνονται καλύτερα ανεκτά και είναι προτιμότερα όταν συνυπάρχει κάποια σωματική νοσηρή κατάσταση. Τα SSRIs, ακολουθούμενα από τα SNRIs, τη μιτραζαπίνη, τη βουτροπριόνη, 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 αποδειγμένα 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; Härtter 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 διατροσωπική 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 WFBP (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 αμιτριπτυλίνη, χλωριπτραμίνη 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 αμιτριπτυλίνη / νορτριπτυλίνη, χλωριπτραμίνη 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 MAOI, ωστόσο, αυτοί δεν κυκλοφορούν πια. Σήμερα, αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής θεωρούνται τα SSRI, η βουπροπιρόνη 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 εμβροντήσια, καταληψία, κηρωδής 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 ευδόωσει 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 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 τουλάχιστον 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 έχει δειχθεί 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 αυτονότο, 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 υποσημαίνομενα, 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 τουλάχιστον 4 με 6 εβδομάδες. Ωστόσο, μια γρήγορη απόφαση για αλλαγή θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πρώην 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 πρόδεσης του ασθενή με τη θεραπεία. Ωστόσο, έχει ασκηθεί κριτική ότι ο όρος υποδηλώνει μια άλλη κατηγορία της κατάθλιψης στιγματισμένης ως «δύσκολα θεραπεύσιμης», 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 επικαλύψη 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 φλουορεστίνης, 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. Αντενδείκνυται 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 αριπτραζόλης (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 αριπτραζόλης 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 ακαθησία (αριπτραζόλη). 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 ίδιως σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα λόγω πιθανής πρόκλησης αρρυθμιών και στηθαγχικού 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 λαμοτρυγίνη, παρά τη σημαντική προσφορά τους στην θεραπεία της διπολικής διαταραχής, στη υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχουν ένδειξη λόγω ενός συνδυασμού μεωμένης 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 επίπεδα 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 βιοθά 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 ψυχωσικά 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, ισχαμία 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, νορτιπτυλίνη ή νορτιπτυλίνη με λίθιο έχουν δειχθεί αποτελεσματικές για θεραπείες συνέχισης μετά από ΗΣΘ. Η ΗΣΘ αικολουθείται από υψηλά ποσοστά υποτροπής –πιθανώς λόγω της αρχικά βαριά συμπτωματολογίας- και έτσι θα πρέπει ν' αικολουθείται 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. Ωτόσο, 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 ασφάλεια 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 αποτέλεσματα. 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 τρις 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 προαναφερθέτων 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 αντιετροϊκών φαρμάκων σε HIV ορεθετικούς 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 ψυχοπιεστικούς 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, βαράνουν υπέρ της συνέχισης της αγωγής.

Στη φάση πρόληψης η συνεργασία με τον ασθενή συνεχίζεται με προκαθορισμένες συναντήσεις και επαν-αξιολογούνται 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 ενδεικνυόμενη 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 «υποουδικές 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 μιταζαπίνη, 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 αντικαταθλυπτικής αγωγής σε επαρκή δόση και χρόνο, όπως στο μείζον καταθλυπτικό 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 αντικαταθλυπτικών διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες τους καθώς και ανάμεσα στα μεμονωμένα αντικαταθλυπτικά της ίδιας κατηγορίας. Σε γενικές γραμμές τα νεώτερα θεωρούνται καλύτερα ανεκτά από τα παλαιότερα (βλέπε Πίνακα 3.8).

Οι SSRLs 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, ακαθησία 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 υπονατριαιμία (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 –συχνά ηλικιωμένος ασθενής- λαμβάνει επίσης μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη ή ασπιρίνη (Serebruany et al. 2006). Το NICE (Anderson et al. 2010) μάλιστα προτείνει χορήγηση γαστροπροστασίας σε αυτή την περίπτωση. Τα SSRLs 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, ακαθησία, δυστονία και όψιμη δυσκινησία, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή με ν. Parkinson. Επιπλέον, έχει επαρκώς καταδειχθεί ότι η λήψη SSRLs αυξάνει –έως διπλασιάζει- τον κίνδυνο πτώσης.

Αν λάβουμε υπόψη ότι οι καταθλυπτικοί έχουν βρεθεί να έχουν μικρότερη οστική πυκνότητα ενώ συχνά λαμβάνουν και βενζοδιαζεπίνων, τότε χρειάζεται ο περιορισμός της χορήγησης βενζοδιαζεπινών, η αξιολόγηση της βαδίσεως 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 υπάρχει 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, μυόκλονο, σύγχυση, υπερθερμία, ιδρώτα, αλλά και ραβδομυόλυση, ίσως νεφρική ανεπάρκεια, καρδιαγγειακό shock και θάνατο. Το σεροτονινεργικό σύνδρομο σπάνια προκαλείται από μονοθεραπεία με ένα SSRI. Συνηθέστερα, αποτελεί προϊόν συνδυασμού δύο ή περισσότερων SSRLs, συγχρήγησης με MAO, ή ταυτόχρονης λήψης υψηλών δόσεων τρυπτάνης, καθώς και του αντιβιοτικού λινεζολίδη το οποίο έχει MAO δράση.

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

φλουοξετίνη, παροξετίνη και φλουβιδαμίνη 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 διακοπέ 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 αντιϋσταμινικών, 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, παραισθήσεις, αύπνια, δηλαδή συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά της γρύπης 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 ενέργειών με τα SSRIs όπως ναυτία, έμετος, ανησυχία, αλλά και άλλα που υποδηλώνουν νοραδρενεργική ενέργοποίηση 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 επαγγής 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 αντιχονινεργικές 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 επαγγής 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 βουπροπιρόνη έχει ως παρενέργειες πονοκέφαλο, ανησυχία, αύπνια, 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 βουπροπιρόνης 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 συγχορηγείται με φλουβιοξαμίνη 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 αντίστοιχο, 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 συγχορήγηση φαρμάκων που μεταβολίζονται στο CYP 450, όπως αντικαταθλιπτικών με άλλα φάρμακα μπορεί να οδηγεί σε φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση των τρικυκλικών (αμιτριπτυλίνη) μπορεί ν' αυξηθεί στο πλάσμα αν συγχορηγηθεί 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 συνυπάρχουσα διαταραχή πανικού, διαταραχή γενικευμένου άγχους και διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό μπορούν να θεραπευθούν επαρκώς με SSRIs, SNRIs (βενλαφαζίνη) 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 γνωστικής 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 Γνωστικής-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 χλωριφιπραμίνης. Η WFSBP (Bauer et al. 2013) θεωρεί ότι αυτή η θεραπεία έχει επίπεδο τεκμηρίωσης Α και δίνει βαθμό σύστασης 2.

3.4.3. Συνύπαρξη κατάχροσης ουσιών και/ή εξάρτησης

Όταν η κατάθλιψη προηγείται της εκδήλωσης της κατάχροσης / 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 κατάχροσης ουσιών πολλές φορές συντελεί και στη θεραπεία της κατάθλιψης. Η χορήγηση αντικαταθλιπτικού έχει ασφαλώς τη θέση της στη θεραπεία της κατάθλιψης όταν συνυπάρχει με κατάχροση / 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 κατάχροση αλκοόλ προτείνει τη χορήγηση μικταζαπίνης με ή χωρίς ναλτρεξόνη, ή σερτραλίνη με ή χωρίς ναλτρεξόνη. Ως φάρκακα τρίτης επιλογής θεωρεί το βαλπροϊκό, τη εσιταλοπράμη, την αμιτριτυλίνη 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 συγχορηγηθούν με TCAs ή τραζιδόνη, που, επίσης, τους αποκλείουν. Παρόμοια ενίσχυση αναφέρεται και για τους αναστολείς των β υποδοχέων. Επίσης, η συγχορήγηση TCA ή τραζιδόνης με διουρητικά αυξάνει την πιθανότητα ορθοστατικής υπότασης. Θεωρείται επίσης ότι οι αποκλειστές των β υποδοχέων έχουν καταθλιπτικόν 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, ελλειμάτων στην αγωγμότητα, παρατεταμένου διαστήματος QT ή πρόσφατου εμφράγματος. Όταν υπάρχουν καρδιαγγειακά νοσήματα, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η βουπροπιόνη 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. To The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments σε ασθενείς με αγγειακή-εγκεφαλική παθολογία προκρίνει την νορτριπτυλίνη (επίπεδο τεκμηρίωσης Α, σύσταση «δεύτερη επιλογής») και τη σιταλοπράμη (επίπεδο τεκμηρίωσης Β, σύσταση «πρώτης επιλογής» λόγω αυξημένης ασφάλειας), ενώ συστήνει την αποφυγή της παροξεσίνης και φλουσιετίνης 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 αντιαμοπεταλιακών τους ιδιοτήτων. Συνεπώς, η χορήγηση SSRI σε ασθενή που ήδη λαμβάνει κάποιο αντιπηκτικό ή αντιαμοπεταλιακό παράγοντα πρέπει να συνοδεύεται από έλεγχο της πηκτικότητας του αίματος (Serebruany, 2006).

3.4.8. Νόσος Parkinson

Στην v. Parkinson, οι SSRIs, όπως η σερτραλίνη ή η παροξεσίνη 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 v.Parkinson. Η συγχορήγηση του αντιπαρκινσονικού φαρμάκου σελεγιλίνη, ίδιως σε δόσεις άνω των 10mg/ημέρα, και ενός SSRI αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σεροτονινεργικού συνδρόμου. Τα TCAs δεν ενδέκινονται στην v.Parkinson γιατί μπορεί να προκαλούν ψυχωσικά φαινόμενα και γνωστική 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 βουτροποιόντη και τα TCAs, ιδιαιτέρως μάλιστα η χλωριμπραμίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή γιατί χαμηλώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων με τρόπο δοσοεξαρτώμενο περισσότερο από τα άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Για την βουτροποιόντη, ιδιαιτέρα, 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. To The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments προκρίνει την σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη (λόγω περιορισμένης επίδρασης στο κυτόχρωμα P450) και ακολουθεί η λαμοτρυγίνη, ως φάρμακο «δεύτερης επιλογής» και η βενλαφαζίνη, 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 βουτροποιόντη. 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 ασθενείς 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 βουπτιρόνη. 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 βουπροπιρόνη.

3.4.15. Ασθενείς με πόνο

Για ασθενείς με ινομυαλγία συνίσταται 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 δειχθεί 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 αποδειγμένα 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 συπτωματολογίας, 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 ενδεικνυόμενα 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 συμβάλλουν 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; Ravindranet 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 θα 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 αμιτρυπτιλίνη / νορτιτυπτιλίνη, χλωριμιτραμίνη 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 άλλαγή 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 αριπιτραζόλη 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 επύπεδα. 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 βραχείς εστιασμένες ψυχοθεραπείας οι οποίες μόνες -σε καταθλίψεις που δεν είναι βαριές ή ψυχωσικές- ή σε συνδυασμό με τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά.

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ένας περιορισμός των παρόντων οδηγών 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 άρτιες 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 υπονόμευε την ανάγκη ενημέρωσης των ψυχιάτρων στα επικέροντα 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

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiavasi.wordpress.com/>

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) Υπαρχή 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) Άλλαγές στην ψυχοκινητική δραστηριότητα με ανησυχία ή επιβράδυνση (είτε υποκειμενική είτε αντικειμενική)
- (6) Υπνική διαταραχή κάθε τύπου
- (7) Άλλαγή 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 Α
- (2) Τουλάχιστο 6 από τα 6 κριτήρια του Β

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) Αϋπνια
- (3) Απώλεια της αυτοπεποίθησης ή αισθήματα ανεπάρκειας
- (4) Δυσκολία στη συγκέντρωση
- (5) Συχνά κλάματα
- (6) Απώλεια ενδιαφέροντας 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	Ν.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	Ν.Κορέα	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder	Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: Comparisons with Other Treatment Guidelines.	Psychiatry Investig 2014 β11:1-11
3	Bauer et al.	2013	(Διεθνή)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	World J Biol Psychiatry, 2013; 14:

				Biological Psychiatry (WFSBP)	(WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders	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 of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders.	Ann Gen Psychiatry 2012 α :24(1):6-22
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,	Ann Gen Psychiatry 2012 δ;24(1):82-90

					assessment, and treatment principles.	
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 Treatments (CANMAT)	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 στ;24(1):38-55
10	Bond et al.	2012	Καναδας	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, N. Ζηλανδία	The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	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
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	Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztbl Int 2010; 107(40): 700-8

					S3/national clinical practice guideline	
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/Topic_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 (CANMAT)	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
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%20Version%2010.pdf
21	Bauer et al.	2007	(Διεθνή)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	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
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
Βουπροπιόνη	NDRI	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	
Τραζιδόνη		50-100	200-600	
Φλουοβιξαμίνη	SSRI	50	100-200	
Φλουοξετίνη	SSRI	20	20-60	
Χλωρψιαπραμίνη	TCA	25-50	100-250	175-450
Αμινεπτίνη *		100	200-300	
Αμοξαπίνη *	Τετρακυκλικό	50	100-400	
Βιλοξαζίνη*		100	200-500	
Δεσυτραμίνη*	TCA	25-50	100-300	100-300
Διβενζεπίνη*	TCA	120-180	240-720	
Δοθιεπίνη*	TCA	25-50	100-300	
Δοξεπίνη	TCA	25-50	100-300	
Δοσλεπτίνη*	TCA	75	75-150	
Ιμιτραμίνη *	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	
Σετυπτυλίνη*	Τετρακυκλικό	3	3-6	
Τιανεπτίνη*	TCA	12,5	25-37,5	
Τρανυλκυπρομίνη*	MAOI	10	20-60	
Τριμπραμίνη*	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, NDRI: 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 υπουργική /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 αμιτριπτυλίνη, χλωριψιπραμίνη 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 αμιτριπτυλίνη / νορτιπτυλίνη, χλωριψιπραμίνη 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 βουτροπριόνη ή άλλο νεώτερο αντικαταθλιπτικό
- Για το καταθλιπτικό επεισόδιο με άτυπα στοιχεία αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής θεωρούνται τα SSRIs, η βουτροπριόνη 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 / σύμπλευσης του ασθενή με τη θεραπευτική αιγαγή. 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
- Άλλαγή 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 τριιωδοθυρονίνη T3: 25-37,5mcg/ημέρα

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

- Η θεραπεία με αγχολυτικά / ηρεμιστικά, ειδικότερα βενζοδιαζεπίνες βοηθά να μειωθεί το άγχος, η ανησυχία και η αϋπνία 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 άλκοολ και βενζοδιαζεπίνες
- Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΕΘ) έχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα, η οποία κυμαίνεται από 60 έως 80% εντός 2-4 εβδομάδων, ενώ ένα 50-95% των ασθενών, οι οποίοι προηγουμένους δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς στην αντικαταθλιπτική αιγαγή, 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 ενδέικνυται για ασθενείς με ήπια κατάθλιψη. Ο συνδυασμός ψυχοθεραπείας με αντικαταθλιπτικό ενδέικνυται σε ασθενείς με καταθλιπτικό επεισόδιο μέτριας βαρύτητας ή βαρύ που δεν συμμορφώνονται στην αιγαγή ή τα αποτελέσματα της αιγαγής 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 Jone'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 ψυχοπιεστικούς 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. Αντικαταθλυπτικά φάρμακα: ανεπιθύμητες ενέργειες (AE)

Κοινή ονομασία	Άνπι χολινεργικές	Νάστια / γαστρ/κές	Καταστολή	Άσπρια / ανησυχία	Σεξουαλική δυσλεπτοργία	Ορθοστατική υπόταση	Αύξηση βάρους	Ειδικές AE	Θυγότητα σε υπερδοσιολόγηση
Αγομελατίνη	-	+	-	-	-	-	-	-	Χαμηλή
Αμιτροπτιλίνη	+++	-	+++	-	+	+++	+++	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Βενλαφαξίνη	-	++	-	++	-	-	-	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Βουρφοτόνη	+	+	-	+	-	-	-	Υπέρταση	Χαμηλή
Εσιταλοπράμη	-	++	-	++	-	-	-	Μείωση επιληπτικού ουδού	Χαμηλή
Ματροτούλη	++	-	++	-	+	++	++	Αυξημένος κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων	Υψηλή
Μιρταζαπίνη	-	-	++	-	-	-	++	-	Χαμηλή
Μοκλοβεμδη	+	+	-	+	-	-	-	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Χαμηλή
Νορτριτσούλη	+	-	+	+	+	+	+	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Υψηλή
Ντουλοξετίνη	-	++	-	++	-	-	-	-	Χαμηλή
Παροξετίνη	+	++	-	++	++	-	+	Αναστατωτική δράση στο CYP2D6	Χαμηλή
Σερτραλίνη	-	++	-	++	++	-	-	-	Χαμηλή
Στιλανοπράμη	-	++	-	++	++	-	-	-	Χαμηλή
Τραζόδονη	-	+	++	-	++	+	+	Πριστινός (σπάνια)	Χαμηλή
Φλουμεβεζαμινή	+	+++	-	+	+	-	-	-	Χαμηλή
Φλουσεξετίνη	-	++	-	+	-	-	-	-	Χαμηλή
Χλωρυμπραμίνη	+++	+	+	++	++	++	++	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Μέση
Αμινενεπίνη	-	+	-	++	+	+	+	Κινδυνος γεννητής κατάχρησης (δράση αυθε ταμήνς)	Χαμηλή
Αμοδοξόπινη	+++	-	++	++	++	+	+	Υπερφρολακτιναμία	Υψηλή
Βιλοξεζίνη	-	+	-	++	-	-	-	-	Χαμηλή
Δεσοπροφαΐνη	+	-	-	++	+	+	+	Υψηλή	Υψηλή
Διβενγκεπίνη	+	-	+	-	-	+	+	-	Μέση

Διθετική	++	-	+++	-	+	+++	+++		γψηλή
Δρεπίνη	++	-	+++	-	+	++	++		γψηλή
Δοσδεπίνη	++	-	++	-	+	++	+		γψηλή
Ιμπραΐμη	++	-	+	+	+	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	γψηλή
Ισοκαρβοξιδίνη	+	+	-	++	+	++	+	Υπεραστική κρίση, κίνδυνος σφροτονινέργυκού	γψηλή
Λοφεπραμίνη	+	-	+	+	+	+	+	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	χαμηλή
Μιανσερίνη	+	-	++	-	-	+	+	Αιματολογικές διατρασείς (σπάνια)	χαμηλή
Μιλαστράνη	-	++	-	++	-	-	-	Αναστατωτική δράση στο CYΡ3Α4	χαμηλή
Νεφαζόδονη	+	+	++	-	-	+	+	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	γψηλή
Προτριπταλίνη	+++	-	+	++	+	++	+		
Ρεμποξετίνη	-	+	-	+	+	++	-		χαμηλή
Σενταπιλίνη	+	-	++	-	+	+	+		μέση
Τιανεπιτίνη	+	+	-	+	-	-	-	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	χαμηλή
Τρακουλοπρομίνη	-	+	-	++	+	++	-	Υπεραστική κρίση, κίνδυνος σφροτονινέργυκού	γψηλή
Τριψιτραμίνη	++	-	+++	-	+	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	γψηλή
Φενελζίνη	+	+	++	++	++	++	+	Υπεραστική κρίση, κίνδυνος σφροτονινέργυκού συνδρόμου	γψηλή

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Διπολικής Διαταραχής**

**Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης
Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής
Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης**

**Ευάγγελος Μ. Καραβέλας
Ψυχίατρος**

**Απόστολος Ι. Ιακωβίδης
Καθηγητής Ψυχιατρικής**

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συννοσηρότητα

Η παρούσα εργασία απευθύνεται στους Έλληνες Ψυχιάτρους θεωρώντας ότι κατέχουν τις απαραίτητες γνώσεις για τη διάγνωση της διαταραχής. Παρ' όλα αυτά, κρίθηκε σκόπιμο να αναφερθούμε έστω επιγραμματικά, στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της πριν καταγράψουμε τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της. Κλασικά, η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) χαρακτηρίζεται από συναισθηματικά επεισόδια που μπορεί να είναι καταθλιπτικά, μανιακά ή μεικτά με εναλλαγή μεταξύ των επεισοδίων. Παραδοσιακά θεωρείται ότι υπάρχουν δύο πόλοι ο καταθλιπτικός και ο μανιακός, μεταξύ των οποίων κινείται το συναίσθημα του ασθενούς.

Καταθλιπτικό Επεισόδιο

Το καταθλιπτικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται κυρίως από καταθλιπτικό συναίσθημα και ανηδονία. Οι σκέψεις έχουν αρνητικό περιεχόμενο και είναι απαισιόδοξες (για τον εαυτό, το κόσμο, το μέλλον) ενώ συμπτώματα αποπροσωποίσης και αποπραγματοίσης μπορεί να είναι παρόντα. Ευερεθιστότητα εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι και 75%⁽¹⁾. Ψυχωτικά συμπτώματα (παραληρητικός ιδεασμός συνήθως σύντονος με το συναίσθημα, ψευδαισθήσεις κυρίως ακουστικές) μπορεί να υπάρχουν, επίσης. Την εικόνα συμπληρώνουν ψυχοκινητικές διαταραχές (διέγερση ή επιβράδυνση), γνωστικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου, διαταραχές της libido και παράπονα για σωματικούς πόνους χωρίς να υπάρχει σωματική πάθηση. Σε σοβαρού βαθμού καταθλιπτικό επεισόδιο, μπορεί να διαπιστωθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, κατ' άλλους δε, ο αυτοκτονικός ιδεασμός μπορεί να υπάρχει σε όλη την πορεία της νόσου.

Μανιακό Επεισόδιο

Το μανιακό επεισόδιο, όταν εμφανιστεί, είναι αυτό που θέτει χωρίς αμφιβολία τη διάγνωση. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει αυξημένο/ανεβασμένο συναίσθημα και ευερεθιστότητα, περίσσεια ενέργειας, υπερπαραγωγή ιδεών, ψυχοκινητική επιτάχυνση, παρορμητικότατα και ιδέες μεγαλείου. Το συναίσθημα χαρακτηρίζεται από υπερενθουσιασμό, ευφορία, γέλια ενώ τα λογοπαίγνια και οι έντονες χειρονομίες είναι συχνά παρόντα⁽²⁾. Η λογόρροια και η πίεση λόγου είναι χαρακτηριστικές και παρούσες μέχρι και στο 100% των ασθενών⁽³⁻⁶⁾. Η αίσθηση της απόλυτης υγείας και της ατελείωτης ενέργειας οδηγεί τους ασθενείς στην ταυτόχρονη έναρξη πολλών δραστηριοτήτων χωρίς να τις ολοκληρώνουν. Το περιεχόμενο των σκέψεων είναι υπεραισιόδοξο, με υψηλή αυτοπεποίθηση, ενώ συχνά οι ασθενείς έχουν την πεποίθηση ότι επιτυγχάνουν ιδιαίτερης σημασίας επιτεύγματα. Χαρακτηριστική είναι η φυγή ιδεών. Η άρση των αναστολών μπορεί να οδηγήσει σε συμπεριφορές που φέρνουν σε δύσκολη θέση τους οικείους, ενώ η υπεσεξουαλικότητα που χαρακτηρίζει τους ασθενείς οδηγεί πολλές φορές σε νόσηση από σεξουαλικώς μεταδιδόμενες ασθένειες. Συχνά είναι επίσης, τα οικονομικά προβλήματα που προκύπτουν είτε από αναίτια έξοδα είτε από άστοχες επενδύσεις και δάνεια. Τα ψυχωτικά συμπτώματα δεν είναι σπάνια και έχουν να κάνουν με παρανοϊκές ιδέες, ιδέες μεγαλείου και ιδιαίτερων ικανοτήτων, καθώς και με ακουστικές ψευδαισθήσεις σύντονες με το συναίσθημα.

Υπομανιακό Επεισόδιο

Το υπομανιακό επεισόδιο έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το μανιακό σε μικρότερη διάρκεια και ένταση, γεγονός που συνήθως δεν προκαλεί τις κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της οξείας μανίας. Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση της λειτουργικότητας. Σε βάθος χρόνου όμως, κυρίως λόγω διαταραχών κρίσης, μπορούν τα επανειλημμένα επεισόδια να οδηγήσουν σε κάποιου βαθμού έκπτωση της λειτουργικότητας.

Μεικτό Επεισόδιο

Αν και ο ορισμός της Διπολικής Διαταραχής προϋποθέτει δύο διαφορετικούς τύπους συναισθηματικών επεισοδίων, φάίνεται πως απόλυτα ξεκάθαρο μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο είναι μάλλον σπάνιο. Σε ποσοστό πάνω από 70% οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και του αντίθετου πόλου χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για το αντίθετο επεισόδιο (7). Αν και υπάρχουν διαφωνίες για τον αριθμό των κριτηρίων που πρέπει να πληρούνται για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο μεικτό, η ταυτόχρονη παρουσία συμπτωμάτων και των δύο πόλων χωρίς ξεκάθαρη επικράτηση του ενός, είναι ο ευρέως αποδεκτός ορισμός του.

Η Διπολική Διαταραχή ταξινομείται από το ICD-10 (International Classification of Diseases-10) του Παγκόσμιου Ορφανισμού Υγείας (WHO) (8) υπό την κωδικοποίηση F31.0 έως F31.9 ως εξής: F31.0 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο υπομανιακό, F31.1 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μανιακό χωρίς ψυχωτικά συμπτώματα, F31.2 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μανιακό με ψυχωτικά συμπτώματα, F31.3 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο ήπιας ή μέτριας κατάθλιψης, F31.4 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο βαριάς κατάθλιψης χωρίς ψυχωτικά συμπτώματα, F31.5 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο βαριάς κατάθλιψης με ψυχωτικά συμπτώματα, F31.6 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μικτό, F31.7 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, σε ύφεση κατά την παρούσα φάση, F31.8 Άλλες διπολικές συναισθηματικές διαταραχές και F31.9 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, μη καθορισμένη.

Αντίστοιχα η τελευταία έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) του DSM-5, το 2013 (9), ταξινομεί τη Διπολική Διαταραχή σε ανεξάρτητο κεφάλαιο από τη μονοπολική κατάθλιψη και καταργεί το γενικό κεφάλαιο των Διαταραχών της διάθεσης. Η παρούσα κατάταξη του DSM-5 έχει ως εξής: Διπολική Διαταραχή I, με ιστορικό ενός καταθλιπτικού και ενός μανιακού/μεικτού επεισοδίου τουλάχιστον και κωδικοποίηση από 296.41 έως 296.7 296.7 ανάλογα με τη βαρύτητα και τη συμπτωματολογία. Διπολική Διαταραχή II με ιστορικό ενός καταθλιπτικού και ενός υπομανιακού επεισοδίου τουλάχιστον, με κωδικοποίηση 296.89.

Το ICD-10 κωδικοποιεί το μανιακό επεισόδιο μόνο του (F30.0-F30.9), ενώ αμφότερα τα ταξινομικά συστήματα έχουν ξεχωριστή ταξινόμηση για το καταθλιπτικό επεισόδιο.

Συννοσηρότητα

Μελέτες στο γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΔΔ πάσχουν από τουλάχιστον μία ακόμα ψυχική διαταραχή, ενώ τα δύο τρίτα περίπου αναφέρουν ότι η εμφάνιση της συννοσηρής κατάστασης προηγήθηκε της εμφάνισης της ΔΔ (10). Επιπλέον, πολλές μελέτες αναφέρουν ότι στη διάρκεια ζωής των διπολικών ασθενών σε ποσοστό 50-75% διαπιστώνεται η ύπαρξη και δεύτερης ψυχικής πάθησης (11-14). Η ψυχιατρική συννοσηρότητα φαίνεται να σχετίζεται με μια πιο περίπλοκη κλινική εικόνα, με νεαρή ηλικία έναρξης και δυσμενή πορεία και έκβαση, ενώ είναι συχνή η αυτοκτονικότητα και οι αυτοτραυματισμοί (13, 15, 16). Οι συχνότερες συννοσηρές καταστάσεις φαίνεται πως είναι οποιαδήποτε αγχώδης διαταραχή, η κατάχρηση ή εξάρτηση από ουσίες, οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, οι διαταραχές πρόσληψης τροφής και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (17).

Συχνή είναι επίσης και η συννοσηρότητα με άλλες ιατρικές παθήσεις εκτός των ψυχιατρικών. Αναφέρεται πως οι ασθενείς με ΔΔ έχουν μέχρι τέσσερεις φορές υψηλότερο κόστος υγειονομικής φροντίδας σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν κάποια ψυχική διαταραχή (18, 19). Οι συχνότερες παθήσεις, ανάλογα με το δείγμα, αφορούν το καρδιαγγειακό, το ενδοκρινολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ και ο πόνος είναι πολύ συχνός (20-23). Αυξημένα είναι και τα ποσοστά λοιμωδών νοσημάτων (HCV, AIDS), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (24).

1.1.2 Επιδημιολογία

Ο Π.Ο.Υ. το 2004 υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της ΔΔ-Ι στη διάρκεια ζωής είναι 1% περίπου και αντίστοιχα είναι και τα ποσοστά της ΔΔ-ΙΙ (25), ενώ αν συμπεριληφθούν όλες οι παθήσεις που εντάσσονται στο Διπολικό φάσμα (τμήμα της Μεταιχμιακής Διαταραχής Προσωπικότητας, υπουργικές περιπτώσεις κ.λ.π.) τα ποσοστά μπορεί να φτάσουν στο 5%. Ανάλογα με τη δομή της μελέτης, τη χώρα που διενεργήθηκε, τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και την ιδιότητα του ερευνητή (ψυχίατρος, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός κλπ), τα δεδομένα που προκύπτουν διαφέρουν. Σε μια πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στις Η.Π.Α. ο επιπολασμός εμφάνισης της ΔΔ-Ι στη διάρκεια ζωής υπολογίζεται στο 1% ενώ ο ετήσιος επιπολασμός είναι 0,6% (26). Όσο διευρύνονται τα κριτήρια, στην προσπάθεια να οριστεί το διπολικό φάσμα, τόσο ο επιπολασμός της ΔΔ αυξάνεται αλλά παράλληλα δημιουργούνται αμφισβητήσεις για την ορθή διάγνωση της νόσου. Γενικά φαίνεται πως επιπολασμός ζωής του φάσματος της ΔΔ κυμαίνεται από 3% έως και 8,3% (27-34). Στον πίνακα 1 φαίνονται συγκεντρωτικά τα επιδημιολογικά στοιχεία ανάλογα με τη μελέτη.

1.1.3 Πορεία/ Πρόγνωση

Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της ΔΔ, η κυρίαρχη πολικότητα, η εποχικότητα και η ταχεία εναλλαγή φάσεων, θα πρέπει να εκτιμηθούν παράλληλα καθώς διαφοροποιούν την πορεία και την πρόγνωση κατά περίπτωση (35). Αν και η ιδέα της κυρίαρχης πολικότητας υπήρχε από το 1963 (36), μόνο σχετικά πρόσφατα τέθηκε ως κριτήριο τα 2/3 των επεισοδίων να είναι του ενός πάλου για να μπορεί να γίνει η διάκριση (37). Ο ορισμός αυτός έγινε αποδεκτός από τη Διεθνή Εταιρεία της Διπολικής Διαταραχής (International Society of Bipolar Disorder-ISDB) ως παράγοντας πρόγνωσης και πορείας της νόσου (38). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν κυρίαρχη πολικότητα, είτε καταθλιπτική είτε μανιακή (39), ενώ στα δύο τρίτα αυτών η πολικότητα είναι καταθλιπτική (40). Η καταθλιπτική κυρίαρχη πολικότητα σχετίζεται με θεραπεία με Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ), μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι να τεθεί η διάγνωση, απόπειρες αυτοκτονίας, συνυοσρότητα, μικτά επεισόδια, παντρεμένους και είναι συχνότερη στις γυναίκες (41-43). Αντίθετα, η μανιακή κυρίαρχη πολικότητα σχετίζεται με νεαρότερη ηλικία έναρξης, με πρώτο επεισόδιο μανικό ή ψυχωτικό, με ψυχωτικά συμπτώματα, περισσότερες νοσηλείες, νευρογνωσιακά ελλείμματα, κατάχρηση ουσιών, υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης και οικογενειακό ιστορικό (43-46).

Σε ό,τι αφορά την εποχικότητα, σε ποσοστό 15-50% οι ασθενείς με διπολική διαταραχή εμφανίζουν έξαρση της νόσου σχετιζόμενη με την εποχή (47-49). Έχουν περιγραφεί δύο υπότυποι: κατάθλιψη το φθινόπωρο και το χειμώνα με ή χωρίς μανία την άνοιξη και το καλοκαίρι και κατάθλιψη την άνοιξη και το καλοκαίρι με ή χωρίς μανία το φθινόπωρο και το χειμώνα (48). Φαίνεται πως η θερμοκρασία, η έκθεση στο ηλιακό φως, και η διάρκεια της ημέρας επηρεάζουν την έκφραση της νόσου, χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ημισφαιρίων και της τροπικής ζώνης (50).

Παρότι είχε περιγραφεί ήδη παλαιότερα, η πρώτη τυπικά αναφορά της ταχείας εναλλαγής φάσεων (rapid cycle) έγινε το 1974 και έθεσε ως όρο την ύπαρξη 4 ξεχωριστών επεισοδίων, καταθλιπτικό, μανιακό, υπομανιακό ή μεικτό, σε διάρκεια ενός έτους (51). Ακόμα και σήμερα αποτελεί μια ιδιαίτερα δύσκολη υποκατηγορία της ΔΔ καθώς οι φάσεις-κύκλοι μπορεί να εναλλάσσονται τόσο γρήγορα, μέσα σε εβδομάδες ή μήνες – κάποιες φορές ακόμα και μέσα σε μέρες, χωρίς να υπάρχει μεταξύ τους διακριτό διάστημα ύφεσης της νόσου. Αυτό κάνει την διάγνωση δύσκολη για τον μη εκπαιδευμένο κλινικό και δημιουργεί παράλληλα προβλήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση (52-54).

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά κόστη

Οι ακραίες συναισθηματικές εκδηλώσεις της Διπολικής Διαταραχής (ΔΔ) και παράλληλα, οι μεταβολές στην ενέργεια, τη βούληση, τα κίνητρα και την ψυχοκινητότητα, την τοποθετούν ανάμεσα στις πιο αναπηριογόνες ιατρικές παθήσεις με σοβαρή επίπτωση στη δημόσια υγεία, την

εργασία, την οικογένεια, στις διαπροσωπικές σχέσεις, στην εκπαίδευση και στην ποιότητα ζωής (55-60). Ήδη από το 1990 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) την περιέλαβε στις πρώτες δέκα παθήσεις που προκαλούν αναπηρία σε σχέση με τα Σταθμισμένα ως προς την Αναπηρία Χρόνια Ζωής (Disability Adjusted Life Years - DALY's) (61). Αναφέρεται ότι τουλάχιστον σε ένα τομέα της ζωής η αναπηρία εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι και 54% (62). Συνολικά, η ΔΔ σχετίζεται με χαμηλή λειτουργικότητα στον τομέα της εργασίας, της οικογένειας και της κοινωνικής ζωής η οποία δεν εμφανίζεται μόνο στη διάρκεια της οξείας φάσης των επεισοδίων (63). Η δυσλειτουργία στην εργασία φαίνεται πως αποτελεί τη βασική αναπηρία στους ασθενείς με ΔΔ, καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα να χάσουν ώρες ή και μέρες εργασίας, να λαμβάνουν αναπηρικά επιδόματα, να είναι ανασφάλιστοι ή να καλύπτονται από την Πρόνοια, να χάσουν τη δουλειά τους ή να εμπλακούν σε παράνομες και εγκληματικές ενέργειες (64). Οι αναπηρικές συντάξεις και τα προνοιακά επιδόματα, η ανάγκη νοσηλείας και λήψης φαρμακευτικής αγωγής, η συννοοσηρότητα και η απώλεια εργασίας αυξάνουν το κόστος φροντίδας. Η αναφερόμενη ποιότητα ζωής των ασθενών ΔΔ φαίνεται πως σχετίζεται με τα συμπτώματα, καταθλιπτικά ή μανιακά, κάτι που κάνει δύσκολη την αντικειμενική εκτίμηση της. Γενικά, η υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, φαίνεται να συσχετίζεται με τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αν και μάλλον η νευρογνωνισακή έκπτωση είναι υπεύθυνη για την αίσθηση χαμηλής ποιότητας ζωής που έχουν οι ασθενείς με ΔΔ (65)

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής είναι κατά βάση φαρμακευτική και η σύγχρονη ψυχοφαρμακολογία παρέχει πολλές τέτοιες επιλογές (52, 66-74). Η αντιμετώπιση συνήθως χωρίζεται σε τρεις τομείς, οι οποίοι αντιστοιχούν στις τρεις κύριες φάσεις της νόσου. Έτσι και η στρατηγική διαφέρει μεταξύ της θεραπείας ενός καταθλιπτικού επεισοδίου, ενός μανιακού και της φάσης συντήρησης στην οποία κατά κανόνα θεωρείται ότι η νόσος είναι σε ύφεση. Πέραν των φαρμακευτικών παραγόντων που προτείνονται, η ΗΣΘ συνεχίζει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τους περισσότερους οργανισμούς παγκοσμίως, που έχουν συντάξει θεραπευτικές οδηγίες. Έχουν προταθεί επιπλέον και ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της νόσου, οι οποίες όμως έχουν επικουρικό ρόλο και στοχεύουν στην καλύτερη επίγνωση της νόσου από τον πάσχοντα και στην εκπαίδευση για την καλύτερη κοινωνική προσαρμογή του (75-77). Στο δημόσιο σύστημα υγείας της χώρας, αυτό που παρέχεται κυρίως είναι η φαρμακευτική αγωγή ενώ οι διάφορες ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που αφορούν στη διαταραχή συνήθως δεν προσφέρονται.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Στη Μ. Βρετανία το 2004 ρωτήθηκαν οι ίδιοι οι ασθενείς με ΔΔ, αναδεικνύοντας τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν (78). Αυτά που ξεχώρισαν ήταν η έλλειψη ενημέρωσης για τη ΔΔ με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης, η δυσκολία στην ακριβή διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία, γεγονός που επιβάρυνε το ήδη μεγάλο φορτίο της ασθενείας, η ανεπαρκής διαχείριση της κρίσης, οι δυσκολίες πρόσβασης σε νοσοκομειακή φροντίδα, ο αποκλεισμός των φροντιστών από τις θεραπευτικές αποφάσεις και η συχνή διακοπή της ιατρικής και ψυχολογικής φροντίδας. Αν και η παροχή φροντίδας υπό την έννοια της ψυχοφαρμακοθεραπείας είναι μάλλον διαθέσιμη για όλους, υπάρχουν ακόμα και σήμερα ζητήματα που συνήθως καθυστερούν τη διάγνωση και κατά συνέπεια τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αναδρομική μελέτη, φάνηκε πως χρειάζονται κατά μέσω όρο 8 χρόνια από την πρώτη εκδήλωση της διαταραχής μέχρι να τεθεί η διάγνωση (79). Επιπλέον, είναι σύνηθες να αργεί να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ, καθώς σε πολλές περιπτώσεις δεν εμφανίζεται μανία ή υπομανία παρά μόνο μετά από αρκετά επεισόδια κατάθλιψης. Κατά συνέπεια, στο ενδιάμεσο διάστημα, η αντιμετώπιση είναι αυτή της μονοπολικής κατάθλιψης και μπορεί να παρέλθουν χρόνια μέχρι να αντιμετωπιστεί ο ασθενής ως διπολικός. Θα

πρέπει ενδεχομένως να αναφέρουμε εδώ και τις διαφορές που έχουν τα δύο πιο γνωστά ταξινομικά συστήματα σε ότι αφορά τα κριτήρια για τη διάγνωση, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει επιπλέον διαγνωστικά προβλήματα και θεραπευτικά προβλήματα. Για παράδειγμα, στο DSM-5 προβλέπεται η ύπαρξη μεικτών χαρακτηριστικών σε επεισόδιο μονοπολικής κατάθλιψης. Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, η οποιαδήποτε ψυχοκοινωνική παρέμβαση παρέχεται κατά κύριο λόγο εκτός δημοσίου τομέα, αποκλείοντας έτσι μεγάλη μερίδα ασθενών που δεν μπορούν να επωμισθούν το αντίστοιχο οικονομικό κόστος.

Δεν θα πρέπει όμως να ξεχνάμε και την ίδια τη φύση της διαταραχής. Είναι ιδιαίτερα δύσκολο, κάποιες φορές και αδύνατο, να ζητήσει ο ίδιος ο ασθενής βοήθεια. Ειδικά σε φάση μανίας, αλλά και υπομανίας, οι ιδέες μεγαλείου που αναπτύσσονται, η αίσθηση κατοχής ιδιαίτερων ικανοτήτων αλλά και η αστείρευτη ενέργεια και η υπερθυμική διάθεση αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες στο να πειστεί ο ασθενής για την ανάγκη λήψης θεραπευτικής αγωγής.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι θεραπευτικές οδηγίες που θα εξεταστούν αποκλειστικά και μόνο στις φαρμακευτικές - βιολογικές θεραπείες της Διπολικής Διαταραχής. Ο λόγος είναι ότι αυτή είναι η κατεύθυνση των θεραπευτικών οδηγιών διεθνώς και η φαρμακευτική αγωγή είναι αυτή στην οποία μπορούν να έχουν όλοι οι ασθενείς πρόσβαση στο δημόσιο ή στον ιδιωτικό τομέα. Ψυχοκοινωνικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν σημαντικό μεν αλλά επικουρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ΔΔ, ενώ η σύσταση κατάλληλων υπηρεσιών παροχής τέτοιας φροντίδας, τουλάχιστον στη χώρα μας, έχει συναντήσει πολλά κωλύματα. Η θεραπεία της ΔΔ είναι κατά βάση φαρμακευτική ενώ τα επιστημονικά δεδομένα για άλλου τύπου θεραπείες είναι περιορισμένα (52, 66-77).

2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες έχουν εκδοθεί από διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς (80, 81). Κάποιες από αυτές μάλιστα ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανανεώνονται. Έγινε αναζήτηση στις διεθνείς βιβλιοθήκες μέσω του διαδικτύου (Pubmed, MEDLINE) χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις κλειδιά: (bipolar OR manic OR mania OR manic depression OR manic depressive) AND (guidelines OR algorithms). Βρέθηκαν 52 αποτελέσματα διεθνών και εθνικών οργανισμών και επιπλέον οι οδηγίες του NICE (National Institute of Clinical Excellence) οι οποίες βρίσκονται υπό έκδοση και είναι αναρτημένες στην ιστοσελίδα του οργανισμού. Ακολούθως επιλέχθηκαν εκείνες οι οποίες εκπονήθηκαν από Διεθνείς ή εθνικούς οργανισμούς με ευρεία αποδοχή και έχουν εκδοθεί μετά το 2010 (πίνακας 2). Έτσι επιλέχθηκαν οι ακόλουθες τρεις:

1. National Institute of Clinical Excellence (NICE) οι οποίες βρίσκονται υπό έκδοση την περίοδο συγγραφής του παρόντος (2014) (82)
2. Οι οδηγίες του Καναδικού Δικτύου για τη Θεραπεία Αγχωδών και Συναισθηματικών Διαταραχών (CANMAT) σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Διπολικής Διαταραχής (ISBD) που εκδόθηκαν το 2013(83)
3. Οι οδηγίες της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), για την οξεία μανία το 2009(84) (αποτελεί την μόνη εξαίρεση για το δεύτερο κριτήριο), την διπολική κατάθλιψη το 2010(85) και την φάση συντήρησης το 2013(86)

2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η αξιολόγηση των τεκμηρίων σύμφωνα με την WFSBP είναι η ακόλουθη (85):

Κατηγορία Τεκμηρίωσης (CE – Category of Evidence)

A- πλήρης τεκμηρίωση από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Studies - RCTs) που βασίζεται σε 2 ή περισσότερες RCTs που δείχνουν ανωτερότητα σε σχέση με εικονικό φάρμακο (placebo), ή σε περίπτωση ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης ανωτερότητα σε σχέση με την ψυχολογική παρέμβαση με επαρκή τυχαιοποίηση και μία ή περισσότερες RCTs που να δείχνουν ανωτερότητα ή ισάξια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με μια εδραιωμένη θεραπεία σε μελέτη με τρεις άξονες ένας εκ των οποίων να είναι placebo ή σε μια καλά δομημένη μελέτη ισοδυναμίας (non-inferiority). Αν υπάρχει αρνητική μελέτη, θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τουλάχιστον 2 θετικές ή μια μετα-ανάλυση που να τις περιλαμβάνει όλες και που να δείχνει ανωτερότητα σε σχέση με το placebo και ισοδυναμία σε σχέση με εδραιωμένη θεραπεία. Οι μελέτες θα πρέπει να πληρούν δεδομένα μεθοδολογικά κριτήρια. Η απόφαση βασίζεται στην πρωταρχική μέτρηση αποτελεσματικότητας.

B- περιορισμένη θετική τεκμηρίωση από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που βασίζεται σε μια ή περισσότερες RCTs που δείχνουν ανωτερότητα σε σχέση με το placebo (ή ανωτερότητα σε σχέση με 'Ψυχολογικό placebo') ή τυχαιοποιημένη σύγκριση χωρίς placebo με μια εδραιωμένη θεραπεία και δείγμα αρκετά μεγάλο για μελέτη ισοδυναμίας. Αν υπάρχει αρνητική μελέτη θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τουλάχιστον 1 θετική ή μια μετα-ανάλυση που να τις περιλαμβάνει όλες και που να δείχνει ανωτερότητα σε σχέση με το placebo ή τουλάχιστον άλλη μια τυχαιοποιημένη σύγκριση που να δείχνει ισοδυναμία με εδραιωμένη θεραπεία.

C- Τεκμήρια από μη τυχαιοποιημένες μελέτες ή Αναφορές Περιπτώσεων (Case Reports) ή Γνώμη Εμπειρογνώμονος (Expert Opinion)

C1- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες

Βασίζονται σε μία ή περισσότερες νατουραλιστικές ανοιχτές μελέτες (με 5 αξιολογήσιμους ασθενείς το λιγότερο) ή σε σύγκριση με ένα φάρμακο αναφοράς με δείγμα ασθενών ανεπαρκές για μελέτη ισοδυναμίας, ενώ δεν πρέπει να υπάρχουν αρνητικές μελέτες.

C2- Αναφορές Περιπτώσεων (Case Reports)

Βασίζεται σε μία ή περισσότερες αναφορές περιστατικών χωρίς να υπάρχουν αρνητικές μελέτες.

C3- Γνώμη Εμπειρογνώμονος (Expert Opinion)

Βασίζεται στη γνώμη ειδικών στον τομέα ή στην κλινική εμπειρία.

D- Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα – οι θετικές RCTs είναι σχεδόν όσες οι αρνητικές μελέτες

E- Αρνητικά δεδομένα – οι περισσότερες RCTs ή οι διερευνητικές μελέτες δείχνουν πως η υπό εξέταση ουσία δεν είναι ανώτερη του placebo (ή της ψυχολογικής παρέμβασης) ή είναι κατώτερη του παράγοντα με τον οποίο συγκρίνεται.

F- Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να δείχνουν αποτελεσματικότητα ή όχι.

Βαθμός Σύστασης (RG - Recommendation Grade)

Ο βαθμός σύστασης έχει εύρος από 1 έως 5 ως εξής:

- 1 – CE A και καλή αναλογία κόστους-οφέλους
- 2 – CE A και μέτρια αναλογία κόστους-οφέλους
- 3 – CE B
- 4 – CE C
- 5 – CE D

Οι οδηγίες του NICE και του CANMAT & ISBD, συνυπολογίζοντας το οικονομικό κόστος και τις πιθανές παρενέργειες κατηγοριοποιούν τις φαρμακευτικές ουσίες κατά γραμμή αντιμετώπισης σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής.

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Η ανάλυση των τεκμηρίων που προκύπτουν από τις επιλεγμένες θεραπευτικές οδηγίες περιλαμβανει κατ’ αρχάς την αποδελτίωση τους κατά φάση της ΔΔ, κατά βήμα αντιμετώπισης και κατά γραμμή επιλογής της κάθε φαρμακευτικής ουσίας. Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια να συγκριθούν και να βρεθούν τα κοινά σημεία, τα οποία θα αποτελέσουν και τη δική μας πρόταση για την αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης, θα γίνει προσπάθεια παρουσίασης των φαρμακευτικών παραγόντων ανά φάση της διαταραχής και βαθμό σύστασης από τον κάθε οργανισμό του οποίου τις οδηγίες επιλέξαμε (πίνακας 6).

Προβληματισμοί και ιδιαιτερότητες στα ερευνητικά δεδομένα της ΔΔ

Η ΔΔ χαρακτηρίζεται από φάσεις, οι οποίες απαντούν με διαφορετικό τρόπο στην φαρμακευτική θεραπεία. Οι ορισμοί των φάσεων στη διεθνή βιβλιογραφία αρκετές φορές μπορεί να είναι προβληματικοί. Για παράδειγμα, η αγωγή συνέχισης (continuation treatment) και η αγωγή συντήρησης (maintenance treatment) ενώ είναι διαφορετικές, πολλές φορές συγχέονται. Ο ορισμός της φάσης συνέχισης της αγωγής έχει οριστεί ως 2 μήνες μετά την έφεση των συμπτωμάτων. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες για τη φάση συντήρησης, χρησιμοποιούν ασθενείς που έχουν ήδη απαντήσει στην υπό εξέταση φαρμακευτική ουσία (εμπλουτισμένο δείγμα). Επίσης, όχι τόσο συχνά πλέον, η υποτροπή σχετίζεται μόνο με το προηγούμενο επεισόδιο (νέο μανιακό επεισόδιο μετά από προηγηθέν μανιακό κλπ).

Τα ερευνητικά δεδομένα είναι μάλλον κατακερματισμένα ενώ υπάρχουν πάρα πολλές μετα-αναλύσεις, τα αποτελέσματα των οποίων συχνά θολώνουν παρά ξεκαθαρίζουν το τοπίο.

3.Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμήριων

Οι θεραπευτικές οδηγίες που επιλέχθηκαν, όπως αναφέρθηκε, είναι οι πιο πρόσφατες και προέρχονται από οργανισμούς με ευρεία αναγνώριση. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν οι οδηγίες του Καναδικού Δικτύου για τη Θεραπεία Αγχωδών και Συναισθηματικών Διαταραχών σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Διπολικής Διαταραχής (CANMAT & ISBD), η τελευταία έκδοση των οποίων δημοσιεύθηκε το 2013 και αποτελεί αναβάθμιση της έκδοσης του 2011. Οι οδηγίες της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), εκδόθηκαν για την οξεία μανία το 2009, την διπολική κατάθλιψη το 2010 και την φάση συντήρησης το 2013. Αποτελούν, επίσης, αναβαθμίσεις παλαιότερων εκδόσεων του 2002, 2003 και του 2004, αντίστοιχα. Τέλος, οι θεραπευτικές οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Κλινικής Αριστείας της Μεγάλης Βρετανίας (National

Institute of Clinical Excellence - NICE) έχουν αναρτηθεί στην ιστοσελίδα του οργανισμού και αναμένεται η έκδοσή τους. Συγκεντρωτικά, φαίνονται στον πίνακα 2. Ως ένα αρχικό σχόλιο, οι Καναδικές οδηγίες έχουν συμπεριλάβει όλες τις πιθανές φαρμακευτικές ουσίες, που μπορεί να έχουν χρησιμοποιηθεί ή και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΔΔ χωρίς να συνυπολογίζουν το κόστος της θεραπείας, κάτι που αποτελεί σημαντικό κριτήριο για τις οδηγίες του NICE. Οι οδηγίες της WFSBP έχουν λάβει υπ' όψιν τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων στη κατηγοριοποίηση τους και στην τελική τους σύσταση. Τέλος, θα αναφερθούμε σε κάθε φάση και στις αγωγές που δεν συστήνονται.

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

3.2.1 Γενικές κατευθύνσεις

Η θεραπεία της ΔΔ χωρίζεται συνήθως σε τρεις τομείς, που αντιστοιχούν στις τρεις φάσεις της νόσου. Έτσι, η σύσταση γίνεται ξεχωριστά για την αντιμετώπιση της οξείας μανίας, της οξείας διπολικής κατάθλιψης και τη φάση συντήρησης. Σαφώς, όπως και σε κάθε άλλη ιατρική πάθηση ένα ενδελεχές ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο. Ειδικά στην περίπτωση της ΔΔ, η ηλικιά έναρξης της νόσου, τα πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, το πρώτο επεισόδιο, η κυρίαρχη πολικότητα, αν μπορεί να καθοριστεί, η προηγούμενη απάντηση σε θεραπεία, αποτελούν στοιχεία που καθορίζουν εν πολλοίς την θεραπευτική προσέγγιση. Η θεραπεία καθορίζεται μεν από τη διάγνωση και υπακούει σε γενικές κατευθυντήριες γραμμές, αλλά δεν παύει να είναι εξατομικευμένη, συνυπολογίζοντας όλα τα αναφερθέντα προηγουμένως. Η πλήρης ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς αλλά και του περιβάλλοντος του, ιδιαιτέρως δε του άμεσου φροντιστή είναι σημαντική.

Σε οποιονδήποτε θεραπευτικό σχεδιασμό θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και η συννοσηρότητα με άλλη ψυχιατρική πάθηση ή πάθηση της γενικής σωματικής ιατρικής. Προβλήματα που αφορούν στο μεταβολισμό, αγχώδεις διαταραχές, κατάχρηση ουσιών, αποτελούν συχνές παθήσεις που συνυπάρχουν και επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της διαταραχής αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά.

Οι ομάδες φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΔΔ είναι τα αντιψυχωτικά για τη φάση της οξείας μανίας κυρίως, κάποια αντιεπιληπτικά, σε μικρότερο βαθμό τελευταία τα αντικαταθλιπτικά και το λίθιο, το οποίο παραδοσιακά συνεχίζει να αποτελεί ένα από τους βασικούς φαρμακευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της ΔΔ. Επιπλέον, από πολλούς προτείνεται και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ), η οποία λόγω της βιολογικής της βάσης θα εξεταστεί παράλληλα με τα φάρμακα.

3.2.2 Οξεία Μανία (Πίνακας 3)

3.2.2.1 Θεραπεία πρώτης επιλογής

Ως πρώτη επιλογή οι οδηγίες του NICE προτείνουν ολαντζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη ή αλοπεριδόλη. Αν ο ασθενής δεν απαντήσει σε ένα αντιψυχωτικό, προτείνεται η αλλαγή σε κάποιο άλλο με βάση και το προηγούμενο ιστορικό απάντησης, αν υπάρχει. Αν ο ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή με λίθιο ή βαλπροϊκό, τότε προτείνει αύξηση της δοσολογίας μέχρι να επιτευχθούν τα ανώτερα επιτρεπτά θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα και ακολουθεί καινούρια κλινική εκτίμηση. Αν βρίσκεται υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικό συνιστάται η διακοπή του.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν ως πρώτη επιλογή θεραπεία με αριτπραζόλη, ασεναπίνη, ολαντζαπίνη, παλιπεριδόνη μακράς δράσης, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και κουετιαπίνη μακράς δράσης, ζυπραζιδόνη, λίθιο, βαλπροϊκό και βαλπροϊκό μακράς δράσης και τέλος, προτείνουν το συνδυασμό λιθίου ή βαλπροϊκού με κάποιο άτυπο αντιψυχωτικό.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν ως πρώτη επιλογή τη χορήγηση αριτπτραζόλης, ολανζαπίνης, παλιπεριδόνης μακράς δράσης, ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης, ζιπραζιδόνης, λιθίου, βαλπροϊκού και καρβαμαζεπίνης.

3.2.2.2 Θεραπεία δεύτερης επιλογής

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE προτείνουν λίθιο ή βαλπροϊκό σε συνδυασμό με αντιψυχωτικό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν καρβαμαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη μακράς δράσης, αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό και Ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν συνδυασμό δύο σταθεροποιητών του συναισθήματος, συνδυασμό σταθεροποιητή με άτυπο αντιψυχωτικό, αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό, συνδυασμό λιθίου με καρβαμαζεπίνη και τέλος συνδυασμό λιθίου με σταθεροποιητή και με αντιψυχωτικό.

3.2.2.3 Θεραπεία τρίτης επιλογής

Οι οδηγίες του NICE προτείνουν νοσηλεία και αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακή.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν καριπραζίνη¹, χλωροπρομαζίνη, κλοζαπίνη, οξκαρβαζεπίνη, ταμοξιφαίνη, λίθιο ή βαλπροϊκό σε συνδυασμό με αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με καρβαμαζεπίνη και τέλος επιπρόσθετη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Η WFSBP προτείνει Ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

3.2.2.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι οδηγίες του NICE προειδοποιούν ενάντια στη χρήση γκαμπαπεντίνης, λαμοτριγίνης και τοπιραμάτης ενώ οι CANMAT & ISBD προειδοποιούν ενάντια στη χρήση γκαμπαπεντίνης, λαμοτριγίνης, τοπιραμάτης, τιαγκαμπίνης, βεραπαμίλης και συνδυασμού καρβαμαζεπίνης με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη.

3.2.2.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την οξεία μανία

Όλες οι οδηγίες συμφωνούν και συνιστούν ως θεραπεία πρώτης επιλογής τις ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, λίθιο και βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD και της WFSBP συμφωνούν στη θεραπεία δεύτερης γραμμής όσον αφορά τη χορήγηση αλοπεριδόλης και τη συγχορήγηση λιθίου με βαλπροϊκό. Ο συνδυασμός λιθίου ή βαλπροϊκού με αντιψυχωτικό βρίσκει σύμφωνους το NICE και την WFSBP σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία ενώ οι CANMAT & ISBD τον τοποθετούν στην πρώτη. Δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τη θεραπεία τρίτης επιλογής. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία προτείνεται ως δεύτερη επιλογή από τις οδηγίες της CANMAT & ISBD και ως τρίτη από την WFSBP.

Γενικά, φαίνεται πως για την θεραπεία της οξείας μανίας προτείνονται η κουετιαπίνη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η αριπτραζόλη, η παλιπεριδόνη, η αλοπεριδόλη, το λίθιο και το βαλπροϊκό ως μονοθεραπεία. Το λίθιο και το βαλπροϊκό προτείνονται και σε συνδυασμό με ένα από τα αντιψυχωτικά ενώ η ηλεκτροσπασμοθεραπεία φαίνεται πως είναι μάλλον έσχατη λύση.

Θα πρέπει να σημειωθεί πως το NICE εξαιρεί από τις οδηγίες του την αριπτραζόλη και την ασεναπίνη, επειδή θεωρεί ότι έχουν υψηλό κόστος, το οποίο δε συνδυάζεται με αυξημένη αποτελεσματικότητα. Εξαιρεί επίσης την παλιπεριδόνη, θεωρώντας ότι ως ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης δεν είναι αναγκαίο να θεωρηθεί ξεχωριστά. Δεν αναφέρει την καριπραζίνη, γιατί η φαρμακευτική εταιρία, που την παράγει, δεν έδωσε στην ομάδα, που προετοίμαζε τις οδηγίες, τα

¹ Υπό ανάπτυξη σε φάση III

ερευνητικά δεδομένα, που της ζητήθηκαν, και τέλος δεν αναφέρει τη ζυπραζιδόνη, γιατί δεν κυκλοφορεί στο Ηνωμένο Βασίλειο.

3.2.3 Οξεία Διπολική Κατάθλιψη (Πίνακας 4)

3.2.3.1 Θεραπεία πρώτης επιλογής

Ως πρώτη επιλογή, οι οδηγίες του NICE προτείνουν ολανζαπίνη, συνδυασμό ολανζαπίνης με φλουοξετίνη, κουετιαπίνη, λαμοτριγίνη, λίθιο και βαλπροϊκό. Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό αγωγή με λίθιο ή βαλπροϊκό συστήνεται η αύξηση της δοσολογίας τους στα ανώτερα θεραπευτικά επίπεδα και εκτίμηση εκ νέου των συμπτωμάτων, πριν την αλλαγή της θεραπείας.

Οι οδηγίες CANMAT & ISBD προτείνουν την χορήγηση λαμοτριγίνης, λιθίου, κουετιαπίνης και κουετιαπίνης μακράς αποδέσμευσης, το συνδυασμό ολανζαπίνης με SSRI, το συνδυασμό λιθίου ή βαλπροϊκού με SSRI ή βουπροπριόνη και τέλος το συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν λαμοτριγίνη, λίθιο, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, φλουοξετίνη, βαλπροϊκό και καρβαμαζεπίνη. Το λίθιο και η καρβαμαζεπίνη σημειώνεται ότι έχουν ανεπαρκή στοιχεία από τις υπάρχουσες μελέτες. Συνιστάται επίσης, παρακολούθηση του ασθενούς για 4 εβδομάδες και αξιολόγηση. Αν υπάρχει απάντηση, πρέπει να συνεχιστεί η αγωγή μέχρι την πλήρη ύφεση.

3.2.3.2 Θεραπεία δεύτερης επιλογής

Η πρόταση του NICE είναι ο συνδυασμός λιθίου με κουετιαπίνη, λιθίου με ολανζαπίνη και φλουοξετίνη, βαλπροϊκού με ολανζαπίνη, βαλπροϊκού με ολανζαπίνη και φλουοξετίνη και, βαλπροϊκού με κουετιαπίνη.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό ή λουρασιδόνη². Οι συνδυασμοί που προτείνουν είναι λίθιο ή βαλπροϊκό με λουρασιδόνη, λίθιο ή βαλπροϊκό με λαμοτριγίνη, κουετιαπίνη με SSRI, και μοδαφινίλη ως επιπρόσθετη στην υπάρχουσα αγωγή.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν την αλλαγή θεραπείας μετά από 4 εβδομάδες, αν δεν υπάρχει απάντηση με κάποιον άλλο φαρμακευτικό παράγοντα ίδιου επιπέδου αποτελεσματικότητας και ανοχής. Διαφορετικά προτείνουν την θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων. Οι προτεινόμενοι συνδυασμοί είναι ολανζαπίνη με φλουοξετίνη, λίθιο με λαμοτριγίνη, λίθιο ή βαλπροϊκό με Ν-ακετυλοκυστεΐνη, καρβαμαζεπίνη με το βότανο FEWP (free and easy wanderer plus), σερτραλίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, βενλαφαζίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, τοπιραμάτη με λίθιο ή βαλπροϊκό και ζονισαμίδη³ με λίθιο ή βαλπροϊκό. Η WFSBP έχει προτεινόμενους και τους ακόλουθους συνδυασμούς θεραπείας αλλά σημειώνει την έλλειψη στοιχείων ή αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων από τις μελέτες που είναι διαθέσιμες. Οι συνδυασμοί είναι υπεραμπίνη⁴ με λίθιο, υοσιτόλη/Ω-3 λιπαρά οξέα/παροξετίνη/βουπροπριόνη με λίθιο ή βαλπροϊκό και γκαμπαπεντίνη ως επιπρόσθετη αγωγή.

3.2.3.3 Θεραπεία τρίτης επιλογής

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE συνιστούν ως θεραπεία τρίτης επιλογής το συνδυασμό λίθιο με λαμοτριγίνη, λίθιο με ολανζαπίνη και βαλπροϊκό με λαμοτριγίνη.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με ολανζαπίνη ή καρβαμαζεπίνη ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Ως συνδυασμό προτείνουν λίθιο με καρβαμαζεπίνη ή πραμπεξόλη ή

² Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

³ Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

⁴ Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

MAOI, βενλαφαξίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA) με λίθιο ή βαλπροϊκό ή άτυπο αντιψυχωτικό, SSRI με λαμοτριγίνη και λίθιο ή βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη και τέλος το συνδυασμό κουετιαπίνη με λαμοτριγίνη. Σε περύπτωση που δεν υπάρχει απάντηση με όλες τις διαθέσιμες αγωγές δέχονται τη χρήση και πειραματικών μεθόδων.

Οι οδηγίες της WFSBP συνιστούν, ως τρίτης γραμμής θεραπεία, τις επιπρόσθετες αγωγές (add-on). Προτείνουν δε ως add-on την μοδαφινύλη, την τρανυλκυπρομίνη και την L-θυροξίνη. Αν δεν υπάρχει απάντηση, προτείνεται η αλαγή του φαρμάκου, που κρίνεται ότι έχει το μικρότερο αποτέλεσμα με κάποιο υψηλότερου (τέταρτη γραμμή θεραπείας). Αν εξακολουθεί να μην υπάρχει αποτέλεσμα, προτείνει οποιονδήποτε συνδυασμό από τα προτεινόμενα φάρμακα και τέλος, προτείνει την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (πέμπτη γραμμή θεραπείας).

3.2.3.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι οδηγίες του NICE συνιστούν να αποφεύγεται θεραπεία με γκαμπαπεντίνη και τοπιραμάτη. Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD δεν συνιστούν μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη, αριτιπραζόλη και ζιπραζιδόνη και επιπρόσθετη θεραπεία με ζιπραζιδόνη και λεβετιρακετάμη. Δεν συστήνουν τη χρήση της παροξετίνης σε κανένα συνδυασμό.

3.2.3.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την οξεία διπολική κατάθλιψη

Συμπερασματικά, οι θεραπευτικές οδηγίες συμφωνούν ότι ως πρώτης γραμμής θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί λαμοτριγίνη, λίθιο, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη (οι CANMAT & ISBD σε συνδυασμό με SSRI) και βαλπροϊκό (οι CANMAT & ISBD σε συνδυασμό με SSRI ή βουπροπιόνη). Ο συνδυασμός ολανζαπίνης με φλουοξετίνη προτείνεται από τις οδηγίες του NICE ξεχωριστά, ενώ οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν την ολανζαπίνη σε συνδυασμό με οποιοδήποτε SSRI εκτός από την παροξετίνη. Ο συνδυασμός ολανζαπίνη/φλουοξετίνη είναι σύμφωνα με τις οδηγίες της WFSBP θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Στις θεραπείες δεύτερης και τρίτης γραμμής, οι κοινοί τόποι είναι λίγοι. Ο συνδυασμός λιθίου με λαμοτριγίνη είναι δεύτερης γραμμής για τις οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD, ενώ για τις οδηγίες του NICE είναι τρίτης. Ο συνδυασμός βενλαφαξίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είναι για τις οδηγίες της CANMAT & ISBD τρίτη γραμμή θεραπείας, ενώ για εκείνες της WFSBP δεύτερη.

Οι οδηγίες του NICE προτείνουν το λίθιο και το βαλπροϊκό είτε ως μονοθεραπεία σε πρώτη γραμμή, είτε σε συνδυασμό με άλλο παράγοντα σε δεύτερη και τρίτη γραμμή. Επιπλέον, δεν συστήνουν τη χρήση γκαμπαπεντίνης και τοπιραμάτης σε καμία φάση της διαταραχής.

Οι θεραπευτικές οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μάλλον περισσότερες επιλογές, ενώ η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί, σύμφωνα με τα δεδομένα τους, να χρησιμοποιηθεί και ως πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπεία ανάλογα με την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και την κρίση του γιατρού.

Οι οδηγίες της WFSBP διατηρούν επιφυλάξεις για την αποτελεσματικότητα του λιθίου τουλάχιστον ως μονοθεραπεία, ενώ είναι μάλλον πιο δεκτικές σε καινούριες προτάσεις (π.χ. FEWPs) και προτείνουν 5 επίπεδα θεραπείας. Πάντως καταλήγουν να συστήνουν σαφώς την κουετιαπίνη, το συνδυασμό ολανζαπίνη με φλουοξετίνη, το συνδυασμό αντιμανιακού παράγοντα με SSRI, τη λαμοτριγίνη ως μονοθεραπεία αλλά και ως add-on στο λίθιο και τη μοδαφινύλη ως add-on.

3.2.4 Θεραπεία Συντήρησης (Πίνακας 5)

3.2.4.1 Θεραπεία πρώτης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι οδηγίες του NICE ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά και μοναδικής, προτείνουν κατ' αρχάς τη συνέχιση της θεραπείας που έλαβε ο ασθενής κατά την οξεία φάση και η οποία ήταν

αποτελεσματική στη θεραπεία του τελευταίου επεισοδίου. Ανεξάρτητα με την πολικότητα, προτείνουν τη συνέχιση της υπάρχουσας αγωγής για 3-6 μήνες. Σε περίπτωση διαφορετικής επιθυμίας του ασθενούς προτείνουν κατ' αρχήν λίθιο και στη συνέχεια κάποιον άλλο παράγοντα από τους ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, βαλπροϊκό ή το συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν ως πρώτης γραμμής αγωγή με λίθιο, λαμοτριγίνη (με την υποσημείωση της μικρής αποτελεσματικότητας στην πρόληψη μανίας), βαλπροϊκό, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη μακράς διάρκειας και αριτπραζόλη. Επίσης προτείνουν και τους συνδυασμούς λιθίου ή βαλπροϊκού με κουετιαπίνη, ενέσιμη ρισπεριδόνη μακράς διάρκειας δράσης, αριτπραζόλη και ζιπραζιδόνη.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν, με βάση τα δεδομένα υπάρχοντα στοιχεία από μελέτες, 6 ουσίες: Αριτπραζόλη (μανία και κάθε επεισόδιο), λαμοτριγίνη (κατάθλιψη και κάθε επεισόδιο), λίθιο (μανία, κάθε επεισόδιο και λιγότερο για κατάθλιψη), κουετιαπίνη (μανία, κατάθλιψη και κάθε επεισόδιο), ολανζαπίνη (μανία, κάθε επεισόδιο και λιγότερο για κατάθλιψη) και ρισπεριδόνη (κυρίως για μανία αλλά για ταχείες εναλλαγές φάσης). Σημειώνεται προβληματισμός όσον αφορά την ολανζαπίνη και την ρισπεριδόνη λόγω μεταβολικών παρενεργειών.

3.2.4.2 Θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE δεν έχουν δεύτερης γραμμής θεραπεία.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη ή παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Προτείνουν επίσης τους συνδυασμούς λιθίου με βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη ή ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη ή λαμοτριγίνη, βαλπροϊκό με ολανζαπίνη και ολανζαπίνη με φλουοξετίνη.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν αντικαταθλιπτικά, παλιπεριδόνη, βαλπροϊκό και ζιπραζιδόνη (μόνο σε συνδυασμό).

3.2.4.3 Θεραπεία τρίτης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE δεν έχουν τρίτης γραμμής θεραπεία.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με ασεναπίνη ή επιπρόσθετη αγωγή με φενυτοϊνη, κλοζαπίνη, τοπιραμάτη, οξκαρβαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, ασεναπίνη, ηλεκτροσπασμοθεραπεία ή Ω-3 λιπαρά οξέα.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν αμισουλπρίδη, ασεναπίνη, καρβαμαζεπίνη, κλοζαπίνη, γκαμπαπεντίνη, οξκαρβαζεπίνη, φενυτοϊνη, τοπιραμάτη, Ω-3 λιπαρά οξέα και ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

3.2.4.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι θεραπευτικές οδηγίες της CANMAT & ISBD δεν συστήνουν μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη, τοπιραμάτη ή αντικαταθλιπτικά και επιπρόσθετη φλουπενθιξόλη. Οι οδηγίες του NICE δεν συστήνουν γκαμπαπεντίνη και τοπιραμάτη σε καμία φάση της διαταραχής. Οι οδηγίες της WFSBP δεν συστήνουν τα τυπικά αντιψυχωτικά λόγω αρνητικών δεδομένων και ζητημάτων ασφάλειας στη μακρόχρονη χρήση.

3.2.4.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την φάση συντήρησης

Όλες οι θεραπευτικές οδηγίες συμφωνούν στη χρήση λιθίου, ολανζαπίνης, κουετιαπίνης ως πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης και προφύλαξης για κάθε επεισόδιο.

Το βαλπροϊκό αποτελεί επίσης πρόταση σαν θεραπεία πρώτης γραμμής και δεύτερης για την WFSBP λόγω αμφιλεγόμενων επιστημονικών δεδομένων.

Η λαμοτριγίνη συστήνεται από τις οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD, κυρίως για την πρόληψη καταθλιπτικών επεισοδίων, ενώ δεν συστήνεται από τις οδηγίες του NICE, το οποίο προτείνει ως πρώτη επιλογή το λίθιο. Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD συστήνουν άτυπα αντιψυχωτικά ως προφυλακτική θεραπεία, αλλά μόνο για τη μανία, με εξαίρεση την κουετιαπίνη που συστήνεται και για την προφύλαξη από την κατάθλιψη. Οι οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD συμφωνούν σχεδόν απόλυτα στη θεραπεία τρίτης γραμμής.

3.3 Ασφάλεια - Ανοχή - Δασολογικό Εύρος

Η θεραπεία της ΔΔ περιλαμβάνει σχεδόν όλες τις ομάδες φαρμάκων της ψυχοφαρμακολογίας. Ευρείας χρήσης φαίνεται πως είναι τα αντιψυχωτικά δεύτερης γενιάς, κυρίως η ολανταπίνη, η κουετιαπίνη και η ρισπεριδόνη ενώ από τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά συνιστώνται μόνο η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη. Σαφώς και οι γνωστές παρενέργειες των δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικών μπορεί να εμφανιστούν. Δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση σωματικού βάρους είναι οι πιο συνήθεις, ενώ η εξωπυραμιδική σημειολογία δεν είναι τόσο συχνή με εξαίρεση ίσως τη ρισπεριδόνη. Εππλέον, μπορεί να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT στον καρδιακό ρυθμό αν και συνήθως αυτό παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων. Η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη εμφανίζουν πιο συχνά εξωπυραμιδικά σημεία, ενώ μπορεί να προκαλέσουν μετά από χρόνια χρήση όψιμη δυσκινησία. Οι παρενέργειες τους αυτές καθώς συμβάλλουν και στην έλλειψη συμμόρφωσης περιορίζουν και το δοσολογικό τους εύρος. Παρά το γεγονός ότι τα άτυπα αντιψυχωτικά χρησιμοποιούνται ευρέως, η αλοπεριδόλη έχει θέση σε επείγοντα και σοβαρά περιστατικά που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες και η χλωροπρομαζίνη παρά τον μέτριο βαθμό σύστασης (RG 3) είναι πολύ χρήσιμο φάρμακο ειδικά σε χώρες που για λόγους οικονομικούς και άλλους δεν υπάρχει πρόσβαση σε νεότερες θεραπείες. Από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αυτά που κατά βάση έχουν ένδειξη και χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το βαλπροϊκό οξύ, η καρβαμαζεπίνη και η λαμοτριγίνη. Το βαλπροϊκό γενικώς, έχει καλή ανοχή που επιτρέπει την γρήγορη τιτλοποίηση του με εξαίρεση ηπατικά νοσήματα όπου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Προσοχή χρειάζεται επίσης και στην χορήγηση του σε γυναίκες που πρόκειται να τεκνοποιήσουν καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τερατογέννεσης και έχει συνδεθεί με την εμφάνιση συνδρόμου πολυκυστικών ωμοθηκών (87). Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να εμφανίσει ζητήματα ανοχής σε γρήγορη τιτλοποίηση. Επίσης παρεμβαίνει στο μεταβολισμό πολλών ψυχιατρικών και όχι μόνο φαρμάκων μέσω επαγγήγεις των ηπατικών ενζύμων. Η λαμοτριγίνη μπορεί να εμφανίσει δερματικό ερύθημα, αλλεργική αντίδραση και ευτυχώς σπανίως σύνδρομο Steven-Johnson. Οι παρενέργειες αυτές μπορούν να αποφευχθούν με την αυστηρή σταδιακή τιτλοποίηση της, σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρείας παραγωγής της. Προσοχή χρειάζεται, επίσης, στη συγχορήγηση της με βαλπροϊκό, το οποίο ελαττώνει το μεταβολισμό της, και με καρβαμαζεπίνη, η οποία τον αυξάνει. Η οξαρβαζεπίνη είναι χρήσιμη επίσης γιατί θεωρείται πως ο βαθμός συγγένειας της με την καρβαμαζεπίνη την κάνει να αποτελεί εναλλακτική λύση σε ασθενείς που απάντησαν στην τελευταία αλλά για λόγους ανοχής έπρεπε να διακοπεί. Προσοχή χρειάζεται διότι μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία. Σε ότι αφορά τα αντικαταθλιπτικά, γενικώς πιστεύεται πως τα νεότερης γενιάς είναι καλύτερα ανεκτά σε σχέση με τα παλαιότερα και έχουν λιγότερες παρενέργειες, ακόμα και σε τοξικά επίπεδα (88), πράγμα σημαντικό γιατί βοηθάει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών (89). Οι πιθανές παρενέργειες είναι μάλλον ανεκτές και εξασθενούν με το χρόνο. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν επίσης θέση στη θεραπεία της ΔΔ κυρίως ως ηρεμιστικοί παράγοντες για το άγχος και την αϋπνία (κλοναζεπάμη) αλλά και σαν συγχορήγηση για την αντιμετώπιση της οξείας μανίας (λοραζεπάμη). Γενικώς, αν και χρήσιμες, δεν προτείνεται η μακροχρόνια χορήγηση τους λόγω του κινδύνου ανάπτυξης εξάρτησης. Τελευταίο αφήσαμε το λίθιο και για ιστορικούς αλλά και για λόγους ταξινόμησης. Το λίθιο φαίνεται πως έχει ένδειξη σε όλες τις φάσεις της διαταραχής είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός, χωρίς να είναι όμως τόσο εύκολα διαχειρίσιμο. Οι περιορισμοί του λιθίου έχουν να κάνουν με την αργή έναρξη της δραστικότητας του, με την συνεχή ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων του στο πλάσμα (0,8-1,3 mEq/l) και με τη συσχέτισή του με υποθυρεοειδισμό και νεφροτοξικότητα (90). Οι

προτεινόμενες δοσολογίες αναφέρονται στον πίνακα (7). Η σύσταση διεθνώς για τη διάρκεια της αγωγής συντήρησης είναι μέχρι 6-12 μήνες μετά από την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και μετά επανεκτίμηση.

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις

3.4.1. Μεικτά Επεισόδια

Τα μεικτά επεισόδια χαρακτηρίζονται από την συνύπαρξη συμπτωμάτων κατάθλιψης και μανίας την ίδια δεδομένη στιγμή. Αν και καθορίζονται κριτήρια από τα διαγνωστικά συστήματα (DSM-5 και ICD-10) στην καθημερινή κλινική πράξη, είναι μάλλον δύσκολο να ταυτοποιηθεί ένα επεισόδιο ως μεικτό, λόγω της πολύπλοκης κλινικής εικόνας. Επιπλέον, πολλές φορές ένα τέτοιο επεισόδιο μπορεί να διαγνωστεί ως αγχώδης διαταραχή ή διαταραχή προσωπικότητας και η προσεκτική μελλοντική παρακολούθηση μπορεί να θέσει τελικά τη διάγνωση. Επειδή σπάνια, τελικά, οι ασθενείς εμφανίζουν ή διαγιγνώσκονται με μεικτό επεισόδιο λίγα είναι τα ερευνητικά δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας.

3.4.2. Υπομανία

Τυπικά, η υπομανία χαρακτηρίζεται από εικόνα 'ηπιότερης' μανίας από άποψη συμπτωματολογίας και διάρκειας. Πρόσφατα στην τελευταία έκδοση του DSM (DSM-5), η διάρκεια του επεισοδίου μειώθηκε από 7 ημέρες σε 4, ώστε αυτό να χαρακτηριστεί ως υπομανιακό. Η μείωση αυτή στο κριτήριο της διάρκειας εκτιμάται ότι θα αυξήσει τον επιπολασμό ζωής της ΔΔ-II κατά 11%. Από την άλλη όμως θα διευκολύνει τη διάγνωση της διπολικότητας σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μονοπολική κατάθλιψη (82). Το κυριαρχούσα σύμπτωμα, πάντως, θα πρέπει να θεωρείται η υπερδραστηριότητα και όχι το ανεβασμένο συναίσθημα (91).

3.4.3. Ταχείες Εναλλαγές Φάσεων (Rapid Cycling)

Η ταχεία εναλλαγή φάσεων έχει ήδη περιγραφεί από τον Bleuler, από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα (92). Έκτοτε, έχουν γίνει προσπάθειες να περιγραφεί ώστε να μπορεί να αναγνωριστεί από τον ειδικό, αλλά λόγω περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων δεν υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα ακόμα και σήμερα. Αυτό που τη χαρακτηρίζει είναι η εναλλαγή του συναισθήματος από τον ένα πόλο στον άλλο μέσα σε διάστημα εβδομάδων (rapid cycle), ημερών (ultra-rapid cycle) ή και εντός της ίδιας ημέρας (ultradian-rapid cycle). Το αποτέλεσμα είναι να μην επιτυγχάνεται ουσιαστική ύφεση της διαταραχής και ο ασθενής να έχει διαρκώς συμπτωματολογία. Για να τεθεί η διάγνωση θα πρέπει πριν απ' όλα ο κλινικός να είναι εξοικειωμένος με τον όρο και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Ακόμα και τότε όμως η θεραπευτική προσέγγιση είναι πολύπλοκη και δύσκολη και χρειάζεται εξειδικευμένη γνώση από τον θεραπευτή (52). Να αναφέρουμε, τέλος ότι δεν αποτελεί απαραίτητη ξεχωριστό υπότυπο της ΔΔ, αλλά μπορεί κάποιος να εμφανίσει ταχεία εναλλαγή για κάποια περίοδο της ζωής και ακολούθως να επιστρέψει στην πιο συνηθισμένη πορεία της νόσου.

3.4.4. Κυκλοθυμία

Θεωρείται πως ανήκει στο διπολικό φάσμα ως μια υποουδική μορφή της διαταραχής. Γενικώς, χαρακτηρίζεται από επεισόδια καταθλιπτικά και υπομανιακά που δεν πληρούν όμως τα διαγνωστικά κριτήρια για την ΔΔ-II. Είναι αναγκαία η προσεκτική παρακολούθηση των συμπτωμάτων από άποψη βαρύτητας και διάρκειας αν και στην πράξη είναι πολλές φορές δύσκολο να γίνει η διαφορική διάγνωση και χρειάζεται χρόνο και λεπτομερές ιστορικό και από οικεία πρόσωπα.

3.4.5. Κατάχρηση Ουσιών

Μανιακόμορφη συμπτωματολογία μπορεί να αναπτυχθεί και μετά από χρήση ψυχοδιεγερτικών ουσιών. Καθώς είναι σύνηθες οι διπολικοί ασθενείς να κάνουν χρήση ή και κατάχρηση ουσιών η διάγνωση μπορεί να είναι προβληματική. Ένα ενδελεχές ιστορικό για τη στιγμή χρήσης σε σχέση με την εμφάνιση των συμπτωμάτων και την ουσία της χρήσης είναι απαραίτητο για τη σωστή διάγνωση. Αρκετές φορές η παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να βοηθήσει από μόνη της, μιας και τα συμπτώματα που οφέλονται σε ουσίες, αποδράμουν σχετικά γρήγορα σε σχέση με αυτά ενός μανικού ή υπομανιακού επεισοδίου. Θα πρέπει επίσης, να διευκρινιστεί, αν παλαιότερα υπήρξαν αντίστοιχα συναισθηματικά επεισόδια πριν από τα οποία, δεν είχε προηγηθεί χρήση οποιασδήποτε ουσίας, ώστε να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ. Η σοβαρότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι αυτή που θα βοηθήσει στη διάγνωση, ενώ σύνηθες είναι το πρώτο επεισόδιο να εκλύεται μετά από χρήση ουσιών.

3.4.6. Διαταραχές Προσωπικότητας

Οι διαταραχές προσωπικότητας μπορεί να δυσκολέψουν τη διάγνωση της ΔΔ. Η συννοοσηρότητα είναι συχνή, μέχρι και 38% (93) ενώ καθιστούν προβληματική και τη διαφορική διάγνωση. Η διάγνωση της διαταραχής προσωπικότητας δεν μπορεί να γίνει μόνο με την παρούσα κλινική εικόνα αλλά χρειάζεται μια σταθερότητα στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και στη συμπεριφορά που να ξεκινάει από την ηλικία των 15 ετών. Οι συχνότερες διαταραχές προσωπικότητας που συν-διαγιγνώσκονται με τη ΔΔ είναι αυτές των cluster B και C, με συχνότερη τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας, η οποία για κάποιους συγγραφείς θεωρείται πως ανήκει στο διπολικό φάσμα.

3.4.7. Εγκεφαλικά Σύνδρομα

Σε ανθρώπους με ελεύθερο προηγούμενο ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής που εμφανίζουν συμπτωματολογία σε μεγαλύτερη ηλικία του αναμενόμενου, θα πρέπει να γίνει η σκέψη περί οργανικής εγκεφαλικής βλάβης. Παθήσεις του ΚΝΣ μπορεί να υποδυθούν συμπτώματα συναισθηματικής διαταραχής. Κάποιες μορφές άνοιας, αγγειακού τύπου προβλήματα, επιληψία, εγκεφαλίτιδες, πολλαπλή σκλήρυνση, όγκοι εγκεφάλου και λοιμωχή από HIV, μπορεί να έχουν τέτοια εικόνα. Ο λεπτομερειακός νευρογνωσιακός έλεγχος μπορεί να αναδείξει στοιχεία που να παραπέμπουν σε οργανική βλάβη και σε συνδυασμό με παρακλινικές εξετάσεις να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση.

3.4.8. Μεταβολικά Νοσήματα

Ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος του Addison, η νόσος του Cushing, η έλλειψη βιταμίνης B12 και σε ορισμένες περιπτώσεις η αιμοκάθαρση μπορεί να έχουν συμπτώματα μανίας. Συνήθως αποδράμουν σύντομα μετά από την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας.

3.4.9. Ιατρογενείς Αιτίες

Περιπτώσεις φαρμακευτικών αγωγών που λαμβάνονται για άλλο λόγο μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση μανιακών συμπτωμάτων. Τα κορτικοστεροειδή, η L-Dopa και τα διεγερτικά είναι οι παράγοντες που συχνά αναφέρονται ως προκαλούντες μανία. Τα αντικαταθλυπτικά επίσης, που λαμβάνονται για μονοπολική κατάθλιψη είτε για αγχώδεις διαταραχές, μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση μανίας χωρίς προηγούμενο ιστορικό, αν και μάλλον αυτό προϋποθέτει προδιάθεση εμφάνισης διπολικής διαταραχής.

3.4.10. Διπολική Διαταραχή και Εγκυμοσύνη

Περίπου οι μισές περιπτώσεις εγκυμοσύνης γυναικών με ΔΔ δεν είναι προγραμματισμένες (94). Συνεπώς, όταν γίνει γνωστή η εγκυμοσύνη έχουν παρέλθει οι κρίσιμες πρώτες μέρες, συνήθως ένας μήνας, στη διάρκεια των οποίων η εγκυμονούσα εν αγνοίᾳ της, συνεχίζει να λαμβάνει την αγωγή της. Η λήψη βαλπροϊκού και καρβαμαζεπίνης κατά τη διάρκεια κυρίως του πρώτου τριμήνου, έχει φανεί πως είναι τερατογόνος για τον άνθρωπο με αμφιλεγόμενα ακόμα τα στοιχεία για το λίθιο. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με ΔΔ λαμβάνουν παράλληλα κάποιο αντιψυχωτικό συνήθως δεύτερης γενιάς και πιθανόν και κάποια ουσία από την οικογένεια των βενζοδιαζεπινών. Αν και τα δεδομένα δεν είναι αρκετά για ασφαλή συμπεράσματα, γενικώς, η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και στην περιγεννητική περίοδο. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν τη διακοπή του σταθεροποιητή της διάθεσης, άμεσα μετά τη διαπίστωση εγκυμοσύνης και ενίσχυση της αγωγής με αντιψυχωτικό, ενώ άλλο θεωρούν ασφαλέστερη μέθοδο θεραπείας την ΗΣΘ. Γενικά, προτείνεται η ενημέρωση της ασθενούς με ΔΔ που βρίσκεται σε ηλικία ικανή για τεκνοποίηση για τους κινδύνους σχετικά με τη λήψη αντισπασμωδικών σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ακόμα κι αν δεν έχει προγραμματιστεί από την ίδια η εγκυμοσύνη. Η σύσταση θα πρέπει να είναι ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης και στενή ιατρική παρακολούθηση (95).

3.4.11 Διαγνωστική Αβεβαιότητα

Η διαγνωστική αβεβαιότητα είναι συνηθισμένη ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου. Σε κάθε περίπτωση τέτοιας υπόνοιας καλό θα είναι να τεθεί μια προσωρινή διάγνωση διπολικότητας και ο ασθενής να τεθεί υπό εντατική παρακολούθηση. Η διάγνωση μπορεί να επανεκτιμηθεί όταν προκύψουν περισσότερα κλινικά στοιχεία. Έχει υπολογιστεί σε μια μελέτη στη Μ. Βρετανία ότι σε βάθος τριετίας, ένας στους 25 ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη θα πληροί κριτήρια για διπολική διαταραχή (96), ενώ προδιαθεσικά στοιχεία φαίνεται πως είναι η κοινωνική φοβία, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, η κακοποίηση ανηλίκου και προβλήματα στο υποστηρικτικό περιβάλλον τον τελευταίο χρόνο. Σε βάθος 25ετίας σχεδόν οι μισοί ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν με διάγνωση «μονοπολικής κατάθλιψης», θα αποδειχθούν διπολικοί (27-29, 91).

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι κυρίως εργαλεία που δεν διατίθενται ως ρουτίνα από τον Ελληνικό δημόσιο τομέα σε αντίθεση με άλλες χώρες, όπως για παράδειγμα το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου κάποιες από αυτές συμπεριλαμβάνονται στις παροχές της ψυχικής υγείας από δημόσιους φορείς. Επιγραμματικά, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες για τη ΔΔ είναι οι ακόλουθες: Ατομική Ψυχοεκπαίδευση (97), Γνωστική-Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (CBT) (98), Διαπροσωπική και Κοινωνικού Τρόπου Ζωής Θεραπεία (Interpersonal and Social Rhythm Therapy) (99), Ομαδική Ψυχοεκπαίδευση (100) και Θεραπεία Εστιασμένη στην Οικογένεια (101).

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Τελικά Συμπεράσματα

Μετά από τη σύγκριση των προτεινόμενων θεραπειών από τις πιο σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες σε κάθε φάση της ΔΔ, φαίνεται πως οι συμφωνίες είναι λιγότερες από τις διαφορές. Αυτό μάλλον προκύπτει λόγω του διαφορετικού τρόπου προσέγγισης των δεδομένων.

Για το λόγο αυτό, η συγγραφική ομάδα αποφάσισε πως δεν είναι εφικτό να προτείνει συγκεκριμένο αλγόριθμο για τις κατευθύνσεις της θεραπείας και να συμπεριλάβει τις προτάσεις όλων των ομάδων που εξετάστηκαν. Θεωρούμε πως ο κλινικός οφείλει να συμβουλευτεί τις προτεινόμενες θεραπείες και τους κοινούς τόπους κάθε ερευνητικής ομάδας, αλλά πάντα η κλινική εικόνα του εκάστοτε ασθενούς και η προσωπική εμπειρία και η άποψη, εφόσον βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα, συμβάλλουν στην θεραπευτική απόφαση.

Το NICE λαμβάνει πολύ σοβαρά υπ' όψιν το οικονομικό κόστος κάθε αγωγής και έτσι περιορίζει σημαντικά τις προτάσεις του. Η WFSBP λαμβάνει υπ' όψιν τις παρενέργειες ενώ οι CANMAT & ISBD δίνουν περισσότερες προτάσεις αφήνοντας τον συνυπολογισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών στον θεράποντα.

Συμπερασματικά, σε ό,τι αφορά τις αγωγές, το λίθιο, η κουετιαπίνη, η ολανζαπίνη και το βαλπροϊκό συνιστώνται από όλους σε όλες τις φάσεις είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό αγωγής. Η αριτυπραζόλη συνιστάται επίσης, εκτός από το NICE διότι τη θεωρεί υψηλού κόστους, για την οξεία μανία και την προφύλαξη από νέο μανιακό επεισόδιο. Η λαμοτριγίνη επίσης, συνιστάται (πλην του NICE) για καταθλιπτικά επεισόδια και προφύλαξη από αυτά. Επιπλέον, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία υπάρχει ως σύσταση σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει απάντηση ή και σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ανάλογα με τη σοβαρότητα.

Γενικά, οι οδηγίες φαίνεται να συμφωνούν ότι τα αντικαταθλιπτικά δεν έχουν κύριο ρόλο στη θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης, τουλάχιστον ως μονοθεραπεία, με εξαίρεση ίσως τη φλουοξετίνη, αν και ο συνδυασμός της με ολανζαπίνη είναι μάλλον αποτελεσματικότερος. Τα άτυπα αντιψυχωτικά έχουν ρόλο μόνο στη φάση της μανίας και στην προφύλαξη από αυτή με εξαίρεση την κουετιαπίνη και την ολανζαπίνη, που δρουν και όσον αφορά την κατάθλιψη. Από τα κλασικά πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά μόνο η αλοπεριδόλη έχει χρησιμότητα στην οξεία μανία.

Από τα αντιεπιληπτικά πλην του βαλπροϊκού, μόνο η καρβαμαζεπίνη συνιστάται και μάλιστα σχεδόν πάντα σε συνδυασμό, ενώ από τα υπόλοιπα δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για τη χρήση τους, παρά μόνο επί αποτυχίας των προηγούμενων αγωγών.

Τέλος, να σημειώσουμε ότι η αλλαγή της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται πρώτα σε άλλη φαρμακευτική αγωγή της ίδιας γραμμής και στη συνέχεια επί μη απάντησης να επιλέγεται αγωγή της επόμενης θεραπευτικής γραμμής.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiavasi.wordpress.com/>

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 – Επιδημιολογικοί δείκτες (%) της Διπολικής Διαταραχής

		ΔΔ-Ι		ΔΔ-II		Διπολικό Φάσμα	
		Επιπολασμός	Επίπτωση (ανά 100.000)	Επιπολασμός	Επιπολασμός		
Μελέτη	Έτη Διεξαγωγής	Ζωής	Ετήσιος	Ετήσια	Ζωής	Ετήσιος	Ζωής
ECA(30)	1980-4	0.8	0.6	3.2	0.5		6.4
NCS(10)	1990-2	1.7	1.3				
NCS-R(102)	2005	1.0	0.6		1.1	0.8	4.4
CNCG(103)	1988	0.6					
	1987	0.6					
	1992	0.5					
	1989	0.3					
	1990	0.4					
	1989	1.5					
Zurich(28)	1978-82		0.7				5.5
Shatin(104)	1984-6	0.15					
Nottingham(105)	1992-4			2.5			
Netherlands(106)	1996-9	2.0		2.7			
Australia(107)	2004		0.5				
Butajira(108)	2005	0.5					
Irish(109)	1995-2000			2.2			
Hirschfeld et al(31)	2003						3.7
Merikangas et al(110)	2011	0.6	0.4		0.4	0.3	2.4
Άλλες μελέτες		0.2-1.9	1.3	2.2	0.5-2	0.2	3-8.3

Πίνακας 2 – Οι επιλεγμένες θεραπευτικές οδηγίες

Οργανισμός/ Εταιρεία Έκδοσης	Χώρα	Σχόλιο	Ιστότοπος
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT)& International Society of Bipolar Disorder (ISBD)	Καναδάς	2013	http://canmat.org/resources/CANMAT%20Bipolar%20Disorder%20Guidelines%20-2013%20Update.pdf
National Institute of Clinical Excellence (NICE)	Μ. Βρετανία	Υπό έκδοση το 2014	http://www.nice.org.uk/guidance/cg185/evidence/cg185-bipolar-disorder-update-full-guideline3
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	Διεθνείς	2009,2010 & 2012	http://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers.html

Πίνακας 3- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την οξεία μανία

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2009
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Αριπυτραζόλη	-	+	+
Ασεναπίνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Αλοπεριδόλη	+	-	-
Λίθιο	+ (υπό αγωγή ήδη)	+	+
Ολανζαπίνη	+	+	+
Παλιπεριδόνη ER	-	+	+
Κουετιαπίνη	+	+	+
Ρισπεριδόνη	+	+	+
Βαλπροϊκό	+ (υπό αγωγή ήδη)	+	+
Βαλπροϊκό ER	-	+	-
Ζιπραζιδόνη	-	+	+
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αντιψυχωτικό	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Σταθεροποιητής + Σταθεροποιητής	-	-	+
Σταθεροποιητής + Άτυπο Ανιψυχωτικό	-	-	+
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	+	-
Αλοπεριδόλη	-	+	+
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αντιψυχωτικό	+	-	-
Λίθιο + Βαλπροϊκό	-	+	+
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Λίθιο + Σταθεροποιητής + Αντιψυχωτικό	-	-	+
Τρίτης γραμμής Θεραπεία			
Καριπραζίνη	-	+	-
Χλωροπρομαζίνη	-	+	-
Κλοζαπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	-	+
Οξκαρβαζεπίνη	-	+	-
Ταμοξιφάινη	-	+	-
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αλοπεριδόλη	-	+	-
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Ταμοξιφάινη add-on	-	+	-
Δεν Συστήνονται			
Γκαμπαπεντίνη	+	+	-
Λαμοτριγίνη	+	+	-
Τιαγκαμπίνη	-	+	-
Τοπιραμάτη	+	+	-
Βεραπαμίλη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη + Ρισπεριδόνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη + Ολανζαπίνη	-	+	-

Πίνακας 4- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την οξεία διπολική κατάθλιψη

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2010
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Φλουοξετίνη	-	-	+
Λαμοτριγίνη	+	+	+
Λίθιο	+	+	+
Λίθιο + SSRI ή Βουπροπιόνη	-	+	-
Ολανζαπίνη	+	-	+
Ολανζαπίνη + SSRI	-	+	-
Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Κουετιαπίνη	+	+	+
Βαλπροϊκό	+	-	+
Βαλπροϊκό + SSRI ή Βουπροπιόνη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Λίθιο	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη + FEWP	-	-	+
Λαμοτριγίνη + Λίθιο	-	+	+
Λαμοτριγίνη + Βαλπροϊκό	-	+	
Li + N-acet	-	-	+
Λίθιο + Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Λίθιο + Κουετιαπίνη	+	-	-
Λίθιο + Σερτραλίνη	-	-	+
Λίθιο + Τοπιραμάτη	-	-	+
Λίθιο + Βενλαφαξίνη	-	-	+
Λίθιο + Ζονισαμίδη	-	-	+
Λουρασιδόνη	-	+	-
Λουρασιδόνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό	-	+	-
Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	-	-	+
Κουετιαπίνη + SSRI	-	+	-
Βαλπροϊκό	-	+	-
Βαλπροϊκό + N-acet	-	-	+
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Κουετιαπίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Σερτραλίνη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Τοπιραμάτη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Βενλαφαξίνη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Ζονισαμίδη	-	-	+
επιπρόσθετα Μοδαφινύλη	-	+	-
Τρίτης γραμμής Θεραπεία			
επιπρόσθετα Μοδαφινύλη	-	-	+
επιπρόσθετα Τρανυλκυπρομίνη	-	-	+
επιπρόσθετα L-Θυροξίνη	-	-	+
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	+	+
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Λίθιο + MAOI	-	+	-

Λίθιο + Λαμοτριγίνη	+	-	-
Λίθιο + Ολανζαπίνη	+	-	-
Λίθιο + Πραμπεξόλη	-	+	-
Ολανζαπίνη	-	+	-
Κουετιαπίνη + Λαμοτριγίνη	-	+	-
SSRI + Λαμοτριγίνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό ή Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
TCA + Λίθιο ή Βαλπροϊκό ή Άτυπο αντιψυχωτικό	-	+	-
Βαλπροϊκό + Λαμοτριγίνη	+	-	-
Βενλαφαξίνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό	-	+	-
Οποιοσδήποτε Συνδυασμός			+
Δεν Συνιστάται			
Αριπιπραζόλη	-	+	-
Γκαμπαπεντίνη	-	+	-
Ζιπραζιδόνη	-	+	-
επιπρόσθετα Ρισπεριδόνη	-	+	-
επιπρόσθετα Λεβετιρακετάμη	-	+	-

Πίνακας 5- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την φάση συντήρησης

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2013
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Η αγωγή του τελευταίου επεισοδίου	+	-	-
Αριπιπραζόλη	-	+	+
Λαμοτριγίνη	-	+	+
Λίθιο	+	+	+
Λίθιο + Αριπιπραζόλη	-	+	-
Λίθιο + Κουετιαπίνη	-	+	-
Λίθιο + Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Λίθιο + Ζιπραζιδόνη	-	+	-
Λίθιο + Βαλπροϊκό	+	-	-
Ολανζαπίνη	+	+	+
Κουετιαπίνη	+	+	+
Ρισπεριδόνη		-	+
Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Βαλπροϊκό	+	+	-
Βαλπροϊκό + Αριπιπραζόλη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Κουετιαπίνη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Βαλπροϊκό + Ζιπραζιδόνη	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Παλιπεριδόνη ER	-	+	-
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Λίθιο + Λαμοτριγίνη	-	+	-
Λίθιο + Ολανζαπίνη	-	+	-
Λίθιο + Ρισπεριδόνη	-	+	-

Λίθιο + Βαλπροϊκό	-	+	-
Αντικαταθλιπτικό	-	-	+
Ολανζαπίνη + Φλουοξετίνη	-	+	-
Παλιπεριδόνη	-	-	+
Βαλπροϊκό		-	+
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη	-	+	-
Ζιπραζιδόνη		-	+
Τρίτης Γραμμής Θεραπεία			
Ασεναπίνη (μονοθεραπεία)	-	+	+
επιπρόσθετη Ασεναπίνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη		-	+
επιπρόσθετη Κλοζαπίνη	-	+	+
επιπρόσθετη ΗΣΘ	-	+	+
επιπρόσθετη Γκαμπαπεντίνη	-	+	+
επιπρόσθετα Ω3-Λιπαρά Οξέα	-	+	+
επιπρόσθετη Οξκαρβαζεπίνη	-	+	+
επιπρόσθετη Φενυτοΐνη Phe	-	+	+
επιπρόσθετη Τοπιραμάτη	-	+	+
Δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία			
Αντικαταθλιπτικό	-	+	-
Γκαμπαπεντίνη	-	+	-
Τοπιραμάτη	-	+	-
επιπρόσθετη Φλουπενθιξόλη	-	+	-

Πίνακας 6 – Σύγκριση του βαθμού σύστασης κατά ουσία σαν μονοθεραπεία και ερευνητική ομάδα

	WFSBP			CANMAT			NICE*		
	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης
Αλοπεριδόλη	2	-	-	3	-	-	1	-	-
Αμισουλπρίδη	4	-	4	-	-	-	-	-	-
Αντικαταθλιπτικά	-	-	3	-	2 □	Αρν.	-	-	-
Αριπιπραζόλη	1	Αρν.	1	1	Αρν.	1	-	-	-
Ασεναπίνη	2	-	4	1	-	3	-	-	-
Βαλπροϊκό	1	3	3	1	32	1	1	1	1
Γκαμπαπεντίνη	Αρν.	5 ¹	4	Αρν.	Αρν.	Αρν.	Αρν.	-	-
Ζιπραζιδόνη	1	Αρν.	3	1	Αρν.	-	-	-	-
ΗΣΘ ²	4	4	4	3	4	3	-	-	-
Καρβαμαζεπίνη	2	5	4	3	3	2	-	-	-
Καριπραζίνη	-	-	-	4	-	-	-	-	-
Κλοζαπίνη	4	-	4	4	-	-	-	-	-
Κλοναζεπάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Κουετιαπίνη	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Λαμοτριγίνη	Αρν.	3	1	Αρν.	1	1	Αρν.	1	-
Λεβετιρακετάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Λίθιο	2	5	1	1	1	1	1	1	1
Λοραζεπάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-

Λουρασιδόνη	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Ολανζαπίνη	2	3	2	1	3	1	1	1	1
Οξκαρβαζεπίνη	4	-	4	4	-	-	-	-	-
Παλιτεριδόνη	3	-	3	2	-	2	-	-	-
Πιμοζίδη	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Ρισπεριδόνη	1	-	2	1	-	1	1	-	-
Ταμοξιφαίνη	3	-	-	4	-	-	-	-	-
Τοπιραμάτη	Αρν.	-	4	Αρν.	-	Αρν.	Αρν.	-	-
Φενυτοΐνη	3	-	4	-	-	-	-	-	-
Φλουοξείνη	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Φλουοξείνη/ Ολανζαπίνη³	-	3	-	-	1	2	-	1	-
Χλωροπρομαζίνη	3	-	-	4	-	-	-	-	-
L- Θυροξίνη¹	-	4	-	-	-	-	-	-	-
Στέρηση ύπνου¹	-	4	-	-	-	-	-	-	-
rTMS¹	-	Αρν.	-	-	-	-	-	-	-
FEWP □	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Ω3 – Λιπαρά οξέα	-	5	4	-	-	4	-	-	-

*Το NICE ταξινομεί με βάση την γραμμή θεραπείας. ¹ Σε συνδυασμό με την τρέχουσα αγωγή. ² Η ΗΣΘ χρησιμοποιείται σε ανθιστάμενες στη θεραπεία περιπτώσεις στη μανία και σε συνδυασμό με την τρέχουσα αγωγή στη διπολική κατάθλιψη. ³ Στις Η.Π.Α. κυκλοφορεί σαν ενιαία μορφή αγωγής. □Μόνο σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη. □Μόνο σε συνδυασμό με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Πίνακας 7 – Προτεινόμενες δοσολογίες

		Δοσολογία (σε mg)		
	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης	
Αλοπεριδόλη	5-20	-	-	
Αμισουλπρίδη	400-800	-	-	
Αριτιπραζόλη	15-30	15-30	10-30	
Ασεναπίνη	10-20	-	-	
Βαλτροϊκό	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)	
Γκαμπαπεντίνη	900-3600	-	-	
Ζιπραζιδόνη	80-160	80-160	80-160	
ΗΣΘ	-	-	-	
Καρβαμαζεπίνη	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)	
Καριτραζίνη	-	-	-	
Κλοζαπίνη	100-300	-	-	
Κλοναζεπάμη	2-8	-	-	
Κουετιαπίνη	400-800	300-600	-	
Λαμοτριγίνη	50-200	50-200	50-200	
Λεβετιρακετάμη	500-1500	-	-	
Λίθιο	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)	
Λοραζεπάμη	4-8	-	-	
Λουρασιδόνη	20-120	-	-	
Ολανζαπίνη	10-20	5-20	5-20	
Οξκαρβαζεπίνη	900-1800	-	-	
Παλιπεριδόνη	3-12	-	-	
Πιμοζίδη	2-16	-	-	
Ρισπεριδόνη	2-6	-	-	
Ταμοξιφαίνη	40-80	-	-	
Τοπιραμάτη	200-600	-	-	
Φενυτοΐνη	300-400	-	-	
Φλουοξετίνη	-	20-50	25-50	
Φλουοξετίνη/ Ολανζαπίνη³		25-50/6-12	25-50/3-12	
Χλωροπρομαζίνη	300-1000	-	-	
L- Θυροξίνη¹	-	450mcg	-	
FEWP □	-	36 g/d	-	
Ω3 - Λιπαρά οξέα	-	1-8g	-	

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Διαταραχών Άγχους σε ενηλίκους**

**Πέτρος Σκαπινάκης, Στέφανος Μπέλλος, Μυρτώ Σαμαρά, Βενετσάνος Μαυρέας
Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

**Πέτρος Σκαπινάκης
Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής
Πανεπιστημιούπολη Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110,
τηλ. 2651007748, email: p.skapinakis@gmail.com**

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Οι διαταραχές άγχους, που καλύπτονται σε αυτό το κείμενο οδηγιών, περιλαμβάνουν τη Διαταραχή Πανικού (F41.0), τη Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (F41.1) και την Κοινωνική Φοβία ή Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (F40.1). Σε άλλο κείμενο θα καλυφθεί ξεχωριστά η Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τη διαφοροποιούν από τις άλλες αγχώδεις διαταραχές και, ήδη, η καινούρια έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013) την ταξινομεί σε ιδιαίτερο κεφάλαιο.

Το κύριο ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό της διαταραχής γενικευμένου άγχους (ΔΓΑ) είναι η ανησυχία (worry) η οποία είναι επίμονη, υπερβολική, σύντονη προς το εγώ, αλλά δύσκολα ελεγχόμενη από το άτομο, που την βιώνει και η οποία συνοδεύεται από ποικίλα σωματικά συμπτώματα άγχους. Η ανησυχία συνήθως λαμβάνει τη μορφή μιας αλυσίδας αρνητικών σκέψεων, που εκφράζονται λεκτικά, ενώ θεματικά συνδέεται με τυπικές δραστηριότητες του ατόμου, που σχετίζονται με τις προσωπικές, οικογενειακές ή επαγγελματικές του επιδιώξεις ή με θέματα υγείας και ασθένειας (Newman et al. 2013).

Η διαταραχή πανικού (ΔΠ) είναι μια σχετικά συχνή διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ξαφνικών και απροσδόκητων κρίσεων πανικού οι οποίες κορυφώνονται μέσα σε λίγα λεπτά. Εκτός από τις κρίσεις πανικού (οι οποίες μπορεί να εμφανίζονται και σε άλλες διαταραχές αλλά με πιο προβλέψιμο τρόπο, π.χ. στις ειδικές φοβίες επί παρουσίας του φοβογόνου αντικειμένου, ή στην κοινωνική φοβία) χαρακτηριστικό της διαταραχής αποτελεί η επίμονη ανησυχία του πάσχοντα για την πιθανότητα εμφάνισης επιπρόσθετων κρίσεων στο μέλλον ("anticipatory anxiety"), αλλά και για τις συνέπειες των κρίσεων στην υγεία του (σωματική και ψυχική) ή την λειτουργικότητά του (Roy-Byrne et al. 2006).

Το κύριο χαρακτηριστικό όλων των φοβιών είναι το έντονο άγχος που προκαλείται, όταν το άτομο εκτεθεί σε αυτό που φοβάται. Το άγχος συνήθως αντιμετωπίζεται ή προλαμβάνεται με την αποφυγή των φοβογόνων ερεθισμάτων, αλλά η συμπεριφορά αυτή μπορεί να οδηγήσει τον πάσχοντα σε λειτουργική έκπτωση. Στην κοινωνική φοβία ή Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ), οι πάσχοντες συνήθως φοβούνται την έκθεση σε καταστάσεις οι οποίες εμπλέκουν και άλλα άγνωστα ή μη οικεία άτομα ή καταστάσεις στις οποίες ο πάσχων πρέπει να κάνει κάτι μπροστά σε άλλους, όπως να μιλήσει δημόσια, να προσεγγίσει άτομα του άλλου φύλου, να συμμετέχει σε κοινωνικές εκδηλώσεις, να φάει ή να γράψει μπροστά σε άλλους, να χρησιμοποιήσει δημόσιες τουαλέτες, να εκφράσει τη διαφωνία του με άλλους, να διεκδικήσει βασικά του δικαιώματα κ.λ.π. (Stein & Stein 2008, APA 2013). Οι πάσχοντες συχνά έχουν ιδέες ανεπάρκειας ή κατωτερότητας που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες κοινωνικές δεξιότητες (ή μπορεί να έχουν μειωμένη αυτο-εκτίμηση γενικότερα). Εφόσον εκτεθούν στις καταστάσεις που φοβούνται μπορεί να εμφανίσουν σωματικά συμπτώματα δηλωτικά του άγχους τους ή της αμηχανίας τους, όπως ερυθρότητα προσώπου, εφίδρωση, τάση για έμετο, τρόμο ή ταχυκαρδία (APA 2013). Η κύρια ανησυχία του ατόμου με κοινωνική φοβία είναι ότι στις καταστάσεις που φοβάται θα δράσει με τέτοιο τρόπο που θα τον φέρει σε μεγάλη αμηχανία ή θα τον ταπεινώσει με αποτέλεσμα την αρνητική αξιολόγηση από τους άλλους.

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα

α) Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ)

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013), η διάγνωση της ΔΓΑ προϋποθέτει την παρουσία δύο κύριων συμπτωμάτων (υπερβολικό άγχος και ανησυχία για ένα σύνολο καταστάσεων και δραστηριότητων, καθώς και δυσκολία ελέγχου της

ανησυχίας) και τουλάχιστον τριών μη ειδικών συμπτωμάτων (όπως κόπωση, διαταραχές συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, μυϊκή τάση, νευρικότητα). Για να τεθεί η διάγνωση, τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον για 6 μήνες και να προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή έκπτωση της λειτουργικότητας σε σημαντικούς τομείς (πχ κοινωνικό, επαγγελματικό). Η πρόσφατη αναθεώρηση του DSM δεν περιελάμβανε αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής. Με παρόμοιο τρόπο ορίζεται η ΔΓΑ και από τον Π.Ο.Υ. Σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση ICD-10 (WHO 1993), το άγχος στα πλαίσια της ΔΓΑ είναι γενικευμένο και επίμονο και δεν περιορίζεται ούτε προεξάρχει σε κάποια συγκεκριμένη περιβαλλοντική κατάσταση ("free-floating"). Η ανησυχία και το άγχος είναι δυσανάλογα των καταστάσεων και, αν και δεν συνδέονται με πρόσφατα ψυχοπιεστικά γεγονότα, μπορούν να επιδεινωθούν σημαντικά στα πλαίσια συγκεκριμένων καταστάσεων.

Οι πάσχοντες από ΔΓΑ χαρακτηρίζονται από μία διαστρεβλωμένη και διογκωμένη αντίληψη των κινδύνων και απειλών της καθημερινότητας, κυρίως αυτών που αφορούν την υγεία, την ασφάλεια και την ευημερία των ιδίων ή των οικείων τους. Συχνά οι πάσχοντες εκφράζουν φόβο για πιθανή νόσο ή για ατύχημα των ιδίων ή συγγενών τους, ενώ χαρακτηριστική είναι και η χαμηλή ανοχή στην αβεβαιότητα που παρουσιάζουν. Τα συμπτώματα της σωματικής δυσφορίας, που συχνά εκδηλώνονται, γίνονται αντιληπτά από τους ίδιους τους πάσχοντες ως παράγωγα του άγχους παρά ως συμπτώματα σωματικών νόσων (Newman et al. 2013).

Η ΔΓΑ εμφανίζει υψηλή συννοοσηρότητα με τις συναισθηματικές διαταραχές (κυρίως με τη μείζονα κατάθλιψη και τη δυσθυμία), τις διαταραχές χρήσης ουσιών και κυρίως την κατάχρηση αλκοόλ (Grant 2004) και τις άλλες αγγώδεις διαταραχές (κυρίως διαταραχή πανικού, κοινωνική φοβία και ειδικές φοβίες) με ποσοστό συννοοσηρότητας που κυμαίνεται μεταξύ 68% και 93% στις σχετικές μελέτες ενώ ειδικά για την κατάθλιψη υπολογίζεται περίπου στο 45% (Hunt et al. 2002, Grant et al. 2005, Kessler et al. 2005, Alonso et al. 2007, Wittchen et al. 2011). Η συννοοσηρότητα της ΔΓΑ με άλλες κοινές διαταραχές είναι αρκετά μεγάλη, τόσο στην Ελλάδα, όπου το 53% των περιπτώσεων αφορούσαν μορφές με συννοοσηρότητα (Skapinakis et al 2013), όσο και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες στον κόσμο (Tyrer & Baldwin 2006). Επίσης, η ΔΓΑ συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία σωματικών προβλημάτων υγείας, όπως το άσθμα (Scott et al., 2007), τα νοσήματα του γαστρεντερικού (Harter et al. 2003, Sareen et al. 2005), την κεφαλαλγία (Harter et al. 2003) και τον χρόνιο πόνο (Beesdo et al. 2009). Στις περιπτώσεις αυτές η ΔΓΑ οδηγεί στην περαιτέρω έκπτωση της λειτουργικότητας, που προκαλείται από το σωματικό πρόβλημα (Sareen et al. 2005, Roy-Byrne et al. 2008). Είναι σημαντικό για τον καλύτερο θεραπευτικό σχεδιασμό, κατά την διαγνωστική αξιολόγηση ασθενών με ΔΓΑ να λαμβάνονται υπόψη οι συννοοσηρές καταστάσεις, η αλληλεπίδρασή μεταξύ τους και ο βαθμός έκπτωσης της λειτουργικότητας που καθεμία προκαλεί (NICE 2013).

8) Διαταραχή Πανικού

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2103), η διαταραχή πανικού χαρακτηρίζεται από την παρουσία επαναλαμβανόμενων και απροσδόκητων κρίσεων πανικού. Μεταξύ των κρίσεων ο πάσχων αναπτύσσει έντονη ανησυχία για το ενδεχόμενο να πάθει νέες κρίσεις πανικού, καθώς και για τις συνέπειες που μπορεί να έχουν οι κρίσεις στη σωματική και ψυχική υγεία του. Επίσης, μπορεί να αναπτύσσει δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές σε σχέση με τις κρίσεις πανικού (π.χ. αγοραφοβική συμπεριφορά). Αν και η διαταραχή πανικού μπορεί να εμφανίζει συννοοσηρότητα με άλλες φοβικές διαταραχές, υπονοείται ότι στην περίπτωση αυτή οι απροσδόκητες κρίσεις πανικού προεξάρχουν στην συμπτωματολογία, ενώ στις φοβικές διαταραχές προεξάρχει η φοβία και η κρίση πανικού σχετίζεται άμεσα με το φοβογόνο αντικείμενο ή κατάσταση (Roy-Byrne et al. 2006).

Τόσο ο Π.Ο.Υ., στο ICD-10 (WHO 1993), όσο και η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία στην καινούρια έκδοση του DSM-V δεν συνδέουν άμεσα την αγοραφοβία με την διαταραχή πανικού, αλλά την ταξινομούν ως ξεχωριστή διαταραχή. Γίνεται ωστόσο δεκτό ότι, αρκετά συχνά, η αγοραφοβία

μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της ΔΠ και να οδηγεί σε περαιτέρω λειτουργική έκπτωση (Skapinakis et al. 2011).

Η διαταραχή πανικού συνυπάρχει πολύ συχνά (45%-50%) με άλλες αγχώδεις διαταραχές ή κατάθλιψη, ενώ όταν επιπλέκεται με αγοραφοβία η συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές ξεπερνά το 80% (Roy-Byrne et al. 2006, Skapinakis et al. 2011). Είναι ενδεικτικό ότι στην Ελληνική επιδημιολογική μελέτη στο γενικό πληθυσμό η ΔΠ ήταν σπάνια ως "καθαρή" (μη-συννοσηρή) διαταραχή (Skapinakis et al. 2013). Η διαταραχή πανικού παρουσιάζει επίσης σημαντική συννοσηρότητα με διαταραχές σχετιζόμενες με χρήση ουσιών (αλκοόλ, κάπνισμα). Αν και δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο, η κατάθλιψη και η επιβλαβής χρήση αλκοόλ συχνά μπορούν να θεωρηθούν επιπλοκή της διαταραχής πανικού, ενώ για το κάπνισμα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί να ενέχεται στην αιτιολογία της διαταραχής πανικού (Goodwin et al. 2005). Οι ασθενείς με διαταραχή πανικού και ιδιαίτερα εκείνοι που παρουσιάζουν επιπρόσθετα αγοραφοβία, είναι πιο πιθανό να αποπειραθούν να αυτοκτονήσουν (Sareen et al. 2005, Nepon et al. 2010).

γ) Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ)

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013), η ΔΚΑ χαρακτηρίζεται από έντονη και επίμονη φοβία μιας ή περισσότερων κοινωνικών καταστάσεων ή καταστάσεων, στις οποίες το άτομο πρέπει να επιτελέσει κάτι. Στις καταστάσεις αυτές, το άτομο εκτίθεται σε ανθρώπους που δεν είναι οικείοι του και υπάρχει η πιθανότητα εξονυχιστικής και λεπτομερούς εξέτασης εκ μέρους των άλλων. Ο πάσχων φοβάται ότι θα δράσει με τέτοιο τρόπο (ή θα δείξει σημάδια άγχους) με αποτέλεσμα τη δημόσια ταπείνωσή του ή την έκδηλη αμηχανία του. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει έντονος φόβος αρνητικής αξιολόγησης από τους άλλους και αποκαλύψης των προσωπικών αδυναμιών. Λόγω αυτών των συμπτωμάτων το άτομο τείνει να αποφεύγει την έκθεση σε τέτοιες καταστάσεις. Εάν δεν μπορεί να τις αποφύγει τότε η έκθεσή του θα οδηγήσει σε έντονα συμπτώματα άγχους που μπορεί να φτάσουν και σε κρίση πανικού. Καθώς ήπια συμπτώματα κοινωνικού άγχους είναι πολύ διαδεδομένα στο γενικό πληθυσμό, η κλινική διαταραχή προϋποθέτει τη σημαντική λειτουργική έκπτωση του πάσχοντα.

Χρήσιμη είναι η διάκριση μεταξύ πιο εστιασμένων μορφών (π.χ. σε κοινωνικές καταστάσεις που το άτομο πρέπει να επιτελέσει κάτι, όπως να μιλήσει) και πιο γενικευμένων μορφών κοινωνικού άγχους (όπου ο πάσχων μπορεί να έχει άγχος ακόμη και να παρευρίσκεται μεταξύ άλλων).

Η συννοσηρότητα με την κατάθλιψη και άλλες αγχώδεις διαταραχές είναι πολύ συχνή (πάνω από τις μισές περιπτώσεις) (McGinn & Newman 2013). Σημαντική είναι επίσης και η συννοσηρότητα με την εξάρτηση ή κατάχρηση αλκοόλ (περίπου 10-15%), καθώς αρκετοί πάσχοντες χρησιμοποιούν το αλκοόλ σαν αυτο-θεραπεία για τις αγχολυτικές του ιδιότητες (Stein & Stein 2008).

1.1.2 Επιδημιολογία

Η περιγραφική επιδημιολογία των διαταραχών άγχους έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί στην Ευρώπη από τους Wittchen et al. (2011). Από τις διάφορες κοινωνικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν υπολογίστηκε η διάμεση τιμή του επιπολασμού έτους (12 μηνών) που κυμάνθηκε στο 2% για την ΔΓΑ και την ΔΚΑ KAI 1,2% για τη ΔΠ. Στην Ελληνική επιδημιολογική μελέτη (Skapinakis et al. 2013) εκτιμήθηκε ο επιπολασμός μηνός και οι εκτιμήσεις είναι αρκετά κοντά στις Ευρωπαϊκές εκτιμήσεις, λαμβανομένων υπόψη των διαφορών στη μεθοδολογία, με τη ΔΓΑ ωστόσο να δείχνει μια τάση για μεγαλύτερο επιπολασμό (της τάξης του 4% στο μήνα). Σε όλες τις περιπτώσεις ο επιπολασμός είναι κατά μέσον όρο διπλάσιος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Από την Ελληνική επιδημιολογική μελέτη, όλες οι αγχώδεις διαταραχές είναι αυξημένες στους διαζευγμένους και σε εκείνους που πάσχουν από χρόνιες σωματικές διαταραχές, ενώ είναι λιγότερο συχνές στους οικονομικά αδρανείς και ιδιαίτερα σε εκείνους που φροντίζουν το σπίτι (Skapinakis et al. 2013).

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Η ΔΓΑ θεωρείται μια χρόνια νόσος με υφέσεις και εξάρσεις, που έχει την έναρξή της, συνήθως, στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Kessler et al. 2005). Συχνά, πριν την πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου προηγούνται υπο-ουδικές/υπο-κλινικές μορφές της νόσου (Angst et al. 2009), ενώ η μικρότερη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η αθροιστική πιθανότητα πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων σε κλινικά δείγματα σε βάθος 12 ετών παρακολούθησης υπολογίζεται περίπου στο 60%, ενώ αντίστοιχα η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής υπολογίζεται σε περίπου 40% (Bruce et al. 2005), με τους άνδρες να εμφανίζουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα τόσο πλήρους ύφεσης όσο και υποτροπής των συμπτωμάτων σε σχέση με τις γυναίκες (Yonkers et al. 2003). Τα παρατηρούμενα ποσοστά ύφεσης συμπτωμάτων στην κοινότητα είναι λίγο καλύτερα από ότι στα κλινικά δείγματα με το 80% των αρχικά πασχόντων να παρουσιάζει υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από 22 έτη παρακολούθησης (Angst et al. 2009). Μειωμένη πιθανότητα πλήρους ύφεσης συμπτωμάτων συσχετίστηκε με την παρουσία κατάθλιψης ή διαταραχής χρήσης ουσιών (Tyrer et al., 2004, Bruce et al. 2005), τη χαμηλότερη συνολική λειτουργικότητα και ικανοποίηση από την ζωή, τις κακές διαπροσωπικές σχέσεις και τη συνύπαρξη με διαταραχές προσωπικότητας (Yonkers et al. 2000, Rodriguez et al. 2005).

Η ΔΠ έχει πιο συχνή έναρξη μεταξύ των ηλικιών 18-25 και υπάρχουν ασθενείς ενδείξεις ότι στους άνδρες εμφανίζεται μια μικρή κορύφωση ξανά κατά τη μέση ηλικία (>40-45 έτη) (Goodwin et al. 2005). Μελέτες σε κλινικά δείγματα (Yonkers et al. 2003, Goodwin et al. 2005) δείχνουν ότι η πλήρης ύφεση στα πρώτα 2 έτη είναι πολύ πιθανή για το 60% περίπου των ασθενών χωρίς διαφορές στα 2 φύλα. Η πρόγνωση ωστόσο είναι χειρότερη σε συνύπαρξη αγοραφοβίας (περίπου 20% ύφεση στα πρώτα 2 έτη). Οι υποτροπές μέσα στα πρώτα 2 έτη (μεταξύ αυτών που είχαν ύφεση) είναι πιο συχνές στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (33% έναντι 14%), αν και αυτή η διαφορά μεταξύ των 2 φύλων μειώνεται σε συνύπαρξη αγοραφοβίας (29% έναντι 26%) (Yonkers et al. 2003). Καθώς οι μελέτες αυτές έχουν γίνει σε κλινικά δείγματα είναι πιθανό η πρόγνωση σε μη επιλεγμένα δείγματα που διαβιούν στην κοινότητα να είναι καλύτερη.

Η μελέτη των Yonkers et al. (2003) στην κούρτη του Harvard/Brown συμπεριέλαβε και 162 ασθενείς με ΔΚΑ. Η μέση ηλικία έναρξης ήταν 16 (τυπική απόκλιση: 9) για τους άνδρες και 14 (8) για τις γυναίκες. Ύφεση στα 2 έτη παρατηρήθηκε μόλις στο 18% των γυναικών και στο 15% των ανδρών, ενώ στα 8 έτη παρακολούθησης ήταν 31% και για τα δύο φύλα. Τα ποσοστά αυτά ύφεσης είναι τα μικρότερα από τις άλλες 2 αγχώδεις διαταραχές που συμπεριέλαβαν και είναι μικρότερα ακόμη και από την ΔΠ με συνυπάρχουσα αγοραφοβία. Τα ποσοστά υποτροπής σε άτομα που βρίσκονταν σε ύφεση, ήταν στα 2 έτη 19% στις γυναίκες και 16% στους άνδρες.

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής

Οι πάσχοντες από ΔΓΑ παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Stein et al. 2004, Olatunji et al. 2007), μικρότερη ικανοποίηση από τη ζωή τους, καθώς και έκπτωση στην ικανότητά τους να ανταποκρίνονται σε καθημερινούς ρόλους (Mendlowicz & Stein, 2000). Η ΔΓΑ προκαλεί έκπτωση στη λειτουργικότητα συγκρίσιμη με αυτή που προκαλείται από την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Wittchen et al., 2000) και μια σειρά από άλλες σωματικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το πεπτικό έλκος και το άσθμα (Maier et al. 2000). Η συννοσηρότητα της ΔΓΑ με άλλη ψυχική διαταραχή ή διαταραχή προσωπικότητας σχετίζεται με μεγαλύτερη έκπτωση της λειτουργικότητας στον κοινωνικό και εργασιακό τομέα (Simon et al. 1995, Yonkers et al. 2000, Tyrer et al. 2004, Knerer et al. 2005, Bereza et al. 2009) και μεγαλύτερη χρήση των υπηρεσιών υγείας (Hamalainen et al. 2008) σε σχέση με ΔΓΑ χωρίς συννοσηρότητα. Επίσης, η ΔΓΑ μπορεί να αυξήσει προοπτικά την πιθανότητα νόσου ή αρνητικών εκβάσεων από σωματικά προβλήματα π.χ. καρδιαγγειακά (Huang et al 2009, Martens et al. 2010, Tully et al. 2013) και διαβήτης τύπου-2 (Engum 2007).

Η ΔΠ σχετίζεται με σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής, ιδιαίτερα όταν παρατηρείται συννοσηρότητα με κατάθλιψη ή αγοραφοβία (Skapinakis et al. 2011, Skapinakis et al. 2013). Είναι χαρακτηριστικό, ότι η ΔΠ με αγοραφοβία σχετίζεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας σε όλες τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής, σωματικές και ψυχολογικές, ακόμη και συγκρινόμενη με χρόνια νοσήματα όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Skapinakis et al. 2011).

Η ΔΚΑ σχετίζεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας η οποία είναι συγκρίσιμη με τις άλλες αγχώδεις διαταραχές και την κατάθλιψη (Fehm et al. 2005). Η έκπτωση στη λειτουργικότητα δεν περιορίζεται μόνο στον τομέα των κοινωνικών ή διαπροσωπικών σχέσεων, αλλά επεκτείνεται στον ακαδημαϊκό και επαγγελματικό τομέα (Moitra et al. 2011).

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η κύρια θεραπευτική επιλογή, η οποία παρέχεται από το σύστημα υγείας στην Ελλάδα για τις διαταραχές άγχους, είναι η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η μη ειδική υποστηρικτική παρακολούθηση σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο επίπεδο. Η παροχή θεραπείας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο είναι γενικά περιορισμένη, είτε λόγω χαμηλής αναζήτησης φροντίδας από την πλευρά των ασθενών είτε λόγω χαμηλής αναγνωρισης από την πλευρά των ιατρών και συχνά μη ειδική (με χρήση π.χ. βενζοδιαζεπινών). Καθώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι διαταραχές άγχους παρουσιάζουν σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, είναι αρκετά πιθανό περιπτώσεις με συνυπάρχουσα κατάθλιψη να αντιμετωπιστούν σε πρωτοβάθμιο επίπεδο για την κατάθλιψη αλλά όχι και για την υποκείμενη αγχώδη διαταραχή.

Στο κρατικό σύστημα υγείας (Γενικά Νοσοκομεία, Ειδικά Νοσοκομεία, Κέντρα Ψυχικής Υγείας) δίνεται η δυνατότητα διάγνωσης και αντιμετώπισης σε εξωτερική βάση και για τις βαρύτερες περιπτώσεις (π.χ. παρουσία αυτοκτονικότητας, συννοσηρότητα με κατάθλιψη ή αλκοολισμό) και σε εσωτερική βάση (κυρίως σε κλίνες γενικών νοσοκομείων). Σε εξωτερική βάση γίνεται κυρίως φαρμακευτική αντιμετώπιση και τακτική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ψυχοθεραπευτική παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές άγχους στο κρατικό σύστημα υγείας, αλλά η χρησιμοποίηση ειδικών ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους αναμένεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Στο ιδιωτικό σύστημα ψυχικής υγείας (ιδιωτικά ιατρεία δευτεροβάθμιας φροντίδας, γραφεία κλινικών ψυχολόγων) παρέχεται ένα σημαντικό ποσοστό της φροντίδας ασθενών με διαταραχές άγχους, ενώ η χρήση και άλλων παρεμβάσεων, πέραν των φαρμακευτικών μεθόδων, αναμένεται υψηλότερη από ότι στο κρατικό σύστημα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία στην Ελλάδα. Στη μελέτη των Skapinakis et al. (2013) στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, οι αγχώδεις διαταραχές είχαν γενικά μέτρια πιθανότητα αναζήτησης βοήθειας από ειδικό ψυχικής υγείας (από 30 - 40% περίπου) με τη συννοσηρότητα να μην παίζει μεγάλο ρόλο πλην της ΔΓΑ. Από τις αγχώδεις διαταραχές, η ΔΠ φαίνεται να σχετίζεται με λίγο πιο αυξημένη πιθανότητα αναζήτησης φροντίδας που μπορεί να φτάνει και στο 45% (Skapinakis et al. 2013).

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Δύο είναι τα κυριότερα προβλήματα στην παροχή φροντίδας των ασθενών με αγχώδεις διαταραχές στην Ελλάδα:

α) Απουσία εξειδικευμένων κέντρων που να παρέχουν υψηλού επιπέδου φροντίδα υγείας (διάγνωση - παρακολούθηση - αντιμετώπιση με συνδυασμό έγκυρων φαρμακευτικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων) σε ασθενείς με διαταραχές άγχους. Η χρονιότητα των διαταραχών αυτών, η συχνή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και η ειδική γνώση που

απαιτείται για την εφαρμογή κάποιων από τις παρεμβάσεις με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα (π.χ. Γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία), καθώς και οι ανάγκες εκπαίδευσης των ειδικών είναι οι κυριότεροι λόγοι για την αναγκαιότητα τέτοιων κέντρων, που έχουν δημιουργηθεί σε άλλα πιο προηγμένα συστήματα υγείας,

β) η αδυναμία εξεύρεσης θεραπευτών που να έχουν πιστοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαταραχών άγχους με Γνωστική - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Αν και οι διαθέσιμοι θεραπευτές έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, ωστόσο στον τομέα αυτό επικρατεί ακόμη έλλειψη επαρκούς πιστοποίησης και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού έργου, ενώ οι περισσότεροι θεραπευτές εργάζονται στο ιδιωτικό σύστημα υγείας.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις οι οποίες εξετάζονται σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Δεν θα καλυφθούν άλλες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία).

Οι οδηγίες αυτές επί του παρόντος δεν καλύπτουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγών θεωρεί αυτές τις παρεμβάσεις απαραίτητες για την ολιστική (με βάση τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση) αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών και ειδικά για τις διαταραχές άγχους επισημαίνει ότι κάποιες από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις φαρμακευτικές. Τις περισσότερες φορές η ιδιαίτερη 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. Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα (1.2.2), η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για τις διαταραχές άγχους είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κανείς απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

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).

2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε Κατηγορίες (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε Επίπεδα (Grade of Recommendation) έγινε σύμφωνα με το πρότυπο του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) με μικρή τροποποίηση, καθώς η επιστημονική επιτροπή σύνταξης των παρόντων οδηγιών έκρινε ότι είναι πρακτική και εύκολη στην χρήση της. Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης φαίνεται στον **Πίνακα 2.1**, ενώ η ταξινόμηση των Επιπέδων Σύστασης φαίνεται στον **Πίνακα 2.2**.

Πίνακας 2.1 Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγορία Τεκμηρίωσης Μελετών (Category of Evidence)*		
Περιγραφή		Κατηγορία
Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo KAI 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.		A
Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo 'H μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI ανάλογη κλινική εμπειρία.		B (βλ. κείμενο για κατηγορία B-)
Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα 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 (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο). 'H συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.		Γ
Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs RCTs με 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 εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν		Δ

μπορούν να συσταθούν ή όχι.	
Δεν Συστήνονται Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας E δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη	E
Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).	ΣΤ

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Πίνακας 2.2 Επίπεδα Σύστασης (Grade of Recommendation) (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)*	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	1
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	2
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	3
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	4
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	5

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

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

Κατηγορία A: Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs). Το κριτήριο αυτό ικανοποιείται με την ύπαρξη **2 ή περισσοτέρων** θετικών RCTs έναντι placebo KAI 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 B: Υπάρχει μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI 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 B- (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 εμπύπτουν 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 Ε: 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 Ε δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη

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

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

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

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

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

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

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια στάλθηκε για κριτική αξιολόγηση από τα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπόλοιπων διαιγνωστικών κατηγοριών. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμήριων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν τις διαταραχές άγχους. Πιο συγκεκριμένα:

α) **Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες:** Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (Baldwin et al. 2014), η οποία αναθεώρησε τις παλιότερες οδηγίες της για τις αγχώδεις διαταραχές (Baldwin et al. 2005). Η Ιατρική Εταιρία του Καναδά επίσης δημοσίευσε πρόσφατα αντίστοιχες οδηγίες για όλες τις κοινές αγχώδεις διαταραχές (Katzman et al. 2014). Η Παγκόσμια Ομοσπονδία των επιστημονικών Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP) δημοσίευσε το 2008 σχετικές οδηγίες για όλες τις αγχώδεις διαταραχές (Bandelow et al. 2008). Ο Βρετανικός οργανισμός NICE έχει δημοσιεύσει πολύ λεπτομερειακή και περιεκτική συστηματική ανασκόπηση και αντίστοιχες οδηγίες για την ΔΓΑ και τη ΔΠ (NICE 2011) και πιο πρόσφατα για τη ΔΚΑ (NICE 2013). Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία έχει δημοσιεύσει λεπτομερείς οδηγίες για την διαταραχή πανικού το 2009 (APA Work Group on Panic Disorder). Άλλες οδηγίες αναφέρονται στον πίνακα 3.1.

β) **Διάφορες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκόπησεις** οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 3.1 έχουν επίσης ληφθεί υπόψη στην σύνταξη αυτών των οδηγιών, ιδιαίτερα όταν αναφέρονται σε πιο εξειδικευμένα θέματα. Επισημαίνεται ιδιαίτερα η μετα-ανάλυση δικτύων (network meta-analysis) των Baldwin et al. (2011) για τη ΔΓΑ και η αντίστοιχη μετα-ανάλυση δικτύων για τη ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014), που συνοψίζει τα αποτελέσματα της περιεκτικής ανάλυσης που περιέχεται στην συστηματική ανασκόπηση του οργανισμού NICE (2013).

γ) Καθώς υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί πολύ πρόσφατα δεν έγινε χρήση όλων πιο μεμονωμένων μελετών. Εξαιρούμε εδώ μια μελέτη στην οποία η ερευνητική μας ομάδα εμπλέκεται άμεσα και η οποία χρησιμοποιεί μετα-ανάλυση δικτύων μελετών (network meta-analysis) για την σύνθεση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, τα οποία πρόκειται να παρουσιαστούν σε προσεχές συνέδριο, θα αναφερθούν συνοπτικά συμπληρωματικά στο κείμενο.

Πίνακας 3.1 Τεκμήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνταξη των οδηγιών

Είδος	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες						
1.	Baldwin et al.	2014	UK	British Association for Psychopharmacology	Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	J Psychopharmacol. 2014 May; 28:403-39 (http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf)
2.	Katzman et al.	2014	Canada	Anxiety Disorders Association of Canada	Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1 (http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1)
3.	Bandelow et al.	2008	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Bandelow et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision.	World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312. (http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15622970802465807)
4.	Working Group for the Treatment of Patients with Anxiety Disorders in Primary Care	2008	Spain	Ministry of Health and Consumer Affairs of Spain	Clinical Practice Guideline for Treatment of Patients with Anxiety Disorders in Primary Care	http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_430_Anxiety_Lain_Eintr_compl_en.pdf
5.	Psychotropic Drugs Committee	2008	Australia	Western Australian Therapeutics Advisory Group	Anxiety Disorders Drug Treatment Guidelines	http://www.jpshealthnet.org/uploadedFiles/For_Medical_Professionals/Behavioral_Health/Research_Library/A

						nxiety_Disorders/Anxiety%20Disorder%20Psychotropic%20Guidelines.pdf
6.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2011	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 113: Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults	http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/guidance-generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-with-or-without-agoraphobia-in-adults-pdf
7.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2013	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 159: Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment	http://www.nice.org.uk/guidance/cg159/resources/guidance-social-anxiety-disorder-recognition-assessment-and-treatment-pdf
8.	APA Work Group on Panic Disorder	2009	US	American Psychiatric Association	Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder	http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf
Συστηματικές Ανασκοπήσεις / Μετα-αναλύσεις						
1.	Mayo-Wilson E, et al	2014	UK	University of London, University of Bristol, University of Oxford	Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis	The Lancet Psychiatry, 1(5), 368-376
2.	Davis M et al	2014	USA	Boston University	Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis	Expert opinion on pharmacotherapy, 15(16), 2281-2291.
3.	Baldwin D, et al	2011	UK	University of Southampton	Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review	BMJ, 342. (http://www.bmjjournals.org/content/342/bmj.d1199)

						and meta-analysis	
4.	Canton j et al	2012	New Zealand	Dunedin School of Medicine,	Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis	Neuropsychiatric disease and treatment, 8, 203.	
5.	Offidani E et al	2013	Italy	University of Bologna,	Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis	Psychotherapy and psychosomatics, 82(6), 355-362.	
6.	Martin JLR et al	2007	Spain	Castile-La Mancha Health Research Foundation (FISCAM)	Review: benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials	Journal of Psychopharmacology, 21(7), 774-782	
7.	Donovan MR et al.,.	2010	USA	The City University of New York	Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders—a meta-analysis	Journal of affective disorders, 123(1), 9-16	
8.	Depping AM et al	2010	World	Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group	Second-generation antipsychotics for anxiety disorders	Cochrane Database Syst Rev 2010, 12, CD008120	
9.	LaLonde CD & Van Lieshout RJ	2011	Canada	McMaster University, Hamilton, Ontario,	Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis.	J Clin Psychopharmacol 2011, 31:326-333	

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΓΑ

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΓΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2**

Πίνακας 3.2 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΓΑ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Escitalopram	A	10 - 20	10
Fluoxetine	A	20 - 60	20
Paroxetine	A	20 - 60	20
Sertraline	A	50 - 200	100
Citalopram	Γ	20 - 40	20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	150
Duloxetine	A	30 - 120	60
Αντιεπιληπτικά			
Pregabalin	A	150-600	300
Sodium Valproate	B-	1000 - 2000	1500
Βενζοδιαζεπίνες			
Alprazolam	A	0,5 - 3	1
Bromazepam	A	1,5 - 6	3
Diazepam	A	5-20	10
Lorazepam	A	1-5	2,5
Άλλα Αντικαταθλιπτικά			
Agomelatine	A	25 - 50	25
Bupropion	B-	150-300	150
Mirtazapine	B-	30 - 60	30
Trazodone	B-	100 - 400	200
Άλλα Φάρμακα			
Buspirone	A	10 - 30	15
Hydroxyzine	A	50 - 100	50
Quetiapine	A	50 - 300	150
Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων			
Άτυπα Αντιψυχωτικά			
Risperidone	Δ	1 - 3	1,5
Quetiapine	Δ	50 - 300	150
Olanzapine	Δ	2,5 - 10	5
Aripiprazole	Γ	10-30	10
Αντιεπιληπτικά			
Pregabalin	B	150-600	300

3.2.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Οι περισσότεροι γνωστοί SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ (Baldwin et al. 2014, Katzman et al. 2014). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την **Εσκιταλοπράμη, Σερτραλίνη, Φλουοξετίνη και Παροξετίνη (Κατηγορία τεκμηρίωσης Α** για όλα).

Η γενική άποψη είναι ότι οι διαφορές μεταξύ των SSRIs, ως προς την αποτελεσματικότητά τους, είναι μικρές και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων (Baldwin et al. 2011) διαπίστωσε μια μικρή υπεροχή της φλουοξετίνης έναντι των άλλων τόσο στην ύφεση όσο και στην ανταπόκριση. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη και η φλουοξετίνη έχει μία μόνο μελέτη, οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από την ανάλυση αυτή.

Για την **εσκιταλοπράμη** τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε 4 μελέτες σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, στις οποίες βρέθηκε να υπερτερεί, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, για την **σερτραλίνη**, σε 3 μελέτες (εκ των οποίων ή μία σε παιδιά με δόσεις <50mg), που επίσης δείχνουν υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, και για την **παροξετίνη** σε 4 μελέτες, από τις οποίες οι 2 δείχνουν στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την εικονική θεραπεία και οι 2 μια ελαφρά -μη στατιστικά σημαντική- υπεροχή της παροξετίνης σε ό,τι αφορά την ανταπόκριση στην θεραπεία χωρίς διαφορές σε σχέση με την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Υπάρχουν, επίσης, 2 μελέτες απευθείας σύγκρισης **παροξετίνης-εσκιταλοπράμης**, στις οποίες βρέθηκε μια μικρή υπεροχή της εσκιταλοπράμης έναντι της παροξετίνης και 1 **παροξετίνης-σερτραλίνης**, στην οποία δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των μελετούμενων φαρμάκων, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες απευθείας σύγκρισης **εσκιταλοπράμης-σερτραλίνης**.

Όλες οι παραπάνω μελέτες είναι διάρκειας 8-12 εβδομάδων (με εξαίρεση τη μελέτη σύγκρισης παροξετίνης-εσκιταλοπράμης που διήρκησε 24 εβδομάδες).

Τέλος για την **σιταλοπράμη** υπάρχουν θετικά δεδομένα από μια μικρές μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

3.2.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της **βενλαφαξίνης** έναντι του placebo στη ΔΓΑ από μετα-ανάλυσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Baldwin et al. 2011, Wan et al. 2006) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ φαίνεται ότι οι μικρότερης διάρκειας μελέτες (8 εβδομάδων) δείχνουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις μεγαλύτερης διάρκειας (24 εβδομάδων) μελέτες. Υπάρχουν 2 μελέτες απευθείας ή ταυτόχρονης σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο με την πρεγκαμπαλίνη και με την ντουλοξετίνη και από 1 με την φλουοξετίνη και με την βουσπιρόνη, όπου όλες δείχνουν μη-στατιστικά σημαντική υψηλότερη ή ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία σε σχέση με τις θεραπείες αυτές. Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων (Baldwin et al. 2011) την κατατάσσει στην 3^η θέση (μετά τη φλουοξετίνη και την εσκιταλοπράμη) με βάση τα ποσοστά ύφεσης συμπτωμάτων και στην 7^η θέση με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία, αλλά όλα τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη και κανείς πρέπει να είναι επιφυλακτικός ως προς την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων.

Σχετικά με την **ντουλοξετίνη**, υπάρχουν δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκειας 10-12 εβδομάδων. Σε όλες βρέθηκε πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με το placebo στην (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ σε 2 από αυτές τις μελέτες παρουσίαζε αποτελεσματικότητα ισοδύναμη με αυτή της βενλαφαξίνης (Baldwin et al. 2014).

3.2.3 Άλλα αντικαταθλυπτικά

Το μελατονινεργικό αντικαταθλυπτικό **Αγομελατίνη** σε 2 κλινικές δοκιμές 12 εβδομάδων βρέθηκε πιο αποτελεσματικό από το placebo και σε μία από αυτές εξίσου αποτελεσματικό με την εσκιταλοπράμη (Baldwin et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Τονίζεται ωστόσο ότι η πρακτική κλινική εμπειρία από την χρήση της Αγομελατίνης σε ασθενείς με ΔΓΑ είναι περιορισμένη στην Ελλάδα.

Η **Ιμιπραμίνη** εμφανίζεται πιο αποτελεσματική του placebo στη θεραπεία της ΔΓΑ σε 3 κλινικές δοκιμές και εξίσου αποτελεσματική με την χορήγηση βενζοδιαζεπινών (σε 2 από τις μελέτες αυτές) και την χορήγηση παροξετίνης (σε 1 από αυτές) (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Σημειώνεται ότι η ιμιπραμίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Η **Τραζοδόνη** σε μία διπλή τυφλή κλινική δοκιμή (Rickels et al. 1993) έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το placebo στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων ΔΓΑ και αντίστοιχη αποτελεσματικότητα με την ιμιπραμίνη και τα βενζοδιαζεπίνες (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**).

Για τη **Βουπροπιόνη** υπάρχει 1 τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων στην οποία βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με την εσκιταλοπράμη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**) (Katzman et al., 2014).

Η **Μιρταζαπίνη** έδειξε αποτελεσματικότητα σε μη τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (Gambi et al., 2005) [**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**].

3.2.4 Βενζοδιαζεπίνες

Μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών έδειξε αποτελεσματικότητα των βενζοδιαζεπινών (αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, λοραζεπάμη, διαζεπάμη) στη μείωση των συμπτωμάτων, σε σχέση με το placebo (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), αποτελέσματα, τα οποία παρουσιάζουν αρκετή ετερογένεια, με τις νεώτερες μελέτες να είναι πιο συντηρητικές σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα αυτά σε σχέση με τις παλαιότερες (Martin et al. 2007). Λόγω της πιθανότητας ανοχής και εξάρτησης, οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να χορηγούνται μόνο για μικρά διαστήματα, ή ως ενισχυτικά της θεραπείας με αντικαταθλυπτικά, ή για την αντιμετώπιση των κρίσεων, ή σε περιπτώσεις που κρίνεται σκόπιμη η άμεση ύφεση των συμπτωμάτων μέχρι την επίτευξη ανταπόκρισης σε άλλες θεραπείες (Katzman et al. 2014). Σε κάθε περίπτωση η συστηματικότερη χορήγησή τους πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς με ΔΓΑ που παρουσιάζουν έντονα συμπτώματα και σοβαρή έκπτωση στην λειτουργικότητα και δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες (Baldwin & Talat, 2012).

3.2.5 Άτυπα αντιψυχωτικά

Για την κουετιαπίνη υπάρχουν 2 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Depping et al. 2010, LaLonde et al. 2011) που δείχνουν στατιστικά σημαντική υπεροχή της κουετιαπίνης ως μονοθεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου και ισοδυναμία σε σύγκριση με τα νεώτερα αντικαταθλυπτικά σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα της (Merideth et al. 2008, Bandelow et al. 2010, Katzman et al. 2014). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Σημειώνεται ότι η πρακτική κλινική εμπειρία χρήσης της κουετιαπίνης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΔΓΑ είναι περιορισμένη στην Ελλάδα.

3.2.6 Αντιεπιληπτικά

Η **Πρεγκαμπαλίνη** έχει τεκμηριώσει σε 6 κλινικές μελέτες 6 - 8 εβδομάδων ότι είναι πιο αποτελεσματική από το placebo (Katzman et al., 2014) και εξίσου αποτελεσματική με τις βενζοδιαζεπίνες για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ (Feltner et al. 2003, Rickels et al. 2005, Lydiard et al.

2010) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Είναι πιθανό το αποτέλεσμα να είναι δοσο-εξαρτώμενο (Bech et al. 2007). Σε σχέση με την βενλαφαξίνη υπάρχει μία μελέτη στην οποία η πρεγκαμπαλίνη εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (Kasper et al. 2009) και άλλη μία μελέτη όπου εμφανίζεται λιγότερο αποτελεσματική από την βενλαφαξίνη (Montgomery et al., 2006).

Το αντιεπιληπτικό **Βαλπροϊκό** έχει δείξει αποτελεσματικότητα έναντι του placebo σε μια μικρή κλινική μελέτη (Aliyev et al., 2008) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**).

3.2.7 Άλλα Φάρμακα

Η **βουσπιρόνη** είναι πιο αποτελεσματική από το placebo και εξίσου αποτελεσματική με τις βενζοδιαζεπίνες (Katzman et al., 2014). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Σε μία κλινική δοκιμή σύγκρισης με την βενλαφαξίνη, η βουσπιρόνη βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματική (Davidson et al., 1999) και σε μια άλλη εξίσου αποτελεσματική με την σερτραλίνη (Mokhber et al., 2010).

Το αντισταμινικό **υδροξυζινη** έχει βρεθεί αποτελεσματικό σε σύγκριση με το placebo και ισοδύναμα αποτελεσματικό και ανεκτό σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες και την βουσπιρόνη σε 1 μετανάλυση κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ΔΓΑ (Guaiiana et al., 2010). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**)

Η χρήση βήτα αναστολέων (προπρανολόλη) και μεμαντίνης δεν συστήνονται για την θεραπεία της ΔΓΑ (Baldwin et al. 2014, Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**).

3.3 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΓΑ

Καθώς η ΔΓΑ είναι συνήθως μια χρόνια διαταραχή με υφέσεις και εξάρσεις (Angst et al. 2009) μπορεί να είναι χρήσιμη η διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής στην δόση, με την οποία επετεύχθη το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα για χρονικό διάστημα από 6 έως 18 μήνες (NICE 2011, Katzman et al. 2014).

Υπάρχουν μελέτες που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της συνεχιζόμενης φαρμακοθεραπείας στην πρόληψη υποτροπών της ΔΓΑ για την **εσκιταλοπράμη** (Allgulander et al. 2006), την **παροξετίνη** (Stocchi et al. 2003), την **πρεγκαμπαλίνη** (Feltner et al. 2008), την **ντουλοξετίνη** (Davidson et al. 2008), την **κουετιαπίνη** (Katzman et al. 2011) και την **βενλαφαξίνη** (Rickels et al. 2010, Hackett et al. 2000).

Αν και οι περισσότερες από τις μελέτες «օξείας φάσης» είναι διάρκειας 8-12 εβδομάδων, υπάρχουν δεδομένα ότι η επέκταση της θεραπείας από τις 8 στις 24 εβδομάδες με την εσκιταλοπράμη ή την παροξετίνη (Bielski et al. 2005) και από τις 4 στις 12 εβδομάδες με την σερτραλίνη (Allgulander et al. 2004a) δίνει καλύτερα αποτελέσματα ενώ η βελτίωση με την βενλαφαξίνη μπορεί να συνεχίζεται έως και 6 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης της (Allgulander et al. 2001, Gelenberg et al. 2000, Montgomery et al. 2002).

3.4 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΓΑ

Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης σε μια αρχική θεραπεία η **αλλαγή (switch)** σε μια άλλη, αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς θεραπεία (ψυχολογική ή φαρμακευτική), είναι μια συνήθης κλινική πρακτική, που υποστηρίζεται από το NICE (NICE 2011). Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής αυτής σε ασθενείς με ΔΓΑ.

Αντιθέτως, η **επαύηση (augmentation)** της δράσης των SSRIs με **αντιψυχωτικά** σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης, έχει μελετηθεί πιο διεξοδικά (Lalonde et al. 2011).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της προσθήκης **Κουετιαπίνης** σε ασθενείς, που δεν ανταποκρίθηκαν αρχικά σε SSRI/SNRI, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα με κάποιες μελέτες να μην δείχνουν όφελος από την προσθήκη Κουετιαπίνης έναντι της προσθήκης placebo (Simon et al., 2008; Chen et al., 2012) και κάποιες το αντίθετο (Altamoura et al., 2011), ενώ άλλες που δείχνουν θετικά αποτελέσματα με την προσθήκη **Κουετιαπίνης** να αφορούν πληθυσμό με συννοσηρότητα ΔΓΑ και Κατάθλιψης (McIntyre et al., 2007) ή να είναι μελέτες που δεν είναι τυφλές (Katzman et al., 2008). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

Για την **Ολανζαπίνη** υπάρχει μία θετική μελέτη, για την αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με ΔΓΑ που δεν ανταποκρίθηκαν ύστερα από 6 εβδομάδες θεραπείας με φλουοξετίνη (Pollack et al., 2006), αλλά υπάρχει δυσκολία αξιολόγησης λόγω του μικρού δείγματος και της μικρής διάρκειας αρχικής θεραπείας με την φλουοξετίνη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

Σε παρόμοια ομάδα ανθεκτικών σε άλλα αγχολυτικά ασθενών με ΔΓΑ, η προσθήκη **ρισπεριδόνης** δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις κύριες εκβάσεις, αλλά μόνο σε κάποιες δευτερεύουσες είχε θετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 2 μελέτες (Brawman-Mintzer et al. 2005, Pandina et al. 2007) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Για την **Αριπιπραζόλη**, υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου (προοπτικές ομάδες ασθενών), που δείχνουν θετικά αποτελέσματα με την προσθήκη της σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής αντιμετώπισης ασθενών με ΔΓΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**). Λόγω της απουσίας ομάδας ελέγχου, αυτές οι μελέτες είναι δύσκολο να αξιολογηθούν.

Για την πρεγκαμπαλίνη υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την υπεροχή της προσθήκης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε περιπτώσεις μερικής ανταπόκρισης σε SSRI ή SNRI σε ασθενείς με ΔΓΑ (Rickels et al. 2012) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**).

3.5 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΚΑ

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΚΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.3**.

Πίνακας 3.3 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Escitalopram	A	10 - 20	10
Fluoxetine	A	20 - 60	20
Fluvoxamine	A	50 - 300	200
Paroxetine	A	20 - 60	20
Sertraline	A	50 - 200	100
Citalopram	B-	20 - 40	20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	150
Duloxetine	ΣΤ	30 - 120	60
TCAs (Τρικυκλικά)			
Clomipramine	Γ	75 - 300	150
Άλλα Αντικαταθλιπτικά			
Moclobemide	A	150 - 450	300
Bupropion	Γ	150 - 300	150
Mirtazapine	Δ	30 - 60	30
Βενζοδιαζεπίνες			

Clonazepam	A	0,5 - 3	1
Alprazolam	Δ	0,5 - 4	1,5
Bromazepam	Δ	1,5 - 6	3
Αντιπεληπτικά			
Pregabalin	A	150 - 600	600
Gabapentin	Δ	900 - 3600	1800
Sodium Valproate	Γ	1000 – 2000	1500
Tiagabine	Γ	4 - 16	12
Topiramate	Γ	50 - 400	100
Άτυπα Αντιψυχωτικά			
Quetiapine	ΣΤ	50 - 300	150
Olanzapine	ΣΤ	2,5 -10	5

3.5.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Όλοι οι σχεδόν οι SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε 26 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΔΚΑ (Baldwin et al. 2014 Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την Παροξετίνη (9 μελέτες σύγκρισης με το Placebo, 2 με την Βενλαφαξίνη, 1 με την Εσκιταλοπράμη), Φλουβιδαμίνη (5 μελέτες σύγκρισης με το Placebo), Σερτραλίνη (4 μελέτες σύγκρισης με το Placebo), Εσκιταλοπράμη (2 μελέτες σύγκρισης με το Placebo, εκ των οποίων η μία επίσης συνέκρινε και με παροξετίνη) (Katzman et al., 2014, Canton et al., 2012) και τη Φλουοξετίνη (3 μελέτες σύγκρισης με το placebo). (Κατηγορία τεκμηρίωσης A, για όλα). Τα δεδομένα για τη Σιταλοπράμη είναι λιγότερα (Katzman et al., 2014, Mayo-Wilson et al., 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Β-**).

Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα όλων των διαθέσιμων θεραπειών για την ΔΚΑ δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των SSRIs, αν και η παροξετίνη έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική τάση για μεγαλύτερο μέγεθος του αποτελέσματος (Mayo-Wilson et al. 2014).

Σε γενικές γραμμές, τα SSRIs αρχίζουν να δείχνουν διαφορά από το εικονικό φάρμακο από την 4η εβδομάδα και η αποτελεσματικότητά τους έχει την τάση να αυξάνεται έως και τη 12η εβδομάδα θεραπείας (Canton et al., 2012). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα των SSRIs δεν εμφανίζεται δοσο-εξαρτώμενο στις λίγες μελέτες που έλεγχαν με πειραματικό τρόπο διαφορές στην αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές δόσεις (Baldwin et al. 2014).

3.5.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της **Βενλαφαξίνης** έναντι του placebo στην ΔΚΑ από 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Στην μόνη μελέτη που αναζήτησε τις διαφορές ανάλογα με την χορηγούμενη δόση Βενλαφαξίνης δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ στα 75mg και στα 150-225mg (Stein et al., 2005). Για την **Ντουλοξετίνη** υπάρχει μία μικρή ανοικτή μελέτη και η επιτροπή των οδηγιών θεωρεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της στην ΔΚΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**).

Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ της βενλαφαξίνης και των SSRIs στην αντιμετώπιση των ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014).

3.5.3 Άλλα αντικαταθλυπτικά

Για τα τρικυκλικά αντικαταθλυπτικά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης με εικονικό φάρμακο. Η Κλομιπραμίνη έχει δύο παλιές πειραματικές μελέτες χωρίς συγκριτικό δείγμα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

Για την Μιρταζαπίνη υπάρχουν 2 τυχαιοποιημένες μελέτες (η μία μόνο σε γυναίκες), που δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της στην ΔΚΑ [**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**]. Για την Βουπροπιόνη υπάρχει μία μικρή μελέτη χωρίς συγκριτικό δείγμα η οποία έδειξε θετικά αποτελέσματα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**) (Katzman et al. 2014).

Τέλος υπάρχουν δεδομένα υπέρ της αποτελεσματικότητας των αναστολέων ΜΑΟ (Μοκλοβεμίδης και Φενελζίνης) (Davies et al., 2014, Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α** και για τα δύο). Από αυτά τα δύο, στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η μοκλοβεμίδη, αλλά η πρακτική κλινική εμπειρία είναι σχετικά περιορισμένη στην Ελλάδα σε ασθενείς με ΔΚΑ.

3.5.4 Βενζοδιαζεπίνες

Παρά τη διαδεδομένη χρήση των βενζοδιαζεπινών στις αγχώδεις διαταραχές, η πειραματική μελέτη της αποτελεσματικότητάς τους στην ΔΚΑ ως μονοθεραπεία είναι σχετικά περιορισμένη. Για την **Κλοναζεπάμη** υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της, 2 έναντι του εικονικού φαρμάκου και 1 σε σύγκριση με την Γνωσιακή-Συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ από 1 μελέτη σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο υπάρχουν για την Βρωμαζεπάμη και την Αλπραζολάμη με περιορισμένη όμως κλινική εμπειρία ως μονοθεραπεία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**) (Katzman et al. 2014). 1 Μετα-ανάλυση δικτύων υποστηρίζει την παρόμοια αποτελεσματικότητα της κλοναζεπάμης με τα SSRIs και τη βενλαφαξίνη (Mayo-Wilson et al., 2014), αλλά με τα γνωστά προβλήματα ανοχής σε μακροχρόνια χορήγηση που κάνει την επιλογή της πιο δύσκολη. Σημειώνεται ότι υπάρχει μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής για την κλοναζεπαμή, όπου η συνέχιση της χορήγησής της για 6 μήνες υπερτερεί έναντι της σταδιακής διακοπής της (Canton et al. 2012).

3.5.5 Άτυπα αντιψυχωτικά

Για την Ολανζαπίνη, υπάρχει μια μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη πιλοτικής μορφής που έδειξε κάποια θετικά στοιχεία, ωστόσο, λόγω του μικρού δείγματος-πιλότου, η αποτελεσματικότητα παραμένει αβέβαιη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**). Για την **Κουετιαπίνη**, υπάρχει, επίσης, μια μικρή κλινική μελέτη σύγκρισης με εικονικό φάρμακο με αβέβαια αποτελέσματα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)(Katzman et al. 2014).

3.5.6 Αντιεπιληπτικά

Το αντιεπιληπτικό **Πρεγκαμπαλίνη** έχει τεκμηριώσει σε 2 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες 11 εβδομάδων ότι είναι πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο σε υψηλές δόσεις (600 mg/ημέρα), ενώ μικρότερες δόσεις δεν ξεχωρίσαν από το εικονικό φάρμακο (Katzman et al. 2014, Davies et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Στη μετα-ανάλυση δικτύων (Mayo-Wilson et al. 2014), η πρεγκαμπαλίνη είχε μικρότερο μέγεθος αποτελέσματος συγκριτικά με την βενλαφαξίνη, την παροξετίνη και άλλα SSRIs, αλλά υπάρχει επικάλυψη των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Επίσης, για την **Γκαμπαπεντίνη** υπάρχει μια θετική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έναντι του placebo, η οποία όμως είναι σχετικά μικρή, ενώ η κλινική εμπειρία στην ΔΚΑ είναι σχετικά περιορισμένη στην Ελλάδα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). (Katzman et al., 2014, Davies et al., 2014, Canton et al., 2012).

Τα αντιεπιληπτικά **Βαλπροϊκό**, **Τιαγκαμπίνη** και **Τοπιραμάτη** έχουν περιορισμένα δεδομένα από μία ανοικτή μελέτη το καθένα χωρίς ομάδα ελέγχου (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**). Τέλος, το αντιεπιληπτικό **Λεβετιρακετάμη** έχει μια αρνητική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έναντι του placebo και μια άλλη, επίσης, αρνητική πιλοτικής μορφής μελέτη, έτσι δεν συστήνεται για την θεραπεία της ΔΚΑ (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**).

3.5.7 Άλλα Φάρμακα

Η **Βουσπιρόνη** δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το placebo σε 2 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η μία εκ των οποίων αφορούσε το «άγχος απόδοσης» (Katzman et al., 2014), οπότε δεν συστήνεται στην ΔΚΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Επίσης, η Ατενολόλη έχει 2 αρνητικές μελέτες και δεν συστήνεται (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Η **Υπερικίνη** δεν παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ΔΚΑ σε μία μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Kobak et al. 2005), αλλά λόγω του μικρού δείγματος παραμένει στην αβέβαιη κατηγορία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**).

3.6 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΚΑ

Υπάρχουν δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες πρόληψης της υποτροπής σε ασθενείς με ΔΚΑ από τα οποία υποστηρίζεται η αποτελεσματικότητα της συνέχισης της θεραπείας με **SSRIs** έναντι του placebo για διάστημα 3 έως 6 μηνών (Donovan et al., 2010). Η **Πρεγκαμπαλίνη**, επίσης, έχει μια θετική κλινική μελέτη πρόληψης της υποτροπής έναντι του εικονικού φαρμάκου για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών (Greist et al., 2011).

3.7 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΚΑ

Διάφορες στρατηγικές ενίσχυσης της θεραπείας έχουν δοκιμαστεί για την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία συνήθως με SSRIs. Οι περισσότερες μελέτες ωστόσο είναι μικρές και χωρίς συγκριτικά δείγματα και τα αποτελέσματά τους είναι δύσκολο να ελεγχθούν ως προς την εγκυρότητά τους. Τέτοιες μελέτες έχουν γίνει για διάφορα αντιψυχωτικά (Αριτπραζόλη, Ρισπεριδόνη), και Βουσπιρόνη, ενώ σε μια μελέτη έγινε προσθήκη παροξετίνης σε ανθεκτικούς σε μιρταζαπίνη ασθενείς (Katzman et al. 2014).

Σε κάθε περίπτωση η ενίσχυση της αρχικής φαρμακοθεραπείας με Γνωσιακή-Συμπεριφορική θεραπεία προτείνεται από τον οργανισμό NICE (NICE, 2013) σαν λύση πρώτης επιλογής σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην αρχική φαρμακοθεραπεία, αν και τα δεδομένα για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας της μονοθεραπείας δεν είναι σίγουρο ότι είναι καλύτερα από τη μονοθεραπεία με παρεμβάσεις ψυχοκοινωνικού τύπου.

3.8 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη Διαταραχή Πανικού

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΓΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.4**

Πίνακας 3.4 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Citalopram	A	20 - 40	20-40
Fluoxetine	A	20 - 80	20-40
Fluvoxamine	A	50 - 300	100-200
Paroxetine	A	20 - 60	20-40
Sertraline	A	50 - 200	100
Escitalopram	B	10 - 20	10-20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	75-150
Duloxetine	Γ	30 – 120	60
TCAs (Τρικυκλικά)			
Clomipramine	A	50 – 300	50-100
Βενζοδιαζεπίνες			
Alprazolam	A	1 - 4	2
Clonazepam	A	0,5 - 3	1
Diazepam	A	5-20	10
Lorazepam	B	1-5	2,5
Άλλα Φάρμακα			
Mirtazapine	Γ	30 - 60	30

3.8.1 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Τα δυο πιο μελετημένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για την διαταραχή πανικού είναι η ιμιπραμίνη και η κλομιπραμίνη (Wilkinson et al. 1991, Katzman et al. 2014). Και τα δυο φάρμακα αναστέλλουν ισχυρά την επαναπαρόσληψη τόσο της νορεπινεφρίνης όσο και της σεροτονίνης, αλλά η κλομιπραμίνη αναστέλλει πιο ισχυρά από την ιμιπραμίνη την επαναπαρόσληψη της σεροτονίνης.

Ο Klein, κατά την δεκαετία του 1960, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι ασθενείς με πανικό μπορούσαν να βοηθηθούν από την ιμιπραμίνη (Klein 1964). Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Bakker et al. (2002), μέχρι και τα τέλη της δεκαετίας του 1990, η ιμιπραμίνη χρησιμοποιήθηκε σε 21 μελέτες, οι περισσότερες τυχαιοποιημένες, και τεκμηρίωσε την αποτελεσματικότητά της έναντι του placebo με μεγάλο σχετικά μέσο μέγεθος του αποτελέσματος (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης A**). Επισημαίνεται ότι η ιμιπραμίνη δεν διατίθεται στην Ελλάδα.

Αναφορές για την πιθανή αποτελεσματικότητα της κλομιπραμίνης στην διαταραχή πανικού ήδη δημοσιεύονται από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 ενώ η πρώτη διπλή τυφλή μελέτη σε σύγκριση με placebo γίνεται το 1988 από τους Johnston et al. (1988). Στην μετα-ανάλυση των Bakker et al. (2002), αναφέρονται επτά τυχαιοποιημένες μελέτες της κλομιπραμίνης με μέσο μέγεθος του αποτελέσματος αρκετά μεγάλο και συγκρίσιμο με την ιμιπραμίνη (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης A**). Η δοσολογία της κλομιπραμίνης, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες, είναι μεταξύ 50 – 150 mg, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν δόση ίση ή μικρότερη των 100mg. Στη μεγάλη μελέτη των Lecrubier et al. (1997), στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ παροξετίνης, κλομιπραμίνης

και placebo, το ένα τρίτο των ασθενών που τυχαιοποιήθηκε στην κλομιτραμίνη έλαβε τελική δόση 50mg, το ένα τρίτο 100mg και μόλις το ένα τέταρτο 150 mg. Μία άλλη μελέτη από την Γαλλία σε 158 ασθενείς σύγκρινε απευθείας την δόση των 50mg έναντι της υψηλότερης δόσης των 150mg και συμπέρανε ότι η χαμηλότερη δόση είναι εφάμιλλη σε αποτελεσματικότητα και καλύτερη σε ανοχή και ασφάλεια (Caillard et al. 1999).

3.8.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Η αποτελεσματικότητα των SSRIs τουλάχιστον στην βραχυπρόθεσμη (10-12 εβδομάδες) αντιμετώπιση της διαταραχής πανικού έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες που διενεργήθηκαν κυρίως στην δεκαετία 1990 – 2000. Οι περισσότερες από αυτές έχουν ανασκοπηθεί στις μετα-αναλύσεις των Otto et al. (2001) και Bakker et al. (2002). Στην μελέτη των Bakker et al (2002) συμπεριελήφθησαν 8 μελέτες της **Φλουοβοξαμίνης**, έξι μελέτες της **Φλουοξετίνης**, 4 της **Παροξετίνης**, 3 της **Σιταλοπράμης** και 2 της **Σερτραλίνης** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α** για όλα). Το θεραπευτικά δραστικό ισομερές του ρακεμικού μίγματος της σιταλοπράμης, η **Εσκιταλοπράμη** (Σ-εναντιομερές), έχει επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά της στην πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη των Stahl et al. (2003) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Β**). Σε γενικές γραμμές, όλα τα SSRIs θεωρούνται ισοδύναμης αποτελεσματικότητας αλλά μπορεί να διαφέρουν ως προς την ανοχή και την ασφάλειά τους (Katzman et al. 2014). Από τις μελέτες, εξάγεται ότι περίπου 50% των ασθενών, που παίρνουν SSRI, αναμένεται να είναι ελεύθερο κρίσεων πανικού μετά από 10-12 εβδομάδες έναντι περίπου 30% που παρατηρείται στο εικονικό φάρμακο (αλλά υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών). Υψηλότερα ποσοστά ασθενών αναμένεται να έχουν μείωση τουλάχιστον κατά 50% στην συχνότητα των κρίσεων πανικού (π.χ. 80% έναντι 60%).

3.8.3 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης (SNRIs)

Η **Βενλαφαζίνη** έχει μελετηθεί σε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες, οι 2 σε σύγκριση με placebo και η τρίτη σε σύγκριση με παροξετίνη και placebo (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α**). Όσον αφορά την δοσολογία, στις δυο πρώτες μελέτες το δοσολογικό σχήμα ήταν ευέλικτο με εύρος τα 75-225 mg. Στην τρίτη μελέτη δοκιμάστηκαν δυο σταθερά δοσολογικά σχήματα, 75 mg και 150 mg χωρίς να αναδεικνύονται διαφορές μεταξύ τους ή με την παροξετίνη στα 40 mg (Pollack et al. 2007). Με βάση αυτές τις μελέτες η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι τα 37.5 mg και η συνήθης θεραπευτική δόση τα 75-150 mg.

Η Ντουλοξετίνη έχει δοκιμαστεί σε μια μικρή ανοικτή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου με θετικά αποτελέσματα (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Γ**).

3.8.4 Βενζοδιαζεπίνες

Η **Αλπραζολάμη** και η **Κλοναζεπάμη** αποτελούν τις δυο καλύτερα μελετημένες υψηλής ισχύος βενζοδιαζεπίνες για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της διαταραχής πανικού (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α** και για τις δύο). Η αλπραζολάμη έχει τουλάχιστον οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες και η κλοναζεπάμη τουλάχιστον τρεις (APA Work Group on Panic Disorder 2009). Η κυριότερη μελέτη της αλπραζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν αυτή των Ballenger et al. (1988) διαρκείας 4 εβδομάδων. Σχετικά με την κλοναζεπάμη, η κύρια μελέτη έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν αυτή των Moroz & Rosenbaum (1999) διαρκείας 6 εβδομάδων. Αν και η δόση είναι καλύτερο να εξατομικεύεται, σε γενικές γραμμές, για την αλπραζολάμη η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.75 – 1.0 mg και η συνήθης θεραπευτική δόση 2 – 4 mg, ενώ για την κλοναζεπάμη είναι περίπου η μισή της αλπραζολάμης. Εκτός των δυο αυτών βενζοδιαζεπινών και άλλες βενζοδιαζεπίνες, όπως η **Διαζεπάμη** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α**) και η **Λοραζεπάμη** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Β**) (Katzman et al. 2014) έχουν δοκιμαστεί ενώ μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2011 (Moylan et al. 2011) δεν μπόρεσε να τεκμηριώσει την υπεροχή κάποιας βενζοδιαζεπίνης έναντι

κάποιας άλλης, έτσι ώστε η υπεροχή των δυο πιο συχνά χρησιμοποιούμενων δεν πρέπει να θεωρείται βέβαιη. Η χρήση των βενζοδιαζεπινών στην αντιμετώπιση της ΔΠ θα πρέπει να συνεκτιμήσει την πιθανότητα ανοχής με τη μακροχρόνια χρήση. Παρόλα αυτά, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι ασθενείς με ΔΠ συχνά λαμβάνουν σταθερές δόσεις βενζοδιαζεπινών με θετικά αποτελέσματα για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, χωρίς να δημιουργούνται προβλήματα ανοχής (π.χ. ανάγκη για αύξηση της δόσης) ή εθισμού (APA Work Group on Panic Disorder 2009).

3.8.5 Άλλα φάρμακα

Η **Μιρταζαπίνη** έχει τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά της στην κατάθλιψη, αλλά η αποτελεσματικότητά της στην διαταραχή πανικού δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Υπάρχει μόνο μια μικρή τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε την μιρταζαπίνη με την φλουοξετίνη, αλλά το μέγεθος του δείγματος (27 ασθενείς συνολικά εκ των οπίσιων 22 μόνο ολοκλήρωσαν την μελέτη) καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση των ευρημάτων. Υπάρχουν επίσης 2 μικρές ανοικτές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Γ**).

Η **Βουσπιρόνη**, ένας μερικός αγωνιστής των 5-HT1A υποδοχέων, έχει χρησιμοποιηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες συγκριτικά με placebo αλλά τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά (APA Work Group on Panic Disorder 2009). Για τον λόγο αυτό, η βουσπιρόνη δεν συστήνεται για την θεραπεία της διαταραχής πανικού ως μονοθεραπεία (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Ε**).

3.9 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΠ

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η συνέχιση για 6 μήνες έως 2 χρόνια της θεραπείας, που ήταν αποτελεσματική βραχυπρόθεσμα, μπορεί να είναι αφέλιμη και σε γενικές γραμμές συστήνεται από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες (APA Work Group on Panic Disorder 2009, Katzman et al. 2014). Τέτοιες μελέτες υπάρχουν για όλες τις φαρμακευτικές τάξεις που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους στην οξεία φάση.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών πρόληψης της υποτροπής (Donovan et al. 2010), συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες για τη ΔΠ (δυο για την σερτραλίνη και από μία για τις φλουοξετίνη, παροξετίνη, ψιτραμίνη και βενλαφαξίνη). Η διάρκεια, στις περισσότερες μελέτες αυτού του τύπου, κυμαίνεται μεταξύ 6 και 12 μηνών. Η πιθανότητα υποτροπής για τους ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, ήταν περίπου 2,5 φορές υψηλότερη από τους ασθενείς που έλαβαν δραστικό φάρμακο. Κατά μέσο όρο για να προβλεφθεί μια παραπάνω υποτροπή πρέπει να συνεχίσουν το δραστικό φάρμακο 6 ασθενείς, αριθμός που θεωρείται ικανοποιητικός από κλινική σκοπιά.

Από τα παραπάνω ευρήματα, γίνεται φανερό ότι η συνέχιση της αγωγής για ικανό χρονικό διάστημα, περίπου 12 μήνες, θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική. Στην πράξη πολλοί κλινικοί συχνά συστήνουν συνέχιση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 έτη). Με δεδομένη την έλλειψη σχετικών μελετών, η απόφαση για συνέχιση ή διακοπή της θεραπείας θα εξαρτηθεί από διάφορους παράγοντες όπως: η προτίμηση του ίδιου του ασθενή, η ανοχή στην φαρμακευτική αγωγή και η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών, η ύφεση της συμπτωματολογίας για ικανό χρονικό διάστημα, η ηλικία, η παρουσία ή το ιστορικό κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Κατά την διάρκεια της διακοπής μπορεί να είναι απαραίτητη η ψυχοθεραπευτική υποστήριξη του ασθενή, ενώ η διακοπή συστήνεται να γίνεται με αργό ρυθμό.

3.10 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΠ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής της διαταραχής πανικού μπορεί να επιφέρει πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας σε ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 40% - 60%, ανάλογα με την μελέτη. Το ποσοστό ανταπόκρισης αλλά όχι πλήρους ύφεσης (συνήθως εκτιμούμενο ως μείωση κατά 50% περίπου του αριθμού των κρίσεων πανικού) είναι ακόμη μεγαλύτερο (60-80%). Ωστόσο, ένας αριθμός ασθενών μπορεί να παραμένει με συμπτωματολογία ή να μην ανταποκρίνεται στην θεραπεία.

Στις ανθεκτικές περιπτώσεις, ο κλινικός θα πρέπει πρώτα απ' όλα να προσπαθεί να αποσαφηνίσει τις αιτίες της πτωχής έκβασης πριν την αποδώσει σε ελλιπή αποτελεσματικότητα του επιλεγέντος σκευασμάτος. Εκτός της βαρύτητας της αρχικής συμπτωματολογίας, άλλοι παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμηθούν για την θεραπευτική αποτυχία είναι η παρουσία συννοσηρότητας με διαταραχές συναισθήματος ή διαταραχές προσωπικότητας και η συνεργασία του ασθενή στη σωστή λήψη της αγωγής. Τονίζεται ιδιαίτερα, η παρουσία αστάθειας του συναισθήματος, η οποία μπορεί να υποδηλώνει συννοσηρότητα με διπολική τύπου I ή II η οποία να απαιτεί αγωγή με σταθεροποιητικό, όπως το βαλπροϊκό οξύ (Perugi et al. 2010, Katzman et al. 2014).

Οι δυνατότητες που υπάρχουν, για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη συνήθη θεραπεία διαταραχή πανικού περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων (APA Work Group on Panic Disorder 2009) : την αναμονή στην ίδια δόση για περισσότερες εβδομάδες (συνολικά 12 εβδομάδες), καθώς κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται περισσότερο χρόνο, την αύξηση της δόσης του ίδιου φαρμάκου και αναμονή για άλλες 4-6 εβδομάδες, την αλλαγή του φαρμάκου με άλλο σκεύασμα είτε της ίδιας είτε άλλης φαρμακευτικής τάξης, την επαύξηση της δράσης του αρχικού φαρμάκου με την προσθήκη και άλλου φαρμάκου άλλης τάξης (π.χ. προσθήκη βενζοδιαζεπίνης σε SSRI) και την παραπομπή του ασθενή για Γνωσιακή-συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία. Άλλες επιλογές, όπως άτυπα αντιψυχωτικά (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, αριτιπραζόλη), έχουν πολύ λίγα δεδομένα για να μπορούν να συστηθούν, αν και στην πράξη αρκετοί κλινικοί μπορεί να τις χρησιμοποιούν ανάλογα με την ένδειξη.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα κάποιων από τις συνιστώμενες επιλογές σε ασθενείς με διαταραχή πανικού που δεν πληρούσαν τα κριτήρια της ύφεσης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με σερτραλίνη ή εσκιταλοπράμη (Simon et al. 2009). Στη δεύτερη φάση, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν με διπλό τυφλό τρόπο είτε σε αύξηση της δόσης του SSRI είτε σε προσθήκη placebo (δηλαδή παραμονή στην ίδια δόση). Τα ποσοστά ύφεσης που επιτεύχθηκαν, μετά από άλλες έξι εβδομάδες θεραπείας, ήταν τα ίδια και στις δυο περιπτώσεις και έτσι δεν επιβεβαιώθηκε ότι η αύξηση της δόσης είναι αναγκαία. Τέλος, στην τρίτη φάση ασθενείς που δεν ήταν ακόμη σε ύφεση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με SSRI τυχαιοποιήθηκαν είτε σε προσθήκη κλοναζεπάμης είτε σε επιτρόποθετη γνωσιακή-συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία για άλλες 12 εβδομάδες. Και σε αυτή την φάση, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δυο παρεμβάσεων αλλά περίπου το 10% των ανθεκτικών αυτών ασθενών παρουσίασε τελικά ύφεση των συμπτωμάτων του. Από την μελέτη αυτή, συμπεραίνεται ότι όλες αυτές οι επιλογές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά επισημαίνεται η δυσκολία επίτευξης ύφεσης, εφόσον αυτή δεν επιτευχθεί μετά την πάροδο 3 μηνών θεραπείας με έναν SSRI ή 6 μηνών με συνδυασμό διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων ή και ψυχοθεραπείας.

3.11 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή

Τα προτεινόμενα δοσολογικά εύρη αναφέρονται στους **Πίνακες 3.2, 3.3, και 3.4** για την ΔΓΑ, ΔΚΑ και ΔΠ αντίστοιχα. όλα τα φάρμακα. Ο **Πίνακας 3.5** συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών, ενώ ο **Πίνακας 3.6** συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες.

Εγκατάσταση σε έναν πίνακας 3.5 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (AE) αντικαταθλιπτικών φορητών χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των διαταρσών γύρους.

Clomipramine	++	+	++	-	++	++	HKG αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού, στάνια θρομβοπενία, εξάνθημα, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραραυμία	Μέση
Άλλα								
Αντικαταθλιπτικά								
Agomelatine	-	+	-	-	-	-	αυξηση του επιπέδου των τρανσαμινασών, εφιδρωση, σπανιότερα κνησιάς, εξάνθημα, παραυθητισές, ίκτερος, επιληπτικές κρίσεις σε υψηλότερες δόσεις	Χαμηλή
Bupropion	-	+	-	+	-	-	Σπανιότερα εξάνθημα, κνησιάς, εφιδρωση, διαταραχές της γεύσης	Μέση
Mirtazapine	-	++	-	-	+	++	Σπάνια τρόμος, μιωλίες, αύξηση του επιπέδου των τρανσαμινασών, χοληστερόλης, τριγλυκερδίων και ακοκκιοκυτταραραυμία	Χαμηλή
Moclobemide	-	+	-	-	+	-	Σπάνια αύξηση των ηπατικών ενγύμων, οπικές διαταραχές, όδημα	Χαμηλή
Trazodone	-	-	++	-	++	-	Πραπτοσάρδ (στάνια), HKG αρρυθμίες	Μέση

Πίνακας 3.6 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους

Φάρμακα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)
Άτυπα Αντιψυχωτικά	<p>Δυσλιπιδαιμία, μικρή ανοχή στη γλυκόζη και κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ, πρόσληψη βάρους, πτώσεις, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υψηλός κίνδυνος ΑΕΕ και αγγειακών συμβαμάτων, πνευμονία, θάνατος</p> <p>Λιγότερο συχνά: δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, αντιχολινεργική δράση, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, κακόθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium</p> <p>Ολανζαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντιχολινεργική δράση, περιφερικό οίδημα, παροδική αύξηση τρανσαμινασών</p> <p>Ρισπεριδόνη: σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ορθοστατικής υπότασης, καταστολής, σπανιότερα κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ρινίτιδα, εξάνθημα</p> <p>Κουετιαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, σπανιότερα λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, λιπιδίων, μείωση επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών, ιδίως της T4, ενίστε αύξηση του διαστήματος QT</p> <p>Αριππραζόλη: Ναυτία και έμετος (ιδιαίτερα κατά την έναρξη), σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σπανιότερα ταχυκαρδία, υπόταση, μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικών παρενεργειών</p>
Αντιεπιληπτικά	<p>Πρεγκαμπταλίνη: Ζάλη, υπνηλία, αταξία, δυσαρθρία, διαταραχές μνήμης, παραισθησίες, ευφορική διάθεση, ευερεθιστότητα, μειωμένη libido, θαμπή όραση, διπλωπία, ίλιγγος, έμετοι, δυσκοιλιότητα, οιδήματα, μετεωρισμός, ξηροστομία</p> <p>Βαλπροϊκό οξύ: Γαστρικός ερεθισμός, ναυτία, έμετοι. Σπανιότερα υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, τρόμος, αταξία, δυσαρθρία, παροδική αλωπεκία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία. Σοβαρή ηπατική βλάβη πολύ σπάνια, παγκρεατίτιδα, διαταραχές κύκλου ή αμηνόρροια.</p> <p>Γκαμπαπεντίνη: Υπνηλία, ζάλη, αταξία, σπασμοί, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, νυσταγμός, διπλωπία, ναυτία, έμετοι, οίδημα προσώπου, ίλιγγος, τρόμος, νευρικότητα, ανορεξία, δυσπεψία, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, εξάνθημα, δυσαρθρία, αμβλυωπία, πόνοι στο θώρακα, βήχας, διαταραχές μνήμης, σπανίως αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων</p> <p>Τοπιραμάτη: Σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, νευρικότητα, αταξία, διαταραχές λόγου, ψυχοκινητική επιβράδυνση, παραισθησία, διαταραχές συγκέντρωσης και μνήμης, προβλήματα ομιλίας και διάθεσης, κατάθλιψη, παραισθήσεις, κόπωση, αδυναμία, διαταραχές όρασης διπλωπία, νυσταγμός, διαταραχές γεύσης, πεπτικές διαταραχές, ανορεξία και ελάττωση βάρους, λευκοπενία</p>
Βενζοδιαζεπίνες	Ανάπτυξη ανοχής, συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή, ημερήσια υπνηλία, έντονη αύτηνα ως φαινόμενο ανάδρασης, καταστολή, αταξία, επιδεινώση νοητικών λειτουργιών, σύγχυση, άρση αναστολών, πτώσεις, delirium
Βουσπιρόνη	Κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη, διαταραχές συγκέντρωσης

3.12 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της Γνωσιακής – συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας στην αντιμετώπιση της ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014), της ΔΠ (Norton & Price 2007) και της ΔΓΑ (Norton & Price 2007). Η θεραπεία μπορεί να διαφέρει σε ένταση και μπορεί να είναι είτε ατομική είτε ομαδική (Katzman et al. 2014). Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν αυτές τις τεχνικές από το πρώτο επίπεδο ειδικά εάν είναι τοπικά διαθέσιμες και οι ασθενείς τις προτιμούν (NICE 2013, APA Work Group on Panic 2009, NICE 2011, Katzman et al. 2014). Είναι ακόμη αβέβαιο κατά πόσον οι ψυχοθεραπείες αυτές είναι πιο αποτελεσματικές από την φαρμακοθεραπεία (αν και για τη ΔΚΑ η μετα-ανάλυση έδειξε σχετική υπεροχή), ενώ επίσης υπάρχει αβεβαιότητα για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των δύο θεραπειών (συγκριτικά με τη μονοθεραπεία). Ο οργανισμός NICE (NICE 2011, 2013) προτείνει ένα μοντέλο διαβαθμιζόμενης έντασης ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπου πρώτα δοκιμάζονται οι λιγότερο επεμβατικές θεραπείες και οι θεραπείες με μεγαλύτερο κόστος, δυσκολίες εφαρμογής ή παρενέργειες φυλάσσονται για ανθεκτικότερες μορφές των προβλημάτων ή για περιπτώσεις που μπορεί με σχετική βεβαιότητα να προβλεφθεί ότι οι λιγότερο επεμβατικές θεραπείες δεν θα είναι αποτελεσματικές.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων - Συστάσεις

Με βάση την αναλυτική περιγραφή, που έγινε στην 3η ενότητα, και την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης (πίνακες 3.2, 3.3 και 3.4), στους πίνακες 4.1, 4.3 και 4.5, παρουσιάζονται τα επίπεδα συστάσεως για όλες τις προτεινόμενες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ, ΔΚΑ και ΔΠ αντίστοιχα και στους πίνακες 4.2, 4.4 και 4.6 τα προτεινόμενα βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Πίνακας 4.1 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Escitalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Duloxetine	SNRIs	1 (A)
Venlafaxine	SNRIs	1 (A)
Buspirone	Άλλα Φάρμακα	1 (A)
Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	1 (A)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Bromazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Diazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Lorazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Agomelatine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	2 (A)
Hydroxyzine	Άλλα Φάρμακα	2 (A)
Quetiapine	Άλλα Φάρμακα	2 (A)
Citalopram	SSRIs	4 (Γ)
Bupropion	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Β-)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Β-)
Trazodone	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Β-)
Sodium Valproate	Αντιεπιληπτικά	4 (Β-)
Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων		
Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	3 (Β)
Aripiprazole	Άτυπα Αντιψυχωτικά	4 (Γ)
Quetiapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Olanzapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Risperidone	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.1 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΑ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.2 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΑ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI ή SNRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βουστριόνης ή πρεγκαμπαλίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο φάρμακο ή σε άλλη κατηγορία από αυτά του πρώτου βήματος Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Δοκιμή μονοθεραπείας με φάρμακο 2(A): Αγομελατίνη ή Υδροξυζίνη Ενίσχυση υπάρχουσας θεραπείας SSRI με μιρταζαπίνη ή βουπροπιόνη ή συνδυασμός SSRI/SNRI με πρεγκαμπαλίνη
Βήμα Τέταρτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Συνδυασμός φαρμάκου από το 1^ο ή το 2^ο βήμα με βενζοδιαζεπίνη Δοκιμή μονοθεραπείας με κουετιαπίνη ή ενίσχυση υπάρχουσας με κουετιαπίνη Ενίσχυση υπάρχουσας θεραπείας με αριπιτραζόλη ή άλλο άτυπο αντιψυχωτικό από τον πίνακα 4.1 Δοκιμή μονοθεραπείας με φάρμακο 4(B-)
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

Τα επίπεδα συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.3 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Escitalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Venlafaxine	SNRIs	1 (A)
Clonazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Moclobemide	Άλλα Αντικαταθλυτικά	2 (A)

Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	2 (Α)
Citalopram	SSRIs	4 (Β-)
Bupropion	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Γ)
Clomipramine	Τρικυκλικά	4 (Γ)
Sodium Valproate	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Tiagabine	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Topiramate	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	5 (Δ)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	5 (Δ)
Bromazepam	Βενζοδιαζεπίνες	5 (Δ)
Gabapentin	Αντιεπιληπτικά	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.3 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.4 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βενλαφαξίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο SSRI Αλλαγή SSRI σε βενλαφαξίνη ή αντίστροφα Δοκιμή μοκλοβεμίδης ως μονοθεραπεία Δοκιμή πρεγκαμπαλίνης ως μονοθεραπεία Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Προσθήκη κλοναζεπάμης στη θεραπεία του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος Προσθήκη πρεγκαμπαλίνης στη θεραπεία του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος Επαύξηση SSRI με μιταζαπίνη ή βουπροπιόνη Επαύξηση της θεραπείας του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος με αντιεπιληπτικό του πίνακα 4.2
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

Τα επίπεδα συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.5 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Πανικού (ΔΠ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Citalopram	SSRIs	1 (Α)
Fluoxetine	SSRIs	1 (Α)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (Α)
Paroxetine	SSRIs	1 (Α)
Sertraline	SSRIs	1 (Α)
Venlafaxine	SNRIs	1(A)
Clomipramine	Τρικυκλικά	2 (Α)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Clonazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Diazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Escitalopram	SSRIs	3 (Β)
Lorazepam	Βενζοδιαζεπίνες	3 (Β)
Duloxetine	SNRIs	4 (Γ)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλυπτικά	4 (Γ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.5 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.6 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιοδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βενλαφαξίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση <p>Σημείωση: Στο πρώτο βήμα μπορεί να γίνει συστηματική βραχυπρόθεσμη χρήση βενζοδιαζεπίνης για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στην συνέχεια να γίνει σταδιακή διακοπή (με προτιμότερες τις βενζοδιαζεπίνες με μακρότερο χρόνο ημιζωής). Επίσης μπορεί να γίνει περιστασιακή (όχι συστηματικά) χρήση βενζοδιαζεπίνης.</p>
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο SSRI ή σε βενλαφαξίνη και αντίστροφα Αλλαγή σε κλομιπραμίνη Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Δοκιμή Ντουλοξετίνης Συστηματική ενίσχυση θεραπείας 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος με βενζοδιαζεπίνη μακράς δράσης (π.χ. κλοναζεπάμη) Επαύξηση SSRI με μιτραζαπίνη
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ίσως ο σημαντικότερος περιορισμός των τεκμηρίων, στις οποίες βασίζονται αυτές οι οδηγίες, είναι η σχετική απουσία μελετών, που να τεκμηριώνουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαφόρων θεραπειών. Αν και σε γενικές γραμμές, οι βιβλιογραφικές ενδείξεις, αλλά και η κλινική εμπειρία δικαιολογούν τη συνέχιση της θεραπείας για μεγαλύτερα διαστήματα, ωστόσο ο κλινικός στην απόφασή του για τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις του ασθενή, τα πιθανά συνυπάρχοντα νοσήματα (ψυχιατρικά και παθολογικά) και την παρουσία ή όχι υπολειμματικών συμπτωμάτων. Επισημαίνεται ιδιαίτερα ότι στις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες αποκλείονται, συνήθως, ασθενείς με χρόνια σωματικά νοσήματα (όπως διαβήτης, στεφανιαία νόσος, άσθμα, υπέρταση κ.λ.π.), ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με σοβαρή συννοσηρή κατάθλιψη ή αυτοκτονικότητα, οπότε οι κλινικοί πρέπει να είναι πιο προσεκτικοί σε θέματα ασφάλειας και ανοχής σε τέτοιους ασθενείς. Στις περιπτώσεις ανθεκτικών περιπτώσεων, ο κλινικός θα πρέπει να γνωρίζει ότι οι προτεινόμενες παρεμβάσεις δεν έχουν το ίδιο επίπεδο τεκμηρίωσης, όπως και το πρώτο ή το δεύτερο βήμα. Στις περιπτώσεις αυτές, η εξασφάλιση καλής ανοχής είναι το ίδιο σημαντική όσο και η καλή αποτελεσματικότητα.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που περιγράφονται σε αυτές τις οδηγίες είναι ευρέως διαθέσιμα και σχετικά χαμηλού κόστους (ιδιαίτερα αυτά που αφορούν τη μονοθεραπεία). Υπάρχει επίσης σημαντική εμπειρία των ιατρών από την χρήση τους σε όλες ενδείξεις και κυρίως στην κατάθλιψη. Έτσι, η επιτροπή των οδηγιών δεν θεωρεί ότι υπάρχουν σημαντικά εμπόδια για την τοπική εφαρμογή. Η μικρή εμπειρία ωστόσο στην εφαρμογή ειδικών ψυχοθεραπειών (συμπεριφορικού ή γνωσιακού - συμπεριφορικού τύπου) επισημαίνεται ιδιαίτερα και θα πρέπει να γίνουν κατάλληλα βήματα ώστε να αντιμετωπιστούν (κατάλληλη εκπαίδευση, δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους και ιδιαίτερα των ανθεκτικών περιπτώσεων).

4.4 Τελικά Συμπεράσματα

Οι αγχώδεις διαταραχές είναι πολύ συχνές στο γενικό πληθυσμό και χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του πάσχοντα και των οικείων του. Συχνά, αφορούν νέους ανθρώπους και η μη έγκαιρη ανίχνευση ή αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ακαδημαϊκές ή επαγγελματικές δυσκολίες. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές, που έχουν τεκμηριώσει τη βραχυπρόθεσμη, τουλάχιστον, αποτελεσματικότητα με καλό προφίλ ασφαλείας. Πέρα από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, οι ιατροί θα πρέπει να σκεφτούν την προσθήκη ειδικών ψυχοθεραπειών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μερικής ύφεσης ή όταν οι ίδιοι οι ασθενείς το επιθυμούν. Επισημαίνεται ιδιαίτερα ότι η γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία έχει πολύ καλή τεκμηρίωση για όλες τις αγχώδεις διαταραχές, ακόμη και ως θεραπεία πρώτου επιπέδου. Για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων, μπορεί να χρειαστεί συνεργασία διαφόρων επαγγελματιών ψυχικής υγείας και ο συνδυασμός φαρμακευτικών και ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων είναι συνήθης, όπως και η παραπομπή σε εξειδικευμένους θεραπευτές. Υπάρχει ανάγκη στην Ελλάδα για τη δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για την αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους αλλά και για την καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών στην πολύπλευρη αντιμετώπισή τους.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiviasi.wordpress.com/>

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής σε ενηλίκους**

**Πέτρος Σκαπινάκης, Στέφανος Μπέλλος, Μυρτώ Σαμαρά, Βενετσάνος Μαυρέας
Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

**Πέτρος Σκαπινάκης
Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής
Πανεπιστημιούπολη Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110,
τηλ. 2651007748, email: p.skapinakis@gmail.com**

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Περιγραφές της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής υπάρχουν ήδη από το Μεσαίωνα (συνδεόμενες κυρίως με θρησκευτικά θέματα), αλλά σημαντικό ενδιαφέρον για την ασθένεια επέδειξαν αρκετοί λατροί κατά τον 19ο αιώνα, όπως ο Westphal το 1877, που χρησιμοποίησε τον όρο "Zwangsvorstellung", ο Donath το 1897, που δημιούργησε τον όρο anancasmus από το ελληνικό "αναγκασμός" ή ο Janet το 1903, που συνέδεσε τις ιδεοληψίες - obsessions - με την "Ψυχασθένεια" (Berrios 2003). Ήδη από το 1906 ο όρος "obsessional insanity" περιλαμβάνεται στην ονοματολογία των ασθενειών του Βασιλικού Κολεγίου των Ιατρών του Λονδίνου (Berrios 1995), ενώ ο Kraepelin ονόμασε διάφορες σχετικές ασθένειες ως "Zwangsneurose". Είναι ενδιαφέρον ότι πολλά από τα στοιχεία που γίνονται και σήμερα δεκτά ως κύρια χαρακτηριστικά της ασθένειας είχαν περιγραφεί με πολύ ακρίβεια από τότε, όπως ο δυστονικός προς το εγώ χαρακτήρας των ιδεοληψιών, η διατήρηση της εναισθησίας ("folie avec conscience" των Γάλλων ψυχοπαθολόγων), η παρουσία τόσο ιδεοληψιών όσο και ψυχαναγκασμών, το συνοδό άγχος, η συχνή συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, η χρόνια πορεία με συχνές διακυμάνσεις και η συχνή απόκρυψη των συμπτωμάτων από τους οικείους ή τους γιατρούς (Berrios 1995).

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα

α) Διαγνωστική Ταξινόμηση

Οι δύο πρώτες εκδόσεις του Διαγνωστικού και Στατιστικού εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM) δέχθηκαν ιδιαίτερη επίδραση από τις ψυχοδυναμικές θεωρίες της εποχής και ορίσαν ανάλογα τα ψυχοπαθολογικά φαινόμενα, τα οποία σχετίζονταν με τις ιδεοληψίες και τους καταναγκασμούς. Στην πρώτη έκδοση (DSM-I, APA 1952), χρησιμοποιήθηκε ο όρος ιδεοψυχαναγκαστική "αντίδραση" (υπό την έννοια του τρόπου με τον οποίο το άτομο αντιδρά - μέσω μηχανισμών άμυνας - στις ενδιοψυχικές συγκρούσεις) μέρος της ευρύτερης κατηγορίας των "Ψυχονευρωτικών Διαταραχών". Στην δεύτερη έκδοση το 1968 (DSM-II, APA 1968) χρησιμοποιήθηκε ο όρος ιδεοψυχαναγκαστική νεύρωση. Από την τρίτη έκδοση και μετά (DSM-III, APA 1980) εγκαταλείφθηκε η προσπάθεια για "αιτιολογική" ταξινόμηση και υιοθετήθηκε μια περισσότερο περιγραφική και αθεωρητική ταξινόμηση των ψυχοπαθολογικών φαινομένων με σκοπό την αύξηση της διαγνωστικής αξιοπιστίας. Ο Π.Ο.Υ., επίσης, κινήθηκε σε παρόμοια τροχιά εκδίδοντας κλινικές οδηγίες για την διάγνωση και ειδικότερα κριτήρια για την έρευνα (ICD-10, WHO 1993). Από το 1980 έως το 2000, που εκδόθηκε η τέταρτη αναθεώρηση του DSM (APA 2000), σε γενικές γραμμές δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο ορίζεται η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία. Τοποθετείται κάτω από την ευρύτερη κατηγορία των "Διαταραχών Άγχους" και τα δυο κύρια ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία είτε ιδεοληψιών είτε καταναγκασμών. Οι ιδεοληψίες χαρακτηρίζονται ως επίμονες και επαναλαμβανόμενες ιδέες, εικόνες ή παρορμήσεις που παρεισφέρουν στη συνείδηση και θεωρούνται ανεπιθύμητες από τον ασθενή με αποτέλεσμα να προκαλούν σημαντικό άγχος και δυσφορία. Λόγω του χαρακτήρα των ιδεοληψιών ο ασθενής προσπαθεί να αντισταθεί σε αυτές, να τις καταστείλει ή να τις εξουδετερώσει με κάποια άλλη ιδέα ή πράξη, όπως π.χ. με έναν καταναγκασμό. Οι καταναγκασμοί ορίζονται ως επαναληπτικές εξωτερικές συμπεριφορές (π.χ. καταναγκαστικό πλύσιμο ή έλεγχος) ή νοητικές πράξεις (όπως π.χ. μέτρημα, ή επανάληψη λέξεων νοερά) που το άτομο νιώθει αναγκασμένο να κάνει, είτε ως απάντηση στις ιδεοληψίες είτε σύμφωνα με προσωπικούς κανόνες, που πρέπει να εφαρμοστούν με τρόπο αυστηρό και άκαμπτο. Αυτές οι συμπεριφορές ή οι νοητικές πράξεις γίνονται με σκοπό, είτε την μείωση της προκαλούμενης από τις ιδεοληψίες δυσφορίας, είτε για την προφύλαξη του ατόμου από πιθανές βλαπτικές ή καταστροφικές συνέπειες ή την αποφυγή αυτών. Συχνά ωστόσο αυτές οι συμπεριφορές δεν συνδέονται με ρεαλιστικό τρόπο με τον κίνδυνο, που υποτίθεται ότι

προσπαθούν να εξουδετερώσουν, ή είναι σαφώς υπερβολικές. Για να μπορέσουν τα συμπτώματα αυτά να θεωρηθούν κλινικώς σημαντικά θα πρέπει να έχουν τέτοια συχνότητα και ένταση ώστε να προκαλούν αξιοσημείωτη έκπτωση σε κάποιον τομέα της λειτουργικότητας του ατόμου.

Στην καινούρια έκδοση του διαγνωστικού εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013) υπήρξαν ορισμένες αλλαγές σε σχέση με την παλαιότερη έκδοση, οι κυριότερες από τις οποίες είναι οι εξής:

α) η διαταραχή περιγράφεται πλέον σε ξεχωριστό κεφάλαιο και όχι κάτω από τις αγχώδεις διαταραχές (Διαταραχές σχετιζόμενες με ιδεοληψίες και καταναγκασμούς) μαζί με την σωματοδυσμορφική διαταραχή, την τριχοτιλλομανία, το σύνδρομο παθολογικής αποθησαύρισης (hoarding) και το σύνδρομο καταναγκαστικής εκδοράς (skin picking),

β) αφαιρέθηκε το κριτήριο το οποίο απαιτούσε την ύπαρξη μερικής έστω επίγνωσης της παθολογικής φύσης των συμπτωμάτων. Αντί αυτού, το DSM-V προτείνει την ξεχωριστή κωδικοποίηση της εναισθησίας σε τρία στάδια: καλή (αναγνωρίζεται το παθολογικό φαινόμενο), φτωχή (στο όριο της υπερτιμημένης ιδέας), απούσα (στο όριο της παραληρητικής ιδέας).

γ) η καταναγκαστική αποθησαύριση (Hoarding) αποτελεί πλέον ξεχωριστή κατηγορία και δεν περιγράφεται ως διακριτός υπότυπος της ΙΨΔ.

Ο ορισμός της ΙΨΔ σύμφωνα με το ICD10 παρουσιάζει λεπτές και όχι ουσιώδεις διαφορές με το DSM, οι οποίες έχουν επισημανθεί (Leckman et al. 2010): α) το ICD10 δεν περιλαμβάνει ξεχωριστούς ορισμούς των ιδεοληψών και των καταναγκασμών αλλά τονίζει τα κοινά χαρακτηριστικά τους, β) στο DSM υπονοείται ότι μεταξύ των ιδεοληψών και των καταναγκασμών υπάρχει μια λειτουργική σχέση (οι καταναγκασμοί είναι εκούσιες πράξεις που γίνονται με σκοτό τη μείωση της δυσφορίας που προκαλείται από τις ιδεοληψίες) ενώ κάτι τέτοιο δεν υπονοείται σαφώς στο ICD10.

Η νέα έκδοση του DSM διακρίνει επίσης έναν υπότυπο της ΙΨΔ, τον σχετιζόμενο με διαταραχή από χρόνια tics, καθώς υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι αυτός μπορεί να έχει διαφορετική ηλικία έναρξης και διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία (Leckman et al. 2010).

β) Μορφή (form) και Θεματικό περιεχόμενο (content) των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών

Παλαιότερες μελέτες της φαινομενολογίας της ΙΨΔ περιέγραψαν τόσο τις διαφορετικές μορφές που μπορεί να παίρνουν τα συμπτώματα όσο και το θεματικό τους περιεχόμενο. Οι Khanna et al. (1990) διέκριναν τις εξής μορφές των ιδεοληψιών (κατά σειρά συχνότητας): ιδεοληπτικοί φόβοι (π.χ. για μικρόβια), ιδεοληπτικές σκέψεις (π.χ. φράσεις ή λέξεις που παρεισφρέουν στο μυαλό του ασθενούς), ιδεοληπτικές αμφιβολίες (π.χ. αμφιβολία εάν έκλεισε την πόρτα), ιδεοληπτικές παρορμήσεις (π.χ. μήπως βλάψει κάποιο παιδί, μήπως βλασφημήσει), ιδεοληπτικές πεποιθήσεις (που συνήθως περιλαμβάνουν μια μορφή σύντηξης της σκέψης με την πράξη) και ιδεοληπτικές εικόνες (συνήθως βίαιου, σεξουαλικού ή ανάρμοστου περιεχομένου). Όσον αφορά τους καταναγκασμούς, οι ίδιοι συγγραφείς διέκριναν κατά σειρά συχνότητας τις εξής μορφές: επαναληπτικές πράξεις, τελετουργίες, καταναγκαστικοί έλεγχοι και αποφυγή.

Όσον αφορά το θεματικό περιεχόμενο αυτό έχει περιγραφεί αναλυτικά από τους Rasmussen & Eisen (1990) και Foa et al. 1995. Οι πρώτοι αναφέρουν στοιχεία από μια μεγάλη κοόρτη ασθενών με ΙΨΔ κατά DSM-III ή DSM-III-R (N=560), ενώ οι δεύτεροι ανέλυσαν τη συμπτωματολογία σε 425 ασθενείς με ΙΨΔ κατά DSM-IV. Αν και παρατηρούνται διαφορές ως προς τη συχνότητα του περιεχομένου στις δύο μελέτες, σε γενικές γραμμές, οι πιο συχνές ιδεοληψίες αφορούν ιδεοληψίες μόλυνσης - μικροβίων περίπου στο 40% (στη μελέτη των Foa et al. 1995), ιδεοληψίες σχετικά με την πρόκληση βλάβης στους άλλους (25%), ιδεοληψίες με σεξουαλικό, θρησκευτικό, υποχονδριακό ή ανάρμοστο περιεχόμενο (25%) και ιδεοληψίες σχετικές με την ανάγκη για συμμετρία και τάξη

(10%). Αντίστοιχα, οι πιο συχνοί καταναγκασμοί αφορούν τον καταναγκαστικό έλεγχο (28%) το πλύσιμο - καθάρισμα (27%), επαναληπτικές πράξεις - μέτρημα (13%), νοητικές πράξεις (11%) και καταναγκασμούς σχετικούς με την συμμετρία και την τάξη (6%).

Καθώς υπάρχει λειτουργική σχέση μεταξύ των ιδεοληψιών και των καταναγκασμών, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη δομή των συμπτωμάτων με τεχνικές είτε παραγοντικής ανάλυσης είτε ανάλυσης σε ομάδες (cluster analysis). Οι Bloch et al. (2008) διείχγαν μετα-ανάλυση όλων των μελετών, που έκαναν παραγοντική ανάλυση στην πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα συμπτωμάτων, την Y-BOCS (21 μελέτες σε 5124 ασθενείς). Κατέληξαν στο γενικό συμπέρασμα ότι τέσσερις είναι οι κυριότεροι παράγοντας που εξηγούν το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας των συμπτωμάτων: ένας παράγοντας που σχετίζεται με το πλύσιμο - καθάρισμα και τις σχετικές ιδεοληψίες μόλυνσης, ένας δεύτερος παράγοντας που σχετίζεται με την ανάγκη για συμμετρία και τάξη και περιλαμβάνει τις σχετικές ιδεοληψίες και καταναγκασμούς, ένας τρίτος παράγοντας που σχετίζεται με τις ιδεοληπτικές αμφιβολίες και τους αντίστοιχους καταναγκασμούς ελέγχου καθώς και με τις ιδέες επιθετικού, σεξουαλικού, θρησκευτικού και υποχονδριακού περιεχομένου, και ένας τέταρτος παράγοντας που σχετίζεται με την αποθησαύριση. Το πρότυπο αυτό ήταν παρόμοιο σε παιδιά - εφήβους και ενηλίκους με μικρές μόνο διαφορές. Σε διάφορες άλλες μελέτες, ο παράγοντας αμφιβολίας - ελέγχου ήταν ξεχωριστός από αυτόν που αφορά τις ιδεοληψίες σεξουαλικού, θρησκευτικού και υποχονδριακού περιεχομένου. Σε μελέτες που χρησιμοποίησαν ανάλυση κατά ομάδες (cluster analysis) η ομάδα της αμφιβολίας (κυρίως σχετιζόμενη με πρόκληση βλάβης) / καταναγκαστικού ελέγχου ήταν αρκετά σταθερή (Calamari et al. 2004).

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα κύριο θέμα ιδεοληψίας / καταναγκασμού, κατά την κλινική εξέταση, είναι αρκετά συχνή η συνύπαρξη και άλλων θεμάτων ηπιότερης ωστόσο έντασης (Khanna et al. 1990). Οι Mataix-Cols et al. (2002) εξέτασαν τη διαχρονική σταθερότητα των συμπτωμάτων σε 117 ενήλικες ασθενείς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτή είναι αρκετά υψηλή ακόμη και 2 έτη μετά την πρώτη εξέταση, ενώ οι ποιοτικές αλλαγές (από μια διάσταση σε κάποια άλλη) ήταν σπάνιες.

γ) Φαινομενολογικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων

Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων έχουν πρόσφατα ανασκοπηθεί από τους Mathis et al. (2011). Οι άνδρες εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης η οποία επίσης συσχετίζεται με συχνότερη συνύπαρξη χρόνιων τικιών και βαρύτερη πρόγνωση. Από την πλευρά της φαινομενολογίας, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι οι άνδρες είναι πιο συχνό να εμφανίσουν ιδεοληψίες σεξουαλικού - θρησκευτικού περιεχομένου ενώ οι γυναίκες ιδεοληψίες μολύνσεων με αντίστοιχους καταναγκασμούς πλυσίματος (Lenski et al. 1996, Labad et al. 2008). Κάποιες μελέτες βρήκαν επίσης πιο συχνές στους άνδρες τις ιδεοληψίες που σχετίζονται με συμμετρία και τάξη (Lenski et al. 1996, Masi et al. 2010), ενώ στις γυναίκες αναφέρεται επίσης πιο συχνή η παρουσία ιδεοληψιών (φόβων ή παρορμήσεων) με επιθετικό - βίαιο περιεχόμενο (Lenski et al. 1996, Torresan et al. 2008).

δ) Η φαινομενολογία σε παιδιά και εφήβους

Η ΙΨΔ είναι μια διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί από πολύ μικρή ηλικία (Fontenelle et al. 2006) και έχει ενδιαφέρον διερεύνηση πιθανών διαφορών στη φαινομενολογία. Οι Geller et al. (2001) συνέκριναν την συμπτωματολογία σε 2 δείγματα ασθενών <18 έτη, παιδιά (N=46) και εφήβους (N=55) ενώ χρησιμοποίησαν ως δείγμα ελέγχου την ομάδα ενηλίκων (N=560) που αναφέρουν οι Rasmussen & Eisen στη μελέτη τους (1998). Όσον αφορά τις ιδεοληψίες, σημαντικές διαφορές βρήκαν στην υψηλότερη συχνότητα επιθετικών / καταστροφικών ιδεοληψιών και στα δύο παιδιατρικά δείγματα συγκριτικά με τους ενηλίκους και στην παρουσία σεξουαλικών - θρησκευτικών ιδεοληψιών στους εφήβους. Στα παιδιά ήταν επίσης πιο συχνοί οι καταναγκασμοί εξομολόγησης - επιβεβαώσης. Τόσο σε αυτή όσο και σε άλλες μελέτες (Swedo et al. 1989, March & Leonard 1996), οι ιδεοληψίες μολύνσεων και οι αντίστοιχοι καταναγκασμοί πλυσίματος είναι πολύ συχνοί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (από 50 - 80%).

ε) Συννοσηρότητα

Αρκετές μελέτες σε κλινικά δείγματα ασθενών, έχουν τεκμηριώσει την συχνή συνύπαρξη άλλων ψυχιατρικών διαταραχών με την ΙΨΔ (LaSalle et al. 2004, Denys et al. 2004, Pinto et al. 2006). Σε όλες τις κλινικές μελέτες η πιο συχνή συννοσηρότητα είναι με τις διαταραχές της διάθεσης επιβεβαιώνοντας έτσι την άποψη ότι αρκετά συχνά οι ασθενείς με ΙΨΔ θα κάνουν επαφή με τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας, όταν παρουσιάσουν κατάθλιψη ή κάποιο άλλο ψυχιατρικό πρόβλημα. Ο ακριβής επιπολασμός των συννοσηρών διαταραχών διαφέρει από μελέτη σε μελέτη αναλόγως με τη μεθοδολογία και την χρονική διάρκεια εκτίμησης του επιπολασμού (τελευταίος μήνας ή κίνδυνος κατά την ζωή). Στο Ολλανδικό δείγμα εξωτερικών ασθενών (N=420) (Denys et al. 2004) τρέχουσα κατάθλιψη/δυσθυμία είχε το 24% των ασθενών με ΙΨΔ, ενώ το 13% είχε κάποια αγχώδη διαταραχή (με πιο συχνή την κοινωνική φοβία 3,6% και την διαταραχή πανικού 2,6%). Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό οι διαταραχές αυτές και ιδιαίτερα της διάθεσης ήταν πολύ συχνότερες. Στη μελέτη αυτή οι σχετιζόμενες με το αλκοόλ διαταραχές ήταν λιγότερο συχνές στους ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Στην κλινική κοόρτη του NIMH (N= 334) εκτιμήθηκε ο επιπολασμός ζωής (LaSalle et al. 2004). Το 66% του δείγματος είχε κάποια στιγμή της ζωής του κατάθλιψη, και περίπου από 25% είχαν κοινωνική φοβία, διαταραχή πανικού και δυσθυμία. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτή την κοόρτη αυξημένος ήταν ο κίνδυνος εξάρτησης από αλκοόλ (25%). Στις γυναίκες ο επιπολασμός ζωής των διαταραχών πρόσληψης τροφής ήταν επίσης ιδιαίτερα αυξημένος (26%). Στην κλινική κοόρτη της ομάδας του Brown (N=293) (Pinto et al. 2006) μόνο το 9% των ασθενών δεν είχαν κάποια άλλη διαταραχή στην ζωή τους. Και σε αυτή την κοόρτη η κατάθλιψη ήταν το πιο συχνό συνυπάρχον νόσημα (67% επιπολασμός ζωής, 15% τρέχουσα). Κοινωνική φοβία (28% επ. ζωής, 19% τρέχουσα), διαταραχή πανικού (18% και 7% αντίστοιχα), και εξάρτηση από αλκοόλ (23% και 4,5% αντίστοιχα) ήταν επίσης πολύ συχνά. Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής ήταν επίσης συχνές (10% κίνδυνος κατά την ζωή συνολικά στο δείγμα).

Μελέτες που έχουν γίνει στον γενικό πληθυσμό επιβεβαιώνουν τη συννοσηρότητα. Στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), το 37% των ατόμων με ΙΨΔ πληρούσαν επίσης και τα κριτήρια του τρέχοντος καταθλιπτικού επεισοδίου, ενώ υψηλή ήταν επίσης και η συννοσηρότητα με διαταραχή πανικού (22%), κοινωνική φοβία (17%) και εξάρτησης από αλκοόλ (33% στους άνδρες, 11% στις γυναίκες). Στην πιο πρόσφατη Αμερικανική μελέτη NCS-R (Ruscio et al. 2010), ο επιπολασμός ζωής για τις υπόλοιπες διαταραχές άγχους και διάθεσης ήταν επίσης ιδιαίτερα υψηλός (40% για την κατάθλιψη, 44% για την κοινωνική φοβία, 20% για την διαταραχή πανικού, 38% για την εξάρτηση από αλκοόλ). Είναι χαρακτηριστικό ότι, και στην πρώτη σημαντική μελέτη στον γενικό πληθυσμό (Αμερικανική μελέτη ECA, Karko et al. 1988) ο επιπολασμός ζωής όλων των σχετικών διαταραχών ήταν υψηλός και συγκρινόμενος με τα πιο πρόσφατα δείγματα.

Η σχέση της ΙΨΔ με την διπολική διαταραχή έχει γίνει αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής τα τελευταία χρόνια και μια σειρά μελετών επιβεβαιώνει ότι οι ασθενείς με ΙΨΔ έχουν σχετικά υψηλό ιστορικό συννοσηρότητας με διπολική κυρίως τύπου II (έως και 15% σε κάποια δείγματα - Perugi et al. 1997). Επίσης συχνά ανευρίσκεται ιστορικό ΙΨΔ σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (έως και 35% στην Γερμανική μελέτη των Kruger et al. 1995). Οι Pallanti et al. (2011) που ανασκοπούν τις κυριότερες μελέτες αναφέρουν πάντως ότι δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία για τα υψηλά αυτά ποσοστά. Στην Γαλλική, για παράδειγμα, μελέτη των Henry et al. (2003) που περιέλαβε κυρίως ασθενείς με διπολική τύπου I, το ιστορικό ΙΨΔ ήταν μικρό (3%) σε αντίθεση με το ιστορικό δ. πανικού (16%) και άλλων φοβιών (11%).

Η σχέση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων με τις ψυχωτικές διαταραχές και την σχιζοφρένεια ειδικότερα, έχει αναφερθεί ήδη από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα (Achim et al. 2011, Sterk et al. 2011), αλλά έχει μελετηθεί αρκετά συστηματικά τα τελευταία 20 χρόνια (Pallanti et al. 2011). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επεισήμανε 37 σχετικές μελέτες και εκτίμησε τον μέσο επιπολασμό της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής στη σχιζοφρένεια και άλλες συναφείς ψυχωτικές διαταραχές σε 12,3% (95% ΔΕ 9,7% - 15,4%), αριθμός που είναι σαφώς μεγαλύτερος αυτού του γενικού

πληθυσμού (Swets et al. 2013). Τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα ήταν ακόμη πιο συχνά. Από τις μεμονωμένες μελέτες επισημαίνεται η μελέτη των Eisen et al. (1997), η οποία χρησιμοποίησε πολύ προσεκτική μεθοδολογία και ανέφερε επιπολασμό ΙΨΔ στο 7,8% των ασθενών με ψυχωτικές διαταραχές (6 από τους 77 εξωτερικούς ασθενείς που εξετάσθηκαν). Είναι όμως αξιοσημείωτο ότι από τους έξι ασθενείς, οι πέντε είχαν την διάγνωση σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής και ο ένας μόνο σχιζοφρένεια. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των Sterk et al. (2011) στην Ολλανδία, η οποία έγινε σε νέους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο ή με πολύ υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση πρώτου επεισοδίου. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε πολύ αυστηρά κριτήρια για τον ορισμό των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων και διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο είχαν επιπολασμό ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής 1,5% και ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων 9,3%. Οι αριθμοί αυτοί είναι συγκρίσιμοι με αυτούς του γενικού πληθυσμού. Και σε αυτή τη μελέτη, τόσο η διαταραχή όσο και τα συμπτώματα ήταν λιγότερα συχνά σε όσους έλαβαν την διάγνωση σχιζοφρένεια σε σχέση με τις άλλες διαγνώσεις του ψυχωτικού φάσματος (σχιζοφρενικόμορφη, σχιζοσυναισθηματική). Σε σχέση με την χρονική έναρξη των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων, αυτή ήταν το ίδιο συχνή λίγο πριν από την εκδήλωση του ψυχωτικού επεισοδίου όσο και μετά την εκδήλωση (και άρα και την θεραπεία). Σύμφωνα με τους ερευνητές, αυτό σημαίνει ότι τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα μπορεί να είναι είτε πρόδρομα συμπτωμάτων της ψύχωσης είτε δευτερογενές ανεπιθύμητο σύμπτωμα των αντιψυχωτικών φαρμάκων (Sterk et al 2011). Μελέτες που έχουν διερευνήσει την παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι λίγες (Eisen & Rasmussen 1993). Στην κορύτη του Brown περίπου το 6% είχε κάποια διακριτή ψυχωτική διαταραχή (4% σχιζοφρένεια και 2% παραληρητική διαταραχή). Στην ενδιαφέρουσα Ολλανδική διαχρονική μελέτη NEMESIS στον γενικό πληθυσμό (Van Dael et al. 2011), η παρουσία ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων στην αρχή της παρακολούθησης προέβλεψε την έναρξη ψυχωτικών συμπτωμάτων στο μέλλον το ίδιο συχνά όπως και το αντίστροφο (δηλ. η παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη και η εκδήλωση ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων στο μέλλον). Από τις μελέτες αυτές εξάγεται το συμπέρασμα, ότι φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των ιδεοψυχαναγκαστικών και ψυχωτικών συμπτωμάτων αλλά η φύση της σχέσης αυτής είναι αμφίδρομη και περίπλοκη.

στ.) Αυτοκτονικότητα

Ιστορικά, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή θεωρήθηκε όχι μόνο σπάνια ως προς τον επιπολασμό της (Fontenelle et al. 2006) αλλά και με σχετικά μικρό κίνδυνο για εκδήλωση αυτοκτονικής συμπτεριφοράς (Corryell 1981, Torres et al. 2011). Πιο σύγχρονες μελέτες, ωστόσο, έχουν ανατρέψει την εικόνα αυτή. Σε μια πολύ μεγάλη κλινική μελέτη στην Βραζιλία (N=582) με εξωτερικούς ασθενείς, το 11% περίπου ανέφερε ιστορικό μιας τουλάχιστον απόπειρας στην ζωή του (Torres et al. 2011). Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν επιβεβαιώσει τα υψηλά αυτά νούμερα. Έτσι σε μελέτη στον γενικό πληθυσμό της Μ. Βρετανίας, ιστορικό προηγούμενης απόπειρας ανέφερε το 26% των ατόμων που πληρούσαν κριτήρια ΙΨΔ (Torres et al. 2006). Καθώς οι προηγούμενες μελέτες είχαν συγχρονικό χαρακτήρα και εκτίμησαν αναδρομικά το ιστορικό, είναι σημαντική η αναφορά των λίγων μελετών με διαχρονικό σχεδιασμό. Σε διαχρονική κλινική μελέτη στην Ισπανία (Alonso et al. 2010), εκτιμήθηκαν 218 εξωτερικοί ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 4 έτη. Δύο μόνο άτομα (0.9%) αυτοκτόνησαν και 11 (5%) επιχείρησαν να αυτοκτονήσουν. Η παρουσία συμπτωμάτων συμμετρίας/τάξης και η αρχική βαρύτητα της κατάθλιψης ήταν παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονικότητα. Στην Ολλανδική μελέτη NEMESIS στον γενικό πληθυσμό (ten Have et al. 2009) σε 3 έτη παρακολούθησης η αθροιστική επίπτωση των αποπειρών αυτοκτονίας στην ΙΨΔ ήταν 0,4% (μια από τις χαμηλότερες σε όλες τις κοινές ψυχικές διαταραχές και η χαμηλότερη στις αγχώδεις). Ομοίως, χαμηλή ήταν, και η εκτίμηση της αυτοκτονικότητας σε μετα-ανάλυση δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φαρμάκων που υπεβλήθησαν στον FDA (Khan et al. 2002). Σε αυτή την ανάλυση, η επίπτωση για τις απόπειρες ήταν περίπου 1,47% (1468/100.000/έτος), ενώ για τις αυτοκτονίες ήταν 0,11% (105/100.000/έτος). Να σημειωθεί ότι οι

δείκτες αυτοί ήταν συγκρίσιμοι με τις περισσότερες άλλες αγχώδεις διαταραχές που μελετήθηκαν, ενώ σε αντίστοιχη μελέτη της ίδιας ομάδας οι αντίστοιχοι δείκτες για την κατάθλιψη ήταν 2,9% για τις απόπειρες και 0,8% για τις αυτοκτονίες (Khan et al. 2000). Συμπερασματικά, αυτό που προκύπτει από τις μελέτες αυτές είναι ότι σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό η ΙΨΔ, όπως και άλλες αγχώδεις διαταραχές, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτοκτονικότητας ακόμα και 10 φορές, ωστόσο σε σύγκριση με άλλες αγχώδεις διαταραχές δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές, ενώ ο κίνδυνος σαφώς υπολείπεται από την κατάθλιψη. Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί, ότι καθώς η ΙΨΔ παρουσιάζει σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, η πραγματική επίπτωση της αυτοκτονικότητας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη. Σε ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη NEMESIS, οι Sareen et al. (2005) έδειξαν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος αυτοκτονικής συμπεριφοράς (ιδέες αυτοκτονίας ή απόπειρες) αφορούσε εκείνους τους συμμετέχοντες που πληρούσαν κριτήρια ταυτόχρονα για αγχώδεις διαταραχές και κατάθλιψη.

Η μελέτη της αυτοκτονικότητας σε παιδιατρικούς / εφηβικούς πληθυσμούς ασθενών με ΙΨΔ δεν είναι τόσο εκτεταμένη όσο στους ενηλίκους. Σε μια πρόσφατη μελέτη 54 ασθενών ηλικίας 7-17 από τριτοβάθμιο κέντρο της Αμερικής (Storch et al. 2014), κλινικά σημαντικές ιδέες αυτοκτονίας κατά την διάρκεια του τελευταίου μήνα είχε το 13% του δείγματος (7 παιδιά). Βρέθηκε αυξημένη συσχέτιση των ιδεών αυτών με τα συμπτώματα συμμετρίας/τάξης και ιδεοληψίες θρησκευτικού / σεξουαλικού περιεχομένου, ενώ θετικές επίσης συσχετίσεις αναφέρθηκαν για την ηλικία και την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

1.1.2 Επιδημιολογία

α) Επιπολασμός

Η περιγραφική επιδημιολογία της ΙΨΔ έχει σχετικά πρόσφατα ανασκοπηθεί από τους Fontenelle et al. (2006) και Torres et al. (2005). Πριν την δεκαετία του '80, η γενική άποψη που κυριαρχούσε ήταν ότι η ΙΨΔ είναι μια σοβαρή αλλά σχετικά σπάνια ασθένεια. Οι Rasmussen & Eisen (1990) αναφέρουν ως μοναδική εκτίμηση στο γενικό πληθυσμό τη μελέτη του Rudin το 1953, η οποία εκτίμησε έναν εξαιρετικά χαμηλό επιπολασμό της τάξης του 0,05%. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες που προηγήθηκαν των σύγχρονων διαγνωστικών κριτηρίων είχαν δείξει μεγαλύτερη συχνότητα (Fontenelle et al. 2006). Για παράδειγμα, η πρώιμη ψυχιατρική επιδημιολογική μελέτη του Brunetti στη μικρή κοινότητα της Roussillon της επαρχίας Vaucluse στη Νοτιο-ανατολική Γαλλία ανέφερε επιπολασμό της τάξης του 1% (Brunetti 1964), δηλαδή αρκετά κοντά στις εκτιμήσεις νεώτερων μελετών. Η μεγάλη Αμερικανική επιδημιολογική μελέτη της δεκαετίας του '80, η "Epidemiologic Catchment Area Study" (ECA, Robins et al. 1984) χρησιμοποίησε για πρώτη φορά μια δομημένη συνέντευξη σχεδιασμένη να χορηγηθεί από μη κλινικούς συνεντευκτές και συμπεριέλαβε την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή μεταξύ των εκτιμώμενων διαταραχών. Οι Karno et al. (1988) ανέλυσαν τα πλήρη δεδομένα της ECA και εκτίμησαν τον επιπολασμό ζωής και εξαμήνου της ΙΨΔ σε 2,5% και 1,5% αντίστοιχα, δηλαδή αρκετά υψηλότερα από τις παλαιότερες εκτιμήσεις. Στη μελέτη αυτή, ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (με λόγο γυναίκες: άνδρες = 1,4 για τον επιπολασμό εξαμήνου). Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το Diagnostic Interview Schedule (DIS), το οποίο έχει επικριθεί για την εγκυρότητα και αξιοπιστία των διαγνώσεων που σχετίζονται με αγχώδεις ή φοβικές διαταραχές (Anthony et al. 1985). Οι Nelson & Rice (1997) εξέτασαν την σταθερότητα της ΙΨΔ στη μελέτη ECA χρησιμοποιώντας δεδομένα από το δεύτερο κύμα, 12 μήνες μετά. Διαπίστωσαν ότι μόλις το 20% των συμμετεχόντων στο πρώτο κύμα που πληρούσαν κριτήρια για ΙΨΔ κατά την διάρκεια της ζωής τους συνέχιζαν να τα πληρούν και κατά την επανεξέταση μετά από ένα χρόνο. Στη μελέτη των Anthony et al. (1985) από ένα κέντρο της ECA, η επανεκτίμηση από κλινικούς έδειξε έναν επιπολασμό για την ΙΨΔ της τάξης του 0,3%, δηλαδή σχεδόν 4 φορές κάτω από την αντίστοιχη εκτίμηση του DIS. Στη Γερμανική μελέτη των Wittchen et al. (1992), ο επιπολασμός ζωής σύμφωνα με το DIS ήταν 2,03%, αλλά σύμφωνα με τους κλινικούς ήταν περίπου στο 1%. Νεότερες μελέτες, που έγιναν σε διάφορες χώρες με το Composite International Diagnostic Interview (CIDI), έδειξαν σαφώς μεγαλύτερη διακύμανση στον επιπολασμό

της ΙΨΔ, από 0,9% επιπολασμό ζωής στην Ολλανδία (Bijl et al. 1998) έως 3% επιπολασμό μηνός στον Καναδά (Stein et al. 1997). Στην τελευταία αυτή μελέτη, έγινε κλινική επανεκτίμηση των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια σύμφωνα με το CIDI με αποτέλεσμα ο επιπολασμός να πέσει στο 0,6%, ενώ ένα άλλο 0,6% πληρούσε κριτήρια για υποκλινική ΙΨΔ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η διαφορά μεταξύ των δομημένων διαγνωστικών συνεντεύξεων και των κλινικών δημιουργείται από δύο κυρίως αιτίες: α) στις διαγνωστικές συνεντεύξεις κοινές και επίμονες ανησυχίες μπορεί να συγχέονται με ιδεοληψίες και β) είναι πιθανό να γίνεται υπερεκτίμηση της έντασης ή της συχνότητας των ιδεοληψιών (Stein et al. 1997).

Εκτός από το DIS και το CIDI, σε διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα διαγνωστικά εργαλεία. Έτσι στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), ο επιπολασμός μηνός με την χρήση του CIS-R ήταν 1,1%. Στην Ιταλία, οι Faravelli et al. (2004) ανέφεραν επιπολασμό ζωής 2,4% με την χρήση του MINI. Στην Ελλάδα, οι Skapinakis et al. (2013) ανέφεραν επιπολασμό μηνός με την χρήση του CIS-R της τάξης του 1,7%.

Καθώς υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στις διάφορες εκτιμήσεις, οφειλόμενη, εν μέρει, στην χρήση διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων και μεθόδων, είναι δύσκολο να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα για τον επιπολασμό της ΙΨΔ στον γενικό πληθυσμό. Λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη τις μελέτες και τις σχετικές ανασκοπήσεις είναι ακριβές να αναφέρουμε ότι ο επιπολασμός ζωής της ΙΨΔ μπορεί να είναι γύρω στο 2% ή και παραπάνω με την χρήση διαγνωστικών συνεντεύξεων, ενώ ο επιπολασμός μηνός - εξαμήνου μπορεί να κυμαίνεται γύρω στο 1% -1,5%. Η χρήση κλινικών συνεντευκτών (που είναι λογικό να ανιχνεύουν πιο σοβαρές μορφές), σε γενικές γραμμές θα μειώσει τις εκτιμήσεις αυτές περίπου στο μισό.

Ο επιπολασμός της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής σε παιδιά και εφήβους έχει επίσης μελετηθεί σε αρκετές μελέτες τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε πιο ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. σχολεία). Από τις μελέτες του γενικού πληθυσμού ξεχωρίζουν α) η Βρετανική μελέτη των Heyman et al. (2001) σε εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα 10000 περίπου παιδιών ηλικίας 5-15 ετών και η οποία ανέφερε έναν πολύ μικρό επιπολασμό της τάξης του 0,2%, β) η μελέτη των Costello et al. (1996) στην Αμερική σε δείγμα 4500 παιδιών ηλικίας 9, 11, και 13 ετών, που επίσης εκτίμησε τον επιπολασμό σε 0,2% και γ) η Ολλανδική μελέτη των Verhulst et al. (1997) σε εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα 2916 εφήβων 13-18 ετών που εκτίμησε έναν επιπολασμό της τάξης του 1%. Αξίζει να σημειωθεί ότι, τόσο η Ολλανδική μελέτη όσο και άλλη μελέτη που διεξήχθη στην κοινότητα στην Αμερική (Rapoport et al. 2000), έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα υποεκτίμησης της ΙΨΔ, όταν ερωτώνται μόνο οι γονείς σε σχέση με την απευθείας διερεύνηση των συμπτωμάτων στα παιδιά και έτσι είναι πιθανό κάποιες μελέτες να έχουν αναφέρει χαμηλότερο επιπολασμό. Στην Ελλάδα, η μελέτη των Roussos et al. (2003) σε σχολικό δείγμα 2552 εφήβων 12 - 18 ετών από νησιωτική περιοχή εκτίμησαν τον επιπολασμό της ΙΨΔ σε 0,5%.

8) Επίπτωση

Η επίπτωση της ΙΨΔ έχει μελετηθεί λιγότερο από τον επιπολασμό της. Στην ανασκόπηση των Fontenelle et al. (2006) αναφέρονται τέσσερις μελέτες επίπτωσης σε ενηλίκους με νούμερα για την ετήσια επίπτωση που κυμαίνονται από 0,05% έως 0,7%. Από τις μελέτες, οι δυο πιο σημαντικές ήταν: α) αυτή του Nestadt et al. (1998), που μελέτησε ειδικά την επίπτωση της ΙΨΔ σε υποσύνολο των δεδομένων της ECA στην Βαλτιμόρη με μέση παρακολούθηση τα 13 έτη και β) αυτή των de Graaf et al. (2002) με δεδομένα από την ολλανδική μελέτη NEMESIS. Η πρώτη ανέφερε μια επίπτωση της τάξης των 0,55 ανά 1000 ανθρωπούς (δηλ. περίπου 0,05% ανά έτος), ενώ η δεύτερη 0,2% ανά έτος.

Όσον αφορά τα παιδιά και τους εφήβους σε μελέτη με σχολικό δείγμα που έγινε στην Αμερική σε 488 παιδιά ηλικίας 13-15 ετών (Vallen-Basile et al. 1996) έδειξε μια επίπτωση της ΙΨΔ της τάξης του 0,7% (95% ΔΕ 0,12 - 1,34).

γ) Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τον επιπολασμό

Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν σε μη επιλεγμένα δείγματα του γενικού πληθυσμού έδειξαν υπεροχή των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες με το λόγο Γυναικών προς Ανδρών να κυμαίνεται στις περισσότερες μελέτες από 1,2 έως 3,8 (Fontenelle et al. 2008, Torres et al. 2005). Στη Βρετανική μελέτη (Torres et al. 2006), ο λόγος ήταν 1,44 με την χρήση του CIS-R, ενώ στην Ελλάδα με την ίδια μεθοδολογία ήταν 1,65 (Skapinakis et al. 2013). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η κλινική παρατήρηση πως οι ασθενείς που προσέρχονται για θεραπεία είναι πιο συχνά γυναίκες, κάτι που επιβεβαιώνεται από τις σχετικές έρευνες με δείγματα ασθενών (Fontenelle et al. 2006), δεν αποτελεί αποτέλεσμα μεροληψίας κατά την αναζήτηση φροντίδας.

Όσον αφορά τα παιδιά και εφήβους, οι περισσότερες μελέτες σε μη κλινικά δείγματα φαίνεται να υποστηρίζουν παρόμοια ανάλογία μεταξύ των δύο φύλων (Flament et al. 1988, Vallen-Basile et al. 1994, Heyman et al. 2001), αν και αναφέρονται μελέτες με υπεροχή των αγοριών έναντι των κοριτσιών (π.χ. Canals et al. 1997, Zohar et al. 1992). Σε κλινικές μελέτες, συχνά εμφανίζεται υπεροχή των αγοριών, πιθανότατα λόγω μικρότερης ηλικίας έναρξης και βαρύτερης συμπτωματολογίας (Flament et al. 1988, Fontenelle et al. 2008))

δ) Κοινωνικο-οικονομική θέση

Στην ανασκόπηση των Fontenelle et al. (2008) αναφέρονται αρκετές μελέτες σε μη κλινικά δείγματα οι οποίες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ ανώτερης εκπαίδευσης ή υψηλότερης κοινωνικο-οικονομικής θέσης και ΙΨΔ. Υπάρχουν, ωστόσο, και μελέτες που δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση ή βρήκαν αρνητική συσχέτιση. Το συμπέρασμα, ωστόσο, που εξάγεται από τις μελέτες αυτές, είναι ότι στην ΙΨΔ, σε αντίθεση με άλλες ψυχικές διαταραχές, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για αρνητική σχέση με την κοινωνικο-οικονομική θέση, ενώ υπάρχουν και δεδομένα που δείχνουν μικρή θετική σχέση. Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, άτομα με ΙΨΔ είναι πιο πιθανό να είναι οικονομικά αδρανή ή να είναι άνεργα (Fontenelle et al. 2008, Torres et al. 2006, Karno et al. 1988) αν και αυτό πιθανότατα αντανακλά την γενικότερη αρνητική σχέση των κοινών ψυχικών διαταραχών με το εργασιακό καθεστώς. Παρόμοια παρατήρηση μπορεί να γίνει και για την οικογενειακή κατάσταση: οι ασθενείς με ΙΨΔ είναι πιο πιθανό να ζουν μόνοι ή να μην έχουν παντρευτεί όπως και άλλοι άνθρωποι που πάσχουν από κάποια ψυχική διαταραχή (Fontenelle et al. 2008)

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Ιστορικά η κυριάρχη άποψη για την πορεία της ΙΨΔ ήταν ότι πρόκειται για ασθένεια με φτωχή κατά κανόνα πρόγνωση (Pollitt 1957). Η κλασική μελέτη του Pollitt (1957) είναι πολύ ενδιαφέρουσα καθώς χρησιμοποίησε αυστηρά κριτήρια για την κλινική διάγνωση και είχε πολύ καλή μεθοδολογία, ενώ στην εποχή που διενεργήθηκε δεν υπήρχαν ειδικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ πέραν της λευκοτομής η οποία είχε εφαρμοστεί με αβέβαια αποτελέσματα. Στην ουσία, λοπόν, πρόκειται για μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου. Στο δείγμα των ασθενών του Pollitt (1957) η πορεία των ασθενών διαχρονικά (εύρος παρακολούθησης από 6 μήνες – 15 έτη, μέση διάρκεια τα 3,4 έτη) ήταν πολύ καλή με ποσοστά πλήρους ύφεσης κοντά στο 24% και ποσοστά ήπιας συμπτωματολογίας 36%, δηλαδή 60% περίπου των ασθενών είχε πολύ καλή πορεία. Πολύ ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των Skoog & Skoog (1999) στη Σουηδία σε 144 ασθενείς που εξετάσθηκαν μεταξύ 1954 – 1956 με την χρήση ημι-δομημένης συνέντευξης και επανεξετάσθηκαν από τον ίδιο ερευνητή 40 έτη μετά με την ίδια μεθοδολογία. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν κοντά στο 20% ενώ ήπια συμπτωματολογία παρουσίαζε ένα 28%, δηλαδή περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν μια πολύ καλή μακροχρόνια έκβαση.

Καθώς μετά το 1980 άρχισαν να γίνονται διαθέσιμες πιο αποτελεσματικές θεραπείες (συμπεριφορική / γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, κλομιτραμίνη και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) είναι ενδιαφέρον να κοιτάξει κανείς τις μελέτες μακροχρόνιας

πρόγνωσης σε ασθενείς που έλαβαν τέτοιες θεραπείες. Δυο τέτοιες μεγάλες μελέτες δημοσιεύθηκαν πρόσφατα. Οι Bloch et al. (2013) μελέτησαν την μακροχρόνια έκβαση (10-20 έτη) 83 ασθενών με ΙΨΔ που είχαν συμμετάσχει σε φαρμακευτικές κλινικές δοκιμές στο κέντρο τους (Yale). Οι συγγραφείς αναφέρουν πλήρη ύφεση στο 20% του πληθυσμού αυτού, ενώ το 30% είχε μερική ύφεση. Οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν συμπτωματολογία που θα τους καθιστούσε επιλέξιμους σε νέα μελέτη (βαθμολογία στην κλίμακα Y-BOCS ≥16). Είναι χαρακτηριστικό ότι, κατά την δεύτερη εκτίμηση, το 70% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με κάποιο σεροτονινεργικό φάρμακο. Περίπου οι μισοί είχαν επίσης λάβει κάποια στιγμή στην ζωή τους (μετά την αρχική εκτίμηση) ψυχοθεραπευτική παρέμβαση του τύπου της Συμπεριφορικής ή Γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν πρόσφατα και οι Eisen et al. (2013) από την κοόρτη του Brown, που περιλαμβάνει 213 ασθενείς με ΙΨΔ. Αναφέρονται ποσοστά πλήρους ύφεσης στα 5 έτη της τάξης του 17% και μερικής ύφεσης της τάξης του 22%. Τα ποσοστά υποτροπής μετά από ύφεση (πλήρη ή μερική) ήταν ωστόσο υψηλά (59%). Λίγο καλύτερη έκβαση αναφέρουν σε Ιταλικό δείγμα 55 ασθενών οι Catapano et al. (2006) με ποσοστά πλήρους και μερικής ύφεσης της τάξης του 22% και 34% αντίστοιχα.

Από τις προαναφερθείσες μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα ποσοστά ύφεσης δεν έχουν αλλάξει ιδιαίτερα στις έρευνες που διεξήχθησαν μετά την εισαγωγή των σύγχρονων θεραπειών και παραμένουν στα επίπεδα αυτών που είχε καταγράψει και ο Pollitt (1957) στη μελέτη του. Όσον αφορά παράγοντες που συσχετίζονται με καλή ή κακή πρόγνωση, αναφέρονται κυρίως η πρώιμη έναρξη, η μεγαλύτερη αρχική βαρύτητα, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και η συννοσηρότητα με κατάθλιψη που συσχετίζονται με κακή πρόγνωση (Skoog & Skoog 1999, Catapano et al. 2006, Jakubovski et al. 2013, Dell'Osso et al. 2013, Marcks et al. 2011). Στην κοόρτη του Brown (Eisen et al. 2013), ασθενείς με κύριες ιδεοληψίες / καταναγκασμούς αποθησαύρισης είχαν πολύ χαμηλά ποσοστά ύφεσης, ενώ αντίθετα ασθενείς με ιδεοληψίες σχετιζόμενες με διογκωμένη υπευθυνότητα για την πρόκληση βλάβης / ζημίας στους άλλους είχαν καλύτερη πρόγνωση. Στην κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2013), η αρχική καλή ανταπόκριση στους SSRIs ήταν πολύ καλός προγνωστικός παράγοντας. Σε κάποιες μελέτες η παρουσία σχιζότυπης (Catapano et al. 2006) ή ψυχαναγκαστικής διαταραχής προσωπικότητας (Eisen et al. 2013) συσχετίστηκαν με χειρότερη πρόγνωση.

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση της ΙΨΔ σε παιδιά και εφήβους ανασκοπήθηκε από τους Stewart et al. (2004) οι οποίοι συμπεριέλαβαν 16 μελέτες από διάφορα πλαίσια φροντίδας. Πιο πρόσφατες μελέτες από τις ΗΠΑ (Mancebo et al. 2004, Bloch et al. 2009) και την Βρετανία, έχουν, επίσης, δημοσιεύθει (Micali et al. 2010). Στην ανασκόπηση των Stewart et al. (2004), ύστερα από 5,7 έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης, η μέση ύφεση στις μελέτες υπολογίστηκε σε 40%, ενώ εάν συμπεριληφθούν και οι υποκλινικές μορφές (μερική ύφεση) τότε το ποσοστό ανεβαίνει στο 59%. Στις δύο κοινοτικές μελέτες η μερική τουλάχιστον ύφεση ήταν ακόμη μεγαλύτερη και έφτανε το 74%. Παρόμοια είναι και τα ευρήματα των νεώτερων μελετών παρά την χρήση επιλεγμένων κλινικών δειγμάτων από εξειδικευμένα κέντρα. Στη κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2009) 58% των ασθενών είχε πλήρη ή μερική ύφεση μετά από 9 έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης. Στην κοόρτη του Maudsley στο Λονδίνο (Micali et al. 2010), περίπου το 60% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μερική ύφεση μετά από πέντε έτη μέση διάρκεια παρακολούθησης. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι, τα ποσοστά ύφεσης στα παιδιά / εφήβους φαίνεται να είναι καλύτερα από τα αντίστοιχα των ενηλίκων. Όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση αναφέρονται κυρίως οι εξής: η διάρκεια της νόσου (Stewart et al. 2004, Micali et al. 2010), η πρώιμη έναρξη (Stewart et al. 2004) και η παρουσία συμπτωμάτων αποθησαύρισης (Bloch et al. 2009), ενώ καλύτερη πρόγνωση αναφέρθηκε σε παρουσία χρόνιων τικς (Bloch et al. 2009) καθώς και στους ασθενείς που απάντησαν αρχικά στην θεραπεία (Stewart et al. 2004).

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής

Καθώς η ΙΨΔ είναι συνήθως χρόνια ή υποτροπιάζουσα διαταραχή δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι επηρεάζει σημαντικά την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Το θέμα αυτό έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες (Macy et al. 2013, Subramaniam et al. 2013). Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει κλινικά δείγματα και έχουν συγκρίνει διάφορες διαστάσεις της ποιότητας ζωής στην ΙΨΔ με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, άλλες χρόνιες σωματικές διαταραχές και τον γενικό πληθυσμό. Λίγες μελέτες (τέσσερις) έχουν διενεργηθεί σε μη κλινικά ή μη επιλεγμένα δείγματα της κοινότητας (Subramaniam et al. 2013). Οι τελευταίες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ΙΨΔ, ακόμη και σε άτομα που διαβιούν στην κοινότητα και δεν έχουν κατ' ανάγκη αναζητήσει θεραπεία, επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής συγκριτικά με τους υγείς, ενώ σε μια μελέτη με Ασιατικό πληθυσμό η επίδραση ήταν συγκριτικά μεγαλύτερη ακόμη και σε σχέση με άλλες κοινές ψυχικές διαταραχές (Subramaniam et al. 2012). Μία διάσταση που έχει βρεθεί να επηρεάζεται σημαντικά σε σχέση με άλλες διαταραχές άγχους είναι η επαφή (Cramer et al. 2005) ή η σχέση με την οικογένεια (Subramaniam et al. 2012), που συχνά φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο σε αυτά τα δείγματα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε κλινικά δείγματα και έχουν συγκρίνει την ΙΨΔ είτε με άλλες ψυχικές διαταραχές είτε με άλλες χρόνιες σωματικές διαταραχές ή νόρμες γενικού πληθυσμού. Η μελέτη των Rapaport et al. (2005) που συνέκρινε την ποιότητα ζωής στην κατάθλιψη και στις αγχώδεις διαταραχές είναι από τις πιο συχνά αναφερόμενες και χρησιμοποίησε πληθυσμό ασθενών που συμμετείχαν σε πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σερτραλίνης. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με ΙΨΔ αναφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με καταθλιπτικούς ασθενείς και συγκρίσιμη ποιότητα με τις άλλες αγχώδεις διαταραχές με εξαίρεση την PTSD. Σχετική μετα-ανάλυση των Olatunji et al. (2007) που εξέτασε την ποιότητα ζωής στις αγχώδεις διαταραχές συμπεριέλαβε 33 συνολικά μελέτες, 6 από τις οποίες αφορούσαν την ΙΨΔ. Στην ανάλυση αυτή η ΙΨΔ συσχετίστηκε με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής σε σχέση με τα δείγματα ελέγχου αλλά η κοινωνική φοβία και το μετατραυματικό στρες φαίνεται να επηρεάζουν την ποιότητα ακόμη περισσότερο. Όπως αναφέρουν οι Subramaniam et al. (2013) στην ανασκόπησή τους, η διάσταση της ποιότητας ζωής που φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο στις μελέτες με κλινικά δείγματα στην ΙΨΔ, συγκριτικά με άλλες ψυχικές ή σωματικές διαταραχές, είναι ο τομέας των κοινωνικών σχέσεων.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την ποιότητα ζωής ως μακροπρόθεσμη έκβαση σε φαρμακολογικές ή ψυχοθεραπευτικές κλινικές δοκιμές (Macy et al. 2013). Το συμπέρασμα των μελετών αυτών είναι ότι σημαντικές μεταβολές στην ποιότητα ζωής αναμένονται αρκετά όψιμα, με τις φαρμακολογικές μελέτες να δείχνουν σχετικές βελτιώσεις μετά από θεραπεία ενός έτους ή και περισσότερο (Koran et al. 2002). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, καθώς η ΙΨΔ εμφανίζει σημαντική συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και κυρίως με κατάθλιψη, η παρουσία και άλλων διαταραχών επιδεινώνει περισσότερο την ποιότητα ζωής και γενικότερα είναι σημαντικός παράγοντας καθορισμού την λειτουργικής έκπτωσης (Macy et al. 2013).

Οι μελέτες σε παιδιατρικά / εφηβικά δείγματα είναι πιο περιορισμένες και συχνά αφορούν περισσότερο την λειτουργική έκπτωση (functional impairment) παρά την ποιότητα ζωής. Σημειώνεται ότι οι δυο αυτές έννοιες είναι σχετιζόμενες αλλά όχι ταυτόσημες (Lack et al. 2009). Δυο σχετικά πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν το θέμα αυτό σε δείγματα παιδιών ή εφήβων (Lack et al. 2009, Vivan et al. 2013). Και οι δυο μελέτες έδειξαν σημαντική επίδραση της ΙΨΔ στην ποιότητα ζωής σε σχέση με τους υγείς, ενώ προβλεπτικός παράγοντας χειρότερης ποιότητας ζωής ήταν η συννοσηρότητα με άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα.

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η κύρια θεραπευτική επιλογή η οποία παρέχεται από το σύστημα υγείας στην Ελλάδα σχετικά με την ΙΨΔ είναι η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η μη ειδική υποστηρικτική παρακολούθηση σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο επίπεδο. Η παροχή θεραπείας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο αναμένεται περιορισμένη, είτε λόγω χαμηλής αναζήτησης φροντίδας από την πλευρά των ασθενών είτε λόγω χαμηλής αναγνώρισης από την πλευρά των ιατρών. Καθώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΙΨΔ παρουσιάζει σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, είναι αρκετά πιθανό περιπτώσεις με συννοσηρή κατάθλιψη να αντιμετωπιστούν σε πρωτοβάθμιο επίπεδο για την κατάθλιψη αλλά όχι και για το υποκείμενο νόσημα.

Στο κρατικό σύστημα υγείας (Γενικά Νοσοκομεία, Ειδικά Νοσοκομεία, Κέντρα Ψυχικής Υγείας) δίνεται η δυνατότητα διάγνωσης και αντιμετώπισης σε εξωτερική βάση και για τις βαρύτερες περιπτώσεις και σε εσωτερική βάση (κυρίως σε κλίνες γενικών νοσοκομείων). Σε εξωτερική βάση γίνεται κυρίως φαρμακευτική αντιμετώπιση και τακτική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ψυχοθεραπευτική παρακολούθηση ασθενών με ΙΨΔ στο κρατικό σύστημα υγείας, αλλά η χρησιμοποίηση ειδικών ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους στην ΙΨΔ αναμένεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Στο ιδιωτικό σύστημα ψυχικής υγείας (ιδιωτικά ιατρεία δευτεροβάθμιας φροντίδας, γραφεία κλινικών ψυχολόγων) παρέχεται ένα σημαντικό ποσοστό της φροντίδας ασθενών με ΙΨΔ, ενώ η χρήση και άλλων παρεμβάσεων, πέραν των φαρμακευτικών μεθόδων, αναμένεται υψηλότερη από ότι στο κρατικό σύστημα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία στην Ελλάδα. Στη μελέτη των Skapinakis et al. (2013) στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, η ΙΨΔ είχε μια από τις μικρότερες πιθανότητες αναζήτησης βοήθειας από ειδικό ψυχικής υγείας όταν δεν είχε συννοσηρότητα: μόλις ένας στους δέκα ανέφερε σχετική αναζήτηση φροντίδας, όταν για άλλες διαταραχές ήταν πάνω από 25%. Στην περίπτωση συννοσηρότητας ωστόσο των ανθρώπων που επισκέπτονται κάποιον ειδικό τριπλασιάζεται περίπου (Skapinakis et al. 2013).

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Δύο είναι τα κυριότερα προβλήματα στην παροχή φροντίδας των ασθενών με ΙΨΔ στην Ελλάδα:

- α) Απουσία εξειδικευμένων κέντρων που να παρέχουν υψηλού επιπέδου φροντίδα υγείας (διάγνωση - παρακολούθηση - αντιμετώπιση με συνδυασμό έγκυρων φαρμακευτικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων) σε ασθενείς με ΙΨΔ. Η χρονιότητα της νόσου, η συχνή ανθεκτικότητα στην θεραπεία, η συχνή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και η ειδική γνώση που απαιτείται για την εφαρμογή κάποιων από τις παρεμβάσεις με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα (π.χ. συμπεριφορική ή γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία) καθώς και οι ανάγκες εκπαίδευσης των ειδικών είναι οι κυριότεροι λόγοι για την αναγκαιότητα τέτοιων κέντρων, που έχουν δημιουργηθεί σε άλλα πιο προηγμένα συστήματα υγείας,
- β) Η αδυναμία εξεύρεσης θεραπευτών που να έχουν πιστοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ με συμπεριφορική ή γνωστική - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Αν και οι διαθέσιμοι θεραπευτές έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, ωστόσο στον τομέα αυτό επικρατεί ακόμη έλλειψη πιστοποίησης και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού έργου, ενώ οι περισσότεροι θεραπευτές εργάζονται στο ιδιωτικό σύστημα υγείας.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, οι οποίες εξετάζονται σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Δεν θα καλυφθούν άλλες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία).

Οι οδηγίες αυτές επί του παρόντος δεν καλύπτουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ. 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 ειδικά για την ΙΨΔ επισημαίνει ότι κάποιες από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις φαρμακευτικές. 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. Η εστίαση αυτών των οδηγών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα (1.2.2), η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για την ΙΨΔ είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κανείς απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed και σε ιστότοπους επιστημονικών εταιριών και άλλων οργανισμών (όπως οργανισμός Cochrane) προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγών 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 οδηγών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης).

2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε Κατηγορίες (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε Επίπεδα (Grade of Recommendation) έγινε σύμφωνα με το πρότυπο του Wold Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) με μικρή τροποποίηση, καθώς η επιστημονική επιτροπή σύνταξης των παρόντων οδηγιών έκρινε ότι είναι πρακτική και εύκολη στην χρήση της. Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης φαίνεται στον **Πίνακα 2.1**, ενώ η ταξινόμηση των Επιπέδων Σύστασης φαίνεται στον **Πίνακα 2.2**.

Πίνακας 2.1 Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγορία Τεκμηρίωσης Μελετών (Category of Evidence)*		
Περιγραφή		Κατηγορία
Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo KAI 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.		A
Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo 'H μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI ανάλογη κλινική εμπειρία.		B (βλ. κείμενο για κατηγορία B-)
Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα 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 (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο). 'H συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.		Γ
Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs RCTs με 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 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 εμπίπτουν 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.		Δ
Δεν Συστίνονται Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστίνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη		Ε
Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).		ΣΤ

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Πίνακας 2.2 Επίπεδα Σύστασης (Grade of Recommendation) (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)[*]	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	1
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	2
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	3
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	4
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	5

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, 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 KAI 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 KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI 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 B- (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 B. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία B- 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 εμπίπτουν 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 Ε: 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 Ε 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 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

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών της ΙΨΔ συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια στάλθηκε για κριτική αξιολόγηση από τα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπόλοιπων διαγνωστικών κατηγοριών. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας, το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμήριων

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

α) **Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες:** Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (Baldwin et al. 2014), η οποία αναθεώρησε τις παλιότερες οδηγίες της για τις αγχώδεις διαταραχές (Baldwin et al. 2005). Η Ιατρική Εταιρία του Καναδά, επίσης, δημοσίευσε πρόσφατα αντίστοιχες οδηγίες για όλες τις κοινές αγχώδεις διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της ΙΨΔ (Katzman et al. 2014). Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία το 2013 αναθεώρησε - ανανέωσε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ειδικά για την ΙΨΔ (Koran & Simpson 2013, Koran et al. 2007). Η Παγκόσμια Ομοσπονδία των επιστημονικών Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP) δημοσίευσε το 2008 σχετικές οδηγίες για όλες τις αγχώδεις διαταραχές (Bandelow et al. 2008). Ο Βρετανικός οργανισμός NICE (2005) έχει δημοσιεύσει πολύ λεπτομερειακή και περιεκτική συστηματική ανασκόπηση και αντίστοιχες οδηγίες για την ΙΨΔ, αλλά δεν έχει κάνει αναθεώρηση από τότε καθώς θεώρησε (NICE 2013: GE paper – CCP static list candidates) ότι δεν προκύπτει ακόμη λόγος για ανανέωση της παλαιότερης μελέτης. Στην ανασκόπηση του NICE υπάρχουν και εκτεταμένα στοιχεία για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ σε παιδιά και εφήβους.

β) **Διάφορες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις,** οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 3.1, έχουν επίσης ληφθεί υπόψη στην σύνταξη αυτών των οδηγιών, ιδιαίτερα όταν αναφέρονταν σε πιο εξειδικευμένα θέματα. Επισημαίνεται ιδιαίτερα η μετα-ανάλυση των Piccinelli et al. (1995) που αν και παλιά, έχει καλύψει πολύ καλά την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της κλοιμπραμίνης.

γ) Καθώς υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί πολύ πρόσφατα δεν έγινε χρήση άλλων πιο μεμονωμένων μελετών. Εξαιρούμε εδώ μια μελέτη στην οποία η ερευνητική μας ομάδα εμπλέκεται άμεσα και η οποία χρησιμοποιεί μετα-ανάλυση δικτύων μελετών (network meta-analysis) για την σύνθεση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων (Skarpiṇakīs et al. 2015). Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης θα αναφερθούν συνοπτικά συμπληρωματικά στο κείμενο.

Πίνακας 3.1 Τεκμήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνταξη των οδηγιών

Είδος Οδηγίες	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
1. Κατευθυντήριες Οδηγίες	Baldwin et al.	2014	UK	British Association for Psychopharmacology	Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	J Psychopharmacol. 2014 May; 28:403-39 (http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf)
2. Katzman et al.		2014	Canada	Anxiety Disorders Association of Canada	Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1 (http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1)
3. Koran & Simpson		2013	USA	American Psychiatric Association	Practice guidelines for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder (Guideline Watch - March 2013)	http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=40634994 (Αναθεώρηση της προηγούμενης έκδοσης: Koran et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2007, 164(7 Suppl): 5-53.)
4. Bandelow et al.		2008	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Bandelow et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision.	World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312. (http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15622970802465807)
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)		2006	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 31: Obsessive - Compulsive Disorder: Core interventions in the treatment of obsessive - compulsive disorder and body dysmorphic disorder	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56458/pdf/TOC.pdf

Συστηματικές Ανασκοπήσεις / Μετα-αναλύσεις					
1. Dold et al.	2013	Austria	Medical University of Vienna	Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant OCD: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials	<i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> (2013), 16, 557-574.
2. Marazziti & Consoli	2010	Italy	University of Pisa	Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder	<i>Expert Opin. Pharmacother.</i> (2010) 11(3):331-343
3. Soomro et al.	2008	UK	Cochrane	Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive-compulsive disorder (OCD).	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008 Jan 23;(1)
4. Skapinakis et al.	2007	Greece	University of Ioannina	Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials	<i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2007 Jan 15;17(2):79-93.
5. Piccinelli et al.	1995	Italy	University of Verona	Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review	<i>Br J Psychiatry.</i> 1995 Apr;166(4):424-43
Άλλες Μελέτες					
1. Skapinakis et al.	2015	UK / Greece	National Institute of Health Research - Health Technology Assessment (HTA) / University of Ioannina	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults (HTA 10/104/41)	Bryden P et al. (Abstract) A network meta-analysis of the relative efficacy of pharmacological and psychological interventions in adults with obsessive compulsive disorder. Accepted for presentation at the 17th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 8-12 November 2014 Amsterdam, The Netherlands

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ σε μονοθεραπεία. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2**

Πίνακας 3.2 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Citalopram	B	20 - 60	40
Escitalopram	A	10 - 20	20
Fluoxetine	A	20 - 80	40 - 60
Fluvoxamine	A	50 - 300	200
Paroxetine	A	20 - 60	40 - 60
Sertraline	A	50 - 200	200
SNRIs			
Venlafaxine XR	B	150 - 375	300
Duloxetine	Δ	30 - 120	60
TCAs (Τρικυκλικά)			
Clomipramine	A	75 – 300	225
Άλλα Αντικαταθλιπτικά			
Mirtazapine	B-	30 - 60	45
Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων			
Άτυπα Αντιψυχωτικά			
Risperidone*	B	1.5 – 3	2
Aripiprazole	Δ	10-30	15
Quetiapine XR	Δ	150 – 450	200
Olanzapine	Δ	2,5 -10	5
Αντιπεληπτικά - Σταθεροποιητικά			
Lamotrigine	Δ	100 - 200	100
Topiramate	Δ	50 - 400	200

3.2.1 Κλομιπραμίνη

Αναφορές για την πιθανή αποτελεσματικότητα της κλομιπραμίνης στην ΙΨΔ υπάρχουν ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '60 - αρχές δεκαετίας '70 αλλά μελέτες με συγκριτικό δείγμα έγιναν αργότερα (Solyom & Sookman 1977). Το 1980 τρεις μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την κλομιπραμίνη με placebo, συμπεριφορική θεραπεία ή άλλο φάρμακο και ενίσχυσαν την άποψη για την ειδική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού στην ΙΨΔ (Marcks et al. 1980, Montgomery 1980, Thoren et al. 1980). Η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που καθιέρωσε την κλομιπραμίνη ως βασικό φάρμακο στην ΙΨΔ δημοσιεύθηκε το 1991 και ανέλυσε δεδομένα από 520 ασθενείς σε 21 κέντρα των ΗΠΑ (The Clomipramine Collaborative Study Group 1991). Έκτοτε, πολλές άλλες μελέτες

χρησιμοποίησαν την κλομυτραμίνη ως την πρότυπη θεραπεία με την οποίαν συνέκριναν νεότερες φαρμακευτικές ουσίες. Τα δεδομένα αυτών των μελετών συγκλίνουν προς την άποψη ότι η κλομυτραμίνη είναι αποτελεσματική στην ύφεση της συμπτωματολογίας στην ΙΨΔ (**κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Στη μετα-ανάλυση των Piccinelli et al. (1995) η κλομυτραμίνη σε σχέση με το placebo σε εννιά μελέτες με 668 ασθενείς συνολικά είχε ένα μέσο μέγεθος αποτελέσματος (effect size) αρκετά υψηλό, της τάξης του 1,3 (με 95% ΔΕ 1,15 - 1,47). Το αντίστοιχο αποτέλεσμα για τους SSRIs ήταν αρκετά μικρότερο (μέση τιμή 0,47) αλλά καθώς δεν μπορεί να γίνει άμεση σύγκριση των δύο αυτών αριθμών δεν είναι δυνατό να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την υπεροχή της κλομυτραμίνης έναντι των SSRIs. Σε μελέτες που έγινε απευθείας σύγκριση (head to head) επίσης δεν βρέθηκε σαφής υπεροχή της κλομυτραμίνης (Piccinelli et al. 1995). Οι Greist et al. (1995) σε μετα-ανάλυση 4 μελετών δραστικού φαρμάκου έναντι placebo ανέφεραν ότι η κλομυτραμίνη υπερείχε έναντι των υπολοίπων τριών SSRIs (φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, σερτραλίνη), ωστόσο και σε αυτή την ανάλυση ο περιορισμός είναι η μη σωστή χρήση των άμεσων ή και έμμεσων δεδομένων που διατίθενται για τέτοιες συγκρίσεις. Μια απάντηση στο θέμα της πιθανής υπεροχής της κλομυτραμίνης, έναντι των υπολοίπων SSRIs, θα δοθεί από τη μετα-ανάλυση δικτύων που είναι υπό εξέλιξη (Skaripanakis et al. 2015).

3.2.2 Εκλεκτικοί Αναστολείς της Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs)

Όλοι οι γνωστοί SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση της ΙΨΔ (Soomro et al. 2008). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την **Φλουβοξαμίνη, Σερτραλίνη, Φλουοξετίνη και Παροξετίνη** (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α** για όλα). Την αποτελεσματικότητά της έχει επίσης τεκμηριώσει και η **Σιταλοπράμη** σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (Montgomery et al. 2001) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**), ενώ το ισομερές της **Εσκιταλοπράμη** έχει μια μεγάλη θετική μελέτη (Stein et al. 2007) και μια τυχαιοποιημένη μελέτη πρόληψης της υποτροπής (Fineberg et al. 2007) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Η γενική άποψη είναι ότι οι διαφορές μεταξύ των SSRIs ως προς την αποτελεσματικότητά τους είναι μικρές, λείπουν ωστόσο κατάλληλες αναλύσεις που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν την άποψη αυτή (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

3.2.3 Αναστολείς της Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη η βενλαφαξίνη συγκρίθηκε με την κλομυτραμίνη με την οποία δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Albert et al. 2002). Μια μεγάλη μελέτη συνέκρινε την βενλαφαξίνη με την παροξετίνη και επίσης δεν βρήκε σημαντικές διαφορές, με ποσοστό ανταπόκρισης και στα δύο φάρμακα περίπου 40% (Denys et al., 2003). Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης έναντι placebo είναι περιορισμένα, με τη μοναδική μικρή πιλοτική μελέτη να έχει δημοσιευθεί σε γράμμα χωρίς λεπτομερειακή αναφορά των αποτελεσμάτων και να είναι αρνητική για το δραστικό φάρμακο (Yaryura-Tobias & Neziroglu 1996). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά και με βάση τις απόψεις και των διαφόρων άλλων οργανισμών η αποτελεσματικότητα της **βενλαφαξίνης** υποστηρίζεται με την **Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**.

Σχετικά με την δουλοξετίνη, δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες παρά μόνο μια περιορισμένη σειρά 4 περιστατικών σε ανθεκτική ΙΨΔ ή αναφορές μεμονωμένων περιστατικών (Katzman et al. 2014). Με βάση τις βιβλιογραφικές αυτές ενδείξεις η δουλοξετίνη δεν είναι σαφές εάν είναι δυνητικά χρήσιμη στην ΙΨΔ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

3.2.4 Άλλα Φάρμακα

Η **μιρταζαπίνη** έχει μια θετική μικρή μελέτη πρόληψης της υποτροπής σε 15 ασθενείς (Koran et al. 2005). Δεν υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία έναντι του placebo. Σε μια άλλη μελέτη, η προσθήκη μιρταζαπίνης σε σιταλοπράμη έφερε ένα πιο γρήγορο αποτέλεσμα συγκριτικά με σιταλοπράμη και

placebo, αλλά το τελικό αποτέλεσμα δεν διέφερε. Από τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα η μιρταζαπίνη κατατάσσεται στην **Κατηγορία Τεκμηρίωσης [Β-]**.

Η υπερικίνη (St. John's wort), ένα φυσικό αντικαταθλιπτικό με σεροτονινεργικές ιδιότητες έχει συγκριθεί σε μια σχετικά μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη με placebo, αλλά τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά (Kobak et al. 2005). Επί του παρόντος λοιπόν δεν συστήνεται σε ασθενείς με ΙΨΔ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**).

3.3 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή

Τα προτεινόμενα δοσολογικά εύρη αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2** για όλα τα φάρμακα. Ο **Πίνακας 3.3** συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων.

Η κλομπραμίνη είναι πιο σύνθετο φάρμακο σε σχέση με τους SSRIs και αναστέλλει χολινεργικούς, α1 αδρενεργικούς, H1 ισταμινεργικούς υποδοχείς και διαιύλους Να στον καρδιακό μυ. Έχει επίσης ήπια αντιντοπαμινεργική δράση, ενώ ο μεταβολίτης της αναστέλλει ισχυρά και την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης. Για τον λόγο αυτό η κλομπραμίνη είναι πιο πιθανό να εμφανίσει αντιχολινεργικά συμπτώματα όπως ξηροστομία, ταχυκαρδία, δυσκοιλιότητα, θάμβος όρασης, κατακράτηση ούρων, τα οποία όμως συχνά μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Υπνηλία και αύξηση βάρους μπορεί να προκύψουν λόγω των αντισταμινικών ιδιοτήτων, ορθοστατική υπόταση και αίσθημα ζάλης λόγω των αντιαδρενεργικών ιδιοτήτων, ενώ μπορεί να εμφανίσει μεγαλύτερη πιθανότητα καρδιακών αρρυθμιών ή επιληπτικών κρίσεων (Koran et al. 2007).

Οι SSRIs εμφανίζουν συχνά γαστρεντερική δυσφορία, ναυτία και κινητική ανησυχία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής), αυξημένη εφίδρωση, υπνηλία ή αϋπνία, και σεξουαλική δυσλειτουργία. Συστήνεται ιδιαίτερα, η σταδιακή έναρξη με χαμηλή δόση για την αντιμετώπιση κάποιων από αυτών (Baldwin et al. 2014). Η βενλαφαξίνη έχει, επιπρόσθετα, συσχετιστεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα σε υψηλότερες δόσεις (Baldwin et al. 2014). Η μιρταζαπίνη εμφανίζει υπνηλία και αύξηση βάρους αλλά έχει μικρότερη πιθανότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

Κατά την διακοπή τους όλα τα φάρμακα, που συστήνονται ως μονοθεραπεία στην ΙΨΔ, μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο απόσυρσης με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ζάλη, ναυτία - τάση για έμετο, ανησυχία, αϋπνία, κεφαλαλγία, αισθητικές διαταραχές και μυοκλονίες (Koran et al. 2007). Η παροξετίνη και η βενλαφαξίνη σχετίζονται περισσότερο με τέτοιο σύνδρομο. Η σταδιακή και αργή διακοπή συστήνεται ως μέθοδος προφύλαξης.

Πίνακας 3.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ

Κοινή ονομασία	Αντιχολινεργικές	Ναυτία / γαστρόκες	Καταστολή	Αύπνια / ανησυχία	Σεξουαλική δυσλειτουργία	Ορθοστατική υπόταση	Αύξηση βάρους	Ειδικές ΑΕ	Θυντότητα σε υπερδοσολόγηση
SSRIs									
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
Fluoxetine	-	++	-	+	+	-	-		Χαμηλή
Fluvoxamine	+	+++	-	+	+	-	-		Χαμηλή
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	Αναστατωτική δράση στο CYP2D6	Χαμηλή
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-		Χαμηλή
SNRIs									
Venlafaxine XR	-	++	-	++	++	-	-	Υπέρταση	Χαμηλή
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-		Χαμηλή
TCAs (Τρικυκλικά)									
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού	Μέση
Άλλα Αντικαταθλιπτικά									
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++		Χαμηλή

3.4 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία

Καθώς η ΙΨΔ είναι συνήθως μια χρόνια διαταραχή είναι πιθανή η διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (Bloch et al. 2013). Η αποτελεσματικότητα της μακροπρόθεσμης θεραπείας έχει μελετηθεί σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες πρόληψης της υποτροπής αλλά και σε επιδημιολογικές διαχρονικές μελέτες παρακολούθησης (Katzman et al. 2014). Μια σχετική μετα-ανάλυση (Donovan et al. 2010) συμπεριέλαβε 6 μελέτες πρόληψης της υποτροπής στην ΙΨΔ (N=475 ασθενείς) με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 24 εβδομάδες. Η πιθανότητα υποτροπής για τους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία ήταν περίπου 3 φορές μικρότερη σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ πέντε ασθενείς θα πρέπει να λάβουν συνεχιζόμενη θεραπεία ώστε να προβλεφθεί μια υποτροπή της νόσου (NNT - number needed to treat). Αυτό, σε γενικές γραμμές, τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα της συνεχιζόμενης αγωγής, στους ασθενείς που απάντησαν αρχικά, τουλάχιστον για 9-12 μήνες μετά την έναρξη της φαρμακοθεραπείας (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Οι περισσότερες οδηγίες συνιστούν την αγωγή τουλάχιστον για 1-2 έτη στην δόση που ήταν αρχικά αποτελεσματική (Bandelow et al. 2008) και στη συνέχεια προτείνουν είτε θεραπευτικά διαλείμματα είτε δοκιμαστικές διακοπές, ώστε να επανεκτιμηθεί η κατάσταση σε κάθε ασθενή ατομικά. Στην κλινική πράξη είναι αρκετά σύνηθες οι ασθενείς να διακόπτουν την αγωγή και τα συμπτώματα να επανακάμπτουν με αποτέλεσμα την επανέναρξη της προηγούμενης αγωγής. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην κοόρτη του Yale (Bloch et al. 2013), σχεδόν το 70% των ασθενών συνέχιζε να λαμβάνει αγωγή 10 - 20 έτη από την αρχική παρακολούθηση.

3.5 Ανθεκτικές Περιπτώσεις

Στις διάφορες μελέτες (αλλά και σύμφωνα με την κλινική εμπειρία) το ποσοστό αρχικής απάντησης (μείωση τουλάχιστον 35% στην κλίμακα Y-BOCS) δεν ξεπερνά συνήθως το 40%, ενώ αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν ύφεση μεγαλύτερη του 25% στην κλίμακα Y-BOCS και θεωρούνται "ανθεκτικοί". Εκτιμάται ότι ένας στους τρεις περίπου ασθενείς μπορεί να μην απαντήσει στην αρχική θεραπεία (Skapinakis et al. 2007, Bandelow et al. 2008). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να γίνει είτε αλλαγή φαρμάκου είτε ενισχυτική προσθήκη άλλου φαρμάκου. Οι Stein et al. (2012) τονίζουν επίσης τη σημασία της βελτιστοποίησης της δοσολογίας (με χρήση της μέγιστης ανεκτής δόσης) και της ελάχιστης χρονικής διάρκειας της αξιολόγησης του αποτελέσματος προτού ένας ασθενής θεωρηθεί "ανθεκτικός" (τουλάχιστον 6-12 εβδομάδες στη μέγιστη δόση).

Η **αλλαγή (switch)** σε άλλο αντικαταθλιπτικό φάρμακο είναι μια συνήθης κλινική πρακτική, αν και ερευνητικά δεν υποστηρίζεται από πολλές μελέτες. Σε μια διπλή τυφλή μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε βενλαφαξίνη και παροξετίνη και στη συνέχεια οι μη ανταποκριθέντες έλαβαν το άλλο φάρμακο, περίπου 40% τελικώς αυτών ανταποκριθήκε (56% αυτών που άλλαξαν σε παροξετίνη και 19% αυτών που άλλαξαν σε βενλαφαξίνη) (Denys et al. 2004). Στην κλινική πράξη αρκετά συχνά θα γίνει αλλαγή από SSRI σε άλλο SSRI ή σε κλομιπραμίνη (Stein et al. 2012).

Η **επαύξηση (augmentation)** της δράσης των SSRIs με **αντιψυχωτικά** έχει ιδιαίτερα μελετηθεί (Skapinakis et al. 2007, Bandelow et al. 2008, Dold et al. 2013). Η ενισχυτική χρήση της ρισπεριδόνης σε τυπικές δόσεις 2-3 mg υποστηρίζεται από τυχαιοποιημένες μελέτες, ωστόσο μια τελευταία μεγάλη μελέτη ήταν αρνητική για την ρισπεριδόνη συγκριτικά με το placebo (Simpson et al. 2013). Λαμβάνοντας υπόψη, ωστόσο, την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση (Dold et al. 2013) η προσθήκη **ρισπεριδόνης σε SSRI** υποστηρίζεται με μέτρια ισχύ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**). Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα της προσθήκης **κουετιαπίνης**, ωστόσο σε μετα-ανάλυσή τους το συνολικό αποτέλεσμα δεν ήταν θετικό έναντι του εικονικού φαρμάκου (Dold et al. 2013). Σημειώνεται ωστόσο ότι, παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στις μελέτες της **κουετιαπίνης** και υπάρχουν καλά εκτελεσμένες μελέτες που είχαν θετικά αποτελέσματα ειδικότερα με υψηλότερες σχετικά δόσεις της τάξης των 300 - 450 mg/ημέρα (Vulink et al. 2009) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Η **ολανζαπίνη** έχει χρησιμοποιηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες, μία με θετικά (Bystritsky et al. 2004) και μία με αρνητικά αποτελέσματα (Shapiro et al. 2004) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην θετική μελέτη, το εικονικό φάρμακο είχε μια πολύ μικρή μεταβολή από την αρχική μέτρηση (και μάλιστα επιδείνωση) κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί παρά μόνο σε μια άλλη μελέτη (με την αριττηραζόλη). Μία διπλή τυφλή μελέτη της **αριττηραζόλης** έναντι placebo ήταν θετική (Muscatello et al. 2011), ωστόσο η στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε κυρίως λόγω της πολύ μικρής επίδρασης του placebo σε αυτή τη μελέτη (μέση μείωση στην Y-BOCS κατά 0,15, μια από τις μικρότερες σε όλες τις σχετικές μελέτες). Αν και η **αριττηραζόλη** έχει μια θετική μελέτη, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη την πιο περιορισμένη κλινική εμπειρία και το γεγονός ότι χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες μέχρι να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα προτείνουμε την κατάταξή της στην **Κατηγορία Τεκμηρίωσης Δ**.

Η **τοπιραμάτη** έχει χρησιμοποιηθεί ως επαυξητικός των SSRIs παράγοντας σε δυο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες μικρού σχετικά μεγέθους, μία από κέντρο στο το Ιράν (Mowla et al. 2010) και μία από κέντρο των ΗΠΑ (Berlin et al. 2011). Τα αποτελέσματα των δυο αυτών μελετών είναι αντικρουόμενα, καθώς η πρώτη μελέτη αναφέρει κλινικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων, ενώ η δεύτερη ήταν αρνητική για την κύρια έκβαση, δηλαδή τη συνολική μείωση στην κλίμακα Y-BOCS (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Αξίζει να σημειωθεί ότι, στη δεύτερη μελέτη, η ανοχή, επίσης, στην τοπιραμάτη δεν ήταν καλή, καθώς ένας στους τρεις αναγκάστηκε να διακόψει την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, στη δεύτερη μελέτη υπήρξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε δευτερεύουσα έκβαση (κλίμακα καταναγκασμών). Η **λαμοτριγίνη** έχει, επίσης,

χρησιμοποιηθεί σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ως επαυξητική θεραπεία με θετικό αποτέλεσμα, αλλά δεδομένης της μικρής κλινικής εμπειρίας και άλλης αρνητικής ανοικτής μελέτης κατατάσσεται και αυτή στην **Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ** (Koran & Simpson 2013)

Το **λίθιο** έχει μελετηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες ως επαυξητικός παράγοντας αλλά και οι δύο ήταν αρνητικές, έτσι δεν συστήνεται στην θεραπεία της ΙΨΔ (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Σημειώνεται ωστόσο ότι, σε περίπτωση σημαντικής συννοσηρότητας με κατάθλιψη ή όταν η κατάθλιψη είναι το κυρίαρχο κλινικό πρόβλημα, το λίθιο μπορεί να φανεί χρήσιμο (Pigott et al. 1991).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) σύμφωνα με τις οδηγίες των περισσοτέρων εταιριών (π.χ. Koran et al. 2007) δεν συστήνεται. Επισημαίνεται ωστόσο και εδώ η περίπτωση σοβαρής και συννοσηρής κατάθλιψης.

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της συμπεριφορικής ή γνωστικής-συμπεριφορικής θεραπείας με την χρήση της τεχνικής της έκθεσης στο αγχογόνο ερέθισμα και παρεμπόδισης της καταναγκαστικής συμπεριφοράς (exposure and response prevention) (Gava et al. 2007). Η χρήση γνωστικών τεχνικών μόνο (π.χ. γνωστική αναδόμηση) χωρίς την καταφυγή σε παρεμπόδιση της καταναγκαστικής συμπεριφοράς (αλλά με την χρήση συμπεριφορικών πειραμάτων) έχει φανεί ότι έχει συγκρίσιμα, αν και λίγο ασθενέστερα, αποτελέσματα με την πιο καθαρή συμπεριφορική θεραπεία (Rosa-Alcazar et al. 2008).

Υπάρχουν σαφείς βιβλιογραφικές ενδείξεις ότι ο συνδυασμός των δυο θεραπειών, φαρμακολογικός και ψυχολογικός, έχει τα καλύτερα αποτελέσματα (Katzman et al. 2014, Skarpinakis et al. 2015).

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων - Συστάσεις

Με βάση την αναλυτική περιγραφή που έγινε στην 3η ενότητα και την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης (πίνακας 3.3), στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα επίπεδα συστάσεως για όλες τις προτεινόμενες παρεμβάσεις.

Πίνακας 4.1 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Escitalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Clomipramine	Τρικυκλικά	2 (A)
Citalopram	SSRIs	3 (B)
Venlafaxine XR	SNRIs	3 (B)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλυπτικά	4 (B-)
Duloxetine	SNRIs	5 (Δ)
Συμπληρωματική - Ενισχυτική θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων		
Risperidone*	Άτυπα Αντιψυχωτικά	3 (B)
Aripiprazole	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Quetiapine XR	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Olanzapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Lamotrigine	Σταθεροποιητικά της Διάθεσης	5 (Δ)
Topiramate	Σταθεροποιητικά της Διάθεσης	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 3.1 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.2 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΙΨΔ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1 μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 1-2 έτη και επανεκτίμηση
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο SSRI Αλλαγή σε κλομιτραμίνη Αλλαγή σε βενλαφαζίνη <p>Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί</p>

Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> • Προσθήκη Ρισπεριδόνης • Προσθήκη άλλου άτυπου αντιψυχωτικού • Επαύξηση SSRI με μιτραζαπίνη • Επαύξηση με σταθεροποιητικό
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωστικής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ίσως ο σημαντικότερος περιορισμός των τεκμηρίων, στις οποίες βασίζονται αυτές οι οδηγίες, είναι η αδυναμία σαφούς ταξινόμησης των διαφόρων παρεμβάσεων ως προς την θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους και την ανοχή τους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των SSRIs και της κλομιπραμίνης, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 3.2.1. Η μετα-ανάλυση δικτύων (Skaripakis et al. 2015), επιβεβαιώνει κάποιες παλαιότερες μελέτες ότι η κλομιπραμίνη έχει την τάση να παρουσιάζει λίγο υψηλότερη αποτελεσματικότητα, αλλά το μέγεθος του αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν είναι τέτοια που να μπορούν να αλλάξουν τις παρούσες οδηγίες, αν λάβει κανείς υπόψη και το προφίλ ανοχής. Με δεδομένη, ωστόσο, την συχνή μικρή ανταπόκριση των ασθενών με ΙΨΔ, η κλομιπραμίνη πρέπει να είναι από τις κύριες επόμενες επιλογές των ειδικών.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που περιγράφονται σε αυτές τις οδηγίες είναι ευρέως διαθέσιμα και σχετικά χαμηλού κόστους (ιδιαίτερα αυτά που αφορούν τη μονοθεραπεία). Υπάρχει, επίσης, σημαντική εμπειρία των ιατρών από την χρήση τους σε άλλες ενδείξεις, και κυρίως στην κατάθλιψη. Έτσι, η επιτροπή των οδηγιών δεν θεωρεί ότι υπάρχουν σημαντικά εμπόδια για την τοπική εφαρμογή. Η μικρή εμπειρία, ωστόσο, στην εφαρμογή ειδικών ψυχοθεραπειών (συμπεριφορικό ή γνωστικό - συμπεριφορικό τύπου) επισημαίνεται ιδιαίτερα και θα πρέπει να γίνουν κατάλληλα βήματα ώστε να αντιμετωπιστούν (κατάλληλη εκπαίδευση, δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της ΙΨΔ και άλλων διαταραχών άγχους).

4.4 Τελικά Συμπεράσματα

Η ΙΨΔ είναι μια νόσος με μεγάλη ποικιλομορφία, η οποία χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του πάσχοντα και των οικείων του. Η διάγνωσή της μπορεί να αργήσει είτε λόγω της δυσκολίας των ίδιων των ασθενών να αποκαλύψουν τα συμπτώματά τους, είτε λόγω χαμηλής αναγνώρισης των συμπτωμάτων από τους ιατρούς, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει κατάθλιψη. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές που έχουν τεκμηριώσει τη βραχυπρόθεσμη, τουλάχιστον, αποτελεσματικότητα. Πέρα από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση οι ιατροί θα πρέπει να σκεφτούν την προσθήκη ειδικών ψυχοθεραπειών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μερικής ύφεσης. Για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων, μπορεί να χρειαστεί παραπομπή σε κέντρα με εξειδικευμένο προσωπικό. Υπάρχει ανάγκη στην Ελλάδα για τη δημιουργία κέντρων αλλά και την καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών στην πολύπλευρη αντιμετώπιση της ΙΨΔ.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodivasi.wordpress.com/>

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Σχιζοφρένειας**

Π. ΦΩΤΙΑΔΗΣ

Ψυχίατρος, Διευθυντής Ψυχιατρικού Τμήματος Εξωνοσοκομιακής Περίθαλψης
424 ΓΣΝΕ Θεσσαλονίκη

Β. ΜΠΟΖΙΚΑΣ

Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής ΑΠΘ
ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκη

I. ΝΗΜΑΤΟΥΔΗΣ

Καθηγητής Ψυχιατρικής ΑΠΘ
Διευθυντής Γ' Ψυχιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής ΑΠΘ,
ΠΓΝΩ ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη σοβαρότερη ψυχική νόσο. Είναι μια σοβαρή ψυχωτική διαταραχή στην οποία η σχέση με τη πραγματικότητα διαταράσσεται θεμελιακά και χαρακτηρίζεται τόσο από παραληρητικές ιδέες και διαταραχές της αντίληψης, όσο και από συναισθηματικές διαταραχές του τύπου της απροσφορότητας και της συναισθηματικής επιπέδωσης, καθώς και από φτωχή σκέψη και λόγο, κοινωνική απόσυρση, λεπτά γνωστικά ελλείμματα, που στο σύνολό τους οδηγούν το άτομο σε μεγάλου βαθμού λειτουργική έκπτωση και αναπηρία.

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συνόνηση

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας λόγω της ποικιλομορφίας των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να είναι ευχερής όταν διαπιστώνονται τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αλλά και δυσχερής σε περιπτώσεις άτυπης συμπτωματολογίας. Δεν υπάρχουν παθογνωμονικά συμπτώματα της νόσου και γι αυτό η προσπάθεια των ερευνητών, ήδη από την εποχή του Schneider (1939), κατευθύνεται στη διάκριση εκείνων των συμπτωμάτων που είναι «πρωταρχικά» για τη διάγνωση και στην καθιέρωση ευρέως αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων.

Έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα διαγνωστικών κριτηρίων με επικρατέστερα αυτά του ICD-10 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Research Criteria W.H.O. 1992) και του DSM-V της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας. (A.P.A., Μάιος 2013).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ανεξαρτήτως της εγκυρότητας των διαγνωστικών κριτηρίων, (τα οποία άλλωστε υπόκεινται σε αναθεωρήσεις για να συμβαδίζουν με τις νεότερες επιστημονικές έρευνες) η διάγνωση της σχιζοφρένειας πρέπει πρωτίστως να βασίζεται στην συνολική, σφαιρική κλινική διερεύνηση του ασθενούς και όχι στην απλή απαρίθμηση συμπτωμάτων.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη από τις ψυχωτικές διαταραχές. Χαρακτηρίζεται όπως έχει ήδη αναφερθεί από διαταραχές της σκέψης, του συναισθήματος, της συμπεριφοράς, διαταραχή της διάκρισης εαυτού και εξωτερικού κόσμου και από σοβαρού βαθμού λειτουργική έκπτωση.

Οι διαταραχές της σκέψης εκδηλώνονται με παραληρητικές ιδέες που χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλομορφία ως προς το περιεχόμενο, καθώς και με διαταραχές στην οργάνωση των εννοιών και της έκφρασης του λόγου.

Οι διαταραχές της αντίληψης περιλαμβάνουν, κυρίως, την παρουσία ακουστικών ψευδαισθήσεων. Η διαταραχή της διάθεσης χαρακτηρίζεται από περιορισμό της συναισθηματικής απαντητικότητας ή απάθεια, αμφιθυμικές εκδηλώσεις και γενικότερα απώλεια της ψυχοσυναλλακτικότητας. Τέλος, τη συμπεριφορά χαρακτηρίζει η απόσυρση και συχνά, η παραδοξότητα και εκκεντρικότητα, ενώ οι διαπροσωπικές σχέσεις επηρεάζονται σοβαρά. Παρατηρείται συννόσηση με άλλες διαταραχές, όπως χρήση διάφορων παράνομων ψυχοτρόπων ουσιών ή αλκοόλ (σε ποσοστό άνω του 60%), καθώς και με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

1.1.2 Επιδημιολογία

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο δια βίου επιπολασμός της σχιζοφρένειας κυμαίνεται στο 1% του γενικού πληθυσμού. Ελληνικές μελέτες σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού διαπιστώνουν ποσοστά 1.1% έως 1.2%.

Η ηλικία έναρξης τοποθετείται μεταξύ 15 και 35 ετών, ενώ είναι σπάνια τα περιστατικά με έναρξη πριν την ηλικία των 10 ή μετά τα 40. Η συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων δεν διαφέρει, αλλά οι άνδρες εκδηλώνουν την νόσο κατά μέσο όρο πέντε χρόνια νωρίτερα από ότι οι γυναίκες.

Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι χαμηλότερο κατά 20% από αυτό του γενικού πληθυσμού, λόγω συχνότερων ατυχμάτων, κακών συνθηκών διαβίωσης, δυσκολότερης πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας και τέλος λόγω αυτοκτονιών (10% των ασθενών αυτοκτονεί).

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Η Σχιζοφρένεια αποτελεί μια σύνθετη και πολύμορφη διαταραχή, με χρόνια και προϊούσα εξέλιξη. Η έναρξη της νόσου επισυμβαίνει στην όψιμη εφηβική ή πρώιμη ενήλικη ζωή, ενώ οι γυναίκες τείνουν να εκδηλώνουν τη νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με τους άντρες.

Η εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι οξεία ή ύπουλα προοδευτική. Η εκδήλωση του πρώτου οξέος επεισοδίου της μπορεί να συνδέεται με εκλυτικούς παράγοντες (όπως π.χ. στρεσσογόνα γεγονότα, αποτυχία στις εξετάσεις, συναισθηματική πίεση, χωρισμός, χρήση ουσιών κλπ.) σε άτομα με προδιάθεση.

Της εκδήλωσης των ψυχωτικών συμπτωμάτων συνήθως προηγείται η εμφάνιση «πρόδρομων συμπτωμάτων» όπως άγχος, αμηχανία, κατάθλιψη, που μπορεί να διαρκέσουν μήνες ή και χρόνια πριν την εκδήλωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Συνήθως η έναρξη της θεραπείας καθυστερεί κατά μέσο όρο 12 έως 24 μήνες από την εκδήλωση των πρώτων ψυχωτικών συμπτωμάτων (περίοδος ψύχωσης χωρίς θεραπεία).

Κλασικά, η πορεία της σχιζοφρένειας περιλαμβάνει την περίοδο των πρόδρομων συμπτωμάτων, την εκδήλωση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου (με παρουσία θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων), την μετά τη θεραπεία ύφεση των οξεών-θετικών συμπτωμάτων και τη μετάπτωση της στην υπολειμματική φάση, η οποία μπορεί να διακόπτεται από επεισόδια υποτροπής με αναζωπύρωση των θετικών συμπτωμάτων.

Τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά με το 40% των ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή να υποτροπιάζει στα 2 χρόνια μετά το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό υποτροπής ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία ανέρχεται σε 80%.

Συνολικά, πρόκειται για μια χρόνια νόσο με προοδευτική απώλεια της λειτουργικότητας του ατόμου και η πορεία της χαρακτηρίζεται από την προοδευτική μείωση ή αποδρομή των θετικών ψυχωτικών συμπτωμάτων με παράλληλη εμφάνιση και εγκατάσταση αρνητικών συμπτωμάτων, όπως η απόσυρση η συναισθηματική επιπέδωση, η απάθεια, η παράξενη συμπεριφορά, η παραμέληση του εαυτού, η εγκατάλειψη των δραστηριοτήτων και η επαγγελματική έκπτωση.

1.1.4. Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά Κόστη.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μια χρόνια νόσο που και στην πλειονότητα των ασθενών οδηγεί σε έκπτωση της επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και τελικώς σε σοβαρή συνολική λειτουργική έκπτωση και αναπηρία. Για το λόγο αυτό, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει την σχιζοφρένεια στην 10η θέση παγκοσμίως, μεταξύ των νόσων που προκαλούν τις σοβαρότερες κοινωνικές και λειτουργικές επιβαρύνσεις του πληθυσμού.

Η παραμέληση της φροντίδας εαυτού, που χαρακτηρίζει την νόσο, συνδέεται με κακές διατροφικές συνήθειες, παραμέληση της σωματικής άσκησης, κάπνισμα, καθώς και αύξηση σωματικού βάρους που δεν συνδέεται μόνο με τη λήψη της αντιψυχωτικής αγωγής. Λόγω αυτών των παραγόντων, είναι προφανές ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης παθολογικών νοσημάτων (όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, καρδιαγγειακά νοσήματα, αγγειακά ισχαιμικά επεισόδια) είναι αυξημένος στους ασθενείς

με σχιζοφρένεια, οι οποίοι έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μειωμένο κατά περίπου 10 έτη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, η παρουσία αρνητικών συμπτωμάτων και διαταραχών του συναισθήματος συνδέονται άμεσα με την έκπτωση των κοινωνικών δεξιοτήτων και τη λειτουργική έκπτωση σε όλους τους τομείς (προσωπική ζωή, αυτοεξυπηρέτηση, διαπροσωπικές σχέσεις, σπουδές, επαγγελματική δραστηριότητα) και με σαφή μείωση της ποιότητας ζωής.

Ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η διατήρηση της ύφεσης, η διαφύλαξη της σωματικής υγείας, η λειτουργική αποκατάσταση και η κοινωνική επανένταξη, είναι οι κρίσιμοι στόχοι στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών και αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Η σχιζοφρένεια αποτελεί τη σοβαρότερη ψυχιατρική νόσο και για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται οι περισσότερες ψυχιατρικές κλίνες και το μεγαλύτερο μέρος των κονδυλίων που διατίθενται για την ψυχική υγεία συγκριτικά με το σύνολο των υπόλοιπων ψυχικών διαταραχών. Το οικονομικό κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου αυξάνει σταθερά τα τελευταία χρόνια και οφείλεται κυρίως στην εργασιακή αδυναμία των ψυχωτικών ασθενών και το κόστος νοσηλείας.

1.2. Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Έχοντας ως δεδομένα τη σύνθετη κλινική εικόνα της διαταραχής, τη μεταβλητότητα των συμπτωμάτων ανάλογα με τη φάση της νόσου, την λειτουργική έκπτωση που την συνοδεύει, την επίδραση πολλαπλών παραγόντων στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου και φυσικά τη χρόνια και προϊόντα πορεία της με υποτροπές ανεξαρτήτως τη φαρμακευτικής αγωγής, διαφαίνεται η ανάγκη για μία πολύπλευρη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με εμπλοκή διαφόρων ειδικών από το ευρύτερο χώρο της ψυχικής υγείας, αλλά και τη συνεργασία δομών και υπηρεσιών, που θα υποστηρίζουν μια εξατομικευμένη ολιστική θεραπευτική προσέγγιση.

Κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η έγκαιρη παρέμβαση, ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η συνέχιση της θεραπείας, η λειτουργική αποκατάσταση και η κοινωνική επανένταξη, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες φροντίδας.

Ακρογωνιαίο λίθο τις θεραπευτικής προσπάθειας σε κάθε φάση της νόσου, αποτελεί η λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, συνοδευόμενης από τις κατάλληλες κάθε φορά ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης και ψυχοεκπαίδευσης.

Η ερευνητική προσπάθεια τα τελευταία χρόνια εστιάζεται τόσο στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και άλλων βιολογικών, μη φαρμακευτικών, θεραπειών, όσο και στην προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και υποστήριξης ατόμων σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση σχιζοφρένειας με την ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων και δομών.

Τέλος, οι θεραπευτικές προσπάθειες εστιάζονται και στην ανάπτυξη υπηρεσιών και πρωτοκόλλων για έγκαιρη παρέμβαση σε υποτροπή, αλλά και ενίσχυσης της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία (π.χ. κλινικές depot).

1.2.2. Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Το δημόσιο σύστημα υγείας της Ελλάδος στο χώρο της ψυχικής υγείας, είναι ατελώς ανεπτυγμένο, ανομοιογενές ως προς την χωρική κατανομή των υπηρεσιών, λειτουργικά σύνθετο, υποστελεχωμένο, υποχρηματοδοτούμενο, χωρίς μια ξεκάθαρη και σύγχρονη πολιτική ψυχικής

υγείας και σε μια φάση διαρκούς αναδιαμόρφωσης που συχνά συντελείται σπασμαδικά και αποσπασματικά.

Το δημόσιο σύστημα υγείας φαίνεται να μπορεί να υποστηρίξει τους ασθενείς φαρμακευτικά έως έναν βαθμό, όμως πλέον, λόγω της οικονομικής κρίσης, έχει περιορισμένες δυνατότητες σταθερής παρακολούθησής των ασθενών, ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, ψυχοθεραπευτικών τεχνικών και ψυχοεκπαίδευσης, καθώς και άλλων εξειδικευμένων και στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων (πχ. Γνωστική ενδυνάμωση), που έχουν αξιολογηθεί επιστημονικά και αναγνωρίζεται η χρησιμότητά τους. Συγχρόνως, η συνολική οικονομική επιβάρυνση για την υγεία που μετατίθεται σταδιακά προς τους πολίτες, κάνει ακόμα πιο δύσκολη την παροχή υπηρεσιών στη ευάλωτη και αδύναμη αυτή ομάδα ασθενών.

Από την άλλη μεριά, ο ιδιωτικός τομέας παρουσιάζει αύξηση του μεριδίου του, τόσο σε κλίνες όσο και σε υπηρεσίες. Μεγάλος αριθμός ειδικών ψυχικής υγείας δραστηριοποιούνται ιδιωτικά ακολουθώντας σύγχρονες αντιλήψεις και παρέχοντας, χωρίς να αποτελεί τον κανόνα, υψηλού επιπέδου υπηρεσίες, που όμως κοστίζουν. Και εδώ όμως υπάρχουν ελλείψεις σε υπηρεσίες ενώ παρατηρείται επίσης και ανομοιογενής κατανομή τους γεωγραφικά.

Στο πλαίσιο αυτό και λόγω του «στίγματος» που συνοδεύει ακόμη την ψυχική νόσο και κυρίως την ψύχωση, παρατηρείται συχνά η παροχή ιατρικής κάλυψης (διαγνωστικής, υποστηρικτικής, φαρμακευτικής) σε ψυχικά ασθενείς από ειδικούς ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, με δυσμενείς επιβαρυντικές συνέπειες για τους ασθενείς.

Η ενημέρωση, η εκπαίδευση και η επιμόρφωση των ειδικών επιστημόνων στο χώρο της ψυχικής υγείας και ειδικότερα των ψυχιάτρων, επαφίεται κυρίως στις προσπάθειες των ανώτατων εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και των επιστημονικών εταιρειών, που έχουν όμως περιορισμένες οικονομικές δυνατότητες και στηρίζονται κυρίως στην υποστήριξη των φαρμακευτικών εταιρειών. Το πλήθος των γνώσεων /πληροφοριών, που πλέον υπάρχει και συνεχώς αυξάνει, η παρουσία πολλών και νέων δραστικών μορίων και μορφών κάνει το έργο των κλινικών πιο απαιτητικό και πιο σύνθετο. Από την άλλη μεριά, η αναδυόμενη αμφισβήτηση αυτών των πληροφοριών σε διεθνές και επιστημονικό επίπεδο, σε συνδυασμό με την ανάγκη εφαρμογής κανόνων που περιορίζουν (οικονομοτεχνικά) τις επιλογές στη κλινική πράξη, κάνει εμφανές το κενό ύπαρξης κανόνων/οδηγών, που θα βοηθούν τους ιατρούς στη σωστότερη διαμόρφωση και εφαρμογή του θεραπευτικού σχεδιασμού για κάθε ασθενή.

Δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής το γεγονός ότι, η συμμόρφωση στη θεραπεία, αλλά και η αναζήτηση υπηρεσιών υγείας από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια, σαφώς υστερεί, καθώς εκτός από την ψυχοπαθολογία αυτών των ατόμων (χαρημή εναισθησία, γνωστικά ελλείμματα) παρεμβαίνουν και άλλοι κοινωνικοί και οικονομικοί επιβαρυντικοί παράγοντες. Συνολικά, η αντιμετώπιση και υποστήριξη των χρόνιων ψυχικά ασθενών στη πατρίδα μας, τόσο εκ μέρους της πολιτείας συνολικά όσο και εκ μέρους της κοινωνίας (αποστιγματισμός), υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με το επίπεδο των άλλων ευρωπαϊκών κρατών, με μεγάλα περιθώρια αλλαγής-βελτίωσης προς όφελος των ασθενών.

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 νόσο σε ενήλικες και δε καλύπτουν θέματα παιδιών, εφήβων και ηλικιωμένων. Θα γίνει επίσης περιορισμένη αναφορά στις υπόλοιπες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις.

Οι οδηγίες αυτές δεν θα καλύψουν αναλυτικά τις ενδεδειγμένες κατά περίσταση ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται, όπως επίσης και ειδικά θέματα ψυχοθεραπείας και ψυχοεκπαίδευσης. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί ότι αυτές οι παρεμβάσεις είναι απαραίτητες για την ολιστική (με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο) αντιμετώπιση των ψυχωτικών ασθενών και ότι έχουν διαφορετικό στόχο και βαρύτητα ανάλογα με τη φάση της νόσου. Τις περισσότερες φορές η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξαπομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η προτίμηση του ασθενή και η τοπική διαθεσιμότητα υπηρεσιών.

Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οφείλεται στην διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών τόσο στο Δημόσιο σύστημα υγείας, όσο και στον ιδιωτικό τομέα. Η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων για τις περισσότερες ενδείξεις στην Ελλάδα είναι περιορισμένη τόσο στον δημόσιο τομέα, όσο και στον ιδιωτικό τομέα, ενώ περιορίζονται ακόμη περισσότερο όσο απομακρυνόμαστε από τα μεγάλα αστικά κέντα. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη διερεύνηση και μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία κατά την γνώμη των συγγραφέων δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2. Αναζήτηση Τεκμηρίων

α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση,

β) σε περιπτώσεις εξειδικευμένων θεμάτων, όπως οι ανθεκτικές περιπτώσεις ή ειδικές υπο-ομάδες 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).

2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης, επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Από την μελέτη και αξιολόγηση των τεκμηρίων των διαφόρων οδηγιών διαπιστώθηκε μια διαφοροποιημένη μεθοδολογία μεταξύ τους, τόσο στην αξιολόγηση των δεδομένων όσο και στο βαθμό σύστασης όπου αυτός υπήρχε (διαφορετικές κλίμακες, αλλά και διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης και κατάταξης). Αποτέλεσμα αυτής της ανομοιογένειας, ήταν η δυσκολία σύγκρισης των συστάσεων. Επιπρόσθετα, εμφανής ήταν και η διαφοροποίηση των συστάσεων ανάλογα με την έτος έκδοσή τους, καθώς νεότερα δεδομένα ενσωματώνονταν κάθε φορά στις νεώτερες οδηγίες. Αναμφίβολα, όμως, υπάρχουν κοινά αποδεκτές βασικές αρχές και συμφωνία στην αξιολόγηση πολλών δεδομένων που οδηγούν σε κοινές ή παρόμοιες εκτιμήσεις και συστάσεις.

Με αυτή τη συνολική εικόνα η ομάδα εργασίας αποφάσισε να εστιαστεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), καθώς είναι οι πιο

πρόσφατες, μεθοδολογικά άρτιες και κλινικά εύχρηστες. Επιπροσθέτως, γίνονται επιμέρους αναφορές και περιγραφές και άλλων δεδομένων, συστάσεων και τυχόν αλγορίθμικών μοντέλων, όταν κρίθηκε ότι, επιμέρους προσεγγίσεις δίδουν τη δυνατότητα μιας πιο σφαιρικής και αντικειμενικής εικόνας που βοηθά τον κλινικό ιατρό.

Με δεδομένο ότι ο θεραπευτικός σχεδιασμός και ειδικότερα οι φαρμακευτικές επιλογές για κάθε ένα ασθενή παραμένει μέλημα και ευθύνη του θεράποντος ιατρού, η ομάδα εργασίας καταλήγει, με βάση τα αναφερόμενα τεκμήρια, σε μια σειρά υποδείξεων και συστάσεων που δίνουν απαντήσεις σε θεωρητικά και πρακτικά θέματα που σχετίζονται με τη κλινική πράξη.

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε **Επίπεδα Συστάσεων** (Grade of Recommendation) ακολούθησε το πρότυπο του Wold Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bande low et al. 2008) που περιγράφεται παρακάτω.

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

Κατηγορία Α: Πλήρη τεκμηρίωση από δεδομένα ελεγχόμενων μελετών που βασίζονται σε:

- δύο ή περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs) που δείχνουν υπεροχή έναντι εικονικού φαρμάκου, ΚΑΙ
- μιας τουλάχιστον θετικής μελέτης (RCT) που δείχνει υπεροχή ή ισοδυναμία με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη σε σχέση με εικονικό φάρμακο, ή μιας καλά δομημένης μελέτης μη κατωτερότητας.
- Εάν υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), σ' αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον δύο επιπλέον θετικές μελέτες ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση με το placebo και μη κατωτερότητα σε σχέση με το συγκρινόμενο δραστικό παράγοντα. Οι μελέτες πρέπει να πληρούν επακριβώς τα μεθοδολογικά πρότυπα. Η αξιολόγηση βασίζεται στις μετρήσεις αποτελεσματικότητας των πρωτευόντων παραμέτρων.

Κατηγορία Β: Περιορισμένα θετικά ευρήματα από ελεγχόμενες μελέτες που βασίζονται:

- σε μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή
- μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση και
- απουσία αρνητικών μελετών.

Κατηγορία Σ: Δεδομένα από μη ελεγχόμενες μελέτες ή από αναφορές περιστατικών ή απόψεις ειδικών επί του θέματος.

- C1: Μη ελεγχόμενες μελέτες. Τα στοιχεία βασίζονται, σε μία ή και περισσότερες θετικές νατουραλιστικές (naturalistic) ανοιχτές μελέτες ή σε σύγκριση με δραστικό παράγοντα αναφοράς με το μέγεθος του δείγματος ανεπαρκή για μελέτη μη κατωτερότητας ΚΑΙ χωρίς να υπάρχουν αρνητικές ελεγχόμενες μελέτες.
- C2: Αναφορές περιστατικών. Τα στοιχεία βασίζονται σε ένα ή και περισσότερα αναφερόμενα περιστατικά και χωρίς να υπάρχουν αρνητικές ελεγχόμενες μελέτες.
- C3: Τα στοιχεία βασίζονται σε γνώμες ειδικών στο αντικείμενο, ή σε κλινική εμπειρία.

Κατηγορία Δ: Μη σταθερά δεδομένα μελετών:

- Οι υπάρχουσες θετικές RCTs μελέτες, σχεδόν αντισταθμίζονται από ίσο αριθμό αρνητικών μελετών.

Κατηγορία Ε: Αρνητικά δεδομένα:

- Η πλειοψηφία των RCTs μελετών καθώς και των ερευνητικών μελετών δείχνουν μη υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η κατωτερότητα σε σχέση με το συγκρινόμενο δραστικό παράγοντα.

Κατηγορία Φ: Απουσία δεδομένων.

- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας, ή της μη αποτελεσματικότητας.

Η ταξινόμηση των συστάσεων γίνεται στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

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

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

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Γ

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

3. Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφή των Τεκμήριων

Στον πίνακα 1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν την Σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα:

- α) Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες από: την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία(APA), την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (BAP), την Ψυχιατρική Εταιρία του Καναδά (CPA), το Βασιλικό κολέγιο Ψυχιατρικής της Αυστραλία και Νέας Ζηλανδίας(RANZCP), την Παγκόσμια Ομοσπονδία των Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), τον Βρετανικό Οργανισμό NICE και τον South London and Maudsley NHS Foundation Trust.
- β) Δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις από μελέτες ανασκόπησης και μετα-αναλύσεις, ειδικών επί του θέματος επιστημόνων και ομάδων εργασίας.
- γ) Δημοσιεύσεις οδηγιών για το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο από εξειδικευμένους φορείς ή ομάδες: International Early Psychosis Association (2005), British Columbia Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs (2010), Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011), και
- δ) Δημοσιευμένες μελέτες που υποστηρίζουν τη δραστικότητα και την ασφάλεια δραστικών ουσιών ή μορφών σκευασμάτων, που είναι πρόσφατες και δεν έχουν αξιολογηθεί στις επίσημες μετα-αναλύσεις ή κατευθυντήριες οδηγίες.

Τα δεδομένα και οι ακόλουθες συστάσεις αναφέρονται σε δραστικά μόρια που κυκλοφορούν εμπορικά στην Αμερικανική και την Ευρωπαϊκή αγορά και κυκλοφορούν ή πρόκειται να κυκλοφορήσουν στην Ελληνική.

3.2. Κλινική Αποτελεσματικότητα

3.2.1. Πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο.

Στην οξεία φάση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η προστασία του ασθενούς, ο έλεγχος της διαταραγμένης συμπεριφοράς, η μείωση των συμπτωμάτων, η γρήγορη ανάκτηση του λειτουργικού επιπέδου, η ανάπτυξη θεραπευτικής συμμαχίας με τον ασθενή και τους φροντιστές και η ανάπτυξη ενός άμεσου αλλά και απώτερου θεραπευτικού σχεδιασμού.

Απαραίτητες θεωρούνται οι ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, αλλά σαφή προτεραιότητα αποτελεί η έγκαιρη και κατά το δυνατό ταχύτερη έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Επειδή είναι τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ως

παρενέργεια της αντιψυχωτικής αγωγής, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές αρχικές δόσεις και να γίνεται πολύ προσεκτική και αργή τιτλοποίηση, χωρίς όμως αυτό να είναι σε βάρος της αποτελεσματικότητας και του ελέγχου των συμπτωμάτων. Γενικώς, εφ' όσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει, αρχική ταχεία φόρτιση με δόση εφόδου, θα πρέπει να αποφεύγεται (Barnes et. al. 2011).

Σε ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο τόσο τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά (FGAs) όσο και τα δεύτερης γενιάς (SGAs), είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1).

Στους ασθενείς με 1^ο επεισόδιο πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη δόση αντιψυχωτικού συγκριτικά με τους χρόνιους ασθενείς (Κατηγορία δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1).

Επειδή τα SGAs έχουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά την πρόκληση εξωπυραμιδικού τύπου παρενεργειών, συνιστάται η χρήση τους στην αντιμετώπιση του 1^{ου} ψυχωτικού επεισοδίου (Κατηγορία δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4), ενώ υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υπεροχή τους όσο αφορά την πρόληψη των υποτροπών (Κατηγορία δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

Από τα 2^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά ισχυρότερη ένδειξη έχουν η Ολανζαπίνη, η Ρισπεριδόνη και η Κουετιαπίνη, ενώ από τα πρώτης γενιάς η Αλοπεριδόλη. Η χρήση της Κλοζαπίνης δε συνιστάται (για λόγους ασφαλειας) ως φάρμακο πρώτης γραμμής στο 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο (Πίνακας 2).

3.2.2. Οξύ επεισόδιο-Υποτροπή

Για την επιλογή του φαρμάκου που θα χορηγηθεί πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η προηγούμενη εμπειρία του ασθενή με συγκεκριμένα σκευάσματα, αλλά και το προφίλ ευαισθησίας του σε ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Αξιολογούμε, επίσης, τις συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις και τις τυχόν φαρμακευτικές αγωγές που χορηγούνται, στο πλαίσιο αποφυγής φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται να δίνεται στην αξιολόγηση και διαχείριση τυχόν στρεσσογόνων παραγόντων που μπορεί να έχουν σχέση με την υποτροπή και η οποία μπορεί επίσης να οφείλεται σε μη συμμόρφωση στη θεραπεία, σε κατάχρηση ουσιών αλλά και στην φυσική πορεία της νόσου. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε όλες τις παρενέργειες των χορηγούμενων φαρμάκων και κυρίως σε κινητικές, μεταβολικές και καρδιαγγειακές.

Τόσο τα 1^{ης} γενιάς αντιψυχωτικά (FGAs), όσο και τα 2^{ης} γενιάς (SGAs), είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας υποτροπής. Όλα τα γνωστά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οξεία φάση της σχιζοφρένειας (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1).

Υπάρχουν ορισμένα πρόσφατα δεδομένα (μελέτη CATIE, Lieberman et al. 2005) που υποστηρίζουν την υπεροχή των SGAs, συγκριτικά με τα FGAs, στη συνέχιση (μη διακοπή) της θεραπείας και στην πρόληψη των υποτροπών σε χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Κατηγορία Δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

Επίσης, ορισμένα SGAs πιθανώς υπερέχουν σε σύγκριση με άλλα SGAs και FGAs, ως προς την συνολική αποτελεσματικότητα, την αντιμετώπιση ειδικών συμπτωμάτων, την πρόληψη των υποτροπών και την ποιότητα ζωής (Κατηγορία Δεδομένων B/C3, Βαθμός Συστάσεων 3/4), (Kishimoto et al. 2011, Leucht et al. 2009b) (πιν. 3).

Ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών των FGAs, είναι υπέρ της χορήγησης των SGAs (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4)(EUFEST study, Kahn et al. 2008).

Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται άμεσα. Η τιτλοποίηση της δόσης να γίνεται γρήγορα μεν, αλλά ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς για την αποφυγή ενοχλητικών ή επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να αποφεύγονται τακτικές ταχείας φόρτισης με υψηλές αρχικές δόσεις εφόδου, που πρακτικά καλύπτουν την ενδεχόμενη ανάγκη για καταστολή (Barnes et. al. 2011). Είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση στο οξύ ψυχωτικό επεισόδιο (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4) (πιν. 10).

Γενικά συνιστάται μονοθεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4) και χρήση ημερήσιων δόσεων για τα FGAs μεταξύ των 300 και 1000 ισοδύναμων mg Χλωροπρομαζίνης (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1) (πιν. 12).

Πριν την αλλαγή σε άλλο δραστικό παράγοντα η θεραπεία πρέπει να διαρκεί για τουλάχιστον δύο εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση, αλλά όχι περισσότερο από οκτώ εβδομάδες, εκτός και αν εμφανισθεί κακή ανοχή ή υπάρξει αντένδειξη χρήσης του συγκεκριμένου σκευάσματος (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.2.1. Αντιμετώπιση πρωτογενών και δευτερογενών Αρνητικών συμπτωμάτων.

Ο διαχωρισμός πρωτογενών και δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων έχει μεγάλη σημασία στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Τα πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα θεωρούνται πυρηνικά συμπτώματα της ψύχωσης, ενώ τα δευτερογενή συνέπειες των θετικών συμπτωμάτων (κοινωνική απομόνωση εξαιτίας παρανοϊκών ιδεών), των νευρολογικών παρενεργειών (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, οξεία δυστονία, φαρμακευτικός παρκινσονισμός και όψιμη δυσκινησία), των καταθλυπτικών συμπτωμάτων (μεταψυχωτικά και φαρμακοεπαγώμενα συμπτώματα), καθώς και περιβαλλοντολογικών παραγόντων (ιδρυματοποίηση).

Μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών στην θεραπευτική αντιμετώπιση των δευτεροπαθών αρνητικών συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1).

Τα SGAs παρουσιάζουν υπεροχή στην αντιμετώπιση των πρωτογενών αρνητικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τα FGAs (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3), ενώ υπεροχή των SGAs ως προς τα FGAs στην αντιμετώπιση των δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων δεν μπορεί να υποστηριχθεί.

Τα FGAs είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση δευτερογενών αρνητικών συμπτωμάτων, θα πρέπει όμως, να αποφεύγονται σε ασθενείς με προεξάρχουσα αρνητική συμπτωματολογία καθώς δε υπάρχουν ανάλογες μελέτες που να τα υποστηρίζουν (πίνακας 4).

Η Αμισουσλπρίδη και η Ολανζαπίνη παρουσιάζουν καλά δεδομένα αποτελεσματικότητας (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1), ενώ η Κουετιαπίνη και η Ζιπρασιδόνη ικανοποιητικά (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3) για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προεξάρχοντα αρνητικά συμπτώματα.

Ο συνδυασμός αντιψυχωτικών και αντικαταθλιπτικών μπορεί να είναι ωφέλιμος (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5) με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα να εμφανίζει η Μιρταζαπίνη. (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

3.2.2.2. Αντιμετώπιση Γνωστικών συμπτωμάτων.

Τα γνωστικά συμπτώματα - ελλείμματα θεωρούνται πλέον σημαντικό πυρηνικό σύμπτωμα της σχιζοφρένειας, καθώς η γνωστική λειτουργία σχετίζεται τόσο με την συνολική λειτουργικότητα, όσο και με επιμέρους τομείς της.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να έχουν μικρή και περιορισμένη επίδραση στη θεραπεία των νευρογνωσιακών ελλειμμάτων (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Συστάσεων 3). Η σύγκριση μεταξύ FGAs και SGAs δίνει ασαφή αποτελέσματα, με ορισμένες μελέτες να μη δείχνουν διαφοροποίηση μεταξύ τους. Παρ' όλα αυτά δε υπάρχει καμία μελέτη που να υποστηρίζει υπεροχή των FGAs στην αντιμετώπιση των νευρογνωσιακών ελλειμμάτων και ως εκ τούτου συνιστάται η χρήση των SGAs παρά τα περιορισμένα δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.2.3. Αντιμετώπιση Καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα εμφανίζονται σε όλες τις φάσεις της σχιζοφρένειας, την πρόδρομη, το 1^ο επεισόδιο, κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου και μετά την ύφεση. Η κατάθλιψη μπορεί να συμβάλει στη παρουσία υπολειμματικών συμπτωμάτων καθώς η συχνότητα της κυμαίνεται από 7 – 75% στους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα.

Μικρό και περιορισμένο όφελος στη θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να υποστηρίχθει για τα αντιψυχωτικά (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Συστάσεων 3). Συστήνεται κυρίως η χρήση των SGAs με περιορισμένα όμως δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

Οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία συνυπάρχουσας κατάθλιψης.

3.2.2.4. Αντιμετώπιση Διέγερσης.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εκδηλώνουν διεγερτική, επιθετική ή βίαιη συμπεριφορά, που σχετίζεται κυρίως με ψυχωτικά συμπτώματα, αλλά και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Η αντιμετώπιση τους βασίζεται στη χορήγηση από του στόματος, εάν αυτό είναι εφικτό, κατασταλτικών σκευασμάτων, καθησύχαση και μείωση των ερεθισμάτων, με τον φυσικό περιορισμό να αποτελεί επιλογή υπό αυστηρές προϋποθέσεις, συγκεκριμένο πρωτόκολλο εφαρμογής και για όσο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητος.

Η κλοζαπίνη και η ρισπεριδόνη θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία, με τα depot SGAs και την ολανζαπίνη να αποτελούν δεύτερη επιλογή και το βαλπροϊκό και το λίθιο τρίτη επιλογής σε συγχορήγηση με αντιψυχωτικά (J. Kane et al. 2003).

Η Λοραζεπάμη και τα FGAs παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στην άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση της επιθετικότητας και της ψυχοκινητικής διέγερσης (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4). Η χορήγηση χαμηλής ισχύος FGAs δεν συνιστάται (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

Σε ασθενείς που η επιθετική συμπεριφορά οφείλεται ξεκάθαρα στα ψυχωτικά συμπτώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός Λοραζεπάμης και Αντιψυχωτικού (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4), λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν την αύξηση των παρενεργειών. Γενικά τα δεδομένα για προσθήκη βενζοδιαζεπινών στην αντιψυχωτική αγωγή είναι ασαφή.

Η ενδομυϊκή χορήγηση SGAs (Αριπιτραζόλη, Ολανζαπίνη, Ζιτρασιδόνη) δεν υπερέχει της ενδομυϊκής χορήγησης Αλοπεριδόλης (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1), προκαλούν όμως λιγότερες κινητικές παρενέργειες (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1). Παρόλα αυτά πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπ' όψιν και οι άλλου τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες (καρδιαγγειακές, μεταβολικές) που τα SGAs προκαλούν.

Στους συνδυασμούς, που πρέπει να αποφεύγονται, περιλαμβάνονται η ενδομυϊκή χορήγηση Ολανζαπίνης με Βενζοδιαζεπίνες (αιφνίδιοι θάνατοι), και Κλοζαπίνης με Βενζοδιαζεπίνες (αναπνευστική καταστολή).

Η χρήση εισπνεόμενης Λοξαπίνης (μη διαθέσιμης ακόμη στην ελληνική αγορά) είναι μια νέα σύγχρονη επιλογή που θα εκτιμηθεί στη πορεία του χρόνου.

3.2.2.5. Αντιμετώπιση προεξαρχόντων Κατατονικών συμπτωμάτων.

Πρώτης γραμμής επιλογή στη αντιμετώπιση της κατατονίας αποτελούν οι Βενζοδιαζεπίνες (Κατηγορία Δεδομένων C). Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) έχει τη θέση του όταν απαιτείται γρήγορη λύση της κατατονίας (κακοήθης κατατονία) ή όταν η αρχική χορήγηση λοραζεπάμης έχει αποτύχει (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3. Αντιμετώπιση Ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας.

Ως ανθεκτική στην θεραπεία σχιζοφρένεια περιγράφεται η κατάσταση στην οποία δεν παρουσιάζεται σημαντική βελτίωση στην ψυχοπαθολογία συνολικά και κυρίως των θετικών συμπτωμάτων μετά την χορήγηση τουλάχιστον δύο αντιψυχωτικών διαφορετικής κατηγορίας, σε επαρκείς δόσεις και για επαρκή χρονική περίοδο (τουλάχιστον 2-8 εβδομάδες για κάθε φάρμακο) τα τελευταία πέντε χρόνια. (Kane et al. 1988a; Lehman et al. 2004; Mc Ilwain et al. 2011; NICE 2002; 2010).

Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα το 10-30% των ασθενών εμφανίζουν μικρή ή καθόλου ανταπόκριση στα αντιψυχωτικά και περίπου το 30% των ασθενών έχει μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. Υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα και την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτικοί αιγαγή οι οποίοι πρέπει να αξιολογούνται (υποδοσολογία, μερική συμμόρφωση, κατάχρηση ουσιών, νευρολογικοί παράγοντες, περιβαντολογικοί παράγοντες, φαρμακοδυναμικοί λόγοι).

Σε περιπτώσεις ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών πρέπει πρώτα να ελεγχθεί το θέμα της συμμόρφωσης και να γίνει έλεγχος επιπέδων του δραστικού παράγοντα στο αίμα. Αν τίθεται θέμα συμμόρφωσης συνιστάται η χρήση πόσιμων ή διασπειρόμενων μορφών, δισκίων μακράς διάρκειας δράσης (Penfluridol εβδομαδιαίο δισκίο) και τέλος ενέσιμων σκευασμάτων μακράς διάρκειας δράσης.

Η αλλαγή από ένα FGAs, στο οποίο δεν υπήρξε ανταπόκριση σε έναν άλλο FGAs, φαίνεται μη αποτελεσματική (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Συστάσεων 1) και συστήνεται αλλαγή σε ένα SGAs (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

Η Κλοζαπίνη αποτελεί την θεραπεία πρώτης επιλογής (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3), ενώ σε περίπτωση μη ανταπόκρισης σ' αυτήν συνιστάται η αλλαγή σε SGAs και συγκεκριμένα σε Ολανζαπίνη ή Ρισπεριδόνη (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Συστάσεων 3).

Στην πρόσφατη έκδοση της PORT (Buchanan et al. 2009) συστήνεται η κλοζαπίνη σε επαρκείς δόσεις (300-850/900 mg/day) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες και σε επίπεδα πλάσματος πάνω από 350 ng/ml, καθώς υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την σχέση υψηλών επιπέδων πλάσματος με την ανταπόκριση των θετικών συμπτωμάτων.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της Αμισουλπρίδης, της Αριπιτραζόλης, της Κουετιαπίνης και της Παλιπεριδόνης ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη θεραπεία ασθενών (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4), ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία για την Ασεναπίνη και τη Λουρασιδόνη (Κατηγορία Δεδομένων F).

Η Κλοζαπίνη πρέπει να επιλέγεται νωρίτερα σε περιπτώσεις με έντονο και επίμονο αυτοκτονικό ιδεασμό, παρά την αντικαταθλιπτική αγωγή (RANZCP 2004).

3.2.3.1. Στρατηγικές αλλαγής φαρμάκων.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται τρείς κύριες στρατηγικές αλλαγής από ένα αντιψυχωτικό σε ένα άλλο, με λίγα ερευνητικά δεδομένα:

- α. ταυτόχρονη σταδιακή τιτλοποίηση του νέου φαρμάκου και απόσυρση του χορηγούμενου,
- β. έναρξη σταδιακής τιτλοποίησης και ακολούθως απόσυρση του χορηγούμενου,
- γ. άμεση διακοπή και άμεση τιτλοποίηση του νέου φαρμάκου

Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση Κλοζαπίνης που έχει ειδικό πρωτόκολλο τιτλοποίησης και παρακολούθησης.

Η καλή γνώση του φαρμακοδυναμικού προφίλ των δραστικών παραγόντων θα προστατεύσει από τυχόν παρενέργειες απόσυρσης (καταστολή, χολινεργικά συμπτώματα).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι κάποια στρατηγική αλλαγής υπερέχει (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5). Κάποιες μελέτες αναδεικνύουν στοιχεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε συγκεκριμένες αλλαγές μεταξύ δραστικών παραγόντων, κυρίως από FGAs ή SGAs σε συγκεκριμένα SGAs (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3.2. Αλλαγή από τη πολυφαρμακία σε μονοθεραπεία.

Ενώ γενικά συνιστάται η μονοθεραπεία από όλες τις θεραπευτικές συστάσεις, στη κλινική πράξη τα 2/3 των ασθενών λαμβάνουν συνδυασμό με δύο τουλάχιστον αντιψυχωτικά φάρμακα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία υπέρ της αλλαγής από πολυφαρμακία σε μονοθεραπεία για τους ανθεκτικούς στην θεραπεία ασθενείς (Κατηγορία Δεδομένων B/C, Βαθμός Συστάσεων 3/4).

3.2.3.3. Συνδυασμοί Αντιψυχωτικών.

Παρόλο που όλες οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες θεωρούν ότι η μονοθεραπεία πρέπει να είναι ο κανόνας, σε ορισμένες περιπτώσεις θεραπείες με συνδυασμό δραστικών παραγόντων μπορεί να είναι σκόπιμες (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4). Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης, αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4).

Απαιτείται προσοχή στο φαρμακοδυναμικό προφίλ των δραστικών παραγόντων που συνδυάζονται ώστε να αποφευχθεί η άθροιση ανεπιθύμητων ενεργειών. (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, καταστολή, παράταση QTc, αρρυθμίες, μεταβολική επιβάρυνση, κτλ.).

Ο συνδυασμός της Κλοζαπίνης με άλλα SGAs (πιθανόν Ρισπεριδόνης) μπορεί να έχει κάποιο πλεονέκτημα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

3.2.3.4. Θεραπείες Ενίσχυσης (augmentation).

Θεραπείες ενίσχυσης της αντιψυχωτικής αγωγής με συγχορήγηση άλλων δραστικών παραγόντων έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτικούς στη θεραπεία, με περιορισμένα όμως αποτελέσματα. Στη πρόσφατη έκδοση συστάσεων της PORT (Buchanan et.al. 2009), περιγράφονται λίγα ή καθόλου δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Λιθίου και των Αντισπασμαδικών φαρμάκων στα ανθιστάμενα θετικά συμπτώματα.

Έχει μελετηθεί η συγχορήγηση αντιψυχωτικών με άλλους δραστικούς παράγοντες (Πίνακας 5) όπως:

- Αντισπασμαδικοί παράγοντες και Li (Λαμοτριγίνη, Λίθιο, Πρεγκαμπαλίνη, Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό), (Κατηγορία Δεδομένων B έως E),

- Αντικαταθλιπτικών, με πολύ λίγα στοιχεία γενικά, εκτός από τη Μιρταζαπίνη (Κατηγορία Δεδομένων Β έως F),
- Βενζοδιαζεπίνες, στη αντιμετώπιση της Κατατονίας (Κατηγορία Δεδομένων C1-3, Βαθμός Σύστασης 4) και στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Σύστασης 5) (Λοραζεπάμη),
- NMDA-αγωνιστές (Μεμαντίνη) (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Σύστασης 5) και άλλα Γλουταμινεργικά φάρμακα,
- β-blockers, κανναβινοειδή, οιστρογόνα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Σύστασης 5).

3.2.3.5. Άλλες Βιολογικές θεραπείες

α. Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT - ΗΣΘ).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσο αφορά την αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σχιζοφρένεια ανθεκτικών στη θεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5).

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις η εφαρμογή ΗΣΘ παράλληλα με την αντιψυχωτική αγωγή μπορεί να είναι αποδεχτή (Κατηγορία Δεδομένων C3, Βαθμός Συστάσεων 4), ενώ σε περιπτώσεις κατατονίας αποτελεί σημαντική επιλογή (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Συστάσεων 4).

β. Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση επίμονων ακουστικών ψευδαισθήσεων με TMS χαμηλής συχνότητας κυμάτων (Κατηγορία Δεδομένων C/D, Βαθμός Συστάσεων 4/5).

Επίσης υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση αρνητικών συμπτωμάτων με TMS και υψηλής συχνότητας κύματα (Κατηγορία Δεδομένων D, Βαθμός Συστάσεων 5).

3.2.4. Μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης- Πρόληψη των υποτροπών.

Η μακροχρόνια θεραπεία είναι απαραίτητη και αναγκαία σε όλους τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η θεραπεία που ακολουθεί την οξεία φάση της νόσου, διακρίνεται στη φάση της σταθεροποίησης, (διάρκειας συνήθως 3-6 μήνες) και στη φάση της συντήρησης (που διαρκεί από μήνες έως και χρόνια). Πρώτη μείωση της δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων και σε υποτροπή.

Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες, την ανοχή και τις επιθυμίες του κάθε ασθενή με στόχο την πρόληψη των υποτροπών, την μείωση των συμπτωμάτων, τη διατήρηση και την βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του ασθενή. Ο θεραπευτικός σχεδιασμός πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με τον ασθενή.

Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται στην συστηματική παρακολούθηση τόσο της κλινικής εικόνας, όσο και της εμφάνισης τυχόν παρενεργειών, οι οποίες πρέπει άμεσα να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται, καθώς επηρεάζουν, εκτός των άλλων, την συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία και την πρόληψη των υποτροπών. Στόχος της μακροχρόνιας θεραπείας είναι η μονοθεραπεία και ένα καλό ισοζύγιο οφέλους - κόστους. Απαραίτητο και καθοριστικό συμπλήρωμα στη φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα στη φάση αυτή, είναι οι ψυχοκοινωνικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις.

3.2.4.1. Αντιψυχωτική Αγωγή

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα στο σύνολό τους είναι αποτελεσματικά στη πρόληψη των υποτροπών και συνιστώνται (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1). Σκόπιμη θεωρείται η συνέχιση του παράγοντα που αντιμετώπισε επαρκώς και με ασφάλεια την οξεία φάση.

Μεταξύ των FGAs και των SGAs, δεν διαπιστώνονται διαφορές όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων στη μακροχρόνια θεραπεία (Κατηγορία Δεδομένων Α, Βαθμός Σύστασης 1). Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που, πιθανώς, υποστηρίζουν την υπεροχή συγκεκριμένου SGAs (της ολανζαπίνης στη μελέτη CATIE) σε σχέση με τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη των υποτροπών, που όμως δεν επιβεβαιώθηκε στην μετα-ανάλυση του Kishimoto 2011, στην οποία όμως φάνηκε η συνολική υπεροχή των SGAs έναντι των FGAs. (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Σύστασης 3). Στη μετα-ανάλυση του S. Leucht et al. 2009 διαπιστώθηκε ότι η κλοζαπίνη, η αμισουλπρίδη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη παρουσιάζουν μικρή υπεροχή ως προς την αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τα FGAs και τα υπόλοιπα SGAs.

Γενικά, τα SGAs έχουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά στη μείωση των κινητικών παρενεργειών και κυρίως της όψιμης δυσκινησίας (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Στη μακροχρόνια φάση, κατά την οποία τα δευτερογενή αρνητικά συμπτώματα είναι λιγότερο έντονα, ορισμένα SGAs (Montgomery and Van Zwieten-Boot 2007) παρουσιάζουν υπεροχή στη μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4) (Πίνακας 4).

Για τα πρωτογενή αρνητικά συμπτώματα συνιστάται η αλλαγή σε άτυπο αντιψυχωτικό ή συγχορήγηση με άλλους παράγοντες.

Όσο αφορά την αντιμετώπιση της αυτοκτονικότητας, που αποτελεί ένα σημαντικό θέμα στη θεραπεία συντήρησης, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την υπεροχή συγκεκριμένων αντιψυχωτικών και κυρίως της κλοζαπίνης (Meltzer et al. 2003; Crocq et al. 2010).

Μεγάλη σημασία στη φάση συντήρησης έχει η συστηματική παρακολούθηση για πιθανή εκδήλωση φαρμακευτικών παρενεργειών και η άμεση αντιμετώπισή τους, κυρίως της όψιμη δυσκινησία, των μεταβολικών διαταραχών και των καρδιαγγειακών παθήσεων, που επηρεάζουν τη ποιότητα ζωής των ασθενών (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Τα FGAs και τα SGAs έχουν διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και γι' αυτό η επιλογή των αντιψυχωτικών πρέπει να γίνεται με κριτήριο την αποτελεσματικότητα και την ανοχή για κάθε ασθενή.

Σημαντικό είναι να αξιολογούμε τα υπολειμματικά συμπτώματα, ώστε αυτά να διαφοροδιαγνώσκονται σωστά και να αντιμετωπίζονται επαρκώς.

Σε περιπτώσεις συννόσησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων. Εάν συνυπάρχει κατάθλιψη ή ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, μπορούμε να χορηγήσουμε αντικαταθλιπτικά, σε περιπτώσεις συναισθηματικής αστάθειας σταθεροποιητές της διάθεσης, και σε περιπτώσεις άγχους και αϋπνίας βενζοδιαζεπίνες. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη περίπτωση συγχορήγησης αντιψυχωτικών με βενζοδιαζεπίνες με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής, καθώς αυξάνεται η θνησιμότητα (Baandrup et al. 2010.).

3.2.4.2. Στρατηγικές Θεραπείας

Η διακοπτόμενη χορήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας και η οριακή μείωση της δόσης μέχρι τη πλήρη διακοπή, με συνεχή παρακολούθηση και άμεση επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής με τα πρώτα σημάδια υποτροπής, έχουν δείξει σαφή αδυναμία να μειώσουν τη συχνότητα των υποτροπών και των νοσηλειών, τόσο σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο όσο και σε χρόνιους ασθενείς.

Συστήνεται η συνεχής φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα για την πρόληψη των υποτροπών (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1). Εξαίρεση μπορεί να αποτελεί, η παρουσία σοβαρών αντενδείξεων λόγο σωματικών νόσων, καθώς και η άρνηση του ασθενούς για μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

3.2.4.3. Έγκαιρη Παρέμβαση σε Υποτροπή.

Η έγκαιρη παρέμβαση με την εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων, μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών και αποφυγή της νοσηλείας. Έχει φανεί σε μελέτες ότι, η υποτροπή ξεκινά με πρόδρομα συμπτώματα τα οποία διαρκούν από μερικές ημέρες έως εβδομάδες ή και ακόμη περισσότερο. Τα συμπτώματα σ' αυτή τη φάση είναι μέτρια έως σοβαρά, και κυρίως, περιλαμβάνουν ανησυχία και νευρικότητα, μειωμένη όρεξη, δυσκολίες συγκέντρωσης και μνήμης, διαταραχές του ύπνου και κατάθλιψη, ενώ μπορεί να εμφανισθούν ήπια ψυχωτικά συμπτώματα ή μεταβολές της συμπεριφοράς. Οι αλλαγές αυτές αποτελούν είτε εμφάνιση νέων συμπτωμάτων είτε αύξηση ήδη υπαρχόντων συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρούνται αλλαγές στη συμπεριφορά και τη λειτουργικότητα των ασθενών (APA 2007).

Η ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων εκπαίδευσης ασθενών και φροντιστών στα πρόδρομα συμπτώματα και στην έγκαιρη παρέμβαση υποστηρίζεται ότι αποτελούν αξιόπιστη λύση (Κατηγορία Δεδομένων Β, Βαθμός Σύστασης 3).

Ως προς την φαρμακευτική παρέμβαση συστήνεται αύξηση της δοσολογίας του χορηγούμενου σκευάσματος, ή επαναχορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής σε περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας. Η χρήση βενζοδιαζεπινών μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του άγχους και της ανησυχίας (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 3).

3.2.4.4. Μακράς Διάρκειας Δράσης Ενέσιμα Αντιψυχωτικά

Τα Μακράς Διάρκειας Δράσης Ενέσιμα Αντιψυχωτικά (LAs) μπορούν να βοηθήσουν στο θέμα της συμμόρφωσης των ασθενών στην μακροχρόνια θεραπεία και να βελτιώσουν τη ποιότητα ζωής τους.

Τα ποσοστά ασθενών με πτωχή ή με μερική συμμόρφωση στην, από του στόματος, αντιψυχωτική αγωγή είναι μεγαλύτερα από το 40% και αυτό σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο υποτροπής και νοσηλείας. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις του NICE, τα LAs θα πρέπει να επιλέγονται “όταν ο ασθενής εκφράζει τη προτίμησή του σε αυτή τη θεραπεία καθώς έχει πεισθεί για αυτό, ή ως μέρος του θεραπευτικού σχεδιασμού όταν δίνεται προτεραιότητα στην αποφυγή έμμεσης μη συμμόρφωσης. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις οι ασθενείς θα πρέπει δυναμικά να παροτρύνονται και να εκπαιδεύονται ως προς τα οφέλη της χρήσης LAs σκευασμάτων”.

Η επιλογή των LAs μορφών πρέπει να γίνεται σταθμίζοντας τα προτερήματα με τα μειονεκτήματά τους.

Υπάρχουν μελέτες που δεν υποστηρίζουν την υπεροχή των LAs σκευασμάτων σε σχέση με τις, από του στόματος, μορφές όσο αφορά την αποτελεσματικότητα (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1), ενώ υπάρχουν πρόσφατες έρευνες, οι οποίες υποστηρίζουν σαφή υπεροχή των LAs σκευασμάτων όσον αφορά το κίνδυνο νοσηλείας/υποτροπής (Tiihonen et al. 2011, Kishimoto 2013). (Κατηγορία Δεδομένων A, Βαθμός Σύστασης 1).

Μέχρι σήμερα οι ενδείξεις των LAs σκευασμάτων, που είναι διαθέσιμα, είναι για τη φάση συντήρησης της νόσου μετά από οξύ επεισόδιο. Προς το παρόν δεν υπάρχουν επίσημες ενδείξεις για χρήση τους σε οξύ επεισόδιο, αν και υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα για ασθενείς σε υποτροπή με πολύ καλά τελικά αποτελέσματα για την παλμιτική παλιπεριδόνη (Pandina et. al. 2010, Kim et. al. 2012) και για την αριτυπραζόλη μακράς δράσης (Kane et. al. 2014).

Στο πλαίσιο εκμετάλλευσης του θεραπευτικού οφέλους από την συμμόρφωση των ασθενών με τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να αντιμετωπιστεί το υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά το πρώτο επεισόδιο, γίνονται μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των LAs μορφών και σε πρώτο επεισόδιο.

Παρόλο που τα ενέσιμα αντιψυχωτικά μακράς διάρκειας δράσης θεωρούνται ως μονοθεραπεία, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, σχεδόν στο 50%, συνεχίζεται και η χορήγηση από του στόματος αγωγής (Aggarwal et al. 2012). Στις αιτίες συγχορήγησης εμπλέκονται πολλοί παράγοντες που δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί και αντιμετωπισθεί, αν και στα αρχικά στάδια εφαρμογής των depot μπορεί να χρησιμοποιηθούν για μικρό διάστημα από τον στόματος βενζοδιαζεπίνες ή αντιψυχωτικά σκευάσματα (RANZCP 2004).

Στο πίνακα φαίνονται τα δεδομένα και οι συστάσεις για τα depot σκευάσματα, σύμφωνα με την WFSBP, προσαρμοσμένα σύμφωνα και με τα τελευταία δεδομένα για την ενέσιμη μορφή Αριτυπραζόλης (πίνακας 6).

3.3. Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος

3.3.1. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντιμετώπισή τους

Η διαφοροποίηση μεταξύ των φαρμάκων ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να προβλεφθεί από την αξιολόγηση του φαρμακοδυναμικού και φαρμακοκινητικού προφίλ κάθε σκευάσματος. Κάποιες παρενέργειες είναι αποτέλεσμα της δράσης των φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ άλλες από τη δράση αυτών σε συγκεκριμένα όργανα του σώματος.

Κύριοι παράγοντες για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι, η καλή γνώση των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών κάθε σκευάσματος, η αξιολόγηση του εξατομικευμένου προφίλ ευαισθησίας κάθε ασθενούς σε ανεπιθύμητες ενέργειες και η γενική του ιατρική κατάσταση, η αξιολόγηση ενδεχομένων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, οι παράμετροι αξιολόγησης που προτείνονται για κάθε σκεύασμα, η σταθερή παρακολούθηση του ασθενούς και τέλος, η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών. Στις περιπτώσεις, που έχουμε εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα, αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την κλινική σημασία τους από αντίστοιχους ειδικούς ιατρούς ώστε να καθορίζεται η βαρύτητα τους και να επιλέγονται οι απαιτούμενες ενέργειες.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων είναι δοσοεξαρτώμενες, ενώ όλες επιβαρύνουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία, αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής.

Συνοπτικά αναφέρονται:

- Καταστολή.
- Νευρολογικές: εξωπυραμιδικά συμπτώματα, οξεία δυστονία, παρκινσονισμός, ακαθησία, όψιμη δυσκινησία, όψιμη ακαθησία, επιληπτικές κρίσεις και το Κακόθες Νευροληπτικό Σύνδρομο.
- Αύξηση βάρους σώματος, παχυσαρκία, μεταβολικές διαταραχές (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, υπερλιπιδαιμία).
- Καρδιαγγειακές: ορθοστατική υπόταση, παράταση του QTc διαστήματος, αρρυθμίες, ανακοπή.
- Αιματολογικές: ακοκκιοκυτταραψία, λευκοπενία.
- Ενδοκρινολογικές: υπερπρολακτιναψία, σεξουαλικές διαταραχές.
- Οφθαλμολογικές.
- Ηπατικές: αύξηση ενζύμων, ηπατοτοξικότητα, χολόσταση.
- Άλλες: ξηροστομία, σιελόρροια, δυσκοιλότητα, κατακράτηση ούρων, αλλεργικές αντιδράσεις.

Σε γενικές γραμμές, τα FGAs παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά εκδήλωσης νευρολογικών και ενδοκρινολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα SGAs παρουσιάζουν ένα πιο ασφαλές προφίλ, στις συνιστώμενες δόσεις, όσο αφόρα τις νευρολογικές (κυρίως όψιμη δυσκινησία) και ενδοκρινολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολικές και καρδιαγγειακές παρενέργειες. Βεβαίως θα πρέπει να επισημανθεί ότι το προφίλ

παρενεργειών των σκευασμάτων δεν είναι το ίδιο και είναι απαραίτητη η καλή γνώση αυτού, ώστε να προβλεφθούν και να αντιμετωπισθούν έγκαιρα και με ασφάλεια οι τυχόν παρενέργειες και να αποφευχθούν μακροχρόνιες επιβαρυντικές επιπτώσεις για την σωματική υγεία των ασθενών.

Επισημαίνεται η εκδήλωση αντιχολινεργικών παρενεργειών, που επιβαρύνουν κυρίως τις γνωστικές λειτουργίες, από τα αντίστοιχα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως από τα FGAs. Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά με την αντιψυχωτική αγωγή, παρά μόνον εάν εκδηλωθούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα που οφείλονται σ' αυτήν. Η χορήγησή τους θα πρέπει να εξαπομικέυεται λαμβάνοντας υπ' όψιν το προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς σε εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τον κίνδυνο για εμφάνιση αντιχολινεργικών παρενεργειών. Θα πρέπει να αξιολογείτε τακτικά η αναγκαιότητα συνέχισης της χορήγησης των αντιχολινεργικών σκευασμάτων. Η παρακολούθηση για τυχόν ανάπτυξη αντιχολινεργικών παρενεργειών και η συνετή χρήση ανάλογα με υπαρκτές απαιτήσεις αποτελούν την ενδεδειγμένη τακτική (Barnes et. al. 2011). Επίσης, είναι σκόπιμο να διερευνάται η πιθανή επίδραση συνυπάρχουσας χρήσης ουσιών, τόσο ως προς θεραπευτικό αποτέλεσμα όσο και ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στους παρακάτω πίνακες αναφέρονται συνολικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε δραστικού παράγοντα και οι χειρισμοί για την αντιμετώπισή τους. Σε κάποιες περιπτώσεις η αλλαγή του δραστικού παράγοντα αποτελεί την μοναδική λύση επιλογής.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωτικών φαρμάκων. (πίνακας 7)

Πίνακες αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωτικών φαρμάκων. (πίνακας 8).

3.3.2. Παρακολούθηση ασθενών.

Το θέμα της ανοχής και της ασφάλειας των φαρμακευτικών παραγόντων αναδεικνύεται όλο και περισσότερο, επειδή αποτελούν αποφασιστικούς παράγοντες για την συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, την ποιότητα ζωής τους και την συνολική κατάσταση της υγείας τους. Έχουν υιοθετηθεί συγκεκριμένα πρωτόκολλα ασφάλειας και παρακολούθησης των χρόνιων ψυχωτικών ασθενών, εκτός των απαραίτητων ειδικών εξετάσεων που απαιτούν για συγκεκριμένα δραστικά μόρια (πχ Κλοζαπίνη).

Στον πίνακα εννέα (πιν.9) περιγράφονται οι οδηγίες της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA 2004) για την ιατρική παρακολούθηση των ασθενών, στις οποίες οφείλουμε να προσθέσουμε και την μέτρηση των τιμών της Προλακτίνης τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας και τη τιτλοποίηση των δραστικών παραγόντων, όσο και ετησίως.

3.3.3. Δοσολογικό εύρος.

Οι ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο κατά κανόνα είναι νέοι στην ηλικία που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιψυχωτικά φάρμακα με αποτέλεσμα να είναι πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωτικών. Η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής σε αυτήν την ομάδα των ασθενών πρέπει να γίνεται με πολύ χαμηλές δόσεις, που αυξάνονται αργά ώστε να επιτευχθεί κλινικό αποτέλεσμα με όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στον πίνακα δέκα (πιν.10), αναγράφονται οι δόσεις έναρξης, οι ενδεικνυόμενες δόσεις και οι μέγιστες δόσεις των αντιψυχωτικών φαρμάκων σε ασθενείς 1^ο ψυχωτικού επεισοδίου.

Στο γράφημα 1 (γραφ.1) παρουσιάζεται η προτεινόμενη διαδικασία αξιολόγησης του αποτελέσματος της αντιψυχωτικής αγωγής. Αυτή θα πρέπει να γίνεται την 6^η με 8^η εβδομάδα αλλά μια πρώτη εκτίμηση πρέπει να γίνεται στις 2 με 3 εβδομάδες οπότε και είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστεί η δόση εφόσον η μείωση της ψυχοπαθολογίας είναι ανεπαρκής (μείωση των θετικών συμπτωμάτων μικρότερη του 20%). Στόχος της φαρμακευτικής αγωγής την 6^η με 8^η

εβδομάδα είναι η ύφεση της θετικής συμπτωματολογίας και τότε πρέπει να αποφασίζεται η συνέχιση ή αλλαγή του αντιψυχωτικού σκευάσματος.

Μετά την πάροδο ενός εξαμήνου χωρίς θετικά συμπτώματα είναι δυνατόν η δόση του φαρμάκου να μειωθεί προσεκτικά ώστε να εξασφαλιστεί καλύτερη ανοχή, αλλά και να αποφευχθεί ο κίνδυνος υποτροπής. Σε περιπτώσεις υποτροπής μετά από το 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνεχιστεί για διάστημα 2 έως 5 έτη, ενώ χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις στη φάση σταθεροποίησης (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Δεδομένα για χαμηλές δόσεις υπάρχουν για την Αλοπεριδόλη (<5mg/day), για τη Ρισπεριδόνη (<4mg/day), και για την Ολανζαπίνη (<10mg/day) (Κατηγορία Δεδομένων B, Βαθμός Σύστασης 3). Για τα άλλα μόρια υπάρχουν λίγα μόνον δεδομένα (Κατηγορία Δεδομένων C1/D, Βαθμός Σύστασης 4/5).

Στη φάση σταθεροποίησης (χρόνια φάση), οι ασθενείς συνήθως ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που απαιτήθηκαν κατά την οξεία φάση και προτείνεται μείωση 25 έως 50% της σταθερής δόσεις, εντός των θεραπευτικών ορίων. Υπάρχουν όμως μελέτες που διαπιστώνουν αύξηση των υποτροπών με χαμηλές δόσεις. Στοιχεία δείχνουν ότι υψηλές για τα FGAs δόσεις συντήρησης, πάνω από 600mg ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης δεν είναι πιο αποτελεσματικές. Άλλες μελέτες διαπιστώνουν ότι δόσεις Χλωροπρομαζίνης χαμηλότερες των 375 mg/ day είναι ασφαλείς για την πρόληψη των υποτροπών.

Η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να σχεδιάζεται με βάση τη δόση σταθεροποίησης που καλύπτει τη πρόληψη των υποτροπών και δεν δημιουργεί παρενέργειες για τουλάχιστον ένα χρόνο (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4).

Πολλές φορές στην κλινική πράξη και στο πλαίσιο της εξατομικευμένης θεραπείας μπορεί να απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις από τις μέγιστες συνιστώμενες. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει πολύ στενή παρακολούθηση και αξιολόγηση τόσο του θεραπευτικού αποτελέσματος, όσο και των τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 10: Δοσολογικό εύρους αντιψυχωτικών σε από του στόματος χορήγηση.

Πίνακας 11: Δοσολογικό εύρος δεροπ αντιψυχωτικών.

Πίνακας 12: Ισοδύναμες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων.

3.3.4. Διάρκεια φαρμακευτικής θεραπείας.

Για ασθενείς 1^ο επεισοδίου, συστήνεται συνέχιση της θεραπεία για τουλάχιστον ένα έτος μετά την οξεία φάση (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4). Σε ορισμένες συστάσεις, το χρονικό αυτό διάστημα διευρύνεται στα δύο τουλάχιστον έτη (Leucht at el. 2010), καθώς τα ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας, είναι ιδιαίτερα υψηλά, σε σύγκριση με την συνέχισή της.

Για ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια, η θεραπεία συντήρησης συστήνεται για 2 έως 5 χρόνια τουλάχιστον (Κατηγορία Δεδομένων C, Βαθμός Σύστασης 4), καθώς και σε αυτή την ομάδα ασθενών τα ποσοστά υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας αυξάνουν σημαντικά.

Σε περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό σοβαρής αυτοκτονικότητας, βίαιης ή επιθετικής συμπεριφοράς και πολλαπλών υποτροπών συστήνεται θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι, ένα 20% των ασθενών με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο δε θα υποτροπιάσει μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ επίσης ένα 20% των ασθενών παρά τη θεραπεία συντήρησης θα υποτροπιάσει. Καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες για την πορεία της νόσου και την απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή, η

φαρμακολογική πρόληψη των υποτροπών πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε ασθενή με σχιζοφρένεια (NICE 2010). Πιθανές εξαιρέσεις αποτελούν οι περιπτώσεις ασθενών με πολύ βραχέα ψυχωτικά επεισόδια χωρίς αρνητικές ψυχολογικές επιπτώσεις, καθώς και περιπτώσεις ασθενών που όλες οι δυνατές φαρμακευτικές επιλογές ενέχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου.

Γενικά, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις προτιμήσεις των ασθενών, τη δυνατότητα παρεχόμενης υποστήριξης, αλλά και το ψυχοκοινωνικό τους πλαίσιο. Στοιχεία για τη διακοπτόμενη θεραπεία έχουν δοθεί παραπάνω.

3.4. Ειδικές Καταστάσεις

3.4.1. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό

Ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να συζητάει το θέμα της τεκνοποίησης και του προγραμματισμού εγκυμοσύνης με τις ασθενείς του, έχοντας υπ' όψιν ότι το 50% των εγκυμοσύνων είναι μη προγραμματισμένες. Η Κουετιαπίνη και στη συνέχεια η Ρισπεριδόνη, η Αλοπεριδόνη, και η Ολανζαπίνη, παρουσιάζουν τις χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης στο πλακούντα.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ψυχιατρικό ιστορικό, η ανταπόκριση στη θεραπεία και ο κίνδυνος μη συμμόρφωσης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι τα αντιψυχωτικά φάρμακα δεν είναι ασφαλή για την ανάπτυξη του κυήματος, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η επίπτωσή τους για τερατογένεση. Υπάρχει πιθανότητα 1-1.5% αύξησης των καρδιαγγειακών διαταραχών ανάπτυξης.

Εάν μια γυναίκα λαμβάνει αντιψυχωτική αγωγή, θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα προλακτίνης, όπως και τα επίπεδα σακχάρου (ιδίως σε λήψη κλοζαπάτης ή ολανζαπάτης) και να υπάρχει αξιολόγηση από ειδικό ιατρό. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για όλα τα φάρμακα και για το λόγο αυτό θεραπείες με Αριτυπραζόλη και Σερτινδόλη θα πρέπει να διατηρούνται μόνον εφόσον το ιστορικό αποδεικνύει την επάρκειά τους.

Οι depot αγωγές συνεχίζονται μόνον όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής. Η πολυφαρμακία πρέπει να αποφεύγεται, ενώ σκόπιμο είναι να χρησιμοποιούνται οι χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις. Σε παχύσαρκες και κακής διατροφής γυναίκες, συστήνεται η λήψη, 3 μήνες πριν τη σύλληψη και τρείς μήνες μετά, 5mg φολικού οξέος ημερησίως.

Όταν εξακριβώθει μία εγκυμοσύνη, που συχνά γίνεται μετά το πρώτο τρίμηνο (ευαίσθητο χρονικό διάστημα για τερατογέννεση), σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή καθώς αυξάνεται πολύ ο κίνδυνος υποτροπής. Αν υπάρχει depot αγωγή τροποποιείται σε από του στόματος και εφαρμόζονται οι προαναφερόμενες γενικές οδηγίες.

Το νεογέννητο πρέπει να ελέγχεται αιματολογικά όταν η μητέρα λαμβάνει κλοζαπάτη, για νευρολογικά και εξωπυραμιδικά συμπτώματα και για αρκετές ημέρες όταν λαμβάνει FGA.

Σε θηλάζουσες μητέρες αποφεύγουμε τη πολυφαρμακία και τις υψηλές δόσεις. Αν χρειασθεί μία μητέρα που θηλάζει να λάβει αντιψυχωτική αγωγή, η φυσική κατάσταση του παιδιού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην επιλογή του δραστικού παράγοντα, ενώ πρέπει να υπάρχει συνεχής αξιολόγηση της εγρήγορσης και ενεργητικότητας του παιδιού. Τέλος, όταν χορηγείται κλοζαπάτη ο θηλασμός διακόπτεται.

3.4.2. Φαρμακολογικές στρατηγικές σε ασθενείς με συνυπάρχουσα διαταραχή από χρήση ουσιών

Συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών είναι πολύ συχνή στη σχιζοφρένεια και σχετίζεται με μια προσπάθεια αυτοθεραπείας από τα συμπτώματα ή αντιμετώπισης ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν στοιχεία που αναδεικνύουν μια κοινή ευαλωτότητα.

Οι ουσίες μπορεί να είναι η νικοτίνη, το αλκοόλ, τα οποιοειδή, η κάνναβη, η κοκαΐνη και άλλοι παράγοντες. Ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να αξιολογεί τη πιθανή χρήση ουσιών και να σχεδιάζει το θεραπευτικό πλάνο έχοντας υπ' όψιν του και τις δύο διαταραχές.

Στοιχεία από μελέτες με χορήγηση FGAs, έδειξαν πτωχή ανταπόκριση, αύξηση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και χειρότερη συμμόρφωση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Τα SGAs παρουσιάζουν καλύτερο προφίλ ανοχής όσο αφορά την εκδήλωση εξωπυραμιδικών παρενεργειών, χωρίς όμως να βελτιώνουν τη χρήση ουσιών. Σε ανασκόπηση SGAs (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη) δε βρέθηκε κάποια υπεροχή στην αποτελεσματικότητα όσο αφορά τη λήψη ουσιών. Η αντιψυχωτική αγωγή πρέπει να ελέγχεται και να βελτιστοποιείται, με τη κλοζαπίνη να αποτελεί επιλογή σε επίμονες καταστάσεις. Πάντοτε είναι σκόπιμο να προσφέρονται ειδικές θεραπείες τόσο φαρμακολογικές, όσο και ψυχοθεραπευτικές.

3.5. Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, η ψυχοεκπαίδευση και οι ψυχοθεραπευτικές τεχνικές αποτελούν αναπόσπαστο και αναγκαίο κομμάτι του ολιστικού θεραπευτικού σχεδιασμού για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Απαιτείται η συμμετοχή και συνεργασία πολλών ειδικών επιστημόνων, που θα σχεδιάσουν και θα υποστηρίξουν ένα σύνθετο και εξελισσόμενο θεραπευτικό πλάνο εξατομικευμένο για κάθε ασθενή.

Στόχοι των παρεμβάσεων αυτών είναι: η μείωση των στρεσσογόνων και νοσογόνων παραγόντων, η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών, η ενίσχυση της θεραπευτικής συμμαχίας, η ενίσχυση της συμμόρφωσης, η διαχείριση των συμπτωμάτων, η έγκαιρη παρέμβαση σε καταστάσεις κρίσεις, η γνωστική ενίσχυση, η ανάπτυξη ατομικών και κοινωνικών δεξιοτήτων, οι παρεμβάσεις στην οικογένεια, η υποστήριξη της εργασίας, η υποστήριξη σε κρίσιμους ρόλους και η υποστήριξη της γενικής υγείας.

Οι παρεμβάσεις αυτές εφαρμόζονται ανάλογα με τη φάση, τη σοβαρότητα και τη χρονιότητα της νόσου, το βαθμό εναισθησίας των ασθενών, των συμπτωμάτων και ελλειμμάτων που παρουσιάζονται, καθώς και το προσωπικό, οικογενειακό και κοινωνικό πλαίσιο. Τελικό και καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή αυτών των παρεμβάσεων παίζει η ύπαρξη και η διαθεσιμότητα δομών και υπηρεσιών με εκπαιδευμένο προσωπικό, καθώς και η δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σ' αυτές.

Καθώς ο στόχος αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στη σχιζοφρένεια δε θα γίνει περαιτέρω αναφορά στις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1. Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων – Συστάσεις.

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια και εξελισσόμενη νόσος, που προκαλεί μεγάλη επιβάρυνση σε ασθενείς, φροντιστές και κοινωνία. Κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, η πρόληψη των υποτροπών, η λειτουργική αποκατάσταση και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η φαρμακευτική αγωγή είναι ο απαραίτητος παράγων στην θεραπεία της σχιζοφρένειας που οφείλει να πλαισιώνεται από ψυχοεκπαιδευτικές, ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που θα εκδηλώσουν ένα οξύ επεισόδιο ψύχωσης. Η επιλογή του σκευάσματος θα πρέπει να αξιολογείται με βάση τα δεδομένα κάθε ασθενούς και αποτελεί ευθύνη του θεράποντος ιατρού.

Στην οξεία φάση οι δόσεις θα πρέπει να είναι ισοδύναμες με 300-1000 mg Χλωροπρομαζίνης για τα FGAs και σύμφωνα με τις εγκεκριμένες δόσεις για τα SGAs.

Στο 1ο ψυχωτικό επεισόδιο οι χορηγούμενες δόσεις θα πρέπει να ξεκινάνε από τις προτεινόμενες χαμηλότερες δόσεις για κάθε φάρμακο. Τα SGAs συστήνονται έναντι των FGAs καθώς παρουσιάζουν μικρότερο άμεσο αλλά και μακροχρόνιο κίνδυνο για ανάπτυξη εξωπυραμιδικών παρενεργειών, χωρίς όμως να μας διαφεύγει ο κίνδυνος μεταβολικών διαταραχών και καρδιαγγειακών επιβαρύνσεων που εμφανίζουν ορισμένα SGAs.

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα υπεροχής των SGAs έναντι των FGAs όσο αφορά την αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν όμως διαφοροποιήσεις ως προς την ανοχή και την ασφάλεια, καθώς επίσης και όσο αφορά τον κίνδυνο υποτροπής και τη πιθανότητα νοσηλείας. Η επιλογή δραστικού παράγοντα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπ' όψιν την σχέση αποτελεσματικότητας και ανοχής – ασφάλειας.

Η συνέχιση της θεραπείας ενδείκνυται στη φάση σταθεροποίησης και συντήρησης. Οι δόσεις θα πρέπει να είναι ισοδύναμες για τα FGAs στα 300-600mg Χλωροπρομαζίνης και μέσα στις συστάσεις κάθε παράγοντα για τα SGAs.

Η θεραπεία συντήρησης για ασθενείς με 1ο ψυχωτικό επεισόδιο θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστο για 2 χρόνια μετά από την ύφεση των συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς με υποτροπή η θεραπεία συντήρησης ενδείκνυται για 2 έως 5 έτη τουλάχιστον, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις συστήνεται θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Τα ενέσιμα μακράς διάρκειας δράσης αντιψυχωτικά φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την οξεία φάση και κατά τη φάση συντήρησης, σε ασθενείς με προβλήματα συμμόρφωσης στη θεραπεία, αλλά και σε ασθενείς που επιλέγουν τη μορφή αυτή μέσα στο πλαίσιο εκπαίδευσης και ενημέρωσης.

Επί μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή συστήνεται η χορήγηση κλοιζαπίνης.

Η επίμονη επιθετική συμπεριφορά μπορεί να αντιμετωπισθεί με κλοιζαπίνη.

Ο επίμονος αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά αποτελούν επίσης ένδειξη για χορήγηση κλοιζαπίνης.

Η παρουσία μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου στη φάση συντήρησης αποτελεί ένδειξη χρήσης αντικαταθλιπτικών.

Κάθε ασθενής, που λαμβάνει αντιψυχωτική αγωγή, θα πρέπει να παρακολουθείται ως προς την κλινική του εικόνα, τη γενική του υγεία και να ελέγχεται συστηματικά για πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και αποτελεσματικά.

Στόχος του θεραπευτικού σχεδιασμού πρέπει να είναι η μονοθεραπεία, ή κατά το δυνατόν ένα απλό φαρμακολογικό σχήμα.

Απαραίτητο συμπλήρωμα της φαρμακευτικής αγωγής για κάθε ασθενή, αποτελούν οι ψυχοκοινωνικές, οι ψυχοθεραπευτικές και οι ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις μέσα στα πλαίσια της οιλιστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης.

4.2. Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Στην ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετωπίσθηκαν οι ακόλουθοι αναμενόμενοι μεθοδολογικοί περιορισμοί:

α. έπρεπε να συγκεντρωθούν, να αξιολογηθούν και να συγκριθούν μεταξύ τους δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών φαρμάκων στην θεραπεία της σχιζοφρένειας και οι συστάσεις χρήσης τους, που όμως παρουσίαζαν επερογένεια μεταξύ τους (ανάλογα με το χρόνο έκδοσης αυτών) και διαφοροποίηση στο μοντέλο της αξιολόγησης και των τελικών συστάσεων.

β. από τη φύση τους τα δεδομένα (RCT μελέτες, ανοικτές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, μελέτες αναφοράς σειράς περιστατικών κτλ) εμφανίζουν αδυναμία ως προς την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους (αριθμός δείγματος, μεθοδολογία, εργαλεία μέτρησης, χρονική διάρκεια, σημεία μέτρησης και παράγοντες αξιολόγησης), με γνωστή την κριτική που υπάρχει στο χώρο.

γ. δυσκολία στην αξιολόγηση και ενσωμάτωση νεότερων ερευνητικών δεδομένων, καθώς υπάρχουν συνεχώς νεότερες έρευνες και μελέτες, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επαναξιολόγηση και επανέκδοση αυτών των συστάσεων σε εύλογο χρονικό διάστημα στο μέλλον.

δ. περιορισμένα αξιόπιστα δεδομένα μελετών για τα περισσότερα FGAs, τα οποία, ενώ είναι καταξιωμένα στη συνείδηση των κλινικών ιατρών όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους, δεν έχουν τύχει όμως ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος, παρά το γεγονός της συνεχιζόμενης παρουσίας και χρήσης πολλών εξ αυτών.

4.3. Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Σε μια αρχική και αρκετά αισιόδοξη τοποθέτηση δεν περιμένουμε ιδιαίτερες δυσκολίες στην εφαρμογή των θεραπευτικών συστάσεων όπως δίνονται στη παρούσα πρόταση. Αντικειμενικά όμως σαφώς και υπάρχουν κάποια αδύναμα σημεία που περιγράφονται παρακάτω:

α. υπάρχει αναγκαιότητα να αξιολογηθεί το συνολικό κόστος της νόσου, ώστε να καταρριφθεί ο μύθος της «ακριβής» φαρμακευτικής θεραπείας, που έχει ήδη αρχίσει να περιορίζει τη πρόσβαση των ασθενών σε θεραπευτικές επιλογές, αλλά και θα αναδειχθεί η αξία και το όφελος της αποτελεσματικής φαρμακευτικής θεραπείας σε σχέση με το συνολικό-τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β. καθώς, όπως φαίνεται, ο σχεδιασμός και η εφαρμογή της θεραπευτικής πρότασης όσον αφορά το φάρμακο, είναι ιδιαίτερα απαιτητικός και σύνθετος, χρειάζεται συστηματική, συνεχής και στοχευόμενη εκπαίδευση των ψυχιάτρων, στους οποίους και πρέπει να δοθεί η αποκλειστική ευθύνη χειρισμού των περιστατικών με σχιζοφρένεια. Δυστυχώς, όπως όλοι γνωρίζουμε, στο χώρο

της ψυχικής υγείας “εμπλέκονται” διάφορες ιατρικές ειδικότητες που χειρίζονται τη φαρμακευτική αγωγή αλλά και τη συνολική θεραπεία των ασθενών.

γ. η υιοθέτηση οποιαδήποτε θεραπευτικού πρωτοκόλλου, δε θα πρέπει να στερεί τον κλινικό ιατρό από τη δυνατότητα τεκμηριωμένων επιλογών πέραν των προκαθορισμένων, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο και σκόπιμο για τον ασθενή, μέσα στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας.

δ. η αποτελεσματική θεραπεία στη σχιζοφρένεια είναι απότοκος ενός σχεδιασμού που απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικών ψυχικής υγείας. Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί το ακρογωνιαίο λίθο αυτής της συνεργασίας, που όμως στηρίζεται αλλά και συμπληρώνεται, από ψυχοθεραπευτικές, ψυχοκοινωνικές και ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις. Σαφώς, υπάρχει έλλειμμα δομών, εξειδικευμένου προσωπικού, αλλά και πλαισίου, που θα διασφαλίζει, θα συντονίζει και θα κατοχυρώνει την όλη προσπάθεια και το αποτέλεσμα αυτής.

4.4. Προτεινόμενος αλγόριθμος

Καθώς έχει γίνει μια αναλυτική, λειτουργική και αντικειμενική κατά το δυνατόν παρουσίαση των υπαρχόντων δεδομένων για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, που μπορεί να καλύψει τις μεγαλύτερες απαιτήσεις των κλινικών συναδέλφων αποφεύχθηκε η πρόταση συγκεκριμένου αλγορίθμου, κατά τα πρότυπα και των πλέον πρόσφατων διεθνών κατευθυντήριων συστάσεων.

Τα ακόλουθα γραφήματα αποτελούν μια συγκεκριμένη θεραπευτική πρόταση των συγγραφέων τους και παρουσιάζονται εδώ με στόχο μια συνολική, τεκμηριωμένη και μεθοδική ενδεικτική πρόταση προς βοήθεια των χρηστών των κατευθυντήριων συστάσεων. Σε καμία περίπτωση δεν αποτελούν την απόλυτη σύσταση χειρισμού ασθενών με σχιζοφρένεια.

Γράφημα 1: Θεραπεία πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου

Γράφημα 2: Θεραπεία οξέος ψυχωτικού επεισοδίου – Υποτροπή

Γράφημα 3: Θεραπεία συντήρησης

4.5. Τελικά Συμπεράσματα

Η αναγκαιότητα ύπαρξης θεραπευτικών συστάσεων για τη σχιζοφρένεια είναι δεδομένη. Οι θεραπευτικοί μας στόχοι για την σχιζοφρένεια έχουν σήμερα διευρυνθεί περιλαμβάνοντας ακόμη και την επιδίωξη της ανάρρωσης με αποτέλεσμα ο θεραπευτικός σχεδιασμός να γίνεται δυσκολότερος και πιο απαιτητικός. Η ταυτόχρονη εξέλιξη στην φαρμακολογία με νέα δραστικά μόρια αλλά και μορφές, σε συνδυασμό με το περιορισμό των δαπανών στην υγεία, αποτελούν μια δεύτερη συνιστώσα. Τέλος, η μεγάλη και σύνθετη ερευνητική βιβλιογραφία στη φαρμακολογία, συμπληρώνει την σύνθετη εικόνα που κάθε κλινικός ψυχίατρος έχει να αντιμετωπίσει.

Η ομάδα εργασίας προσπάθησε να κάνει μια αντικειμενική, πλήρη και κατανοητή καταγραφή των δεδομένων, δημιουργώντας ένα πλαίσιο τεκμηριωμένων φαρμακολογικών επιλογών που να μπορούν να καλύψουν το σύνολο των περιπτώσεων στη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικο πληθυσμό. Η καλή γνώση των δραστικών μορίων φαίνεται να αποτελεί μόνο την αρχή μιας πετυχημένης θεραπείας. Καλή κλινική αξιολόγηση, εξατομίκευση, παρακολούθηση, αξιολόγηση της δράσης των φαρμάκων και έγκαιρες παρεμβάσεις, αποτελούν τα σημεία αναφοράς, ενός πετυχημένου θεραπευτικού σχεδιασμού που απαντά στις ανάγκες των ασθενών.

Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι πολλά και χρήζουν πάντα κριτικής σκέψης. Η συνεχής ερευνητική προσπάθεια, που γίνεται παγκοσμίως, τροφοδοτεί με νέα δεδομένα και γνώσεις την επιστημονική κοινότητα, κάνοντας αναγκαία τη εξέλιξη των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ως εκ

τούτου, θεωρούμε ότι και η παρούσα πρόταση θα χρειασθεί αναθεώρηση σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiavasi.wordpress.com/>

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 ΠΗΓΕΣ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ

a) ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΘΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

1. **American Psychiatric Association – APA (2004)**, American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. Am J Psychiatry 2004; 161:1–56
2. **National Institute for Clinical Excellence της Μεγάλης Βρετανίας – NICE (2014)**, Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management Issued: February 2014 last modified: March 2014 NICE clinical guideline 178
3. **The South London and Maudsley NHS Foundation Trust (2012)**, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 11th Edition, 2012 by David Taylor, Carol Paton and Shitij Kapur.
4. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP (2012-13)**, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. Alkomet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Lieberman, Birte Glemthoj, Wagner F. Gattaz, Florence Thibaut, Hans Jurgen Moller, WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318–378.
5. **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)** Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. Alkomet Hasan, Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Lieberman, Birte Glemthoj, Wagner F. Gattaz, Florence Thibaut, Hans Jurgen Moller, WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44.
6. **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (2005)**. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Patrick McGorry, Professor, and Task force. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39:1–30.
7. **Canadian Psychiatric Association (CPA)**. Canadian Psychiatric Association (CPA) Clinical Practice guidelines for treatment of Schizophrenia. Canadian Psychiatric Association Working Group Members: Donald Addington (Chair), MB, BS, MRCPsy, FRCPC Roch-Hugo Bouchard, MD Joel Goldberg, PhD, CPsych Bill Honer, MD, FRCPC Ashok Malla, MB, BS, DPM, MRCPsy, FRCPC Ross Norman, PhD, CPsych Raymond Tempier, MD, MSc, FRCPC Sandy Berzins (Coordinator, Editor, and Science Writer), MSc Can J Psychiatry, Vol 50, Suppl 1, November 2005.

8. **Singapore Ministry of Health.** Singapore Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Schizophrenia. Verma S, Chan L L, Chee K S, Chen H, Chin S A, Chong S A, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo C L, Kwek S K D, Ling J, Poh P, Sim K, Tan B L, Tan C, Tan C H, Tan L L, Tay W K Singapore Med J 2011; 52(7): 521-526.
9. **British Association for Psychopharmacology (BAP).** Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Thomas RE Barnes and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011; 0(0) 1-54.

β) ΣΥΣΤΑΣΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

1. **Texas Medication Algorithm Project – TMAP (2008).** Texas Medication Algorithm Project TMAP, Procedural manual, Schizophrenia treatment Algorithms (2008). Task force Schizophrenia clinician's manual 2008.
2. **Essential Psychopharmacology The Prescriber's Guide.** Stephen M. Stahl 2005.
3. **Expert Consensus Guidelines for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders** John M. Kane, M.D.; Stefan Leucht, M.D.; and Daniel Carpenter, Ph.D. Clin Psychiatry 2003;64 (suppl 12).
4. **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003.** Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, Robert W. Buchanan, Faith B. Dickerson, Lisa B. Dixon, Richard Qoldberg, Lisa D. Qreen'Paden, Wendy N. Tenhula, Daniela Boerescu, Cenk Tek, Neil Sandson, and Donald M. Steinwachs. Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217,2004.
5. **Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia.** Stefan Leucht, Stephan Heres, Werner Kissling and John M. Davis. International Journal of Neuropsychopharmacology (2011), 14, 269–284.

γ) ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΠΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

1. **International Early Psychosis Association (2005).** International clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2005; 48(Suppl.):s120-124.
2. **British Columbia Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs (2010).** Ehmann T, Hanson L, Yager J, Dalzell K, Gilbert M. *Standards and Guidelines for Early Psychosis Intervention (EPI) Programs*. British Columbia, Ministry of Health Services, 2010.
3. **Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011).** Early Psychosis Guidelines Writing Group. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd Edition: A Brief Summary for Practitioners*. Melbourne, Australia, Orygen Youth Health, 2010.
4. **Pharmacotherapy of Treatment-resistant Schizophrenia: A Clinical Perspective.** Markus Dold, Stefan Leucht, Evid Based Ment Health. 2014;17(2):33-37.
5. **Safety and tolerability of once-monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole.** Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, et al. Curr Med Res Opin 2013; 29 (10): 1241-1251.
6. **Assessing the effectiveness of aripiprazole once-monthly vs. paliperidone palmitate for the long-term treatment of schizophrenia.** Hansen K, Baker R, Peters-Strickland T, et al. Poster presented at the 53rd NCDEU Annual Meeting, May 28–31, 2013.

7. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Poster presented at the Annual Meeting of the APA, May 18–22, 2013.
8. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. J Clin Psychiatry 2012; 73 (5): 617–624.
9. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, et al. Int Clin Psychopharmacol 2013; 28 (4): 171–176.
10. Aripiprazole Once-Monthly in the Acute treatment of Schizophrenia: findings from a 12-week, randomaized, double-bliend, placebo-controlled study. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker R, Hertel P, Eramo A, Jin N, Perry P, Gara M, McQuade R, Carson N, Sanchez R, J Clin Psychiatry 2014.
11. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. Kim S, Solari H, Weiden PJ, Bishop JR. Patient Prefer Adherence. 2012;6:533-45.
12. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. Gahan J, Pandina, PhD, Jean-Pierre Lindenmayer, MD, Julia Lull, MA, Pilar Lim, PhD, Srihari Gopal, MD, MHS, Virginie Herben, PhD, Vivek Kusumakar, MD, Eric Yuen, MD, and Joseph Palumbo, MD. J Clin Psychopharmacol 2010;30: 235Y244

Πίνακας 2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΕ 1^ο ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΩΝ
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ	A	2
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ *	A	2
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	B	3
ΑΡΙΠΙΠΡΑΖΟΛΗ	B	3
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	B	3
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ ***	C1	4
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ **	F	-
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ **	F	-

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η Κλοζαπίνη είναι άκρως αποτελεσματική στη θεραπεία του 1^{ου} ψυχωσικού επεισοδίου αλλά λόγω των εν δυνάμει παρενεργειών θα πρέπει να προτείνεται με δείκτη 2.

** Μπορεί να θεωρηθεί ότι τα παραπάνω αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου, παρόλα αυτά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να εγγυηθούν αυτή την αποτελεσματικότητα.

*** Δεδομένα για Παλιπεριδόνη.

Πίνακας 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΟΞΥ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ / ΥΠΟΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	A	1
ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ	A	1
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	A	1
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	A	1
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ *	A	1 - 2
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ **	A	1 - 2
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ ***	A	1 - 2
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ	A	2

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η ασεναπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία της σχιζοφρένειας σε όλες τις χώρες και για τον λόγο αυτό θα είναι καλό να θεωρηθεί ως σύσταση με δείκτη 2 ή και χαμηλότερο σε ορισμένες χώρες.

** Η Κλοζαπίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση πολλαπλών υποτροπών, συστήνεται όμως ως δεύτερης επιλογής φάρμακο λόγω του προφίλ παρενεργειών της.

*** Η σερτινδόλη παρόλο που έχει δείκτη ασφάλειας 1, σε ορισμένες χώρες η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω των καρδιαγγειακών παρενεργειών που μπορεί να επιφέρει. Σε αυτές τις χώρες έχει δείκτη σύστασης 2 ή και κατώτερο.

Πίνακας 4. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ		ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	
	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ	A	1	A	1
ΑΣΕΝΑΠΙΝΗ *	F	-	B	3
ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ	C3	4	A	1
ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ	C3	4	A	1
ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΛΗ **	F	-	A	1
ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ	A	1	A	1
ΠΑΛΙΠΕΡΙΔΟΝΗ	F	-	A	1
ΚΟΥΕΤΙΑΠΙΝΗ	B	3	A	1
ΡΙΣΠΕΡΙΔΟΝΗ	F	-	A	1
ΣΕΡΤΙΝΔΟΛΗ ***	F	-	A	1 - 2
ΖΙΠΡΑΣΙΔΟΝΗ	B	5	A	1

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η ασεναπίνη δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία της σχιζοφρένειας σε όλες τις χώρες και για αυτό τον λόγο θα είναι καλό να θεωρηθεί ως σύσταση με δείκτη 2 ή και χαμηλότερο σε ορισμένες χώρες.

** Η Αλοπεριδόλη είναι κατά μέσο όρο το πιο ευρέως χορηγούμενο FGA σε πολλές χώρες.

*** Η σερτινδόλη παρόλο που έχει δείκτη ασφάλειας 1, σε ορισμένες χώρες η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω καρδιαγγειακών παράπλευρων συνεπειών που μπορεί να επιφέρει. Σε αυτές τις χώρες έχει δείκτη σύστασης 2 ή και κατώτερο.

Πίνακας 5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ
Προσθήκη ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗΣ	E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗΣ	D	5	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ+ΚΛΟΖΑΠΙΝΗ	B	3	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΙΘΙΟΥ	D/E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΛΙΘΙΟΥ	B	3	Σε συμπτώματα διαταραχών της διάθεσης
ΠΡΕΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗΣ	C2	4	Ανθιστάμενο στη θεραπεία άχος
Προσθήκη ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗΣ	D	5	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗΣ	B	3	Μείωση Βάρους Σώματος *
Προσθήκη ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ	E	-	Ανθιστάμενη στη θεραπεία σχιζοφρένεια
Προσθήκη ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ	D	5	Επιθετικότητα και Εχθρότητα

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

Πίνακας 6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
FGAs	A	1
Ρισπεριδόνη	A	1
Παλμιτική Παλυπεριδόνη	A	1
Παμοϊκή Ολανζαπίνη *	(A) – B	(2)- 3*
Αριτπραζόλη **	A	1

Προσαρμογή από WFSBP 2012.

* Η Παμοϊκή ολανζαπίνη συσχετίζεται με το «μετά την έγχυση σύνδρομο παραληρήματος/καταστολής». Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν σαφείς ερευνητικές συγκρίσεις μεταξύ της παμοϊκής ολανζαπίνης και άλλων depot αντιψυχωσικών

** Δεδομένα πρόσφατα για Αριτπραζόλη ενέσιμη μακράς δράσης.

Πίνακας 7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

		ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ									
ΠΑΡΦΕΝΕΡΓΕΙΕΣ		ΑΛΟΠΕΡΙΔΟΝΗ ΑΜΙΣΟΥΛΠΡΙΔΗ ΑΡΙΠΠΡΑΖΟΛΗ ΚΛΟΖΑΤΙΠΗΝ ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ ΠΑΛΙΠΠΕΡΙΔΟΝΗ ΚΟΥΕΤΙΔΑΠΙΝΗ ΡΙΣΤΠΕΡΙΔΟΝΗ ΣΕΡΤΙΝΔΑΛΗ ΖΠΡΑΣΙΔΟΝΗ									
ΑΚΑΘΗΣΙΑ - ΠΑΚΙΝΣΩΝΙΣΜΟΣ	+++	0 / +	+	0	0 (+)	0 / ++	0 / (+)	0 / ++	0 / (+)	0 / (+)	0 (+)
ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)	(+)	(+)	?
ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ	+	0	(+)	++	0	0	0	0	(+)	(+)	0
ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΟΤς διαστημάτος	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	+++	++
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	+	0
ΑΙΠΠΑΔΙΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++	+	+	0
ΔΥΣΚΟΛΙΟΤΗΤΑ	++	++	0	+++	++	++	+	++	+	+	0
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++	(+)	(+)	0
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ	0 (+)	0 (+)	0 (+)	+ 0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)	0 (+)
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++	++	++	(+)
ΑΥΞΗΣΗ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗΣ	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++	(+)	(+)	0
ΓΑΛΑΚΤΟΡΡΟΙΑ	++	++	0	0	+	++	0	++	(+)	(+)	0
ΔΙΣΜΩΝΙΟΡΓΟΙΑ	++	++	0	0	+	++	(+)	++	(+)	(+)	(+)
ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΚΟΗΘΕΣ	+	0 (+)	0	+++	+/-+	+	++	+	(+)	0 (+)	0 (+)
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?

Προσαρτούγεται από WFSBP 2012.

Πίνακας 8. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΞΕΙΑ ΔΥΣΤΟΝΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για EPS. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Χρήση Αντιχολινεργικού i.m. 2,5-5mg Βιτεριδίνης. Επανάληψη αν χρειασθεί μετά 30'. Συνέχιση (p. o. 12mg/day max).
ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για παρκισσονισμό. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Μείωση της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου. Αλλαγή σε SGA. Χρήση από του στόματος αντιχολινεργικών.
ΑΚΑΘΗΣΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για ακαθησία. Έναρξη με χαμηλή δόση. Αύξηση της δοσολογίας σταδιακά και αργά.	Μείωση της δόσης. Χρήση από του στόματος β-blocker (30-90mg/day προπανολόλης). Αλλαγή σε SGAs Χρήση Βενζοδιαζεπινών p.o. Δοκιμή Αντιχολινεργικών ή Αντιϋσταμινικών. Χρήση Βιταμίνης B6. Χρήση Τραζόδόνης.
ΟΨΙΜΗ ΔΥΣΚΙΝΗΣΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για όψιμη δυσκινησία.	Αλλαγή σε Κλοζαπίνη ή άλλα συγκεκριμένα SGAs. Χρήση βιταμίνης E. HEG, σε περιπτώσεις κρίσεων. TMS. Παλλιδοτομή.
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη για MNS.	Επείγουσα αντιμετώπιση. Διακοπή αντιψυχωτικού. Χρήση Δαντρολένης (iv 2,5-10mg/kg/day). Χρήση Λοραζεπάμης (iv 4-8 mg/day). ECT.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΥΞΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη αύξησης βάρους	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ. Χορήγηση Αμανταδίνης Χορήγηση Τοπιφαμάτης.
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό δείκτη πρόκλησης υπερλιπιδαιμίας. Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, χοληστερόλης, υπερλιπιδαιμίας.	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ.
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	Έλεγχος για παράγοντες κινδύνου, γλυκόζη αίματος, A1c. Επιλογή αντιψυχωσικού με χαμηλό δείκτη πρόκλησης	Ψυχολογικές παρεμβάσεις. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με καλύτερο μεταβολικό προφίλ. Παραπομπή σε διαβητολόγο.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ	διαβήτη.	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ		
ΟΡΘΟΣΤΑΤΙΚΗ ΥΠΟΤΑΣΗ	Έναρξη με χαμηλή δόση, σταδιακή και αργή αύξηση. Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ και μικρότερη επιβάρυνση.	Σωματική άσκηση. Αλλαγή σε αντιψυχωτικό με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ. Χορήγηση διχλωροεργοταμίνης (p. o. 6mg/day, max).
ΠΑΡΑΤΑΣΗ QTc ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ και μικρότερη επιβάρυνση. Αξιολόγηση για καρδιακούς επιβαρυντικούς παράγοντες. Έλεγχος φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων. ΗΚΓ έλεγχος. Αποφυγή συνδυασμού φαρμάκων με επιβαρυντικό προφίλ.	Αλλαγή σε άλλο παράγοντας αν το QTc > 450/470-500ms, ή αν υπάρχει αύξηση πάνω από 30-60ms.
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ	Αιματολογικός έλεγχος (Λευκά – τύπος) WBC.	Άμεση διακοπή αγωγής σε περίπτωση ακοκκυοκυτταριαμίας (<1000 κύτταρα) Συνεργασία με αιματολόγο. Πρόληψη λοιμώξεων. Παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων Χορήγηση GM-CSF/G-CSF). Διακοπή αγωγής με κλοιζαπίνη αν τα λευκά<3500 ή κοκκυοκύτταρα < 1500.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ	ΠΡΟΛΗΨΗ	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΡΟΛΗΨΗ		
ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ	Χορήγηση χαμηλής δόσης Επιλογή αντιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ.	Λήψη υγρών τακτικά σε μικρές ποσότητες. Χρήση μαστίχας. Μείωση δοσολογίας.
ΣΙΕΛΟΡΡΟΙΑ	Επιλογή ατιψυχωτικού με διαφορετικό φαρμακοδυναμικό προφίλ.	Χορήγηση Πιρενζεπίνης 25-50mg/day. Μείωση δόσης (πχ κλοιζαπίνης).
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	Επιλογή αντιψυχωτικού με μικρή ή καθόλου επιβάρυνση. Αξιολόγηση επιπέδων προλακτίνης.	Αλλαγή σε άλλο αντιψυχωτικό με χαμηλότερη επιβάρυνση των επιπέδων προλακτίνης. Παραπομπή σε ενδοκρινολόγο.
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ	Επιλογή αντιψυχωτικού με μικρότερη επιβάρυνση. Κλινική εξέταση-αξιολόγηση.	Φυσική άσκηση, διαιτητικά συμπληρώματα. Λακτόζη 5-10g/day, κα. Επαρκής πρόσληψη υγρών.
ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΟΥΡΩΝ	Επιλογή αντιψυχωτικού με χαμηλό αντιχολινεργικό προφίλ παρενεργειών.	Μείωση δόσης. Αλλαγή σε άλλο αντιψυχωτικό. Χορήγηση p.o. καρμπαχόλης 1-4mg/day ή αν είναι απαραίτητο im 0,5mg. Χορήγηση διστιγμίνης po. 2,5-5mg/day.

Προσαρμογή από WFSBP 2009.

Πίνακας 9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

	ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	4 ^η ΕΒΔ.	8 ^η ΕΒΔ.	12 ^η ΕΒΔ.	ΕΤΗΣΙΩΣ
Αναπτυξιακό/Οικογενειακό Ιστορικό	X				
Δείκτης Μάζας Σώματος	X	X	X	X	X
Περιφέρεια Μέσης	X				X
Αρτηριακή Πίεση	X	X		X	X
Λυπιδαιμικό προφύλ	X			X	X
Γλυκόζη αίματος νηστείας	X			X	X
Αριθμός Αιμοσφαιρίων	X	X		X	X
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	X				X
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	X				X
Έλεγχος Κυήσεως	X				X
Μέτρηση Προλακτίνης *	X	X			X

* Επιπρόσθετη σύσταση για έλεγχο των τιμών προλακτίνης, από ομάδα εργασίας.

Στοιχεία από APA 2004 για την αξιολόγηση ασθενών υπό αγωγή με 2^η γενιάς αντιψυχωσικά. Η διαδικασία παρακολούθησης των ασθενών πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Περισσότερες εκτιμήσεις συστήνονται επί μακράς διάρκειας θεραπείας (π.χ., δια βίου θεραπείες). Τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης πρέπει να προσαρμόζονται για το κάθε αντιψυχωσικό φαρμάκο και με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ασθενείς υπό αγωγή με κλοζαπίνη χρειάζονται ειδική παρακολούθηση.

Πίνακας 10. ΔΟΣΕΙΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Αντιψυχωτικό φάρμακο	Δόση έναρξης (mg/ημερησίως)	Συνιστώμενη δόση σε 1 ^ο ψυχωτικό επεισόδιο (mg/ημερησίως)	Συνιστώμενη δόση σε πολλαπλά ψυχωτικά επεισόδια (mg/ημερησίως)	Μέγιστη δόση (mg/ημερησίως)
2^η γενιάς αντιψυχωτικά				
Αμισουλπρίδη	(100)*-200	300-400	400-800	1200
Αριπταραζόλη	(5-10)* 10-15	15-20	15-30	30
Κουετιαπίνη XR **	50	300-600	400-800	800
Ολανζαπίνη	(2.5-5)* 5-10	10-15	10-20	20
Παλιπεριδόνη	(3)*-6	3-9	6-12	12
Ρισπεριδόνη	(0.5-1)* 1-2	2-3	3-10	16
Ζιπρασιδόνη	40	80-120	120-160	160
Κλοζαπίνη	12.5-25	300-450	300-800	900
Ασεναπίνη ***	5	5-10	10-20	20
1^η γενιάς αντιψυχωτικά				
Αλοπεριδόλη	(1)*-2	1-4	5-15	30
Ζουκλοπενθιξόλη	(2)*-25	2-10	25-50	75
Πενφλουριδόλη +	5-10mg/εβδ	-	20-60mg/εβδ	100mg/εβδ
Χλωροπρομαζίνη	50-150	300-500	300-1000	1000

Προσαρμογή από Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis (2011), World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2012) και Maudsley Prescribing Guidelines (2009).

* Οι δόσεις έναρξης σε παρένθεση αφορούν ασθενείς με 1^ο ψυχωτικό επεισόδιο.

** Ενδείκνυται η ταχεία τιτλοποίηση της δόσης.

*** Η Ασεναπίνη έχει ένδειξη για Σχιζοφρένεια στην Αμερική, όχι όμως στην Ευρώπη.

+ Πενφλουριδόλη, δισκίο μακράς δράσης με χορήγηση μια φορά την εβδομάδα, δοσολογία ανά εβδομάδα.

Πίνακας 11. ΔΟΣΕΙΣ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

	Ελάχιστη δόση	Μέγιστη δόση
Δεκανοϊκή αλοπεριδόλη	150 mg/4 εβδομάδες	300 mg/4 εβδομάδες
Ζουκλοπενθιξόλη μακράς δράσης	200 mg/2 εβδομάδες	400 mg/2 εβδομάδες
Ρισπεριδόνη μακράς δράσης	25 mg/2 εβδομάδες	50 mg/2 εβδομάδες
Παλμιτική παλιπεριδόνη	75 mg/4 εβδομάδες	150 mg/4 εβδομάδες
Παμοϊκή ολανζαπίνη	210 mg/4 εβδομάδες	300 mg/2 εβδομάδες
Αριπτραζόλη μακράς δράσης*	300mg/4εβδομάδες	400mg/4 εβδομάδες

Προσαρμογή από WFSBP 2012 και Maudsley Prescribing Guidelines (2012)

* προστέθηκαν δεδομένα για Αριπτραζόλη.

Πίνακας 12. ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑ ΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

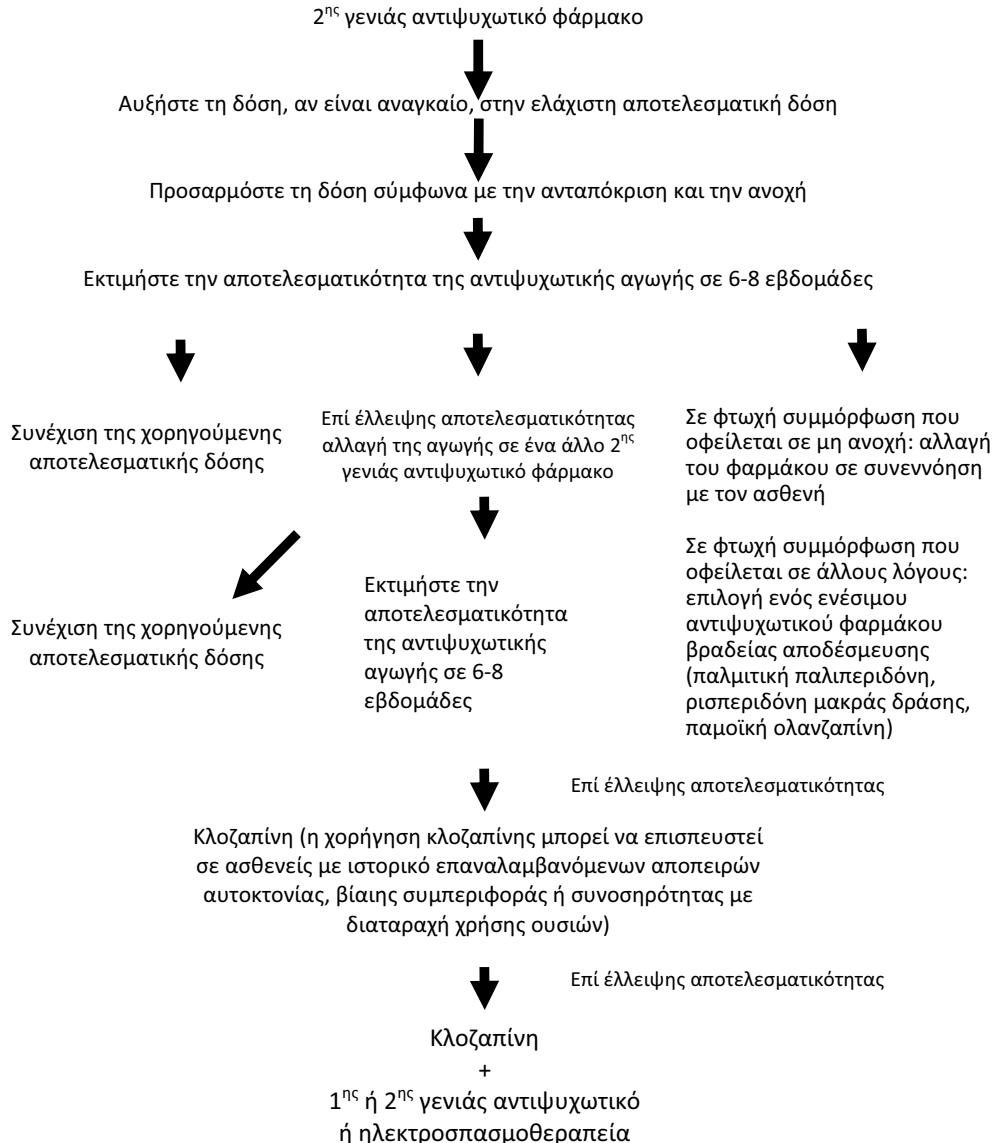
Αντιψυχωτικά	Ισοδύναμες δόσεις σε mg/ημέρα
Αμισουλπρίδη	700
Αριπτραζόλη	30
Κουετιαπίνη	750
Ολανζαπίνη	20
Παλιπεριδόνη	9
Ρισπεριδόνη	6
Ζιπρασιδόνη	160
Κλοζαπίνη	400
Αλοπεριδόλη	10
Ζουκλοπενθιξόλη	50
Πενφλουριδόλη	10
	Ισοδύναμες δόσεις σε mg/ένεση
Δεκανοϊκή αλοπεριδόλη	150 (4 εβδομάδες)
Ζουκλοπενθιξόλη μακράς δράσης	200 (2 εβδομάδες)
Ρισπεριδόνη μακράς δράσης	50 (2 εβδομάδες)
Παλμιτική παλιπεριδόνη	100 (4 εβδομάδες)
Παμοϊκή ολανζαπίνη	300 (2 εβδομάδες)
Αριπτραζόλη μακράς δράσης*	400 (4 εβδομάδες)

Προσαρμογή από Gardner et. al., 2010.

*προστέθηκαν δεδομένα για Αριπτραζόλη.

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

Γράφημα 1. ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ



Τροποποίηση από TMAP. 2008 και Maudsley 2009.

Γράφημα 2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΟΣ ΨΥΧΩΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ - ΥΠΟΤΡΟΠΗ

A. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ:

- Στοιχεία προηγούμενης ανταπόκρισης.
- Ιστορικό ανεπιθύμητων ενέργειών.
- Μικρή διαφοροποίηση στην αποτελεσματικότητα των αντιψυχωτικών.
- Γενικό προφίλ ευαισθησίας σε ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενούς.
- Προτίμηση ασθενούς

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΔΙΕΡΓΕΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η παρεντερική χορήγηση έχει μικρό χρονικό όφελος και χρειάζεται μόνο σε μη συμμόρφωση σε από του στόματος χορήγηση.
- Ο συνδυασμός Αλοπεριδόνης Προμεθαζίνης υποστηρίζεται από RCTs.
- Αν σχεδιάζεται η χορήγηση SGAs, η χρήση ενέσιμη μορφής του SGA βοηθά στη μετάβαση.

ΜΕΡΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

B. ΠΡΙΝ ΘΕΩΡΗΘΕΙ ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΛΕΓΧΕΤΑΙ:

- Η ορθότητα της διάγνωσης.
- Υποκείμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν και περιττέουν την ανταπόκριση (ακαθοίσια).
- Καταλληλότητα της θεραπευτικής δόσης.
- Επαρκής διάρκεια (αν υπάρχει κάποια ανταπόκριση δεν προχωρούμε σε ουσιαστικές αλλαγές πριν τις από 2-4 εβδ. σε πλήρη θεραπευτική δόση).
- Αν τίθεται θέμα συμμόρφωσης χρησιμοποιείστε ρος μορφές (διάλυμα, σταγόνες, διασπειρόμενα και μακράς δράσης δισκία) ή δερο μορφές. Ελέγχετε τα επίτευτα πλάσματος.
- Αν τα επίπεδα πλάσματος είναι επαρκεί, ελέγχετε για πολυμορφισμό του κυτοχρώματος P450, ή για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Γ. Εναλλακτικά

ΑΛΛΑΓΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΟΥ

Κατά προτίμηση ένα φάρμακο με διαφορετικό προφίλ δέσμευσης υποδοχέων. Ισχύουν τα στοιχεία στο βήμα A.

ΑΥΞΗΣΗ ΔΟΣΗΣ

Για δύο ακόμα εβδομάδες εφόσον υπάρχει ανοχή. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη διαδικασία αυτή πέραν των ενδεδειγμένων δόσεων.

Μη επαρκής κλινική ανταπόκριση:

Επιστροφή στο βήμα B και Γ, έχοντας ωρί μόνιμη ολαζαπίνη. Συστήνεται η επαρκής χρήση δύο τουλάχιστον διαφορετικών φαρμάκων το ένα SGA (κατάλληλη δόση, επαρκής διάρκεια).

Στρατηγικές Συγχορήγησης.

- Προς το παρόν δεν υπάρχει σύσταση για καμία στρατηγική συγχορήγησης.
- Οι επιλογές πρέπει να στοχεύουν σε συμπτώματα (βενζοδιαζεπίνες για καταστολή, σταθεροποιητές διάθεσης για μανιακά συμπτώματα, λαμπτηριγή -πιθανόν- για θετικά συμπτώματα).
- Εναλλακτικά φάρμακα θα πρέπει να επιλέγονται σε συνδυασμό με τα αντιψυχωτικά (διαφορετική φαρμακοδυναμική επίδραση).
- Ως τελευταία επιλογή ρόλο έχει το ECT.

ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Ισχυρότερα δεδομένα υπάρχουν για χαμηλή δόση (50-100mg) αμισουλπρίδης, σε προεξάρχοντα αρνητικά συμπτώματα.
- Γενικά στα αρνητικά συμπτώματα μόνο η αμισουλπρίδη, η κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη, έχουν δείξει ανωτερότητα σε σύγκριση με τα FGAs.
- Η επιπρόσθετη χορήγηση αντικαταθλυπτικών φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Αναφορές για δράση των αντιψυχωτικών στα καταθλυπτικά συμπτώματα.
- Σε περιπτώσεις επίμονων καταθλυπτικών συμπτωμάτων ή μετα-ψυχωτικής κατάθλιψης μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντικαταθλυπτικά.
- Ο κίνδυνος επιδείνωσης της ψύχωσης λόγο αντικαταθλυπτικών φαίνεται μικρός.

ΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΜΟΝΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

- Ενδείκνυται η χρήση Κλοζαπίνης.

Γράφημα 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΣΗΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

- Καθώς υπάρχει μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δε θα αναπτύξουν δεύτερο επεισόδιο (20% των ασθενών) και δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιοι θα είναι αυτοί, η θεραπεία συντήρησης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς, εκτός αν το επεισόδιο ήταν ήπιο και βραχύ, η διάγνωση είναι αμφισβητούμενη, ή υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που ξεπερνούν κάθε θεραπευτικό όφελος.



ΕΠΙΛΟΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ:

- Επιλέγουμε το παράγοντα εκείνο που ήταν αποτελεσματικός στην οξεία φάση.
- Ενημερώνουμε για τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας όταν χορηγείται FGAs και πιθανότητα αύξησης βάρους σε συγκεκριμένα SGAs.
- Τα υπόλοιπα κριτήρια επιλογής είναι τα ίδια με αυτά της οξείας φάσης.
- Τα depot σκευάσματα έχουν προφανή υπεροχή σε θέματα συμμόρφωσης και η υπεροχή τους σε σχέση με τα από του στόματος υποστηρίζεται με περιορισμένα δεδομένα.



ΔΟΣΕΙΣ:

- Καθώς δεν είναι ξεκάθαρο πότε είναι δυνατό να χρησιμοποιήσουμε χαμηλότερες δόσεις στη φάση συντήρησης σε σχέση με τις συνήθεις δόσεις της οξείας φάσης, οι δόσεις δε θα πρέπει να μειώνονται άμεσα, εκτός και αν υπάρχουν σημαντικές παρενέργειες.
- Οι υψηλές ή όμως δόσεις της οξείας φάσης μπορούν σε αυτή τη φάση να μειωθούν.
- Οποιαδήποτε μείωση δόσης ή διακοπή φαρμάκου, πρέπει να γίνεται σταδιακά.



ΔΙΑΡΚΕΙΑ:

- Για ασθενείς πρώτου επεισοδίου: τουλάχιστον 1-2 έτη.
- Για ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια: τουλάχιστον 5 έτη.

Προσαρμογή από S. Leucht et al 2011.

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Ανοιών**

Αντώνης Πολίτης, Ευγενία Κατιρτζόγλου, Αντώνης Μούγιας

Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Αντώνης Πολίτης

Av. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Α'Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

Βασιλίσσης Σοφίας 74, 11528, Αθήνα, τηλ. 2107289272, email: apolitis@uoas.gr

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική περιγραφή ανοιών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άνοιες

Η **άνοια** είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που δεν οφείλεται σε οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο (ντελίριο), και στο οποίο παρατηρείται σημαντική έκπτωση από προηγούμενο επίπεδο σε μία τουλάχιστον ή και περισσότερες νοητικές λειτουργίες, με προεξάρχουσα τις περισσότερες φορές τη μνήμη¹. Συνοδεύεται, από έκπτωση της καθημερινής λειτουργικότητας με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της ικανότητας αυτόνομης διαβίωσης του ατόμου. Αν και στα κριτήρια για τη διάγνωση δε συναντώνται τα **συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα-ΣΨΣ** (ή **νευροψυχιατρικά συμπτώματα-ΝΨΣ**), ωστόσο, εμφανίζονται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών². Περιλαμβάνουν άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άρση αναστολών, απάθεια, ευφορία, παθολογική κινητική δραστηριότητα, ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρητικές ιδέες, παραληρητικές παραγνωρίσεις, ψευδαισθήσεις), διαταραχές ύπνου και αλλαγές των διατροφικών συνηθειών².

1.1.1 Διαγνωστική ταξινόμηση

A) Άνοιες

Οι άνοιες αποτελούν την κλινική έκφραση πολλών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων με πιο συχνή τη νόσο Alzheimer (NA), αλλά και το τελικό αποτέλεσμα ποικίλων άλλων παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν την εγκεφαλική λειτουργία είτε πρωτογενώς (π.χ. χωροκατακτητικές εξεργασίες), είτε δευτερογενώς (π.χ. νόσος HIV)¹. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα για την αιτιοπαθογένεια, υποστηρίζουν πλέον και την ύπαρξη μικτής αιτιολογίας (για παράδειγμα άνοια νόσου Alzheimer και αγγειακή άνοια ή άνοια νόσου Alzheimer και άνοια με σωματία Lewy), κυρίως σε μεγαλύτερους στην ηλικία ασθενείς, καθώς έρευνες έχουν δείξει ότι διαφορετικές παθολογίες μπορούν να συνεισφέρουν στην εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας άνοιας³.

Με γνώμονα τη διεθνή βιβλιογραφία, ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της συμπτωματολογίας, διακρίνεται η **πρώιμης έναρξης άνοια**, που αναφέρεται σε ασθενείς με έναρξη νόσου πριν την ηλικία των 65 ετών και η **όψιμης έναρξης άνοια**, που αναφέρεται σε ασθενείς με έναρξη νόσου άνω της ηλικίας των 65 ετών.

Η σοβαρότητα, ο καθολικός χαρακτήρας καθώς και η εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης και κατ' επέκταση η διαταραχή της λειτουργικότητας, είναι τα κύρια στοιχεία που διαχωρίζουν την άνοια από τη νοητική εξασθένιση, που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση.

Σύμφωνα με το σύγχρονο ταξινομικό σύστημα DSM-V, διακρίνονται δύο μορφές ανοιών, υπό τη γενικότερη ονομασία «Νευρονοητικές Διαταραχές» («Neurocognitive Disorders»): η «Μείζων Νευρονοητική Διαταραχή», που αντιστοιχεί στην άνοια κατά DSM-IV και η «Ελάσσων Νευρονοητική Διαταραχή», οι οποίες χρειάζεται να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια⁴.

Πολλές φορές, οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών μπορεί να εμφανιστούν στο πλαίσιο μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, που ειδικά στον πληθυσμό των ηλικιωμένων περιπλέκει τη διαφορική διάγνωση. Στοιχεία που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση είναι η αλληλουχία, ο χρόνος έναρξης και η πορεία των καταθλιπτικών και νοητικών συμπτωμάτων, καθώς και η ανταπόκριση των τελευταίων σε αντικαταθλιπτική αγωγή. Στο παρελθόν, για να περιγραφούν οι αναστρέψιμες νοητικές διαταραχές στο πλαίσιο της κατάθλιψης είχε χρησιμοποιηθεί ο όρος «ψευδοάνοια». Ωστόσο, ακόμη και όταν οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών έπονται της έναρξης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ή όταν παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων με τα αντικαταθλιπτικά, έχει παρατηρηθεί ότι ποσοστό περίπου 50% των ασθενών εμφανίζει αυξημένη

πιθανότητα να αναπτύξει ήπια νοητική έκπτωση ή ακόμη και άνοια μέχρι και αρκετά χρόνια αργότερα⁵.

Πίνακας 1.1 Ταξινόμηση Ανοιών αναλόγως αιτιολογίας¹

Άνοια επί νόσου Alzheimer (NA)
Αγγειακή Άνοια
Μετωποκροταφική Άνοια
Άνοια με σωμάτια Lewy
Άνοια επί νόσου Parkinson
Άνοια επί νόσου Huntington
Νοσήματα που οφείλονται σε Prions – Άνοια επί νόσου των Creutzfeldt – Jacob
Άνοια επί φλοιοβασικής εκφύλισης
Άνοια επί προοδευτικής υπερπυρηνικής παράλυσης
Άνοια επί HIV
Άνοια από κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Άνοια από άλλες παθολογικές καταστάσεις π.χ. υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, χωροκατακτητική εξεργασία στον εγκέφαλο, ενδοκράνια ακτινοβόληση, νευροσύφιλη, λοιμώξεις (βακτηριδιακές, μυκητιασικές, ιογενείς), αγγειίτιδες (π.χ. ΣΕΛ), μετά από καρδιακή ανακοπή, κ.α.)
Τοξικά, ενδοκρινικά και μεταβολικά αίτια: αλκοόλ, φάρμακα με κατασταλτικές ιδιότητες, αγχολυτικά, υπνωτικά, αντιεπιληπτικά, μόλυβδο, υδράργυρο, μονοξείδιο του άνθρακα, οργανοφωσφορικές ενώσεις, ουσίες με πτητικές ιδιότητες, υποθυρεοειδισμός, υπερασβεστιατιμία, έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κληρονομικές μεταβολικές παθήσεις (π.χ. νόσος Wilson, λευκοδυστροφίες), κ.α.)
Μικτή άνοια
Ψευδοάνοια

Β) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, που ονομάζονται και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, έχουν περιγραφεί από πολύ νωρίς ως σημαντικά συστατικά στοιχεία της κλινικής εικόνας των ανοιών (Esquirol, 1838; Alzheimer, 1906)⁶. Ωστόσο, μόλις στις αρχές της δεκαετίας του '80 άρχισαν να συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον των ερευνητών. Το 1999 (Update Consensus Conference – International Psychogeriatric Association) αναθεωρήθηκε ο όρος «Συμπεριφορικά Συμπτώματα» σε «Συμπεριφορικά και Ψυχολογικά Συμπτώματα» (ΣΨΣ), περιλαμβάνοντας «όλα τα συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αντίληψης, του περιεχομένου της σκέψης, της διάθεσης ή της συμπεριφοράς, που συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με άνοια»⁶. Στη βιβλιογραφία διαφαίνονται διάφορες προσπάθειες ταξινόμησης των επιμέρους συμπτωμάτων σε μεγαλύτερες ομάδες (για παράδειγμα απάθεια, διάθεση/ανησυχία, ψύχωση), αλλά ακόμη δεν έχει καθιερωθεί επίσημα κάποια από αυτές. Ένας απλός τρόπος ομαδοποίησης αναγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1.2

Συμπεριφορικά συμπτώματα ⁶	Επιθετικότητα (φυσική και λεκτική), φωνές, ανησυχία, εκνευρισμός, παθολογική περιπλάνηση, ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά, άρση αναστολών, χρηστική συμπεριφορά, «σύνδρομο ηλιοβασιλέματος»
Ψυχολογικά συμπτώματα ⁶	Άγχος, καταθλιπτική διάθεση, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις

1.1.2 Κλινική εικόνα

Α) Άνοιες

Η διάγνωση της άνοιας τίθεται αφού αξιολογηθούν και συνδυαστούν οι πληροφορίες που προέρχονται από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς (η συμβολή των φροντιστών στη συλλογή των πληροφοριών κρίνεται αναγκαία) και από την αντικειμενική εκτίμηση των νοητικών του λειτουργιών². Για τη διαφορική διάγνωση των ανοιών θεωρείται απαραίτητη η ολοκληρωμένη εκτίμηση του ασθενούς (αντικειμενική εξέταση που να συμπεριλαμβάνει και νευρολογική εκτίμηση και παρακλινικός έλεγχος) προκειμένου να αποκλειστούν πιθανά αναστρέψιμα αίτια^{1,2}.

Η άνοια της νόσου Alzheimer, χαρακτηρίζεται από προοδευτική έναρξη των συμπτωμάτων και σταδιακή επιδείνωση της κλινικής εικόνας². Συνήθως, στα αρχικά στάδια εκδηλώνεται με διαφορετικού βαθμού αμνησία, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της μνήμης, με δυσκολία στην απόκτηση και ανάκληση νέων πληροφοριών⁷. Η πρώιμη εντόπιση της παθολογοανατομικής βλάβης, που εκφράζεται με τις διαταραχές μνήμης, εμφανίζεται στις ανατομικές δομές του μέσου κροταφικού λοιβού και της περιοχής του υπόκαμπου. Σταδιακά, στην πορεία της νόσου προστίθενται διαταραχές και άλλων φλοιωδών λειτουργιών (λόγος, προσανατολισμός, οπτικοχωρική αντίληψη, κατανόηση και εκτέλεση πολύπλοκων δοκιμασών, κρίση, εναισθησία)^{1,2}. Οι περισσότεροι ασθενείς με άνοια NA εμφανίζουν σε κάποιο σημείο της πορείας της νόσου συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ). Πρόκειται για συμπτώματα, των οποίων η θεραπεία δεν είναι πάντα αποτελεσματική και των οποίων η παρουσία συνδέεται με επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας^{2,5}. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν στην αύξηση του αριθμού των νοσηλειών, του ρυθμού ασυλοποίησης και του οικονομικού κόστους^{2,5}. Συνεπώς, αποτελούν σημαντική πηγή άγχους και επιβαρύνουν τόσο τους ασθενείς όσο και τους φροντιστές διαιωνίζοντας την κακή ποιότητα ζωής αυτών. Στα τελευταία στάδια, οι ασθενείς χάνουν την αυτονομία τους και εξαρτώνται αποκλειστικά από τη φροντίδα άλλων.

Η αγγειακή άνοια αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα άνοια^{1,6}. Διάφορες μορφές αγγειακής νόσου του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσουν σε νοητική δυσλειτουργία, όπως μεγάλα έμφρακτα, κενοτοπιώδη έμφρακτα, κυστικά έμφρακτα, νόσος μικρών αγγείων⁵. Νεότερα δεδομένα εισάγουν τον όρο «Αγγειακή Νοητική Έκπτωση»⁸. Μπορεί να οφείλεται σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, που προσβάλλουν τον εγκέφαλο, και είναι δυνατό να έχει οξεία εμφάνιση. Αν και θεωρείται ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο νευροψυχολογικό προφίλ που να χαρακτηρίζει την αγγειακή άνοια, ωστόσο πιο συχνά εμφανίζεται με προοδευτική επιδείνωση της προσοχής και των επιτελικών λειτουργιών (σχεδιασμός, οργάνωση, σύνθεση, συνεπαγωγή, συνόψιση) ενώ οι διαταραχές της μνήμης μπορεί να μην προεξάρχουν⁵. Εστιακή νευρολογική σημειολογία/ συμπτωματολογία αντίστοιχη της ανατομικής βλάβης ή παρακλινικά ευρήματα ενδεικτικά αγγειακής εγκεφαλικής νόσου απαιτούνται για τη διάγνωση^{1,4}. Η εκδήλωση ΣΨΣ, κυρίως κατάθλιψης, συναισθηματικής αστάθειας και/ή απάθειας, είναι πολύ συχνή⁶. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με αγγειακή άνοια συνυπάρχουν βλάβες NA^{5,6}. Σε αυτή τη περίπτωση χρησιμοποιείται ο όρος «μικτή άνοια»⁵.

Σε αντίθεση με τη βρεγματο-κροταφική κυρίως εντόπιση της νόσου Alzheimer, η μετωποκροταφική άνοια (ή νόσος Pick παλαιότερα), χαρακτηρίζεται από ατροφία των μέτωπο-κροταφικών ανατομικών εγκεφαλικών δομών¹. Σήμερα, η μετωποκροταφική άνοια δεν θεωρείται ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά αποτελείται από διαφορετικούς φαινότυπους, ανάλογα με την τοπογραφική κατανομή της εγκεφαλικής βλάβης (μετωπιαία ή κροταφικά)⁷. Οι κλινικές παραλλαγές είναι διακριτές πρώιμα στην πορεία της νόσου, όταν οι βλάβες περιορίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Όσο, όμως, η νόσος εξελίσσεται πολλοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που προσλαμβάνουν χαρακτηριστικά και άλλων κλινικών παραλλαγών της ασθένειας. Αρχικά εκδηλώνεται με αλλαγές στην προσωπικότητα και συμπεριφορικές διαταραχές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, αυξημένη στοματική συμπεριφορά, απάθεια, άμβλυνση του

συναισθήματος, κατάθλιψη ή/και ασταθή, ευμετάβλητη διάθεση, άρνηση προσωπικής υγιεινής, κοινωνική έκπτωση, άρση αναστολών, απουσία επίγνωσης, μειωμένη κρίση, διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών και διαταραχές λόγου/προοδευτική αφασία (κυρίως στην κροταφική μορφή)^{7,8}. Η αμνησία και η απραξία συνήθως εμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου⁵. Καθώς η νόσος προοδεύει, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημαντική ψυχοκινητική ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά και διαταραχή στο λόγο και την προσοχή με αποτέλεσμα να καθισταται αδύνατη η εξέταση των νοητικών λειτουργιών⁵.

Η άνοια με σωμάτια Lewy, αν και αρκετά συχνή, αποτελεί για τον κλινικό ιατρό διαγνωστική πρόκληση, παρά την ύπαρξη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων. Σημαντικά κλινικά στοιχεία που συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνουν οπτικές ψευδαισθήσεις, που εμφανίζονται σχετικά νωρίς, παρκινσονική συμπτωματολογία, επαναλαμβανόμενες πτώσεις, διακυμάνσεις στις διαταραχές των νοητικών λειτουργιών (κυρίως προσοχής, οπτικοχωρικής αντίληψης και επιτελικών λειτουργιών), οι οποίες μπορεί να διαρκούν από ώρες έως και μέρες, διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και γρήγορη εξέλιξη της νόσου^{5,8}. Οι ασθενείς έχουν μεγάλη ευαισθησία στις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών, γεγονός που καθιστά την ορθή διάγνωση πολύ σημαντική.

Η νόσος Parkinson είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή μετά τη νόσο Alzheimer⁷. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας, προοδευτικά επιδεινούμενης, που περιλαμβάνει βραδυκινησία, τρόμο, δυσκαμψία και στα τελικά στάδια διαταραχή της ισορροπίας^{7,8}. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Parkinson βιώνουν κάποιου βαθμού νοητικό έλλειμμα, από ήπιες επιλεκτικές διαταραχές μέχρι άνοια⁷. Πρώμα στην πορεία της νόσου, εξασθενούν οι επιτελικές λειτουργίες, η μνήμη (ιδιαίτερα αυτή που σχετίζεται με λεκτικές πληροφορίες και εικόνες), η προσοχή και η οπτικοχωρική αντίληψη^{5,8}. Στην καθημερινή ζωή του ασθενούς αυτό εκδηλώνεται με αποδιοργάνωση, προβλήματα ιεράρχησης προτεραιοτήτων, λησμοσύνη και διάσπαση προσοχής⁷. Άλλοι τομείς που πλήττονται είναι η επεξεργασία των πληροφοριών (επιβράδυνση σκέψης) και η λεκτική ευφράδεια⁷. Οι νοητικές διεργασίες, όπως και οι κινητικές, είναι αργές και οι ασθενείς καταβάλλουν μεγάλη προσπάθεια να συγκεντρωθούν. Περιγράφονται τρεις μορφές. Η πρώτη περιλαμβάνει την επίταση επιλεκτικών ελλειμμάτων, ειδικά της μνήμης και της επεξεργασίας των πληροφοριών⁷. Η δεύτερη εμπλέκει τις λειτουργίες του φλοιού, με αφασία, απραξία και διαταραχές στη μνήμη, παρ' όλο που η πορεία και η εικόνα είναι διαφορετικές από της νόσου Alzheimer⁷. Η τρίτη έχει χαρακτηριστικά, τόσο της νόσου Parkinson, όσο και της νόσου Alzheimer, με ιδιαίτερα έντονα τα ευρήματα στην ομιλία⁷. Η άνοια με σωμάτια Lewy διαφοροποιείται από την άνοια της νόσου Parkinson επειδή η νοητική δυσλειτουργία είτε προηγείται του παρκινσονισμού είτε αναπτύσσεται εντός του πρώτου έτους από την εμφάνιση των κινητικών προβλημάτων⁷. Τα πλέον συχνά ΣΨΣ στη νόσο του Parkinson είναι η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές και μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης των νοητικών ελλειμμάτων^{5,7,8}. Συχνή είναι και η ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρήματα, οπτικές κυρίως ψευδαισθήσεις)^{7,8}. Άλλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συναισθηματική ακράτεια ή ευμεταβλητότητα, απάθεια, μανία, διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων, καταναγκαστικές συμπεριφορές⁷.

Η νόσος Huntington (NH) είναι μία κληρονομική νευροεκφυλιστική ασθένεια, που προσβάλλει τα βασικά γάγγλια, κυρίως τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, δηλαδή το ραβδωτό σώμα και σε μικρότερο ποσοστό και άλλες υποφλοιώδεις δομές^{7,8}. Χαρακτηρίζεται από την τριάδα: κινητική διαταραχή (χορειοαθετωσικές κινήσεις), άνοια και ψυχιατρικές εκδηλώσεις⁷. Ορισμένοι ασθενείς, ωστόσο, δεν εκδηλώνουν χορεία αλλά παρκινσονισμό⁷. Η νοητική έκπτωση, συχνά συνοδευόμενη από ψυχιατρική συμπτωματολογία, μπορεί να εμφανιστεί πριν την έναρξη των κινητικών δυσκολιών αλλά μπορεί και να παραμείνει ήπια ακόμη και σε όψιμα στάδια⁸. Συνήθως έχει τα χαρακτηριστικά της υποφλοιώδους άνοιας, δηλαδή οι ασθενείς έχουν μεγάλες δυσκολίες στις επιτελικές λειτουργίες και στις δοκιμασίες που απαιτούν προσοχή και

συγκέντρωση^{7,8}. Χάνεται γρήγορα η ικανότητα οργάνωσης της ζωής τους καθώς και η ικανότητα ορθούς κρίσης⁸. Η επεισοδιακή μνήμη συχνά παραβλάπτεται ενώ ανέπαφα διατηρούνται ο λόγος και η σημασιολογική μνήμη^{7,8}. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα συνήθως προηγούνται⁶ και περιλαμβάνουν αλλαγές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παρορμητικότητα, απάθεια ή συναισθηματική ευμεταβλητότητα, κατάθλιψη, μανία, μειωμένη λειτουργικότητα^{6,7}. Η ψυχωσική συμπτωματολογία είναι λιγότερο συχνή⁷, ενώ σημαντικά είναι τα ποσοστά των αποπειρών αυτοκαταστροφής και των αυτοκτονιών¹.

Η νόσος των Creutzfeldt – Jacob αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική διαταραχή οφειλόμενη σε λοίμωξη από πρωτεΐνη prion^{1,5}. Διακρίνονται η σποραδική και η οικογενής μορφή. Κλινικά εμφανίζονται, αρχικά, μη χαρακτηριστικά συμπτώματα με ευμετάβλητο και καταθλιπτικό συναίσθημα, εύκολη κόπωση, διαταραχές του ύπνου και προοδευτικά επιδεινούμενη διαταραχή της μνήμης^{8,9}. Ακολουθούν αντικειμενικά νευρολογικά συμπτώματα, όπως διαταραχές του μυϊκού τόνου, πυραμιδικά σημεία, εξωπυραμιδικά και παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα, έκπτωση νευροψυχολογικών λειτουργιών, δεσμιδώσεις και αργότερα μυοκλονίες⁹. Διαταραχές της αντιληψής και περιστασιακά ψευδαίσθησεις είναι δυνατό να εμφανιστούν^{8,9}. Παράλληλα, αυξάνονται σε ένταση τα ανοϊκά συμπτώματα και εκπίπτουν οι ανώτερες ψυχικές λειτουργίες, μέχρι που ο ασθενής να φτάσει τελικά σε κατάσταση αποφλοίωσης και κώματος⁹. Στο 1/3 των αρρώστων (κυρίως επί ιατρογενούς μεταβίβασης) προεξάρχουν στην αρχική φάση της νόσου διαταραχές της όρασης και των παρεγκεφαλιδικών λειτουργιών⁹. Χαρακτηριστικά είναι τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα^{8,9}.

Η φλοιοβασική εκφύλιση αποτελεί σπάνια, προοδευτικά εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση, που χαρακτηρίζεται από παρκινσονικά συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται αρχικά ετερόπλευρα και επιδεινώνονται ταχέως^{8,9}. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανταποκρίνεται σε φαρμακευτική αγωγή με λεβοντόπα⁸. Χαρακτηριστική είναι, επίσης, η παρουσία διαταραχών φλοιωδών λειτουργιών, όπως αφασία, στερεοαγγωνία, πυραμιδικά σημεία και μεγάλη αύξηση του λανθάνοντα χρόνου οριζοντίων σακκαδικών κινήσεων⁹. Παρατηρούνται, ακόμα, δυστονικά συμπτώματα, τρόμος και το σύνδρομο «μέλος φάντασμα» («alien limb syndrome»)⁹. Η άνοια, συχνά, δεν εμφανίζεται στα αρχικά αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια⁸.

Η προϊόύσα υπερπυρηνική παράλυση ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των νοσημάτων που οφείλονται σε ανώμαλη πρωτεΐνη tau (tau-πάθειες). Περιλαμβάνει ακινητικά παρκινσονικά συμπτώματα και πάρεση του βλέμματος^{8,9}. Κατά κανόνα, οι ασθενείς παρουσιάζουν αρχικά ελάττωση των αυτοματικών κινήσεων με προοδευτική εξέλιξη, που οδηγεί σε ένα ή περισσότερα χρόνια σε βαριά ακινησία⁹. Η διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας οδηγεί τελικά σε μία φαινομενικά πλήρη εξωτερική οφθαλμοπληγία. Συχνά, εγκαθίστανται βαθμηδόν ανοϊκά συμπτώματα με υποφλοιώδη χαρακτηριστικά, που είναι συγκρίσιμα με την ψυχοπαθολογική εικόνα μετά από αμφοτερόπλευρη βλάβη του μετωπιαίου λοβού: διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών, που εμφανίζονται σχετικά γρήγορα και επιμένουν, επιβράδυνση των λειτουργιών της σκέψης και του λόγου, απάθεια με περιστασιακές εκρήξεις θυμού και αλλαγές στην προσωπικότητα^{8,9}. Οι διαταραχές της μνήμης είναι συνήθως πιο ήπιες και παραβλάπτεται περισσότερο η ελεύθερη ανάκληση^{8,9}. Η άνοια μπορεί να αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα και η διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας να εμφανιστεί αργότερα ή και ποτέ^{8,9}.

Ο όρος Άπια Νοητική Έκπτωση (HNE) περιλαμβάνει ένα σύνολο ηπιότερων συνδρόμων, που χαρακτηρίζονται από μικρότερη σε σχέση με την άνοια, αλλά ανιχνεύσιμη, έκπτωση μίας ή περισσότερων νοητικών λειτουργιών συγκριτικά με την αναμενόμενη για την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο του ατόμου που εξετάζεται⁵. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η διατήρηση της ικανότητας του ατόμου να ανταπεξέρχεται στις καθημερινές του δραστηριότητες, αν και για την επιτέλεση των πολυπλοκότερων εξ' αυτών μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερη προσπάθεια ή χρήση αντισταθμιστικών μηχανισμών⁵. Οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να πληρούν τα κριτήρια της άνοιας⁵.

Για πολλούς αντιπροσωπεύει προ-κλινική μορφή ανοϊκής διαταραχής και θεωρείται ένα ενδιάμεσο μεταβατικό στάδιο μεταξύ φυσιολογικού γήρατος και άνοιας, του οποίου, ωστόσο, τα ακριβή όρια είναι δύσκολο να καθοριστούν⁵. Στην προσφάτως αναθεωρημένη έκδοση του ταξινομικού συστήματος DSM-5 αναφέρεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα (υπό την ονομασία «Ηπια Νεύρο-νοητική Διαταραχή», «Mild Neurocognitive Disorder»), με συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια⁴, γεγονός που αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά την έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία και τη νευροβιολογία της νόσου καθώς και την πρώιμη παρέμβαση και την αντιμετώπιση αυτής. Στην πραγματικότητα, περιλαμβάνει έναν ετερογενή πληθυσμό ασθενών με διαφορετική εξέλιξη για κάθε ασθενή. Σημαντικό ποσοστό των ατόμων που διαγιγνώσκονται με HNE εκδηλώνουν άνοια νόσου Alzheimer ή άλλες μορφές ανοιών αλλά δεν είναι απίθανο να παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή και υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ για κάποιους από αυτούς θα μπορούσε να τεθεί και η διάγνωση «ανοϊκής συνδρομής σε αρχικά στάδια»⁵. Η HNE διακρίνεται σε υποκατηγορίες ανάλογα με το χαρακτήρα της προεξάρχουσας συμπτωματολογίας («αμνησιακού τύπου - amnestic» και «μη αμνησιακού τύπου - non-amnestic», αντίστοιχα αν κυριαρχούν ή όχι οι διαταραχές μνήμης) και ανάλογα με τους τομείς που παραβλάπτονται («ενός πεδίου - single-domain» και «πολλαπλών πεδίων - multiple-domain»)⁵.

Β) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, που εμφανίζονται στο πλαίσιο των ανοιών, θεωρούνται από τα πλέον σημαντικά συμπτώματα της κλινικής εικόνας, αφού εκδηλώνονται στο συντριπτικό ποσοστό των ανοϊκών ασθενών συμβάλλοντας στην κακή ποιότητα ζωής τόσο των ιδίων όσο και των φροντιστών¹⁰. Οποιοδήποτε σύμπτωμα μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της νόσου και ανεξάρτητα από το στάδιο αυτής, αν και έχει παρατηρηθεί πως ορισμένα ΣΨΣ εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένες άνοιες και σε συγκεκριμένα στάδια⁶. Πολύ συχνά, περισσότερα του ενός συμπτώματα συνυπάρχουν και συνήθως ακολουθούν μία πορεία με υφέσεις και εξάρσεις^{6,10}. Η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή δεν επιτυγχάνεται πάντα^{5,6,10}.

1.1.3 Επιδημιολογία

Α) Άνοιες

Οι άνοιες είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους και ο επιπολασμός τους αυξάνει δραματικά με την ηλικία⁵. Το σύνδρομο προσβάλλει κατά προσέγγιση 5%-8% των ατόμων άνω των 65 ετών, 15%-20% των ατόμων άνω των 75 ετών και 25%-50% των ατόμων άνω των 85 ετών⁵.

Η άνοια της νόσου Alzheimer αποτελεί την πλέον συχνή μορφή άνοιας. Αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα (50%-75%) του συνόλου των περιπτώσεων άνοιας στους ενήλικες⁵. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει από 1% για τις ηλικίες των 60-65 ετών μέχρι 13% για τις ηλικίες 80-85 ετών και 32% για τις ηλικίες 90-95 ετών³. Επίσης, η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία και υπολογίζεται περίπου 0,5% το χρόνο για τις ηλικίες των 65-69 ετών, 1% το χρόνο για τις ηλικίες των 70-74 ετών, 2% το χρόνο για τις ηλικίες των 75-79 ετών, 3% το χρόνο για τις ηλικίες των 80-84 ετών και 8% για τις ηλικίες άνω των 85 ετών⁵. Ο επιπολασμός είναι αυξημένος μεταξύ των γυναικών, όπως φαίνεται να είναι και η επίπτωση³. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με NA εμφανίζει τη διαταραχή σε μεγαλύτερη ηλικία, συνήθως στη διάρκεια της έβδομης, ή όγδοης δεκαετίας της ζωής και η νόσος χαρακτηρίζεται ως σποραδική^{1,5}. Σε ένα μικρότερο ποσοστό τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε νεότερη ηλικία (<65 ετών), εμφανίζεται ισχυρή επικράτηση σε οικογένειες, παρέχοντας ενδείξεις για γενετική αιτιολογία και η νόσος χαρακτηρίζεται ως οικογενής^{1,5}.

Η αγγειακή άνοια θεωρείται η δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας⁵. Ο επιπολασμός της ποικίλλει και εξαρτάται από τον εκάστοτε χρησιμοποιούμενο ορισμό. Τόσο για την άνοια αποκλειστικά αγγειακής αιτιολογίας όσο και για τη μικτή μορφή της νόσου (αγγειακή άνοια και άνοια νόσου Alzheimer) ο επιπολασμός υπολογίζεται γύρω στο 5-20%^{5,9}. Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας

60-70 ετών και πιο συχνά σε άνδρες¹. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, υψηλός αιματοκρίτης (>45%) και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα¹¹.

Παρόλο που οι πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες για τη μετωποκροταφική άνοια αναφέρουν επιπολασμό σχεδόν 5-10 ανά 100.000 σε ασθενείς άνω των 50 ετών, από αναφορές σειρών περιστατικών βασισμένων στην αυτοψία, έχει φανεί ότι σχεδόν 5-15% των ασθενών με άνοια έχουν μετωποκροταφική εκφύλιση, μια ασυμφωνία που δείχνει ότι πολλές περιπτώσεις προχωρούν χωρίς να έχουν τη σωστή διάγνωση⁷. Πρόσφατες εξελίξεις στην κλινική-παθολογο-ανατομική συσχέτιση απεκάλυψαν ότι ένας αριθμός νευρολογικών καταστάσεων, που θεωρούνται ανεξάρτητες νοσολογικές οντότητες, όπως η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, η φλοιοβασική εκφύλιση και η σκλήρυνση του υπόκαμπου θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στο φάσμα της μετωποκροταφικής άνοιας⁷. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε νεότερα άτομα (ηλικίας 50-60 ετών), ωστόσο δεν αποκλείεται η εκδήλωσή της σε μεγαλύτερες ή μικρότερες ηλικίες⁹.

Η άνοια με σωμάτια Lewy είναι εξίσου συχνή με τις άλλες άνοιες και υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των περιστατικών με άνοια⁹, αν και ποσοστά που κυμαίνονται από 7%-26%, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται, περιγράφονται επίσης⁵. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ο επιπολασμός της άνοιας στη νόσο Parkinson κυμαίνεται από 25% έως 40% και η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνει με την εξέλιξη της νόσου⁷. Έτσι, περίπου το 75% των ασθενών με νόσο Parkinson και 10ετή επιβίωση εμφανίζουν ανοϊκή διαταραχή⁷.

Η νόσος Huntington θεωρείται η πλέον συχνή κληρονομική νευροεκφυλιστική πάθηση των ενηλίκων, προσβάλλοντας 1 ανά 15000 πληθυσμού⁹. Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 30-50 έτη^{7,9}, αλλά σε μερικές περιπτώσεις η συμπτωματολογία μπορεί να εμφανιστεί από την ηλικία των 20 ετών με συμπεριφορικές διαταραχές και μαθησιακές δυσκολίες (Juvenile Huntington's Disease; JHD) ή και μετά την ηλικία των 50 ετών⁹.

Η νόσος των Creutzfeldt – Jacob παρουσιάζει επίπτωση 0,5-2 ανά εκατομμύριο κατοίκων ανά έτος και είναι η συχνότερη νόσος που οφείλεται σε prions⁹. Εκδηλώνεται σε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα, με μέση ηλικία έναρξης τα 65 χρόνια⁹. Στο 85% των περιπτώσεων εμφανίζεται σποραδικά και στο 15% οικογενών⁹.

Η έναρξη των συμπτωμάτων στη φλοιοβασική εκφύλιση συμβαίνει συνήθως μεταξύ της 6^{ης} και 8^{ης} δεκαετίας⁹.

Ο επιπολασμός της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης ανέρχεται σε 5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού⁹. Αποτελούν το 4% των παρκινσονικών ασθενών. Είναι συνήθως σποραδική και μόνο κατ' εξαίρεση οικογενής⁹. Κλινικά προσβάλλονται συνήθως άρρενες σε ηλικία μεταξύ 50 και 70 ετών. Νοητική εξασθένιση εμφανίζει ποσοστό μέχρι και 70% των ασθενών⁹.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμό της κοινότητας ο επιπολασμός της Ήπιας Νοητικής Έκπτωσης κυμαίνεται από 3% έως 19% σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, διακύμανση που μπορεί να οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης, όπως τα εκάστοτε διαγνωστικά κριτήρια, το είδος του δείγματος και τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται¹². Σημαντική διακύμανση παρατηρείται και στην επίπτωση συνολικά όλων των υποκατηγοριών της νόσου, που υπολογίζεται στο 8-76.8 ανά 1000 άτομα κατά έτος¹³.

B) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, στο σύνολό τους, εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με άνοια, ανεξαρτήτου μορφής. Ακόμη και στα αρχικά στάδια της HNE περιγράφονται σε ποσοστό 35%-85%¹⁰. Η αναφερόμενη συχνότητα των ΣΨΣ εξαρτάται από τα

χαρακτηριστικά του δείγματος του πληθυσμού. Σε ασθενείς της κοινότητας είναι λιγότερο συχνά (56%-98%) συγκριτικά με ενδονοσοκομειακούς ασθενείς ή ασθενείς σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων¹⁰. Στη μελέτη των Devanand et al (1997) αναφέρεται ότι το 64% των ασθενών με νόσο Alzheimer, που συμπεριελήφθησαν, εμφάνιζαν ένα ή περισσότερα νευροψυχιατρικά συμπτώματα κατά την αρχική εκτίμηση⁶. Σύμφωνα με τη μελέτη των Lyketsos et al (2000), ασθενείς της κοινότητας με άνοια είχαν 40 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμπεριφορικές διαταραχές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό⁶. Το 61% των ασθενών παρουσίαζε τουλάχιστον ένα σύμπτωμα ενώ το 31% εμφάνιζε σοβαρή συμπτωματολογία⁶. Όσον αφορά στα επιπλέοντα συμπτώματα, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία ο επιπολασμός τους διαφέρει ανάλογα με τη μορφή της άνοιας⁶.

1.1.4 Φυσική Ιστορία-Πρόγνωση

Α) Άνοιες

Η έναρξη και η πορεία της νόσου εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία. Οι ασθενείς με άνοια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για παθολογική συννόσηση ενώ η ίδια η άνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου (ντελίριο).

Η νόσος Alzheimer εμφανίζει ύπουλη έναρξη με σταδιακή εγκατάσταση της συμπτωματολογίας και προοδευτική επιδείνωση τόσο των νοητικών λειτουργιών όσο και της λειτουργικότητας του ασθενούς γενικά. Η νοητική έκπτωση είναι συνήθως ταχύτερη στους ασθενείς με πρώιμη έναρξη συγκριτικά με τους ασθενείς όψιμης έναρξης⁵. Οι συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, αν και παρουσιάζουν την τάση να γίνονται πιο συνήθεις όσο η ασθένεια επιδεινώνεται⁶. Η πορεία της ασθένειας μπορεί να εμφανίσει διακυμάνσεις αλλά πάντοτε η τελική κατάληξη είναι η πλήρης απώλεια της αυτονομίας του ασθενούς². Το προσδόκιμο ζωής σε άτομα με άνοια NA μειώνεται σημαντικά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με μέση διάρκεια ζωής από την έναρξη των συμπτωμάτων περίπου τα 8.5 έτη⁵.

Παρομοίως, η μετωποκροταφική άνοια και η άνοια με σωμάτια Lewy εμφανίζουν προοδευτική έναρξη και σταδιακή επιδείνωση⁹. Ωστόσο, η πορεία της άνοιας με σωμάτια Lewy παρουσιάζει χαρακτηριστικές διακυμάνσεις των νοητικών διαταραχών. Η παρκινσονική συμπτωματολογία επιδεινώνεται με την εξέλιξη της νόσου, αν και στο ένα τέταρτο των ασθενών μπορεί να μην εκδηλωθεί καν⁹. Ο συνδυασμός των νοητικών και κινητικών διαταραχών προκαλεί πολύ μεγαλύτερη δυσλειτουργία από ότι αναμένεται, ανάλογα με το βαθμό της υπάρχουσας νοητικής έκπτωσης⁹.

Στην περίπτωση της αγγειακής άνοιας, η έναρξη μπορεί να είναι πιο οξεία⁵. Η πορεία της είναι λιγότερο προβλέψιμη καθώς η σταθεροποίηση του υποκείμενου αιτιολογικού παράγοντα δυνητικά μπορεί να συμβάλλει και στη σταθεροποίηση ή στην πιο αργή επιδείνωση της νόσου, αν και οξεία επιδείνωση σε περίπτωση νέου οξέος αγγειακού συμβάματος δε θεωρείται απιθανη⁹. Ωστόσο, τελικά, όπως φαίνεται σε μελέτες, ο ρυθμός έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών είναι περίπου ο ίδιος και στις τρεις βασικές μορφές ανοιών (νόσος Alzheimer, άνοια με σωμάτια Lewy και αγγειακή άνοια), με απώλεια 3-4 βαθμών ετησίως στη κλίμακα Βραχείας Εκτίμησης της Νοητικής Καταστασης (Mini Mental State Examination - MMSE)⁵.

Η νόσος Parkinson αποτελεί προοδευτικό νόσημα. Μέσα σε μερικά χρόνια οδηγεί στην αναπηρία. Σε μια ιαπωνική μελέτη, η διάρκεια της νόσου ανήλθε κατά μέσο όρο στα 7.4 έτη⁷. Η θνησιμότητα είναι 2-5 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας και μάλιστα μεγαλύτερη σε ασθενείς με προεξάρχοντα τα υποκινητικά συμπτώματα⁹.

Η νόσος Huntington ακολουθεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία και καταλήγει στο θάνατο με μέση διάρκεια των συμπτωμάτων περίπου τα 20 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης⁹.

Η οικογενής μορφή της νόσου Creutzfeldt – Jacob χαρακτηρίζεται από πιο πρώιμη έναρξη και πιο βραδεία εξέλιξη. Γενικά, η μέση διάρκεια της ασθενείας από τη στιγμή της διάγνωσης είναι 8 μήνες και μόνο το 4% των ασθενών επιζούν περισσότερο από 2 χρόνια⁹.

Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς με φλοιοβασική εκφύλιση υπολογίζεται ότι είναι περίπου τα 7 χρόνια. Η νόσος ακολουθεί σταδιακά επιδεινούμενη πορεία⁹.

Στην προϊόυσα υπερπυρηνική παράλυση, η πρόγνωση είναι κακή και οι περισσότεροι ασθενείς χάνουν σταδιακά την αυτονομία τους μέσα σε 3-4 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης⁹. Ο ρυθμός και ο βαθμός νοητικής έκπτωσης είναι ανεξάρτητος από την εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων⁹.

Η πορεία της Ήπιας Νοητικής Έκπτωσης παρουσιάζει έντονη ετερογένεια, από ύφεση της συμπτωματολογίας μέχρι σταθεροποίηση αυτής ή εξέλιξη σε νόσο Alzheimer ή άλλες ανοϊκές διαταραχές. Τα ποσοστά μετάπτωσης σε άνοια ποικίλουν ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, για παράδειγμα από 10%-15% έως και 40% ανά έτος, όσον αφορά στην εξέλιξη σε άνοια νόσου Alzheimer¹⁴, ενώ άλλες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό μέχρι και 44% των ασθενών που διαγνώσθηκαν με HNE παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων μέσα σε ένα έτος¹². Αιτίες των διακυμάνσεων αυτών αποτελούν και πάλι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου δείγματος, η διάρκεια παρακολούθησης, το εύρος των διαγνωστικών κριτηρίων και οι υποκατηγορίες που μελετώνται, καθώς και η εξειδίκευση του ερευνητικού κέντρου. Ως προγνωστικοί παράγοντες για εξέλιξη σε άνοια αναφέρονται η ηλικία άνω των 77 ετών, αρχικό αποτέλεσμα στο MMSE μικρότερο του 28, σημαντική διαταραχή της ελεύθερης ανάκλησης, πτωχή επίδοση στη δοκιμασία ρολογιού, έκπτωση των επιτελικών λειτουργιών, εκδήλωση ΣΨΣ, κυρίως κατάθλιψης και απάθειας, ατροφία στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και μειωμένος μεταβολισμός στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων του μέσου κροταφικού λοβού, καθώς και η παρουσία του αλληλίου e4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E^{12,15}.

Β) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στην άνοια χαρακτηρίζονται από μία πορεία με υφέσεις και εξάρσεις, αν και ορισμένα παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιμονή όπως η ευερεθιστότητα στην ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσο Alzheimer⁶. Μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαταραχής αλλά έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένα από αυτά εκδηλώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένα στάδια⁶. Η διαταραχή της διάθεσης εμφανίζεται πιο νωρίς στην πορεία της νόσου. Η ανησυχία και η ψύχωση είναι πιο συχνές σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας άνοια και γίνονται λιγότερο εμφανείς όσο η ασθένεια επιδεινώνεται⁶. Η απάθεια είναι παρούσα στο 50% των ασθενών στα αρχικά και ενδιάμεσα στάδια και μπορεί να παρουσιάσει αυξητικές τάσεις με την επιδείνωση της νόσου⁶.

1.1.5 Επίδραση στην ποιότητα ζωής – Αναπηρία – Υγειονομικά κόστη

Οι ασθενείς με άνοια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για παθολογική συννόσηση και η ίδια η νόσος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου (ντελίριο)¹. Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν σε αυτό. Συγκεκριμένα, τόσο η πιθανότητα εκδήλωσης χρόνιου παθολογικού νοσήματός όσο και η πιθανότητα ανάπτυξης ανοϊκής διαταραχής αυξάνουν με την ηλικία, οπότε είναι σύνηθες αυτές οι καταστάσεις να συνυπάρχουν. Η αγγειακή άνοια όσο και η άνοια με σωμάτια Lewy, συχνά, εκδηλώνονται σε άτομα με ήδη επιβεβαρυμένη σωματική υγεία (π.χ. από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή νόσο του Parkinson)⁹, ενώ η ίδια η νόσος Alzheimer, κατά τη διάρκεια της προοδευτικά επιδεινούμενης πορείας της, έχει συνδεθεί με την εμφάνιση διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ύπνου, όρεξης και διατροφικών συνηθειών καθώς και με την εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας⁹. Οι κινητικές δυσκολίες σε συνδυασμό με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και της γενικότερης λειτουργικότητας, τα διατροφικά προβλήματα και πολλές φορές η εκσεσημασμένη απώλεια βάρους στα όψιμα στάδια καθώς και η

συχνά παρατηρούμενη κακή συμμόρφωση των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή και την ιατρική παρακολούθηση καθιστούν το συγκεκριμένο πληθυσμό ευάλωτο σε σημαντικό αριθμό ασθενειών και συννοσηρών καταστάσεων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, καθώς και η χρήση των υπηρεσιών υγείας. Επιπλέον, οι νοητικές δυσκολίες σε συνδυασμό με τη δυσχέρεια λεκτικής έκφρασης του ατόμου περιπλέκουν ακόμη περισσότερο την ιατρική εκτίμηση και την αντιμετώπιση πιθανών παθολογικών καταστάσεων.

Εξ' ορισμού, η νόσος επιδρά στην ικανότητα του ατόμου να φέρει εις πέρας τις καθημερινές του δραστηριότητες, από την ήπια δυσκολία στα αρχικά στάδια μέχρι την πλήρη απώλεια της αυτονομίας του στα όψιμα στάδια, οπότε πλέον χρειάζεται υποστήριξη για την αυτοεξυπηρέτησή του.

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, κατά την πορεία της ανοϊκής διαταραχής το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εκδηλώνουν συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές, που συχνά αντιμετωπίζονται δύσκολα και αποτελούν σημαντική πηγή άγχους τόσο για τους ίδιους όσο και για τους φροντιστές. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες συμβάλλουν, αδιαμφισβήτητα, και διαιωνίζουν την κακή ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από άνοια αλλά και όσων ασχολούνται με την καθημερινή τους φροντίδα.

Η άνοια αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη πιο δαπανηρή νόσο, μετά τα καρδιοαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο. Το σημαντικότερο ποσοστό του κόστους της ασθένειας αποτελεί το κόστος των φροντιστών (ποσοστό που κυμαίνεται από 75-80%) και ακολουθεί το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης (13%), των ιατρικών επισκέψεων (4%), καθώς και το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής και των αναλώσιμων υλικών που χρησιμοποιούνται για τη νόσο (6%)^{16,17}.

Συνολικά, το κόστος της άνοιας για το σύστημα υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ξεπερνά τα €88 δις ετησίως, με το ετήσιο κόστος ανά ασθενή να κυμαίνεται ανάμεσα σε €8.285 και €32.256 ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου¹⁸ ή από €20.538 έως €88.427 ανά ασθενή εάν συνυπολογιστεί η απώλεια παραγωγικότητας των φροντιστών¹⁹. Στην Αγγλία το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου Alzheimer ανά ασθενή εκτιμάται από €24.283 για περιπτώσεις ήπιας μορφής έως €54.5243 για περιπτώσεις σοβαρής μορφής της νόσου²⁰. Στην Ισπανία, οι Lopez-Bastida et al (2006)¹⁷ εκτίμησαν ότι το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου Alzheimer αγγίζει τα €28.198, και οι Beeri et al (2002)²¹ στο Ισραήλ υπολόγισαν το ετήσιο κόστος φροντίδας ασθενή με νόσο Alzheimer στα €17.873. Κοινό σημείο των παραπάνω μελετών αποτελεί η ένδειξη ότι το άμεσο μη υγειονομικό κόστος, στο οποίο περιλαμβάνεται το κόστος των φροντιστών, αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού κόστους της νόσου²².

Στη χώρα μας, έχουν πραγματοποιηθεί δύο μελέτες για το κόστος της άνοιας. Η πρώτη²³ πραγματοποιήθηκε μέσω αξιοποίησης απόψεων εμπειρογνωμόνων, στο πλαίσιο μιας ομάδας ειδικών (expert panel). Το κόστος της νόσου (φαρμακευτική αγωγή, ιατρικά έξοδα, έξοδα μεταφοράς και έξοδα διαβίωσης) εκτιμήθηκε έως και €20.996 ετησίως ανά ασθενή στα πιο σοβαρά στάδια της νόσου. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Καΐτελίδου και συν.²⁴, το συνολικό ετήσιο κόστος της νόσου εκτιμήθηκε σε €12.140 για το ήπιο στάδιο, €13.735 για το μέτριο στάδιο και σε €22.666 για το σοβαρό στάδιο της άνοιας (θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν περιελάμβανε ιδρυματοποιημένους ασθενείς). Το μεγαλύτερο διαμορφωτή του κόστους (cost driver) αποτέλεσε το κόστος του φροντιστή με ποσοστό πάνω από 75% (50% του κύριου και 25% του δευτερεύοντα), 10% ήταν το κόστος των φαρμάκων, 5% των αναλώσιμων, ενώ το κόστος των ιατρικών και νοσηλευτικών επισκέψεων αποτέλεσαν μόλις το 3% και 2% αντίστοιχα του συνολικού κόστους.

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η φροντίδα των ασθενών με άνοια στη χώρα μας γίνεται στο σπίτι, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Λόγω της απουσίας συστήματος πρωτοβάθμιας περίθαλψης (απουσία οικογενειακών ιατρών) στα μεγάλα αστικά κέντρα, ειδικοί ιατροί (παθολόγοι, νευρολόγοι και ψυχίατροι) αποτελούν συχνά τους θεράποντες ιατρούς των ασθενών με άνοια. Στην επαρχία, γενικοί ιατροί αναλαμβάνουν τη θεραπεία των ανοϊκών ασθενών. Σύμφωνα με την μελέτη των Τριανταφύλλου και συν. (2006)²⁵, ελάχιστο είναι το ποσοστό των ηλικιωμένων στη χώρα μας που απολαμβάνουν επιπλέον υπηρεσίες στο σπίτι ή και την κοινότητα. Η φροντίδα των ηλικιωμένων εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την οικογένεια και σε σημαντικό βαθμό από ανειδίκευτους, συνήθως αλλοδαπούς, επαγγελματίες βοηθούς στο σπίτι.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δημιουργηθεί στη χώρα μας εξειδικευμένες δομές για τη διάγνωση της άνοιας και την παρακολούθηση των ασθενών. Επίσης, στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς δημιουργήθηκαν Κέντρα Ημέρας για την άνοια, στα οποία προσφέρονται πλήθος μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς και τους φροντιστές τους. Συνολικά λειτουργούν 26 ιατρεία μνήμης σε ολόκληρη την χώρα, 7 σε γενικά νοσοκομεία, 5 σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία, 2 σε ιδιωτικά νοσοκομεία και 12 σε Κέντρα Ημέρας μη κερδοσκοπικών οργανώσεων. 14 Κέντρα Ημέρας για την άνοια προσφέρονται μόνο από Μη Κερδοσκοπικούς Φορείς (7 στην Αθήνα, 4 στην Θεσσαλονίκη, και από 1 σε Βόλο, Χανιά και Ρόδο) και παρέχουν διάφορες υπηρεσίες: καθημερινή δημιουργική απασχόληση των ασθενών, νοητική ενδυνάμωση, ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών, καθώς και άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς λειτουργούν επίσης τρία ολοκληρωμένα Κέντρα για την άνοια (δύο στην Αθήνα και ένα στο Βόλο), τα οποία διαθέτουν κρεβάτια για τη βραχεία ή τη μακρά νοσηλεία ασθενών με άνοια.

Οι δωρεάν υπηρεσίες είναι σαφώς λιγότερες όσον αφορά στις μονάδες μακράς φροντίδας για ασθενείς με άνοια. Το μεγαλύτερο βάρος έχει αναλάβει η εκκλησία, με εκκλησιαστικά γηροκομεία και μη κερδοσκοπικές οργανώσεις (19 Ψυχογηιατρικά οικοτροφεία 15 ασθενών το καθένα στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς). Επίσης, απουσιάζουν πλήρως δομές ανακουφιστικής φροντίδας ανοϊκών ασθενών στα τελευταία στάδια της νόσου. Σαν αποτέλεσμα, αυτοί οι ασθενείς νοσηλεύονται σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων - ΜΦΗ (269 ΜΦΗ με περισσότερους από 10.000 ενοίκους, εκ των οποίων υπολογίζεται πως περισσότεροι από τους μισούς πάσχουν από άνοια), σε παθολογικές κλινικές, ακόμα και σε ψυχιατρικές κλινικές.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των ασθενών, των ιδιαίτερων συμπτωμάτων της νόσου (αλλαγή σταδίων, έλλειψη εναισθησίας, διαταραχές συμπεριφοράς, σημαντική απώλεια λειτουργικότητας) και του μεγάλου κόστους δημιουργίας και λειτουργίας σχετικών δομών, τα προβλήματα στην παροχή φροντίδας είναι σημαντικά. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, οι δομές που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα δεν επαρκούν.

Όσον αφορά στα ιατρεία μνήμης και τα Κέντρα Ημέρας υπάρχει πολύ μεγάλη ζήτηση για τις σχετικές υπηρεσίες με τα προβλήματα που αυτή συνεπάγεται, όπως η μεγάλη αναμονή για τα πρώτα και τα επαναληπτικά ραντεβού και η δυσκολία τακτικών και έκτακτων επισκέψεων. Σε άλλες, μη εξειδικευμένες, δομές του συστήματος υγείας προκύπτουν προβλήματα λόγω της έλλειψης κατάλληλης εκπαίδευσης στην άνοια και τη γηριατρική. Δεν υπάρχουν εξειδικευμένα, επίσημα προγράμματα εκπαίδευσης στην άνοια, αλλά ούτε και στη γηριατρική και γεροντολογία. Η γηριατρική δεν αναγνωρίζεται στη χώρα μας ως ιατρική ειδικότητα, αλλά ούτε και ως εξειδίκευση. Στην επαρχία τα προβλήματα είναι ακόμη περισσότερα λόγω έλλειψης εξειδικευμένων κέντρων και

ειδικών ιατρών, με ελάχιστες εξαιρέσεις προγραμμάτων τηλεϊατρικής, που προσπαθούν να προσφέρουν εξειδικευμένες υπηρεσίες σε δύσκολα περιστατικά.

Ακόμα περισσότερα είναι τα προβλήματα στη μακροχρόνια περίθαλψη. Οι δομές είναι ελάχιστες και δεν έχουν καμία εξειδίκευση στην άνοια. Στις Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων δεν υπάρχουν ειδικά τμήματα για ασθενείς με άνοια, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων. Χειρότερα από πλευράς εκπαίδευσης είναι τα πράγματα στις ψυχιατρικές και παθολογικές κλινικές, όπου συχνά νοσηλεύονται οι ασθενείς με άνοια στα τελευταία στάδια της νόσου, λόγω ανυπαρξίας δομών ανακουφιστικής φροντίδας. Οι επαγγελματίες βοηθοί στο σπίτι των ηλικιωμένων δεν έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση, συχνά δεν μιλούν καλά την ελληνική γλώσσα. γεγονός που δυχεραίνει την επικοινωνία τους με τον ανοικό ασθενή. Τα προγράμματα Βοήθειας στο Σπίτι, τέλος, δεν προσφέρουν εξειδικευμένες υπηρεσίες για την άνοια.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, που θα εξετασθούν σε αυτές τις οδηγίες, περιλαμβάνουν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση των νοητικών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο των ανοϊκών διαταραχών.

Οι οδηγίες αυτές δεν θα καλύψουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που χρησιμοποιούνται για συγκεκριμένες ενδείξεις. Η επιτημονική 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 οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις βιολογικές. Τις περισσότερες φορές, η ιδιανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξαπομπεύμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει, επίσης, η προτίμηση του ασθενούς και η τοπική διαθεσιμότητα των θεραπειών.

Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα, η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για τις περισσότερες ενδείξεις είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κάποιος απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντα. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στη χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2 Αναζήτηση τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών και όταν χρειαζόταν μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών, σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις για διευκρινιστικούς λόγους. 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 εξειδικευμένες περιπτώσεις, όπως ειδικές υπο-ομάδες ασθενών, που μπορεί να μην καλύπτονταν από τις προηγούμενες οδηγίες, γ) επρόκειτο για πολύ σημαντικές μελέτες στη βιβλιογραφία. Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από τη χώρα προέλευσης).

2.3 Μεθοδολογία ταξινόμησης / Επιλογή τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία, οι διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες (NICE^{3,28}, APA⁵, IPA⁶, EFNS^{8,26,27}, ENS⁸, SIGN²⁹, WFSBP¹¹) αναφέρονται στην ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες (Category of Evidence) και στην ιεράρχηση των συστάσεων σε επίπεδα (Grade of Recommendation), χρησιμοποιώντας διαφορετικά συστήματα, που όμως συγκλίνουν σημαντικά όσον αφορά στις τελικές συστάσεις.

Στον πίνακα 2.1 παρατίθενται, συνοπτικά, πληροφορίες για τις κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών APA, NICE, EFNS, ENS, SIGN, WFSBP σχετικά με τον τίτλο, την ημερομηνία έκδοσης και το σύστημα ταξινόμησης των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες και ιεράρχησης των συστάσεων σε επίπεδα, που χρησιμοποιούν. Στον πίνακα δεν συμπεριλαμβάνονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού IPA, καθώς αναφέρονται ειδικά στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, που εμφανίζονται στη ΝΑ και στις άλλες άνοιες.

Πίνακας 2.1

Τίτλος Κατευθυντήριων Οδηγιών	Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other Dementias	DEMENTIA A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care	Recommendations for the diagnosis and management of AD and other disorders associated with dementia: EFNS guideline
Οργανισμός	APA	NICE	EFNS
Ημερομηνία έκδοσης	2007	2007	2007
Περιεχόμενο (Disease-Condition)	ΝΑ και άλλες άνοιες	ΝΑ και άλλες άνοιες	ΝΑ και άλλες άνοιες
Ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες (Category of Evidence)	Bλ. Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56	Bλ. http://www.scie.org.uk/pyblicatiosnsmisc/dementia/dementia-fullgyidelinepdf?res=true	Bλ. European Journal of Neurology 2007;14:e1-e26
Ιεράρχηση των συστάσεων σε επίπεδα (Grade of Recommendation)	Bλ. Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56	Bλ. http://www.scie.org.uk/pyblicatiosnsmisc/dementia/dementia-fullgyidelinepdf?res=true	Bλ. European Journal of Neurology 2007;14:e1-e26

Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia	Guidelines for the diagnosis and management of AD	Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of AD		
EFNS-ENS	EFNS	NICE	SIGN	WFSBP
2007 – αναθεώρηση 2012	2007 – αναθεώρηση 2010	2001 – αναθεώρηση 2011	1998 – αναθεώρηση 2006	2011
Άλλες άνοιες	NA	NA	ΝΑ και άλλες άνοιες	ΝΑ και άλλες άνοιες
Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470 (European Journal of Neurology 2012, 19: 1159-1179)	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471	Βλ. http://www.nicw.org.uk	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427	Βλ. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32
Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471	Βλ. http://www.nicw.org.uk	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427	Βλ. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού APA⁵ αναφέρονται σε όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών αλλά δεν έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα. Χρησιμοποιείται ένα σύστημα, όπου ο βαθμός σύστασης βασίζεται σε μία κλίμακα τριών διαβαθμίσεων. Ένα φάρμακο ή μια θεραπεία συστήνονται με: σημαντικό βαθμό κλινικής εμπιστοσύνης (I), με μέτριο βαθμό εμπιστοσύνης (II) ή θα μπορούσαν να συσταθούν στη βάση εξατομικευμένων συνθηκών (III).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών NICE²⁸ και NICE-SCIE³, το αντίστοιχο σύστημα δε διατίθεται.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού SIGN²⁹, επίσης, αναφέρονται σε όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών, αλλά η αναθεωρημένη έκδοσή τους χρονολογείται το 2006. Στο σύστημα, που χρησιμοποιείται, τόσο οι κατηγορίες ταξινόμησης των βιβλιογραφικών τεκμηρίων (levels of evidence 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) όσο και τα επίπεδα των συστάσεων (grades A, B, C, D, good practice point) είναι περισσότερα από τα αντίστοιχα των κατευθυντήριων οδηγιών EFNS και ENS, χωρίς, ωστόσο, τα τελικά αποτελέσματα να διαφοροποιούνται σημαντικά.

Οι οργανισμοί EFNS^{8,26,27} και ENS⁸ στις κατευθυντήριες οδηγίες τους χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα, καλύπτουν όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών (ΝΑ και άλλες άνοιες) και επιπλέον οι εκδόσεις τους ανήκουν στις πιο πρόσφατα αναθεωρημένες.

Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού WFSBP¹¹ αναφέρονται σε όλες τις ανοϊκές διαταραχές (ΝΑ και άλλες άνοιες) και επίσης, έχουν εκδοθεί το 2011.

Από όλες τις έγκυρες κατευθυντήριες οδηγίες επιλέχθηκαν αυτές που έχουν διεθνή απήχηση και δεν αποτελούν κατευθυντήριες οδηγίες χωρών ή και περιοχών χωρών, που ανήκουν στη ΕΕ. Στο πλαίσιο αυτό, τόσο ο οργανισμός EFNS^{8,26,27} και ENS⁸ όσο και ο οργανισμός WFSBP¹¹, αν και χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης στις κατευθυντήριες οδηγίες τους, καλύπτουν όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών (NA και άλλες άνοιες) και επιπλέον οι εκδόσεις τους ανήκουν στις πιο πρόσφατα αναθεωρημένες. Δεδομένου ότι οι άνοιες αποτελούν κοινό τόπο νευρολόγων και ψυχιάτρων, στο παρόν κεφάλαιο, για την πληρέστερη γνώση των συστάσεων θα παρατεθούν τόσο το σύστημα κατευθυντήριων οδηγιών, που έχει διαμορφωθεί από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (European Federation of Neurological Societies) «EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia», «EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease», όσο και από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) «Guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias».

- Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Νευρολογικών Εταιρειών, ο βαθμός τεκμηρίωσης των θεραπευτικών παρεμβάσεων περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: (**Evidence Classification Scheme for Therapeutic Interventions**)

Κατηγορία I: Στοιχεία από στατιστικά σημαντική προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού ή στατιστικά σημαντική συστηματική ανασκόπηση προοπτικών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού. Χρειάζεται να ισχύουν τα ακόλουθα για κάθε μελέτη:

Να εξασφαλίζεται και να αναφέρεται ξεκάθαρα η τυχαιοποίηση των ασθενών
Να αναφέρεται ξεκάθαρα ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης
Να αναφέρονται ξεκάθαρα τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού
Να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για ελαχιστοποίηση πιθανότητας υποκειμενικότητας και
Να αναφέρονται ξεκάθαρα τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας ασθενών και να είναι ισοδύναμα

Κατηγορία II: Στοιχεία από προοπτική κλινική μελέτη κοόρτης σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος που πληροί τα προαναφερθέντα κριτήρια 1-5 ή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού που δεν πληροί το πολύ ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια 1-5.

Κατηγορία III: Όλες οι άλλες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού, όπου η εκτίμηση της έκβασης είναι ανεξάρτητη από το είδος της θεραπείας.

Κατηγορία IV: Μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφορές σειρών περιστατικών, μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ή γνώμη των ειδικών (expert opinion).

Με βάση την παραπάνω κατηγοριοποίηση, η ταξινόμηση των συστάσεων γίνεται στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Rating of Recommendations for a Therapeutic Intervention)**:

Σύσταση Επιπέδου A: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική, μη αποτελεσματική ή επιβλαβής). Απαιτείται τουλάχιστον μία κλινική μελέτη Κατηγορίας I ή τουλάχιστον δύο κλινικές μελέτες κατηγορίας II.

Σύσταση Επιπέδου B: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως πιθανώς αποτελεσματική, πιθανώς μη αποτελεσματική ή πιθανώς επιβλαβής). Απαιτείται τουλάχιστον μία κλινική μελέτη Κατηγορίας II ή Κατηγορίας III.

Σύσταση Επιπέδου C: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως δυνητικά αποτελεσματική, δυνητικά μη αποτελεσματική ή δυνητικά επιβλαβής). Απαιτούνται τουλάχιστον δύο κλινικές μελέτες Κατηγορίας III.

Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» (Good Practice Points-GPP: Όπου δεν υπάρχει επαρκής επιστημονική απόδειξη, αλλά υπάρχει σαφής ομοφωνία μεταξύ των ειδικών.

- Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Bandelow et al. (2008), που χρησιμοποιείται από την Πλαγκόσμια Ομοσπονδία Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής και όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, τα **βιβλιογραφικά τεκμήρια** μπορούν να **ταξινομηθούν** στις **εξής Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence):

Κατηγορία A: 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 B: 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 B- (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 B. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία B- 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 περιστατικών (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 τη 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, δηλαδή 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. Επισημάνεται ότι, φάρμακα που εμπίπτουν 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 Ε: 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 Ε δεν συστήνονται για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

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

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

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

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

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

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

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

Πίνακας 2.2

**Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Category of Evidence)*
(Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)**

Περιγραφή	Κατηγορία
Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo ΚΑΙ 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.	A
Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 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.	B
Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα 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 (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο). Ή συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.	Γ
Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs RCTs με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων	Δ

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 εμπύπτουν 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.	
Δεν Συστήνονται Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη	E
Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).	ΣΤ

Πίνακας 2.3

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	1
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] KAI μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	2
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	3
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	4
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	5

2.4 Διαδικασία Τελικής Συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια εστάλη στα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπολοίπων διαγνωστικών κατηγοριών για κριτική αξιολόγηση. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας, το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή τεκμηρίων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια, τα οποία ελήφθησαν υπόψη για τη σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών, σχετικά με την αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο των ανοιών.

Πίνακας 3.1

Είδος	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες						
1.	J. Hort et al.	2007 – αναθεώρηση 2010	Europe	European Federation of Neurological Societies (EFNS)	EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease	European Journal of Neurology 2010, 17: 1236-1248 *1
2.	S.Sorbi et al.	2007 – αναθεώρηση 2012	Europe	European Federation of Neurological Societies – European Neurological Society (EFNS-ENS)	EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia	European Journal of Neurology 2012, 19: 1159-1179 *2
3.	International Psychogeriatric Association (IPA)	2012	World	IPA Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Shared Interest Forum	The IPA Complete Guides to BPSD – Specialists Guide	*3
4.	National Institute for Health and Clinical Excellence - Social Care Institute for Excellence (NICE-SCIE)	2007	GB	National Collaborating Centre for Mental Health – National Institute for Health and Clinical Excellence	DEMENTIA The NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care	*4
5.	Work group on Alzheimer's Disease and other Dementias	2007	US	American Psychiatric Association (APA)	Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and	Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56

					other Dementias	
6.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	1998 – αναθεώρηση 2006	Scotland	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Management of patients with dementia. A national clinical guideline	*5
7.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2001 – αναθεώρηση 2011	GB	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease	*6
8.	G. Waldemar, et al	2007	Europe	European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Recommen dations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline	European Journal of Neurology 2007;14:e1- e26
9.	Ralf Ihl, et al	2011	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	Guidelines for the biological treatment of Alzheimer's Disease and other dementias	The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2– 32

*1: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471>

*2: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470>

*3: <http://www.ipa-online.org>

*4: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34279>

*5: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427>

*6: <http://www.nicw.org.uk>

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων, που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, τα οποία εκδηλώνονται στο πλαίσιο της άνοιας νόσου Alzheimer, ενώ οι αντίστοιχες φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τις άλλες ανοικές διαταραχές θα αναφερθούν στην παράγραφο για τις «Ειδικές Περιπτώσεις».

3.2.1. Αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer

Ο πρωταρχικός σκοπός της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής για τα νοητικά συμπτώματα στην άνοια νόσου Alzheimer είναι η προσπάθεια καθυστέρησης της εξέλιξης αυτών και διατήρησης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της λειτουργικότητας των ασθενών, καθώς έχει αναδειχτεί ότι κανένα φάρμακο δεν σταματά την πρόοδο της νευροεκφύλισης.

3.2.1.1 Αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης

Η τακρίνη ήταν το πρώτο φάρμακο που πήρε έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια της νόσου Alzheimer (1993). Πρόκειται για αναστρέψιμο αναστολέα της ακετυλχολινεστεράσης, η αποτελεσματικότητα του οποίου έχει υποστηριχθεί από πολλές δυτατοφλές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο5. Πλέον, δεν χρησιμοποιείται λόγω της ηπατοτοξικότητας, που προκαλεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια και του δοσολογικού σχήματος (λήψη 4 φορές την ημέρα).

Η δονεπεζίλη, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη πήραν αντίστοιχα έγκριση το 1997, 2000 και 2001. Πρόκειται για αναστρέψιμους αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης, Η γαλανταμίνη, επιπλέον, δρα ως θετικός αλλοστερικός αγωνιστής του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλχολίνης και η ριβαστιγμίνη αναστέλλει, επίσης, τη βουτυρυλχολινεστεράση. Στοχεύουν στην ενίσχυση της χολινεργικής δραστηριότητας σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης του βασικού χολινεργικού ελλείμματος των ασθενών με νόσο Alzheimer. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με τη δονεπεζίλη, τη ριβαστιγμίνη και τη γαλανταμίνη, που έχουν δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα στα νοητικά συμπτώματα και στη λειτουργικότητα σε ασθενείς με ήπιους και μέτριους βαθμού νόσο (MMSE: 16-26)5,26-28. RCTs υποστηρίζουν κάποια αποτελεσματικότητα των αναστολέων και σε σοβαρούς βαθμού νόσο (MMSE < 10)26-28. Ωστόσο, μόνο η δονεπεζίλη έχει πάρει έγκριση από τον FDA (2006). Αποτελέσματα από μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν υποστηρίζουν την υπεροχή κάποιου αναστολέα (δύο μελέτες συγκρίνουν τη δονεπεζίλη με τη ριβαστιγμίνη και δύο τη δονεπεζίλη με τη γαλανταμίνη)5, αλλά πρόκειται για μικρές μελέτες με μεθοδολογικά προβλήματα. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε συγκεκριμένο αναστολέα ή αναγκάζονται να διακόψουν λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να βελτιωθούν με άλλο αναστολέα5. Η βιβλιογραφία δεν είναι αρκετή για να τεκμηριώσει την πιθανή τροποποιητική δράση των αναστολέων επί της νόσου, γεγονός που αποτελεί αντικείμενο ευρείας συζήτησης, ούτε το απαραίτητο χρονικό διάστημα λήψης αυτών. Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν δείξει αωφέλεια σε χρήση της δονεπεζίλης από 6 μήνες μέχρι δύο χρόνια, μέχρι ένα χρόνο για τη ριβαστιγμίνη και μέχρι 6 μήνες για τη γαλανταμίνη5,28. Ωστόσο, στην κλινική πράξη επί ελλειψών επαρκούς τεκμηρίωσης η απόφαση διακοπής των αναστολέων εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή. Ανεπαρκή είναι και τα βιβλιογραφικά τεκμήρια, όσον αφορά στη μετάβαση από τον ένα αναστολέα στον άλλο.

3.2.1.2 Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη είναι ένας ανταγωνιστής του NMDA (N-μεθυλ-D-ασπαραγινικό) υποδοχέα, που έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές RCTs μελέτες²⁶⁻²⁸. Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο έχουν δείξει καλύτερα αποτελέσματα από μελέτες ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο, καθώς,

στην πρώτη περίπτωση, η βελτίωση κάλυπτε όχι μόνο τις νοητικές δυσλειτουργίες αλλά και τις συμπεριφορικές διαταραχές και τη γενική λειτουργικότητα^{26,27}. Ως εκ τούτου, η μεμαντίνη έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων της μέτριας και σοβαρής NA. Η λήψη μία φορά ημερησίως αποδεικνύεται εξίσου αποτελεσματική με τη λήψη του φαρμάκου δύο φορές την ημέρα, που είχε καθιερωθεί αρχικά. Το ζήτημα της επιπλέον αφέλειας κατά την προσθήκη μεμαντίνης στην ήδη λαμβάνουσα αγωγή με αναστολές ακετυλχολινεστεράσης παραμένει αντιφατικό. Μία παλαιότερη μελέτη ανέφερε θετικά αποτελέσματα αλλά μία πιο πρόσφατη^{26,27}, με περισσότερους από 400 ασθενείς, δεν ανέδειξε καμία αφέλεια κατά την προσθήκη μεμαντίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σταθεροποιημένους ασθενείς που ελάμβαναν κάποιον από τους τρεις αναστολέις. Επίσης, η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν τεκμηριώνει το χρονικό διάστημα λήψης του σκευάσματος. Οι υπάρχουσες κλινικές δοκιμές έχουν μελετήσει τη λήψη έως 6 μήνες^{5,26}.

3.2.1.3 *Ginkgo Biloba*

Αρκετό ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει το φυτικό σκεύασμα *Ginkgo Biloba*, το οποίο διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή. Τα τελευταία χρόνια, έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες, που όμως είχαν αρκετά μεθοδολογικά προβήματα και παρουσίαζαν αντικρουόμενα αποτελέσματα⁵. Πρόσφατες ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (RCTs) και μετα-αναλύσεις καταλήγουν ότι το σκεύασμα *Ginkgo Biloba* (EGb 761) φαίνεται πως σταθεροποιεί²²⁻²⁶ ή επιβραδύνει τη νοητική, λειτουργική και συμπεριφορική έκπτωση, μετά από θεραπεία εβδομάδων, τόσο στην HNE όσο και στην άνοια NA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΨΣ^{33,34}. Επιπλέον, δεν αναφέρονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου³³. Ωστόσο, όσον αφορά στη χρήση του στην άνοια NA, δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία μεταξύ των συστάσεων των διαφόρων οργανισμών.

3.2.2. Αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σκευάσματος, όσον αφορά στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, ενέχει σημαντικό βαθμό δυσκολίας. Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή στηρίζεται σε ενδείξεις από την κλινική και ερευνητική πρακτική ότι συγκεκριμένο σύμπτωμα ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένη φαρμακευτική παρέμβαση.

Η εκτίμηση του ασθενούς με σκοπό τον καθορισμό και την αναγνώριση συγκεκριμένου συμπτώματος/ων στόχου/ων καθώς και η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων που στοχεύουν σε διαφορετικά συμπτώματα, προκειμένου να αποφευχθεί η πολυφαρμακία, θεωρείται υψίστης σημασίας.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών παρεμβάσεων, εξίσου σημαντική κρίνεται η τακτική επανεκτίμηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δοσολογίας αν χρειάζεται, τόσο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας όσο και για την αποφυγή εκδήλωσης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται η επανεκτίμηση να γίνεται τουλάχιστον κάθε τρίμηνο ή και νωρίτερα αν καταστεί αναγκαίο και σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη βελτίωσης, η δόση του φαρμακευτικού σκευάσματος να μειώνεται ή να διαλαύνεται η αγωγή όσο το δυνατό νωρίτερα και εφόσον αυτό καθίσταται δυνατό.

Στον Πίνακα 3.2 αναγράφονται τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται καθώς και τα συνήθη συμπτώματα-στόχοι.

Πίνακας 3.2

Κατηγορία Φαρμάκων	Συμπτώματα-Στόχοι
Αντιψυχωσικά	
Άτυπα αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Τυπικά αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Αντικαταθλιπτικά	
Τραζοδόνη	Δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, ανησυχία, επιθετικότητα, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία
Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Καταθλιπτική συμπτωματολογία, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιρταζαπίνη, βουπροπιόνη)	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (cognitive enhancers)	
Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης	Νοητικές δ/χές, απάθεια, παθολογική κινητική συμπεριφορά, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία, ψυχωσική συμπτωματολογία
Μεμαντίνη	Νοητικές δ/χές, επιθετικότητα, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα	
Αντιεπιληπτικά	Επιθετικότητα, ανησυχία, μανιακόμορφη συμπτωματολογία, δ/χές ύπνου
Βενζοδιαζεπίνες	Άγχος, ανησυχία, δ/χές ύπνου

3.2.2.1 Αντιψυχωσικά

Διακρίνονται δύο ευρύτερες κατηγορίες αντιψυχωσικών φαρμακευτικών σκευασμάτων:

- Τα τυπικά (κλασικά) αντιψυχωσικά (νευροληπτικά)
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά

Τα πρώτα ασκούν κυρίως τη δράση τους συνδεόμενα με τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και αποκλείοντάς τους, ενώ τα δεύτερα επιδρούν και σε άλλα νευρομεταβιβαστικά συστήματα, στα οποία περιλαμβάνεται κυρίως το σεροτονινεργικό.

Με βάση τη βιβλιογραφία (evidence-based), τα αντιψυχωσικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ψυχωσικής συμπτωματολογίας, της επιθετικότητας και της ανησυχίας, συμπτώματα τα οποία, συχνά, συνυπάρχουν σε ασθενείς με άνοια, ενώ έχει δειχθεί ότι εμφανίζουν μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των γενικότερων διαταραχών συμπεριφοράς στην άνοια. Αποτελούν την κύρια διαθέσιμη επιλογή φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ψυχωσικής συμπτωματολογίας στην άνοια. Επίσης, αποτελούν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αλλά και περισσότερο μελετημένη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανησυχίας/επιθετικότητας στις άνοιες.

Η επιλογή της έναρξης φαρμακευτικής αγωγής σε ανοϊκούς ασθενείς με ψυχωσική συμπτωματολογία θα στηριχθεί στο βαθμό, που η τελευταία επιβαρύνει τον ασθενή η/και το περιβάλλον του και στην επικινδυνότητα που παρουσιάζει τόσο για τον ίδιο όσο και για τρίτα άτομα. Εάν η επιβάρυνση δεν είναι σημαντική και τα ψυχωσικά συμπτώματα δε συνοδεύονται από

ανησυχία ή/και επιθετικότητα, συνιστώνται μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις⁵. Εάν, ωστόσο, η επιβάρυνση είναι σημαντική ή κρίνεται ότι η συμπεριφορά του ασθενούς θέτει τον ίδιο ή τρίτους σε κίνδυνο, επιλέγεται η έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής⁵. Το ίδιο συνιστάται και σε περίπτωση έντονης, επίμονης ανησυχίας ή/και επιθετικότητας, ακόμη και χωρίς την εμφάνιση ψύχωσης⁵.

Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά τους προκύπτουν, κυρίως, από μελέτες διάρκειας⁶⁻¹² μηνών σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και ασθενείς που διαμένουν σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων⁵. Δεν υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν υποστηρίζεται σημαντικά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια συγκεκριμένου σκευάσματος έναντι των υπολοίπων^{5,6,8}. Τόσο τα άτυπα όσο και, πιο πρόσφατα, τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν συνδεθεί με αυξημένο αριθμό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χρήση τους σε ανοϊκούς ασθενείς και για αυτό το λόγο θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και στις χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις, ενώ η χρήση τους αποκλειστικά και μόνο σε διαταραχές ύπνου και άγχος θα πρέπει να αποφεύγεται⁵. Συνήθως, καλό είναι να επιλέγεται το σκεύασμα, το οποίο, εφόσον ληφθεί υπόψη το παθολογικό προφίλ του ασθενούς, αναμένεται να έχει τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πιο συχνά, προτιμώνται τα άτυπα αντιψυχωσικά.

Οι γενικές αρχές που διέπουν τη χορήγηση φαρμάκων σε ανοϊκούς ασθενείς με ΣΨΣ θα πρέπει να ακολουθούνται²⁷. Επιπλέον, εφόσον κρίθει απαραίτητη η λήψη αντιψυχωσικής αγωγής, η αποδεκτή συνήθης κλινική πρακτική περιλαμβάνει τη συστηματική και όχι περιστασιακή χορήγηση αντιψυχωσικών, εκτός αν πρόκειται για σοβαρά συμπτώματα που δεν εμφανίζονται συχνά. Η χορήγηση από του στόματος προτιμάται, αν και η παρεντερική (συνήθως ενδομυική) χορήγηση μπορεί να χρειαστεί σε επείγοντα περιστατικά ή σε περιπτώσεις που θεωρείταις αδύνατη η κατάποση⁵. Η διαθέσιμη μορφή του αντιψυχωσικού μπορεί να συνεισφέρει στην τελική επιλογή. Συνιστώνται χαμηλές δόσεις έναρξης και αργή αύξηση δόσεων, καθώς η ταχεία αύξηση είναι πιο πιθανό να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρά σε αυξημένη αποτελεσματικότητα⁵. Αν και οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ανοϊκοί ασθενείς ανταποκρίνονται σε δόσεις χαμηλότερες των μέγιστων επιτρεπτών, νεότεροι και με λιγότερα παθολογικά προβλήματα ασθενείς καθώς και περιστατικά με σοβαρά συμπτώματα επιθετικότητας μπορούν να λάβουν υψηλότερες δόσεις. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κρίνεται απαραίτητη η άμεση μείωση ή/και διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση σχετικά με το χρονικό διάστημα λήψης των αντιψυχωσικών και πότε θεωρείται ασφαλής η διακοπή χορήγησης αυτών⁵. Είναι πολύ σημαντικό, με το δεδομένο ότι τα ΣΨΣ στην άνοια εμφανίζουν συχνά κυμαινόμενη πορεία, να γίνονται περιοδικές προσπάθειες μείωσης ή/και διακοπής της αγωγής (συνήθως κάθε 3 μήνες), εφόσον κρίνεται δυνατό και εφόσον έχει συμπεριληφθεί υπόψη η επικινδυνότητα του συμπτώματος και η πιθανότητα υποτροπής του^{5,6}. Σκευάσματα με σημαντικές αντιχολινεργικές ιδιότητες καλό είναι να αποφεύγονται.

Συνήθως η λήψη γίνεται κατά τις απογευματινές/βραδινές ώρες έτσι ώστε η επίτευξη των υψηλότερων επιπτέδων στο αίμα να συνδυαστεί χρονικά με την αντιμετώπιση διαταραχών ύπνου και διαταραχών συμπεριφοράς, που συχνά κορυφώνονται κατά τις βραδινές ώρες (“σύνδρομο ηλιοβασιλέματος”)⁵. Τα περισσότερα από αυτά τα σκευάσματα έχουν μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής και συνήθως η λήψη τους μία φορά το 24ωρο είναι επαρκής (με εξαίρεση την κουετιαπίνη, που συνήθως χορηγείται δύο φορές το 24ωρο). Ωστόσο, αν κρίνεται αναγκαίο, σε ασθενείς με διαφορετικό προφίλ συμπτωμάτων είναι δυνατή και η πρωινή λήψη ή λήψη δύο φορές το 24ωρο.

Σε κάθε περίπτωση, η τελική επιλογή καθορίζεται τόσο από το παθολογικό προφίλ του ασθενούς όσο και από το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του σκευάσματος.

I. Τυπικά αντιψυχωσικά

Με βάση τη βιβλιογραφία, τα συμπτώματα που ανταποκρίνονται καλύτερα στα τυπικά αντιψυχωσικά είναι η επιθετικότητα, οι φευδαισθήσεις και η εχθρότητα, τα οποία συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με άνοια^{5,6}.

Η μετα-ανάλυση των Schneider et al. (1990), που συμπεριέλαβε 7 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έδειξε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική υπεροχή των αντιψυχωσικών. Χρησιμοποιήθηκαν σχετικά χαμηλές δόσεις φαρμάκων^{5,6}. Η σύγκριση της αλοπεριδόλης ή της θειοριδαζίνης με άλλα αντιψυχωσικά δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή μεταξύ των 2 αυτών σκευασμάτων και των υπολοίπων.

Μία άλλη μετα-ανάλυση (Lanctot et al. 1998) συμπεριέλαβε 16 μελέτες που χρησιμοποίησαν τυπικά αντιψυχωσικά⁶. Το 61% των ασθενών, που έλαβαν αντιψυχωσική αγωγή, έδειξε ανταπόκριση έναντι του 34% των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι δόσεις των αντιψυχωσικών ήταν και πάλι σχετικά χαμηλές. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην ανταπόκριση μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, χωρίς όμως, σημαντικές διαφορές στο ποσοστό απόσυρσης.

Μία ανασκόπηση 5 μελετών (Lonergan et al. 2002), στις οποίες χρησιμοποιήθηκε αλοπεριδόλη για την αντιμετώπιση ανησυχίας/επιθετικότητας στην άνοια, έδειξε ότι η αλοπεριδόλη ήταν αποτελεσματική στη μείωση της επιθετικότητας αλλά όχι της ανησυχίας⁶. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά απόσυρσης μεταξύ αλοπεριδόλης και εικονικού φαρμάκου.

Οι Kindermann et al. (2002) σε μία ανασκόπηση μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν και άτυπα αντιψυχωσικά, ανέδειξαν ότι ο δείκτης μέσης βελτίωσης ήταν 61% για τα αντιψυχωσικά και 35% για placebo⁵.

Στις παραπάνω μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις μελετών το μέτριο θεραπευτικό αποτέλεσμα, γενικά, συμβαδίζει με τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για τα άτυπα αντιψυχωσικά. Υπάρχουν λίγες μελέτες που να συγκρίνουν τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά⁶. Οι περισσότερες έχουν βρει αντίστοιχη αποτελεσματικότητα μεταξύ άτυπων και τυπικών, αν και μερικές αναφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των άτυπων⁶. Τα άτυπα, ωστόσο, φαίνεται να έχουν συνδεθεί με μικρότερη εμφάνιση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα τυπικά.

II. Άτυπα αντιψυχωσικά

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες για ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, αριπτραζόλη και κουετιαπίνη σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία των ΣΨΣ σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο Alzheimer και αρκετές μετααναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών (Ballard and Waite, 2006; Schneider et al, 2006a; Lee et al, 2004; Herrmann and Lanctot, 2007; Sink et al, 2005b)⁶.

Η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη που έχει εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των άτυπων αντιψυχωσικών για τα ΣΨΣ είναι η CATIE-AD³⁰, στην οποία έγινε σύγκριση ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης, κουετιαπίνης και εικονικού φαρμάκου για την αντιμετώπιση της ανησυχίας στη νόσο Alzheimer. Πρωταρχικός σκοπός ήταν ο χρόνος διακοπής της θεραπείας για οποιαδήποτε αιτία και βρέθηκε παρόμοιος και για τις τέσσερις ομάδες ασθενών, αν και συγκριτικά η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη εμφάνισαν μικρότερα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Τα συμπτώματα που βρέθηκε ότι ανταποκρίνονταν καλύτερα ήταν: θυμός, επιθετικότητα, ψύχωση⁶.

Η ρισπεριδόνη σε δόση 1 mg ημερησίως βρέθηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου και της αλοπεριδόλης, κυρίως για τα συμπτώματα της ψύχωσης και της επιθετικότητας⁶. Σε αυτή τη δοσολογία ήταν καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, με προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη των Mintzer et al. (2006) δεν ανέδειξε υπεροχή της ρισπεριδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ούτε η μελέτη των Deberdt et al. (2005), που συνέκρινε τη ρισπεριδόνη και την ολανζαπίνη με εικονικό φάρμακο⁶.

Μελέτες για την ολανζαπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Street et al. (2000) ανέφεραν υπεροχή του φαρμάκου κυρίως για τη θεραπεία της ανησυχίας και της επιθετικότητας σε δόσεις 5-10 mg και, μάλιστα, η δόση των 5 mg βρέθηκε αποτελεσματικότερη, ενώ οι De Deyn et al. (2004) δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή του φαρμάκου⁶.

Από τρεις μελέτες για την κουετιαπίνη, φαίνεται ότι στη μία από αυτές παρουσίασε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στη δόση των 200 mg, ενώ οι υπόλοιπες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν το παραπάνω αποτέλεσμα ούτε ανέδειξαν υπεροχή έναντι της αλοπεριδόλης και της ριβαστιγμίνης⁶. Η κουετιαπίνη ήταν καλύτερα ανεκτή από την αλοπεριδόλη αλλά συνδέθηκε με μεγαλύτερη νοητική έκπτωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁶.

Δύο μελέτες για την αριτυπραζόλη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρουσίασαν, επίσης, αντικρουόμενα αποτελέσματα⁶. Η μελέτη με τα θετικά αποτελέσματα ανέδειξε υπεροχή του φαρμάκου στη δόση των 10 mg, ενώ τα 2 mg και τα 5 mg κρίθηκαν αναποτελεσματικά. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ανοιχτές κλινικές δοκιμές για τη ζιπρασιδόνη ανέφεραν υπεροχή του φαρμάκου, αν και συνδέθηκε με υψηλό ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

Όσον αφορά στο απαιτούμενο χρονικό διάστημα λήψης των αντιψυχωσικών η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν επαρκεί για πλήρη τεκμηρίωση. Ωστόσο, έχουν γίνει αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σχετικά με την ασφαλή διακοπή των αντιψυχωσικών, που λαμβάνονται ήδη για μεγάλο χρονικό διάστημα⁶. Οι περισσότερες από αυτές έχουν δείξει ότι μετά τη διακοπή των αντιψυχωσικών, τα ΣΨΣ των ασθενών με άνοια NA παραμένουν σταθερά ή δεν επιδεινώνονται. Μία μόνο κλινική δοκιμή διήρκησε 6 μήνες και ανέδειξε ότι η διακοπή συνδέθηκε με μειωμένη θνητότητα. Προγνωστικοί παράγοντες επιτυχούς διακοπής αποτελούν τη μικρή δόση ημερήσιας λήψης και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων τη στιγμή της διάγνωσης⁶.

3.2.2.2 Αντικαταθλιπτικά

Η αναγνώριση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με άνοια και η αντιμετώπισή της είναι πολύ σημαντική, καθώς η εμφάνιση της κατάθλιψης έχει συνδεθεί με υψηλότερα ποσοστά δυσλειτουργίας, πτωχότερη ποιότητα ζωής και αυξημένη θνητότητα⁵. Κατά τη διαγνωστική εκτίμηση αυτών των ασθενών, ο κλινικός ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη χρονική διακύμανση των συμπτωμάτων καθώς και την έλλειψη ευχαρίστησης, την παρουσία εκνευρισμού, κοινωνικής απόσυρσης και απομόνωσης ως πιθανής μοναδικής συμπτωματολογίας, ενώ συμπτώματα όπως διαταραχές από το αυτόνομο, αυτοκτονικός ιδεασμός και παραλήρημα/ψευδαισθήσεις σύντονα με το συναίσθημα αναδεικνύουν πιο σοβαρή νόσο και απαιτούν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η κατάθλιψη, επιπλέον, επιδεινώνει τη νοητική λειτουργία και ένας από τους βασικούς στόχους της αντιμετώπισής της σε ασθενείς με άνοια είναι η παράλληλη βελτίωση ή και ύφεση των νοητικών συμπτωμάτων⁵. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό (έως και 50%) των ασθενών με κατάθλιψη αναπτύσσουν, τελικά, άνοια μέσα στα επόμενα 5 χρόνια⁵, οπότε κατά την πρώτη εκτίμηση η λικιωμένων που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία και διαταραχή της νοητικής κατάστασης (ιδιαίτερα στην περίπτωση που πρόκειται για πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο

σε μεγάλη ηλικία) υψίστης σημασίας αποτελεί ο αποκλεισμός υποκείμενης λανθάνουσας ανοϊκής διαταραχής.

Η επιτυχής αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια συμβάλλει πολλές φορές στη βελτίωση και άλλων συνοδών ΣΨΣ, όπως άγχους, ανησυχίας, επιθετικότητας, απάθειας και ψύχωσης.

Τέλος, απαραίτητη θεωρείται η συνολική εκτίμηση του ασθενούς προς αποκλεισμό άλλων καταστάσεων, που μπορεί να προκαλούν ή να συνεισφέρουν στην εμφάνιση κατάθλιψης, όπως άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (εξάρτηση από αλκοόλ ή άλλες ουσίες), νευρολογικές παθήσεις (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος Parkinson), συστηματικά παθολογικά νοσήματα (θυρεοειδοπάθειες, καρδιοπάθειες, κακοήθειες) καθώς και η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (όπως για παράδειγμα κορτικοστεροειδή ή βενζοδιαζεπίνες).

I. Τραζοδόνη

Τόσο ανοιχτές μελέτες (open-label studies), όσο και κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled trials) έχουν δείξει ότι, η τραζοδόνη μπορεί να έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και της ανησυχίας των ασθενών με άνοια NA, ενώ οι κατασταλτικές της ιδιότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση των διαταραχών ύπουν που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς⁶. Δε συνιστάται στη θεραπεία επιθετικότητας και ψυχωσικής συμπτωματολογίας λόγω ανεπαρκούς τεκμηρίωσης⁵.

II. Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης

Συμπεριφορικά και Ψυχολογικά Συμπτώματα στην άνοια NA: Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο της σιταλοπράμης και της σερτραλίνης ανέφεραν μέτρια βελτίωση των ΣΨΣ, ενώ μία μικρή μελέτη με φλουοξετίνη είχε αρνητικά αποτελέσματα⁶. Κλινικές δοκιμές σύγκρισης σερτραλίνης και φλουοξετίνης με αλοπεριδόλη βρήκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ των αντικαταθλιπτικών και καλύτερη ανεκτικότητα αυτών⁶. Πιο πρόσφατες μελέτες σύγκρισης της σιταλοπράμης με περφαιναζίνη και ρισπεριδόνη κατέληξαν σε αντίστοιχη αποτελεσματικότητα της σιταλοπράμης με τα αντιψυχωσικά όσον αφορά στα ΣΨΣ⁶. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες χρειάζονται για επίσημη σύσταση αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και της επιθετικότητας.

Κατάθλιψη στην άνοια NA: Μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ανέφερε ότι η παροξετίνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική αλλά καλύτερα ανεκτή από την ιμιτραμίνη στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με άνοια NA⁶. Η αρχική μελέτη DIADS³¹, έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της κατάθλιψης στην άνοια NA, αλλά μία μεταγενέστερη επανάληψη δεν επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα⁶, ενώ και δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα για τη σερτραλίνη⁶. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου της φλουοξετίνης με εικονικό φάρμακο, η φλουοξετίνη δε φάνηκε αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια NA⁶.

III. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

Μία μελέτη, που συνέκρινε τη σερτραλίνη και τη βενλαφαξίνη σε ανοϊκούς ασθενείς με κατάθλιψη, ανέφερε παρόμοια αποτελεσματικότητα και για τα δύο φάρμακα⁵. Η κλινική εμπειρία όσον αφορά στη χρήση της ντουλοξετίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν μελέτες σε καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια⁵.

IV. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Σε μία μελέτη η ιμιτραμίνη δε φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια, ενώ η χλωριμιτραμίνη φάνηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου⁶. Ωστόσο, τα

τρικυκλικά αντικαταθλυπτικά εμφανίζουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (με σημαντικότερες τις καρδιοαγγειακές και αντιχολινεργικές), ιδιαίτερα στους ανοϊκούς ασθενείς και η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστώνται μόνο όταν άλλες κατηγορίες αντικαταθλυπτικών αποτυγχάνουν ή αντενδείκνυνται.

V. Άλλες κατηγορίες αντικαταθλυπτικών

Η **μιτραζαπίνη**, ένα νοραδρενεργικό και ειδικό σεροτονινεργικό φάρμακο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και κατάθλιψη, δεδομένης της κατασταλτικής και αγχολυτικής της δράσης⁶. Επιπλέον, η πρόσληψη βάρους, που δυνητικά προκαλεί, μπορεί να αποδειχτεί ευεργετική, ειδικά στα όψιμα στάδια της νόσου.

Η **μοκλοβεμίδη**, ένας αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης A, έχει βρεθεί μέτρια αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στους ανοϊκούς ασθενείς⁶, ωστόσο η χρήση της κατηγορίας αυτής των αντικαταθλυπτικών, όπως και των τρικυκλικών αντικαταθλυπτικών πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω των αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρά τα αντικρουόμενα και ασαφή αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια, ανοϊκοί ασθενείς με κλινικά σημαντική, επίμονη καταθλυπτική διάθεση δικαιούνται την έναρξη αντικαταθλυπτικής αγωγής^{5,6}. Γενικά, αν κάποιο αντικαταθλυπτικό πρόκειται να συνταγογραφηθεί, προτιμώνται οι SSRIs ως φάρμακα πρώτης εκλογής, καθώς φαίνεται πως γίνονται καλύτερα ανεκτοί σε σχέση με άλλες κατηγορίες αντικαταθλυπτικών²⁷. Σε περίπτωση που η γρήγορη αποκατάσταση δεν είναι το άμεσο ζητούμενο, η δόση έναρξης πρέπει να είναι χαμηλή και η αύξηση αργή, καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες για καλύτερη ανεκτικότητα. Σε μείζων καταθλυπτικό επεισόδιο, η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί για 1-2 χρόνια για την αποφυγή υποτροπής³². Τα αντικαταθλυπτικά που θεωρούνται πιο ασφαλή λόγω μειωμένων αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών, μειωμένης αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα και μεγαλύτερης ασφάλειας σε περίπτωση ηρατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας είναι τα παρακάτω: σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη, βενλαφαξίνη, μιτραζαπίνη⁶. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση, η σταδιακή μείωση προς διακοπή του αντικαταθλυπτικού κρίνεται αναγκαία προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει και τακτικός έλεγχος των επιπέδων Na, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπονατριαμίας.

3.2.2.3 Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (*cognitive enhancers*)

I. Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης

Σε μία ανασκόπηση μελετών (Rodda et al, 2009), από τις 14 μελέτες που εντάχθηκαν, μόνο οι τρεις βρέθηκε ότι ανέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ στην άνοια⁶. Μία μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών υποστήριξε στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα των αναστολέων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αλλά τα αποτελέσματα έπαιψαν να είναι στατιστικά σημαντικά όταν στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο οι μελέτες που εξέταζαν τη μέτριας βαρύτητας έως σοβαρή άνοια⁶.

Οστόσο, μελέτες που εξέτασαν συγκεκριμένα ΣΨΣ και όχι το σύνολο αυτών, βρήκαν ότι η απάθεια, η παθολογική κινητική δραστηριότητα, οι ψευδαίσθησεις και το παραλήρημα, η κατάθλιψη και το άγχος δυνητικά ανταποκρίνονται καλύτερα σε αγωγή με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης⁶.

Επιπλέον, η μελέτη των Holmes et al (2004) έκανε λόγο για πιθανή επιδείνωση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών διαταραχών σε διακοπή του αναστολέα⁶.

II. Μεμαντίνη

Πληροφορίες σχετικά με την πιθανή επίδραση της μεμαντίνης στα ΣΨΣ παρέχονται από αναδρομικές αναλύσεις καθώς και από κλινικές δοκιμές, στις οποίες η επίδραση της μεμαντίνης

ήταν δευτερεύων στόχος⁶. Όπως προέκυψε από μία μετα-ανάλυση πέντε μελετών, η χρήση της είχε μέτρια αποτελεσματικότητα στα ΣΨΣ στην άνοια (μείωση κατά 2 βαθμούς του αποτελέσματος της διαγνωστικής κλίμακα NPI)⁶. Μελέτες, που εξέτασαν μεμονωμένα συμπτώματα, βρήκαν ότι καλύτερη ανταπόκριση παρουσιάσαν οι ψυχοδιασθήσεις, το παραλήρημα, η ανησυχία, η επιθετικότητα και ο εκνευρισμός⁶. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα της μεμαντίνης στην αντιμετώπιση της ανησυχίας βρέθηκε παρόμοια με αυτή των αντιψυχωσικών⁶, ενώ μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης (observational study) στη Γαλλία ανέφερε μειωμένη συνταγογράφηση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων με τη χρήση της μεμαντίνης⁶. Σε ορισμένες μελέτες, η μεμαντίνη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο φάνηκε να καθυστερεί την εμφάνιση ΣΨΣ σε ανοϊκούς ασθενείς και ιδιαίτερα της ανησυχίας σε ασθενείς που δεν εμφάνιζαν το συγκεκριμένο σύμπτωμα κατά τη στιγμή της διάγνωσης⁶. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και μία μελέτη κατά την οποία η μεμαντίνη συγχορηγήθηκε με δονεπεζίλη. Ωστόσο, πρόκειται για αναδρομικές, post-hoc αναλύσεις (retrospective, post-hoc analyses) και τα αποτελέσματά τους χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές δοκιμές (prospective controlled trials).

3.2.2.4 Αντιεπιληπτικά

Τα αντιεπιληπτικά σκευασμάτα αποτελούν πιθανή εναλλακτική λύση σε περίπτωση που, δεν υπάρχει ανταπόκριση σε άλλη φαρμακευτική αγωγή. Τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από ανοιχτές μελέτες (open-label studies) και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized controlled trials) και κυρίως για τα παλαιότερα φάρμακα, όπως η καρβαμαζεπίνη.

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών καθώς και προοπτικές, ανοιχτές μελέτες (open-label prospective studies) αναφέρουν ότι η καρβαμαζεπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αρκετά καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, της ανησυχίας, μανιακόμορφων εκδηλώσεων και της σεξουαλικά ανάρμοστης συμπεριφοράς⁶. Ωστόσο, τα περιορισμένα δεδομένα καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και οι αλληλεπιδράσεις του με άλλα σκευασμάτα είναι δυνατό να περιορίσουν τη χρησιμότητά του και δε συνιστάται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Δεδομένα από αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, αναδρομικές αναφορές σειρών περιστατικών (retrospective case series), μικρής κλίμακας ανοιχτές μελέτες αλλά και 5 προοπτικές, τυχαιοποιημένες, «τυφλές» κλινικές δοκιμές (prospective, blinded, randomized controlled trials) σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, της ανησυχίας και των μανιακόμορφων συμπτωμάτων κυρίως στη νόσο Alzheimer έχουν υπάρξει αντιφατικά. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές για αυξημένο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα να μη συνιστάται η χρήση του βαλπροϊκού οξέος για την αντιμετώπιση των ΣΨΣ σε ασθενείς με άνοια.

Παρ' όλα αυτά η καρβαμαζεπίνη ή το βαλπροϊκό οξύ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε μεμονωμένους ασθενείς, όταν για παράδειγμα δεν υπάρχει ανταπόκριση ή καλή ανεκτικότητα στα αντιψυχωσικά, οι ασθενείς έχουν σημαντικούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή όταν εκδηλώνεται μέτριου βαθμού ανησυχία χωρίς ψυχωσική συμπτωματολογία^{5,27}. Με δεδομένη την πιθανή τοξικότητα των φαρμάκων αυτών, η χρήση τους θα πρέπει να συνοδεύεται από καθορισμό συγκεκριμένου συμπτώματος-στόχου, συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς και διακοπή της αγωγής σε περίπτωση μη ανταπόκρισης.

Μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο (double-blind, randomized, placebo-controlled trial), που χρησιμοποίησε την οξυκαρβαμαζεπίνη δεν ανέφερε θετικά αποτελέσματα⁶.

Η επιτυχής χρήση της γκαμπαπεντίνης για την αντιμετώπιση της ανησυχίας, της υπερεξουαλικότητας ή των διαταραχών ύπνου έχει αναφερθεί σε περιγραφή μεμονωμένων

περιστατικών και σειράς περιστατικών⁶, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι δύο ασθενείς με άνοια με σωμάτια Lewy, που έλαβαν γκαμπαπεντίνη, παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση της ασθένειας⁶.

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών και αναδρομικές ανασκοπήσεις μελετών (retrospective reviews) προτείνουν τη **λαμοτριγίνη** ως πιθανή θεραπεία των ΣΨΣ. Σε όλες τις μελέτες η λαμοτριγίνη ήταν καλά ανεκτή σε ημερήσιες δόσεις που ξεκινούσαν από 12,5-25 mg/ημ έως 300 mg/ημ (σε δύο δόσεις)⁶.

Η **τοπιραμάτη** μελετήθηκε σε μία ανοιχτή αναδρομική μελέτη (open-label retrospective study) με 15 ασθενείς με άνοια, ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, σε δόσεις 25-150 mg την ημέρα και οδήγησε σε σημαντική μείωση της ανησυχίας⁶.

Τέλος, σε μία ανοιχτή, αναδρομική μελέτη (retrospective, open-label study)⁶, η χρήση της **λεβετιρακετάμης** συνοδεύτηκε από βελτίωση μανιακόμορφων συμπτωμάτων (άρση αναστολών, συναισθηματική αστάθεια, εκνευρισμός, ανησυχία, επιθετικότητα), ανθεκτικών σε άλλες θεραπείες αλλά και από σημαντική μείωση των αποτελεσμάτων στο MMSE, λήθαργο και παράδοξη αύξηση της ανησυχίας σε μία άλλη ανοιχτή, προοπτική μελέτη (open-label, prospective study)⁶.

3.2.2.5 Αγχολυτικά – Υπνωτικά φάρμακα

Οι **βενζοδιαζεπίνες**, δυνητικά, εμφανίζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα αντιψυχωσικά, ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση της ανησυχίας σε συγκεκριμένους ασθενείς με άνοια (για παράδειγμα, όταν τα περιστατικά ανησυχίας εμφανίζονται σποραδικά ή χρειάζεται να κατασταλεί ο ασθενής προκειμένου να πραγματοποιηθεί παρακλινικός έλεγχος, στον οποίο αντιδρά)⁵. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια και στις χαμηλότερες δυνατές δόσεις⁵. Οι βενζοδιαζεπίνες με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (λοραζεπάμη, οξαζεπάμη) προτιμώνται. Αν η χορήγηση παραταθεί χρονικά πέραν των 4-6 εβδομάδων, απαιτείται σταδιακή διακοπή προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα απόσυρσης^{5,6}.

Διάφορες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν αναδείξει ότι οι βενζοδιαζεπίνες, όταν χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια, μειώνουν τις συμπεριφορές ανησυχίας και εκνευρισμού σε παραπλήσιο βαθμό με τα αντιψυχωσικά⁶. Μία μελέτη, που συνέκρινε IM ολανζαπίνη (2,5 mg ή 5 mg), λοραζεπάμη (1 mg) και εικονικό φάρμακο για την αντιμετώπιση οξείας ανησυχίας στην άνοια, έδειξε ότι τόσο η ολανζαπίνη όσο και η λοραζεπάμη οδήγησαν σε σημαντική μείωση της ανησυχίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

Η **βουσπιρόνη** είναι ένας μερικός 5-HT1α σεροτονινεργικός αγωνιστής και έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ανησυχίας στην άνοια σε μεμονωμένα περιστατικά και μικρές ανοιχτές μελέτες με σχετικά αντιφατικά αποτελέσματα⁶. Η χρήση της συνεπώς δεν τεκμηριώνεται ακόμη βιβλιογραφικά.

3.2.2.6 Διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές όπως τα διεγερτικά του ΚΝΣ (μεθυλφανιδάτη, δεξτροαμφεταμίνη), η αμανταδίνη, η βρωμοκρυπτίνη και η βουπροπιόνη μπορούν να βελτιώσουν τη σοβαρή απάθεια στη ΝΑ. Τα διεγερτικά του ΚΝΣ, επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί και σε κλινικές δοκιμές αντιμετώπισης της κατάθλιψης σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρά παθολογικά προβλήματα και έχουν δείξει σχετικά καλά αποτελέσματα⁵.

3.2.2.7 Άλλα φάρμακα

Η **μελατονίνη** έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και των διαταραχών ύπνου που εμφανίζουν οι ασθενείς με άνοια, κυρίως λόγω των δυσλειτουργιών στο κύκλωμα της μελατονίνης,

που συνοδεύουν τις ανοϊκές διαταραχές. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την επίδραση του φαρμάκου στις νοητικές διαταραχές της νόσου. Αναφέρεται μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ⁶. Δύο μελέτες ελέγχου με εικονικό φάρμακο, όσον αφορά στην επίδραση της μελατονίνης στις διαταραχές του ύπνου στην άνοια, απέτυχαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα⁶.

Τα δεδομένα από μελέτες που έχουν δημοσιευθεί για τη χρήση του **λιθίου** στην αντιμετώπιση της ανησυχίας είναι λίγα, ανεπαρκή και αντικρουόμενα^{5,6}.

Οι **β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές** (προπρανολόλη, μετοπρολόλη, πινδολόλη, πραζοσίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί σε λίγες σχετικά μελέτες για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και της επιθετικότητας (δύο μη ελεγχόμενες μελέτες, μία μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, όπου χρησιμοποιήθηκε η προπρανολόλη και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο όπου χρησιμοποιήθηκε η πραζοσίνη) και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών με σχετικά καλά αποτέλεσματα, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηριωμένη χρήσης τους^{5,6}. Οι περισσότεροι ασθενείς στα μεμονωμένα περιστατικά φαίνεται πως είχαν άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά, γεγονός που δημιουργεί ερωτήματα για τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Επιπλέον, μεγάλες δόσεις προπρανολόλης έχουν χρησιμοποιηθεί (200-300 mg/ημέρα) που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βραδυκαρδία, υπόταση, οργανικό ψυχοσυνδρομο) στους ηλικιωμένους ασθενείς⁵. Συνεπώς, η χρήση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών για την αντιμετώπιση της επιθετικότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια δε συνιστάται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η **σελεγιλίνη**, ένα φάρμακο με ντοπαμινεργική δράση, που χρησιμοποιείται στη νόσο Parkinson, σε χαμηλές δόσεις έχει δράση αναστρέψιμου αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης B. Αν και μερικές μικρές, ανοιχτές μελέτες έδειξαν καλή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με άνοια, δύο μεγαλύτερες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο είχαν αρνητικά αποτελέσματα^{6,11}.

3.2.2.8 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, σειράς περιστατικών και προοπτικών μελετών αναφέρουν ότι η χρήση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε περιπτώσεις σοβαρής μείζονος κατάθλιψης ή μη ανταποκρινόμενης στη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με άνοια μπορεί να είναι αποτελεσματική και πολύ βοηθητική⁶. Γενικά, η χρήση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε ανοϊκούς ασθενείς είναι περιορισμένη εξαιτίας της μεγάλης πιθανότητας εμφάνισης οξεός οργανικού ψυχοσυνδρόμου σε αυτό τον πληθυσμό. Η επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ των συνεδριών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο⁶. Επιπλέον, η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ετερόπλευρα θα μπορούσε να συνοδεύεται από μικρότερη διαταραχή των νοητικών λειτουργιών, αν και σε τέτοια περίπτωση απαιτούνται περισσότερες συνεδρίες σε σύγκριση με την αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση⁶. Ένα ακόμη σημαντικό θέμα είναι η προσκόμιση της συγκατάθεσης του ασθενούς. Καλό θα είναι στην απόφαση αυτή να συμμετέχει και ο φροντιστής του ασθενούς.

3.3 Ασφάλεια – Ανοχή – Δοσολογικό εύρος

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν δυνητικά μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, πολλαπλές συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις και λήψη άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατά συνέπεια, όλοι οι παραπάνω παράγοντες πρέπει να συνεκτιμηθούν κατά την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με άνοια. Χαμηλές δόσεις έναρξης, σταδιακή προσαρμογή και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αλλαγών θεωρούνται απαραίτητα.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) των πλέον χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια περιγράφονται στον **Πίνακα 3**^{5,6,26-28}.

Πίνακας 3.3

Φάρμακα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)
Αναστολείς Ακετυλχολινεστεράσης	Γαστρεντερικές δ/χές (ναυτία, έμετος, διαρροϊκές κενώσεις), βραδυκαρδία, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αυξημένη έκκριση γαστρικού οξεός, μυϊκές κράμπες, πρόκληση ή επιδείνωση απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος, επιδείνωση άσθματος και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, επιληπτικές κρίσεις, πρόκληση ή επιδείνωση δ/χών ύπνου, επίταση της δράσης μυοχαλαρωτικών κατά την αναισθησία Τακρίνη: Ηπατοτοξικότητα
Μεμαντίνη	Σύγχυση, ζάλη, κεφαλαλγία, καταστολή, ανησυχία, πτώσεις, δυσκοιλότητα
Τυπικά Αντιψυχωσικά	Εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, αντιχολινεργική δράση (ξηροστομία, δυσκοιλότητα, δυσσουρία, θάμβος όρασης), καταστολή, πτώσεις, ορθοστατική υπόταση, δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, ελάττωση του ουδού πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, κακόθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium, ΑΕΕ, Θάνατος
Άτυπα Αντιψυχωσικά	Δυσλιπιδαιμία, μικρή ανοχή στη γλυκόζη και κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ, πρόσληψη βάρους, πτώσεις, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υψηλός κίνδυνος ΑΕΕ και αγγειακών συμβαμάτων, πνευμονία, θάνατος Λιγότερο συχνά: δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, αντιχολινεργική δράση, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, κακόθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium Ολανζαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντιχολινεργική δράση Ριστεριδόνη: σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενέργειών, ορθοστατικής υπότασης, καταστολής Κουετιαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, καταστολή, ορθοστατική υπόταση Ζιπρασιδόνη: επιμήκυνση του QTc Κλοζαπίνη: αντιχολινεργική δράση, ορθοστατική υπόταση, ακοκκιοκυτταριμία
SSRIs	Ναυτία, έμετος, διαρροϊκές κενώσεις, υπονατριατιμία, σεξουαλική δυσλειτουργία, ανησυχία, άγχος, ακαθησία και παρκινσονική συμπτωματολογία, διαταραχές ύπνου, αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (ειδικά σε περίπτωση συγχορήγησης αντιαμποτελιακών σκευασμάτων), πτώσεις, σεροτονινεργικό σύνδρομο
SNRIs	Αρτηριακή υπέρταση σε υψηλές δόσεις
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	Καρδιοαγγειακές (ορθοστατική υπόταση, διαταραχές αγωγικότητας) και αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θάμβος όρασης, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσσουρία, δυσκοιλότητα, καταστολή, επιδείνωση νοητικών δυσλειτουργιών), delirium
MAOIs	Κίνδυνος υπερτασικής κρίσης με πρόσληψη τυραμίνης, σεροτονινεργικό σύνδρομο με συγχορήγηση SSRIs
Τραζοδόνη	Υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, πιο σπάνια πριαπισμός
Μιρταζαπίνη	Καταστολή, πρόσληψη βάρους, πιο σπάνια ηπατοτοξικότητα και ουδετεροπενία

Αντιεπιληπτικά	Καρβαμαζεπίνη: γαστρεντερικές δ/χές, αταξία, πτώσεις, υπνηλία, καταστολή, σύγχυση, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ηπατοτοξικότητα, υπονατριαιμία, σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, εξάνθημα που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο Stevens-Johnson, παγκρεατίτιδα, επίδραση στην ταχύτητα αγωγής στο μυοκάρδιο, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μέσω της δράσης της στο κυτοχρώμα P450 Βαλπροϊκό οξύ: καταστολή, υπνηλία, γαστρεντερικές διαταραχές, σύγχυση, αταξία, τρόμος, πτώσεις, καταστολή του μυελού των οστών, θρομβοπενία, υπονατριαιμία, ηπατοτοξικότητα, αύξηση βάρους Λαμοτριγίνη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση, εξάνθημα που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο Stevens-Johnson Γκαμπαπεντίνη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση Τοπιραμάτη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση, νεφρολιθίαση, δ/χές νοητικών λειτουργιών
Βενζοδιαζεπίνες	Ανάπτυξη ανοχής, συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή, ημερήσια υπνηλία, έντονη αύπνια ως φαινόμενο ανάδρασης, καταστολή, αταξία, επιδείνωση νοητικών λειτουργιών, σύγχυση, άρση αναστολών, πτώσεις, delirium
Βουσπιρόνη	Κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη
Β-ανταγωνιστές	Σε μεγάλες δόσεις βραδυκαρδία, αρτηριακή υπόταση, delirium
Λίθιο	Πολυουρία, πολυδιψία, γαστρική δυσφορία, διάρροια, τρόμος, κατακράτηση υγρών και αύξηση του βάρους, αίσθημα καταβολής, ήπια δ/χή των νοητικών λειτουργιών, ήπια αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, σημεία τύπου υποκαλιαιμίας στο ΗΚΓ, υποθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια
Διεγερτικά του ΚΝΣ και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές	Ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αρτηριακή υπέρταση, ανησυχία, ακαθησία, δ/χές ύπνου, ψύχωση, σύγχυση, δυσκινησίες, μείωση της όρεξης
Αμανταδίνη	Σημαντικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες

3.3.1 Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης

Από τις πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης αποτελούν οι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή⁵. Η βραδυκαρδία εμφανίζεται πιο σπάνια, αλλά ήδη υπάρχουν μειωμένος καρδιακός ρυθμός αποτελεί αντένδειξη για έναρξη της αγωγής⁵. Κύρια αντένδειξη για τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης είναι η ύπαρξη γνωστής υπερευαισθησίας στο φάρμακο. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του χολινεργικού συστήματος τείνουν να απαλείφονται μέσα σε 2-4 ημέρες από την έναρξη της αγωγής.

Η δονεπεζίλη χορηγείται μία φορά ημερησίως με δόση έναρξης 5 mg/ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί στα 10 mg/ημέρα, εφόσον είναι καλά ανεκτή. Μερικοί κλινικοί ψυχίατροι ξεκινούν την αγωγή με 2.5 mg/ημέρα σε ευάλωτους ή πολύ ευαίσθητους σε ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενείς και αυξάνουν τη δόση κατά 2.5 mg τη φορά^{5,6}. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 5 mg/ημέρα.

Η γαλανταμίνη χορηγείται δύο φορές ημερησίως με δόση έναρξης 8 mg/ημέρα και μπορεί να αυξηθεί στα 16-24 mg/ημέρα, εφόσον είναι καλά ανεκτή, αν και μερικοί ασθενείς δύνανται να

ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 32 mg/ημέρα^{5,6}. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 16 mg/ημέρα.

Η ριβαστιγμίνη χορηγείται δύο φορές ημερησίως με δόση έναρξης 3 mg/ημέρα και μπορεί να αυξηθεί στα 6-12 mg/ημέρα. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 6 mg/ημέρα^{5,6}.

Η αύξηση των δόσεων συνήθως γίνεται ανά 4 εβδομάδες, αν και η πιο αργή τιτλοποίηση βοηθάει στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, εφόσον υπάρχουν. Σε ασθενείς, που δεν έχουν ωφεληθεί από τις χαμηλότερες δόσεις γίνεται προσπάθεια αύξησης του φαρμάκου προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής⁵.

3.3.2 Μεμαντίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι συνήθως ήπιες και όχι τόσο συχνές και περιγράφονται στον **Πίνακα 3.3**.

Η μεμαντίνη χορηγείται αρχικά σε δόση 5 mg μία φορά ημερησίως και αυξάνεται κατά 5 mg ανά εβδομάδα μέχρι τη δόση των 10 mg δύο φορές ημερησίως⁵. Το εύρος της θεραπευτικής δόσης δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Μία μελέτη έδειξε αποτελεσματικότητα σε δόση 10mg/ημέρα⁵, ενώ δόσεις άνω των 20mg/ημέρα δεν έχουν μελετηθεί. Επειδή αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, η προσαρμογή της δόσης σε χαμηλότερα επίπεδα (10 mg/ημέρα) συνιστάται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Πίνακας 3.4

	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)	Συνήθης δόση (mg/ημ)
Αναστολείς Ακετυλχολινεστεράσης		
Δονεπεζίλη	2,5-10	5-10
Ριβαστιγμίνη	8-32	16-24
Γαλανταμίνη	3-12	6-12
NMDA ανταγωνιστής		
Μεμαντίνη	5-20	10

3.3.3 Αντιψυχωσικά

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να είναι πολύ προσεκτικός με την έναρξη της αντιψυχωσικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια λόγω των πολλαπλών και δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορεί να εμφανιστούν (**Πίνακας 3.3**). Η έναρξη σε χαμηλές δόσεις, η συχνή επανεκτίμηση του ασθενούς και η μείωση των δόσεων σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβάνονται στη συνήθη κλινική πρακτική. Μέγιστο χρονικό διάστημα λήψης είναι συνήθως οι 12 βδομάδες⁵. Εάν στις 4-6 εβδομάδες λήψης επαρκούς δόσης αντιψυχωσικού δεν έχει υπάρξει καμία βελτίωση στη συχνότητα ή σοβαρότητα της νευροψυχιατρικής συμπτωματολογίας μπορεί να γίνει δοκιμή άλλου αντιψυχωσικού σκευάσματος⁵. Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραλήρημα, φευδαλισθήσεις) καθώς και της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της επιθετικότητας. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται όταν η συμπτωματολογία είναι έντονη και δεν έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή όταν άλλα φάρμακα δεν ενδέικνυνται. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρωταρχική θεραπεία σε διαταραχές ύπνου ή αγχώδεις εκδηλώσεις⁵. Επίσης, αντιψυχωσικά, που προκαλούν έντονες αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, χρειάζεται να αποφεύγονται.

Συνιστώνται χαμηλές δόσεις έναρξης (αλοπεριδόλη 0.25-0.5 mg/ημέρα, ρισπεριδόνη 0.25-1.0 mg/ημέρα, κλοζαπίνη 12.5 mg/ημέρα, ολανζαπίνη 1.25-5.0 mg/ημέρα, κουετιαπίνη 12.5-50 mg/ημέρα)⁵. Οι καλύτερες δόσεις έναρξης για την αριτπραζόλη και τη ζιπρασιδόνη δεν είναι γνωστές. Από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, φαίνεται πως η αριτπραζόλη σε δόση 5 mg/ημέρα είναι ασφαλής για τους περισσότερους ασθενείς⁵. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες μέγιστες δόσεις σε ασθενείς με άνοια είναι: αλοπεριδόλη 2 mg/ημέρα, ρισπεριδόνη 1.5-2 mg/ημέρα, κλοζαπίνη 75-100 mg/ημέρα, κουετιαπίνη 200-300 mg/ημέρα, ολανζαπίνη 10 mg/ημέρα και αριτπραζόλη 15 mg/ημέρα⁵. Επιπλέον, η ρισπεριδόνη φαίνεται πως προκαλεί λιγότερες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη δόση του 1 mg/ημέρα σχετικά με υψηλότερες δόσεις^{5,6}. Η μέγιστη χρησιμοποιούμενη δόση, ωστόσο, πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενη. Γενικά, συνιστάται η αύξηση των δόσεων να γίνεται το πολύ μία φορά εβδομαδιαίως, εκτός εάν η σοβαρότητα των συμπτωμάτων απαιτεί πιο ταχεία αντιμετώπιση. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι η εμφάνιση της αποτελεσματικότητας μπορεί να καθυστερήσει και ότι η γρήγορη αύξηση της δόσης μπορεί να οδηγήσει πιο συχνά σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρά σε καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Νεότεροι και λιγότερο ευάλωτοι ασθενείς με άνοια, καθώς και ασθενείς με έντονη ψυχοκινητική ανησυχία μπορεί να ανεχθούν καλύτερα υψηλότερες δόσεις. Αντιθέτως, ασθενείς με άνοια και νόσο του Parkinson ή Lewy body είναι πιο ευαίσθητοι στην εκδήλωση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών και τα αντιψυχωσικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή.

Επιδράσεις των τυπικών αντιψυχωσικών στη νοητική λειτουργία⁶: Θεωρείται πιθανό, η μακρόχρονη χρήση τυπικών αντιψυχωσικών, ενώ βελτιώνει τις διαταραχές συμπεριφοράς, να συνοδεύεται από επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας, γενικά. Θεραπεία με αλοπεριδόλη για χρονικό διάστημα άνω των 6-8 εβδομάδων συνοδεύτηκε από νοητική επιδείνωση (MMSE) (Devanand et al, 1989). Αρκετές μελέτες κάνουν λόγω για σύνδεση της εμφάνισης ψύχωσης ή ΣΨΣ στην άνοια με πιο γρήγορο ρυθμό νοητικής επιδείνωσης (McShane et al, 1997)⁶. Έως ένα βαθμό, αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη νοητική και λειτουργική επιδείνωση, που συνοδεύουν τη χρήση τυπικών αντιψυχωσικών, πιθανώς μέσω αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών (McShane et al, 1997; Stern et al, 1987; Chui et al, 1994)⁶.

Θυητότητα και καρδιοαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες⁵: Το 2005, ο οργανισμός FDA, στηριζόμενος σε μία μετα-ανάλυση 17 κλινικών δοκιμών άτυπων αντιψυχωσικών σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, που κατέδειξε άυξηση του κινδύνου θανάτου στο συγκεκριμένο πληθυσμό, κυρίως λόγω αγγειακών ή λοιμωδών αιτιών, εξέδωσε προειδοποίηση και απαγόρευση (black box warning) της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών σε ηλικιωμένους ανοϊκούς ασθενείς. Το 2008, η προειδοποίηση αυτή, συμπεριέλαβε και τα τυπικά αντιψυχωσικά, μετά από αναλύσεις σχετικών μελετών, που ανέδειξαν τον ίδιο ή και πιο αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Πίνακας 3.5

Αντιψυχωσικά	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)
Ρισπεριδόνη	0,25-2
Ολανζαπίνη	1,25-10
Αριτπραζόλη	5-15
Κουετιαπίνη	12,5-300
Αλοπεριδόλη	0,25-2
Κλοζαπίνη	12,5-100

3.3.4 Βενζοδιαζεπίνες

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (**Πίνακας 3.3**) και μικρότερο όφελος σε σχέση με τα αντιψυχωσικά. Η μακροχρόνια χρήση τους καλό είναι να αποφεύγεται αλλά μπορούν να αποδειχτούν χρήσιμες στη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σποραδικά επεισόδια έντονης ψυχοκινητικής ανησυχίας. Δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης άρσης αναστολών και συνεπαγόμενης επιδείνωσης συγκεκριμένων συμπεριφορικών συμπτωμάτων, καταστολής, πτώσεων, παράδοξης αντίδρασης ή οργανικού ψυχοσυνδρόμου, καλό είναι η χρήση τους να είναι περιορισμένη, με μέγιστες δόσεις 1-3 mg/ημέρα λοραζεπάμης (ή άλλης ισοδύναμης βενζοδιαζεπίνης)⁵.

Πολλοί κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν κυρίως σκευάσματα όπως λοραζεπάμη ή οξαζεπάμη, που δεν έχουν ενεργούς μεταβολίτες. Η τεμαζεπάμη διαθέτει, επίσης, αυτή την ιδιότητα αλλά δεν προτιμάται λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής. Η λοραζεπάμη (από του στόματος ή ενδομικά σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης) χορηγείται περιστασιακά σε δόσεις 0.5-1.0 mg κάθε 4-6 ώρες την ημέρα και συστηματικά (από του στόματος) σε δόσεις 0.5-1.0 mg, 1 έως 4 φορές την ημέρα⁵. Η οξαζεπάμη απορροφάται πιο αργά και έτσι η περιστασιακή χορήγηση δεν προτιμάται. Χορηγείται συστηματικά σε δόσεις 7.5-15.0 mg 1 έως 4 φορές την ημέρα⁵. Μερικοί κλινικοί ιατροί προτιμούν βενζοδιαζεπίνες μακράς δράσης, όπως κλοναζεπάμη σε δόσεις από 0.5 mg/ημέρα μέχρι 2 mg/ημέρα⁵, αλλά η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή γιατί η επίτευξη σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στον οργανισμό, κυρίως στους ηλικιωμένους, καθυστερεί. Σε περίπτωση χρήσης του, η δόση έναρξης πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή και η αύξηση της δόσης πολύ αργή.

Τέλος, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης εξάρτησης, οπότε σε περίπτωση που ένας ηλικιωμένος ασθενής με άνοια λαμβάνει ήδη μακροχρόνια βενζοδιαζεπίνες (περισσότερο από 4-6 εβδομάδες) επιβάλλεται η σταδιακή μείωση αυτών παρά απότομη διακοπή προς αποφυγή εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης.

Πίνακας 3.6

Βενζοδιαζεπίνες	Μη συστηματική χορήγηση	Συστηματική χορήγηση
Λοραζεπάμη	0,5-1 mg κάθε 4-6 ώρες	0,5-1 mg από 1 έως 4 φορές την ημέρα
Οξαζεπάμη	Δεν προτιμάται	7,5-15 mg από 1 έως 4 φορές την ημέρα

3.3.5 Αντιεπιληπτικά

Η καρβαμαζεπίνη χορηγείται από 2 έως 4 φορές την ημέρα με συνολική δόση έναρξης 50-100 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση ανάλογα με τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να φτάσουν τα 8-12 ng/ημέρα^{5,6}.

Το βαλαπροϊκό οξύ χορηγείται σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα με συνολική δόση έναρξης 125-250 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση ανάλογα με τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να φτάσουν τα 50-60 ng/ημέρα (ή πιο σπάνια 100 ng/ημέρα)^{5,6}.

Η λαμοτριγήνη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή σε ημερήσιες δόσεις που ξεκινούν από 12,5-25 mg έως 300 mg (δύο φορές/ημ)⁶. Η τοπιραμάτη, που έχει μελετηθεί σε μία ανοιχτή προοπτική μελέτη

με 15 ασθενείς με άνοια ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, χρησιμοποιήθηκε σε δόσεις 25-150 mg την ημέρα⁶.

Γενικά, όταν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς ο συγκεκριμένος πληθυσμός μπορεί να είναι πιο ευάλωτος στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ η ανίχνευση των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων τους γίνεται ακόμη πιο δύσκολη όταν η ικανότητα επαρκούς επικοινωνίας του ασθενούς διαταράσσεται.

3.3.6 Αντικαταθλιπτικά

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τραζοδόνης περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, καταστολή και ξηροστομία, ενώ ο πριαπισμός εμφανίζεται πιο σπάνια. Η τραζοδόνη, συνήθως, χορηγείται πριν τη βραδινή κατάκλιση αλλά μπορεί να χωριστεί και σε 2 ή 3 δόσεις ημερησίως. Η δόση έναρξης είναι 25-50 mg/ημέρα με σταδιακή αύξηση στη μέγιστη δόση των 150-250 mg/ημέρα^{5,6}.

Σε σύγκριση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τους MAOIs, τα SSRIs τείνουν να επιδεικνύουν ένα καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως όσον αφορά στις εξωπυραμιδικές και καρδιοαγγειακές AE. Ωστόσο, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ναυτίας και εμέτων, εκνευρισμού και ανησυχίας, σεροτονινεργικού συνδρόμου, ακαθησίας και εξωπυραμιδικής συμπτωματολογίας, σεξουαλικής δυσλειτουργίας, απώλειας βάρους, υπονατριαμίας και ειδικά στους ηλικιωμένους με αυξημένο ποσοστό πτώσεων, ενώ μεγάλης σημασίας είναι και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα εξαιτίας του μεταβολισμού τους στο κυτόχρωμα P450^{5,6}.

Η βενλαφαξίνη (SNRI) δεν παρουσιάζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, αλλά έχει συνδεθεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες δόσεις⁵. Για το λόγο αυτό προτιμάται το σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης. Η κλινική εμπειρία όσον αφορά στη χρήση της ντουλοξετίνης (SNRI) σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν μελέτες με καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια⁵.

Η μιταζαπίνη μπορεί να προκαλέσει καταστολή και ούξηση βάρους, ειδικά σε χαμηλότερες δόσεις, κάτι που δυνητικά μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με διαταραχές ύπνου και όρεξης⁵. Πιο σπάνιες αλλά δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιταζαπίνης αποτελούν η ηπατοτοξικότητα και η ουδετεροπενία⁵. Χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς και ασθενείς που εμφανίζουν σημεία λοιμωξης⁵.

Η βουπροπιόνη (NDRI) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, ειδικά σε μεγαλύτερες δόσεις, σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ή νευρολογικές παθήσεις⁵.

Αν και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή οι MAOIs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με άνοια όταν άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών δεν αποδεικνύονται αποτελεσματικές ή αντενδείκνυνται, ωστόσο, δεν αποτελούν πρώτη ή δεύτερη επιλογή λόγω των καρδιοαγγειακών και αντιχολινεργικών AE που δυνητικά προκαλούν (Πίνακας 3.3)^{5,6}. Από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά η νορτριπτιλίνη χρησιμοποιείται πιο συχνά, ενώ σκευάσματα, όπως η ιμιτραμίνη και η αμιτριπτιλίνη, καλό είναι να αποφεύγονται. Από τους MAOIs, μόνο η μοκλοβεμίδη έχει μελετηθεί σε καταθλιπτικούς ανοϊκούς ασθενείς⁶.

Όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις για την έναρξη της θεραπειας, σταδιακή προσαρμογή και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αλλαγών. Η σιταλοπράμη χορηγείται με δόση έναρξης 5-10 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι τη δόση των 40 mg/ημέρα. Η σερτραλίνη χορηγείται με δόση έναρξης 12,5-25 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι τη δόση των 150-200 mg/ημέρα⁵.

Η βενλαφαξίνη χορηγείται σε δόση έναρξης 25 mg/ημέρα (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 37,5 mg/ημέρα) και σταδιακή αύξηση μέχρι τα 375 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 225 mg/ημέρα). Η προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς συνιστάται. Η ντουλοξετίνη χορηγείται με δόση έναρξης 20-40 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι 60-80 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (στην Ελλάδα διατίθενται τα σκευάσματα των 30 mg και 60 mg)⁵.

Η μιρταζαπίνη χορηγείται με δόση έναρξης 7.5 mg/ημέρα κατά τη βραδινή κατάκλιση και σταδιακή αύξηση (κατά 7.5 mg ή 15 mg) μέχρι τη δόση των 45-60 mg/ημέρα. Μικρότερη καταστολή επιτυγχάνεται κυρίως με δόσεις άνω των 15 mg⁵.

Η βουπροπιόνη χορηγείται σε δόση έναρξης 37.5 mg, 1 ή 2 φορές ημερησίως (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 100 mg/ημέρα) και αργή σταδιακή αύξηση μέχρι τα 300 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 300 mg/ημέρα)⁵.

Πίνακας 3.7

Αντικαταθλιπτικά	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)
Τραζοδόνη	25-300
Σιταλοπράμη	5-40
Σερτραλίνη	12,5-200
Βενλαφαξίνη	25-375
Μιρταζαπίνη	7,5-60
Ντουλοξετίνη	20-80
Βουπροπιόνη	37,5-300
Μοκλοβεμίδη	150-600

3.3.7 Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Γενικά, τα φάρμακα αυτά έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ταχυαρρυθμιών, υπέρτασης, ανησυχίας, εκνευρισμού, διαταραχών ύπνου, ψυχωσικών συμπτωμάτων, σύγχυσης, δυσκινήσιας και διαταραχής της όρεξης, ειδικά σε υψηλές δόσεις. Η αμανταδίνη, δυνητικά, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμησεις ενέργειες. Οι δόσεις έναρξης της δεξτροαμφεταμίνης και της μεθυλφαινδάτης είναι 2,5-5,0 mg μία φορά ημερησίως (πρωί) και η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί κατά 2,5 mg κάθε 2-3 ημέρες μέχρι τα 30-40 mg/ημέρα⁵.

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις – Αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άλλες άνοιες

Γενικά, δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη φαρμακευτική αγωγή που να έχει πάρει έγκριση για τα νοητικά ή τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα των άλλων ανοϊκών διαταραχών.

3.4.1 Αγγειακή Άνοια και Μικτής Αιτιολογίας Άνοια

Κλινικές δοκιμές με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης σε ασθενείς με αγγειακή και μικτή άνοια (αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer) αναδεικνύουν αντικρουόμενα και ανεπαρκή αποτελέσματα⁵. Επιπλέον, η χρήση των φαρμάκων αυτών στο συγκεκριμένο πληθυσμό εγείρει ανησυχίες για την ασφάλειά τους και υπόνοιες για αυξημένη θνητότητα⁵. Ως αποτέλεσμα, δε συνιστώνται στην καθημερινή κλινική πράξη αν και εξατομικευμένοι ασθενείς δύνανται να ωφεληθούν από τη χρήση τους¹¹.

Περισσότερες μελέτες χρειάζονται και για τη χρήση της μεμαντίνης⁵.

Συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που θεωρούνται αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμίες, στένωση καρωτίδων, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική με σκοπό την πρόληψη από πιθανή περαιτέρω εγκεφαλική βλάβη¹¹. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά για την ήδη εγκατεστημένη νοητική έκπτωση.

3.4.2 Μετωποκροταφική Άνοια – Φλοιοβασική Εκφύλιση – Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση

Καμία φαρμακευτική αγωγή δεν έχει πάρει έγκριση για κάποιον από τους υπότυπους της κατηγορίας αυτής. Παρά την έλλειψη βιβλιογραφικών τεκμηρίων, ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και μεμαντίνης στην καθημερινή κλινική πράξη δεν είναι ασυνήθης. Πέντε ανοιχτές μελέτες (τρεις, κάθε μία με έναν αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης και δύο με μεμαντίνη) δεν κατάφεραν να αναδείξουν ισχυρές ενδείξεις για σημαντική αποτελεσματικότητα κάποιων από αυτά τα φάρμακα⁸. Ορισμένες έχουν αναφέρει ήπια βελτίωση των νοητικών συμπτωμάτων, αν και οι συμπεριφορικές διαταραχές μπορεί να επιδεινώνονται⁶. Μία ανοιχτή μελέτη με τη μεμαντίνη έκανε λόγο για νοητική και συμπεριφορική βελτίωση αλλά χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να μη θεωρείται η χρήση τους αμφίβολης αποτελεσματικότητας⁶.

Μία ανασκόπηση μελετών ανέφερε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικής αγωγής βελτίωσε σημαντικά τις συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές, αλλά οι περισσότερες μελέτες ήταν μικρές και μη ελεγχόμενες⁸. Η αγωγή με SSRIs, που έχει μελετηθεί περισσότερο, έχει δείξει αντικρουόμενα αποτέλεσματα στη συμπεριφορά αλλά κανένα αποτέλεσμα στη νοητική κατάσταση των ασθενών αυτών⁸. Το σκεύασμα, που αναδεικνύεται ως πιο αποτελεσματικό σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, είναι η τραζοδόνη⁶. Η φλουσοξετίνη και η σερτραλίνη συνοδεύονται από βελτίωση των συμπτωμάτων σε μη ελεγχόμενες μελέτες, ενώ για την παροξετίνη αναφέρονται μικτά αποτελέσματα⁶. Τα άτυπα αντιψυχωσικά αριτυπαραζόλη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη έχουν δείξει κάποια οφέλη σε μεμονωμένα περιστατικά και ανοιχτές μελέτες⁶.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φλοιοβασική εκφύλιση⁸.

Μία ανοιχτή μελέτη και μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με δονεπεζίλη δεν ανέδειξαν σημαντικά αποτελέσματα για την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση⁸.

3.4.3 Άνοια Νόσου Parkinson – Άνοια με σωμάτια Lewy

Οι ασθενείς με Άνοια με σωμάτια Lewy φαίνεται ότι ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, όσον αφορά τόσο στα νοητικά συμπτώματα όσο και στα ΣΨΣ⁸. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο ανέδειξε βελτίωση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων με ριβαστιγμίνη⁶. Οι δόσεις και η αύξηση αυτών είναι ίδια όπως και στη NA.

Ωστόσο, οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων με παρατηρούμενη σημαντική αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας⁸. Αναφορές για τη χρήση ρισπεριδόνης έχουν υπάρξει αμφιλεγόμενες⁶. Η ολανζαπίνη σε δόσεις 5 mg και 10 mg έχει βρεθεί πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ από το εικονικό φάρμακο και χωρίς να επιδεινώνει την κινητική λειτουργία των ασθενών^{5,8}. Η κουετιαπίνη έχει αναφορές για καλή αποτελεσματικότητα στην ψυχωσική συμπτωματολογία, αν και όχι από όλες τις μελέτες, αλλά επιπλέον κινητική επιδεινώση έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό ίσο με το 1/3 των ασθενών⁶.

Μία ανασκόπηση μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library), σχετικά με τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης σε ασθενείς με Άνοια Νόσου Parkinson, συμπερέλαβε μόνο τη μελέτη EXPRESS και κατέληξε ότι η ριβαστιγμίνη παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα στα νοητικά συμπτώματα, αν και αναφέρθηκαν ανησυχίες για την ανεκτικότητα στις ανεπιθύμητες ενέργειες⁸. Η ριβαστιγμίνη είναι το μόνο φάρμακο που έχει πάρει έγκριση από τον FDA για την ήπια έως μέτρια Άνοια επί Νόσου Parkinson⁵. Επιπλέον, μία μελέτη με ριβαστιγμίνη έδειξε βελτίωση των ΣΨΣ⁵. Αν και εκφράζεται η άποψη ότι και οι άλλοι αναστολείς θα έχουν παρόμοιο όφελος, μία μελέτη με δονοεπέζηλη απέτυχη να την υποστηρίξει⁵. Υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που χρησιμοποιήσαν τη μεμαντίνη⁸. Στην πιο μικρή μελέτη, ένα σημαντικά μικρότερο ποσοστό των ασθενών με Άνοια Νόσου Parkinson που έλαβαν μεμαντίνη, συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο, παρουσίασε επιτείνωση στο τέλος της θεραπείας⁸. Στις άλλες δύο μελέτες (μία με μέτριο δείγμα και μία με μεγάλο αριθμό αρρώστων), που συμπεριέλαβαν ασθενείς με Άνοια Νόσου Parkinson και Άνοια με σωμάτια Lewy, η μεμαντίνη εμφάνισε σημαντικά καλή αποτελεσματικότητα και στις δύο ομάδες⁸.

Η κλοζαπίνη είναι το φάρμακο που υποστηρίζεται περισσότερο για την ψυχωσική συμπτωματολογία σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Γενικά για σοβαρά συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, χαμηλές δόσεις από τα νεότερα αντιψυχωσικά, όπως κουετιαπίνη 6,25 mg, ολανζαπίνη 2,5 mg ή κλοζαπίνη 6,25 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά χρειάζονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς για την αποφυγή ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

3.4.4 Άνοια Νόσου Huntington

Μία ανασκόπηση μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library), που συμπεριέλαβε 22 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (συνολικά 1254 ασθενείς με άνοια νόσου Huntington), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες φαρμακευτικές αγωγές, κατέληξε ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στη NH⁸.

3.4.5 Νοσήματα που οφείλονται σε prions

Δεν υπάρχουν ανασκοπήσεις μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library). Μία συστηματική ανασκόπηση συγκέντρωσε 33 δημοσιευμένες μελέτες, που περιέγραφαν τη χρήση 14 φαρμάκων, τα 10 από τα οποία είχαν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές 3-4 ασθενών. Δεν υποστηρίζεται κάποια συγκεκριμένη θεραπεία που να συνιστάται κατά την παρούσα φάση για την κατηγορία αυτή των νοσημάτων⁸.

3.4.6. Ήπια Νοητική Έκπτωση

Δεν υπάρχουν φάρμακα που να έχουν λάβει έγκριση για την HNE στην παρούσα φάση. Κλινικές δοκιμές με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, αν και έχουν συμπεριλάβει έναν πολύ πιο εξειδικευμένο ορισμό της νόσου από αυτόν που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, δεν κατάφεραν να προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις, που να υποστηρίζουν τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων⁵. Δεδομένης της έλλειψης έγκρισης και των δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτό τον πληθυσμό καμία συγκεκριμένη σύσταση δεν μπορεί να γίνει, αν και μεμονωμένοι ασθενείς δύνανται να ωφεληθούν από τη χρήση των αναστολέων⁵.

3.4.7 Εδικές κατηγορίες Συμπεριφορικών και Ψυχολογικών Συμπτωμάτων στις άνοιες

I. Διαταραχές Ύπνου

Περίπου το 25%-50% των ασθενών με άνοια εκδηλώνουν διαταραχές ύπνου. Στις βασικές αιτίες συμπεριλαμβάνονται παθοφυσιολογικές διαταραχές που συνδέονται με την ηλικία, συνυπάρχουσες παθολογικές / ψυχιατρικές καταστάσεις, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, άλγος

που δεν έχει θεραπευθεί και κακή υγιεινή ύπνου. Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί η υπνική άπνοια, καθώς εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό (33%-70%) των ανοικών ασθενών⁵. Τα υπάρχοντα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών προέρχονται από λίγες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει συμπεριφορικές τεχνικές, περιβαλλοντικές παρεμβάσεις και φαρμακευτικές αγωγές⁵. Ο ψυχίατρος που καλείται να αντιμετωπίσει έναν ασθενή με άνοια και διαταραχές ύπνου πρέπει να συνυπολογίσει τις ανάγκες του ασθενούς και του φροντιστή, να εκτιμήσει τον ασθενή για συνυπάρχοντα παθολογικά / ψυχιατρικά προβλήματα ή φάρμακα που δυνητικά επιδεινώνουν τον ύπνο και να κάνει τις απαραίτητες παρεμβάσεις, να συνδυάσει μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές θεραπείες και να φροντίσει να αποφύγει την πολυφαρμακία. Βασικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την προσπάθεια να υιοθετήσει ο ασθενής συγκεκριμένη ώρα αφύπνισης και κατάκλισης, να μειώσει τις ώρες του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, να αποφεύγει τη λήψη υγρών πριν την κατάκλιση και να ασχολείται περισσότερο με σωματική και πνευματική άσκηση μέσα στην ημέρα. Αν το πλαίσιο μέσα στο οποίο ζει ο ασθενής επιτρέπει τη συνεχή επιτήρησή του και εφόσον δεν αποτελεί ενόχληση προς τρίτα άτομα μπορεί να υιοθετηθεί το πρόγραμμά του, δηλαδή έγερση τις νυχτερινές ώρες και κατάκλιση τις πρωινές⁵. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση ενδείκνυται όταν οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν αποτύχει. Σε περίπτωση που συνυπάρχει άλλο ΣΨΣ, το οποίο απαιτεί αγωγή με φάρμακο που έχει κατασταλτικές ιδιότητες τότε αυτό είναι προτιμότερο να λαμβάνεται, εφόσον είναι εφικτό, κατά τις βραδινές ώρες. Όσον αφορά στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, μερικοί κλινικοί ιατροί προτιμούν την τραζιδόνη (25-100 mg) πριν την κατάκλιση, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν τα μη βενζοδιαζεπινικά υπνωτικά, όπως τη ζολπιδέμη (5-10 mg) ή τη ζαλεπλόνη (5-10 mg) πριν την κατάκλιση⁵. Οι βενζοδιαζεπίνες (0,5-1 mg λοραζεπάμης ή 7,5-15 mg οξαζεπάμης) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά γενικά συνιστώνται για βραχυχρόνια χρήση εξαιτίας της πιθανότητας ανάπτυξης ανοχής και των ανεπιλύμητων ενεργειών τους⁵. Έντονη αύπνια ως φαινόμενο ανάδρασης και ημερήσια υπνηλία δυνητικά συνοδεύουν οποιοδήποτε από τα παραπάνω σκευάσματα.

II. Ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά

Στο πλαίσιο των κλινικών εκδηλώσεων της άνοιας είναι δυνατό να παρατηρηθεί ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά. Αρχικά χρειάζεται να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για φυσιολογική σεξουαλική συμπεριφορά, η οποία όμως εκδηλώνεται σε πλαίσιο άρσης αναστολών και επηρεασμένης κριτικής ικανότητας του ασθενούς ή για υπερσεξουαλική συμπεριφορά⁶. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις από ανοιχτές μελέτες και περιγραφές μεμονωμένων περιστατικών που υποστηρίζουν τη χρήση των γκαμπαπεντίνη, καρβαμάζεπίνη, τραζιδόνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη, και σιφετιδίνη για την αντιμετώπιση της πρώτης⁶ ενώ για την υπερσεξουαλική συμπεριφορά ανδρών ασθενών με άνοια φάνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μεδροξυπρογεστερόνη⁶.

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Η ευρύτερη αντιμετώπιση του ασθενούς με άνοια εμπεριέχει και ένα σύνολο ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, γενικών και ειδικών, που απευθύνονται τόσο στον ίδιο όσο και στους φροντιστές.

Οι γενικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη δημιουργία θεραπευτικής σχέσης με τον πάσχοντα και σχέσης εμπιστοσύνης και συμμαχίας με την οικογένεια, τη σαφή ενημέρωση σχετικά με την ασθένεια και την πορεία της, την αντιμετώπιση, τα αναμενόμενα αποτελέσματα, τις πιθανές παρενέργειες από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής, την εκπαίδευση για αναγνώριση επικίνδυνων καταστάσεων, καθώς και για τα κέντρα στα οποία μπορούν να απευθυνθούν σε περίπτωση επείγοντος περιστατικού, την ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα και της οικογένειάς του και τη διασφάλιση της καλύτερης ποιότητας ζωής αμφότερων.

Οι ειδικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες. Τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των προβληματικών συμπεριφορών (behavior oriented), τις

παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση του συναισθήματος και στην προσπάθεια διαχείρισης των απωλειών που συνοδεύουν την ασθένεια (emotion oriented: reminiscence therapy, validation therapy, supportive psychotherapy, sensory integration, simulated presence therapy), τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών (cognition oriented: reality orientation, cognitive training, skills training) και τέλος, τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στη δημιουργία κινήτρων (stimulation oriented: recreational activities or therapies, art therapies, music therapies, pet therapies, exercise)⁵. Αν και διαφέρουν μεταξύ τους σε φιλοσοφία και μεθόδους, αποτελούν ωστόσο ανθρωποκεντρικές παρεμβάσεις που δίνουν σημασία στην κατανόηση του πάσχοντα και μοιράζονται τον κοινό στόχο της βελτίωσης τόσο της ποιότητας ζωής του ασθενούς όσο και της καθημερινής του λειτουργικότητας και πολλές από αυτές τον επιπλέον στόχο της ενίσχυσης των νοητικών λειτουργιών, της διάθεσης ή της συμπεριφοράς. Συνήθως λαμβάνουν χώρα σε καθημερινό ή εβδομαδιαίο πλαίσιο και μπορούν να παρασχεθούν περισσότερες από μία μαζί. Λίγες από αυτές τις παρεμβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί σε διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες⁵.

Οι συμπεριφορικές θεραπείες, που έχουν μελετηθεί σε μικρές κλινικές δοκιμές και μεμονωμένα περιστατικά, φαίνεται να έχουν βραχυχρόνια αποτελέσματα και όχι τόσο στη λειτουργικότητα του ασθενούς αλλά σε συγκεκριμένες προβληματικές συμπεριφορές⁵. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αναδεικύουν υπεροχή είτε των συμπεριφορικών είτε των φαρμακευτικών παρεμβάσεων⁵. Οι μελέτες συνδυασμού τους είναι ελάχιστες, ωστόσο στην καθημερινή κλινική πράξη συνδυάζονται συχνά.

Μία ανασκόπηση μελετών (Cochrane), που χρησιμοποίησαν παρεμβάσεις που στόχευαν στη βελτίωση του συναισθήματος, δεν ανέδειξε ως σημαντική την αποτελεσματικότητα τους⁵. Η υποστηρικτική ψυχοθεραπεία, κυρίως στα αρχικά στάδια της ανοϊκής διαταραχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση των «απωλειών» που συνοδεύουν τη νόσο⁵.

Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση των νοητικών λειτουργιών φαίνεται να έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα, αλλά χωρίς μακροχρόνια ισχύ⁵. Επιπλέον, σε μεμονωμένα περιστατικά έχουν συνοδευτεί από συναισθήματα θυμού, κατάθλιψης και απογοήτευσης⁵.

Για τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην κινητοποίηση του ασθενούς μέσω της προσφοράς κινήτρων, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση τους βελτιώνει τις προβληματικές συμπεριφορές και τη διάθεση των ασθενών⁵. Αλλά τα δεδομένα προέρχονται από λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών ή από μελέτες που συνδυάζουν διαφορετικές μορφές παρεμβάσεων με αποτέλεσμα η εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων να μην είναι ασφαλής.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων

4.1.1 Γενικές αρχές αντιμετώπισης των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια

- Η διάγνωση της ανοϊκής διαταραχής καλό είναι να γνωστοποιείται στον ασθενή και στην οικογένειά του και να συνοδεύεται από επαρκή ενημέρωση, καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, που να υποστηρίζουν τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη από τη νόσο. Οι αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, η βιταμίνη E, το gingko biloba και τα οιστρογόνα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με Ήπια Νοητική Έκπτωση.
- Σε ασθενείς με άνοια Νόσου Alzheimer, τα δεδομένα υποστηρίζουν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη ή γαλανταμίνη) κατά τη διάγνωση, αφού ληφθεί υπόψη το αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος σε συνδυασμό με την ασφάλεια του ασθενούς. Έχει φανεί ότι τα φάρμακα αυτά συμβάλλουν στη βελτίωση τόσο των νοητικών όσο και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο. Τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές.
- Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή άνοια NA η χρήση της μεμαντίνης αποτελεί πιθανή επιλογή, αφού ληφθεί υπόψη το αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος σε συνδυασμό με την ασφάλεια του ασθενούς. Έχει φανεί αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε νοητικά και συμπεριφορικά συμπτώματα. Τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές.
- Επιβάλλεται ο ασθενής να επανεκτιμάται σε συχνά και τακτά χρονικά διαστήματα για την ανίχνευση τόσο της αποτελεσματικότητας ή μη της αγωγής όσο και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και για την εκτίμηση της προόδου της νόσου.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία των ασθενών με άνοια NA, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προφύλαξη σε ασθενείς με καρδιοαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η βιταμίνη E δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε ασθενείς με άνοια NA. Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη χρήση άλλων σκευασμάτων όπως αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, άλλων νοοτρόπων, σελεγιλίνης, οιστρογόνων, στατινών για τη θεραπεία ή πρόληψη της NA.
- Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση των νοητικών λειτουργιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως σε ήπια και μέτρια νόσο.
- Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης ή των SSRIs σε οποιονδήποτε από τους υπότυπους του φάσματος της μετωποκροταφικής άνοιας, είναι, μάλλον, αναποτελεσματική για τα νοητικά συμπτώματα. Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και της μεμαντίνης δε συνιστάται στη μετωποκροταφική άνοια. Υπάρχουν λίγα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της ριβαστιγμίνης.
- Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση οποιασδήποτε θεραπευτικής τεχνικής στη φλοιοβασική εκφύλιση.
- Η ριβαστιγμίνη έχει πάρει ένδειξη και συνιστάται στην Άνοια Νόσου Parkinson. Πιθανώς να είναι αποτελεσματική και στην Άνοια με σωμάτια Lewy. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της γαλανταμίνης στην Άνοια Νόσου Parkinson και στην Άνοια με σωμάτια Lewy, ενώ η μεμαντίνη είναι πιθανό ότι είναι αποτελεσματική καθώς έχει αναφερθεί βελτίωση στη συνολική λειτουργικότητα των ασθενών.

4.1. 2. Γενικές αρχές αντιμετώπισης των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην άνοια

- Γενικά, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις συνιστώνται ως πρώτης γραμμής αντιμετώπιση των ΣΨΣ που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας της νόσου Alzheimer και των υπόλοιπων ανοιών.
- Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ΣΨΣ στην άνοια περιλαμβάνει την προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων (παθολογικών, ψυχιατρικών, ψυχοκοινωνικών ή περιβαλλοντικών) που δυνητικά συνεισφέρουν στην εμφάνιση, επιδείνωση ή διαιώνιση των εκάστοτε παρατηρούμενων διαταραχών συμπεριφοράς.
- Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής ενδέικνυται για εκείνα τα ΣΨΣ που δεν ανταποκρίνονται σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ή είναι μέτρια έως πολύ σοβαρά, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων, ή/και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή/και τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών. Συχνά, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής συνδυάζεται με την εφαρμογή μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στο πλαίσιο μιας ολοκληρωμένης και πιο αποτελεσματικής αντιμετώπισης.
- Πριν τη λήψη της απόφασης σχετικά με την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής τα παρακάτω ερωτήματα χρειάζεται να έχουν απαντηθεί:
 1. Το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά δικαιολογεί τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και γιατί;
 2. Είναι πιθανό το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά να ανταποκριθεί στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής;
 3. Ποια κατηγορία φαρμακευτικών σκευασμάτων θεωρείται πλέον κατάλληλη για το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά;
 4. Ποιες είναι οι αναμενόμενες και ποιες οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής;
 5. Ποια θα πρέπει να είναι η διάρκεια της λήψης φαρμακευτικής αγωγής;
- Της ενάρξεως φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να έχει προηγηθεί προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς (παθολογικά, ψυχιατρική) και το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά δεν πρέπει να έχει αποδοθεί σε: παθολογικό αίτιο, ανεπιθύμητη ενέργεια άλλης φαρμακευτικής αγωγής ή/και ψυχοκοινωνικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες, και θα πρέπει να μην έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή/και να έχει κριθεί κατάλληλο για φαρμακευτική αντιμετώπιση. Επιπλέον, πρέπει να έχει προηγηθεί εκτενής συζήτηση και ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών σχετικά με τη αγωγή, τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα και την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και να έχει ζητηθεί συναίνεση (προφορική/ γραπτή).
- Η δόση έναρξης του φαρμακευτικού σκευασμάτου θα πρέπει να είναι μικρότερη της συνήθως χρησιμοποιούμενης σε νεότερους ασθενείς ή φυσιολογικούς ηλικιωμένους και η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά και αργά με τακτική παρακολούθηση του ασθενούς. Γενικότερα, οι ηλικιωμένοι αποτελούν μία ετερογενή ομάδα πληθυσμού και συχνά απαιτείται η εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής.
- Όταν γίνεται χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με άνοια ειδική προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών, στην κλινική και διατροφική κατάσταση του ασθενούς, στην ηπατική και νεφρική του λειτουργία καθώς και στις οποιεσδήποτε διαταραχές των παραπάνω λόγω ηλικίας ή νόσου.
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια παρουσιάζονται πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων, ειδικά εκείνων που μπορούν να προκαλέσουν καταστολή, νοητική εξασθένιση, αντιχολινεργική δράση ή εξωπυραμική σημειολογία/συμπτωματολογία.
- Ειδικοί πληθυσμοί ηλικιωμένων ασθενών με άνοια, όπως στην Άνοια με Σωμάτια Lewy και στην Άνοια της νόσου Parkinson, εμφανίζουν δυνητικά αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά

- φαρμακευτικά σκευάσματα (ειδικά στα τυπικά πρώτης γενεάς αντιψυχωσικά) που οφείλεται σε υποκείμενες διαταραχές του ντοπαμινεργικού νευρομεταβιβαστικού συστήματος.
- Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις) καθώς και της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της επιθετικότητας. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται όταν η συμπτωματολογία είναι έντονη και δεν έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή όταν άλλα φάρμακα δεν ενδείκνυνται.
 - Τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων και θνητότητα κατά τη χρήση τους σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο κατόπιν ενδελεχούς ενημέρωσης των πιθανών κινδύνων και ωφελειών και να γίνονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς.
 - Τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν συνήθως λιγότερες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η χρήση τους προτιμάται σε σύγκριση με τα τυπικά στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΣΨΣ της άνοιας.
 - Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση τόσο της κατάθλιψης όσο και της ψυχοκινητικής ανησυχίας στην άνοια.
 - Οι αναστολείς της ακετυλοκινεστεράσης και η μεμαντίνη δυνητικά χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ στην άνοια εμφανίζοντας επιπλέον δράση και στη νοητική λειτουργία συγκριτικά με τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα.
 - Από τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, η καρβαμαζεπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ψυχοκινητικής ανησυχίας που δεν ανταποκρίνεται σε άλλη φαρμακευτική αγωγή, ενώ η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος.

4.2 Μεθοδολογικοί περιορισμοί

Ένας μεθοδολογικός περιορισμός των παρόντων οδηγιών είναι ότι τα τεκμήρια δεν προέρχονται από τη λεπτομερή ανάλυση όλων των μελετών που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαμόρφωση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Η τοπική εφαρμογή των παραπάνω συστάσεων συναντά διάφορα εμπόδια. Η ανεπάρκεια του συστήματος πρωτοβάθμιας περίθαλψης (απουσία εξειδικευμένων, επαρκώς καταρτισμένων ιατρών) τόσο στα μεγάλα αστικά κέντρα, όσο και στην επαρχία, η υποστελέχωση των εξειδικευμένων κέντρων καθώς και η έλλειψη αυτών, κυρίως στην ελληνική περιφέρεια, αποτελούν μερικά από τα πλέον σημαντικά προβλήματα. Χρειάζεται να υποσημειωθεί, επίσης, η απουσία ψυχογηιατρικής ειδικότητας στη χώρα μας και η έλλειψη επαγγελματιών υγείας εκπαίδευμένων σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Η φροντίδα των ηλικιωμένων εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την οικογένεια και σε σημαντικό βαθμό από ανειδίκευτους, συνήθως αλλοδαπούς, επαγγελματίες βοηθούς στο σπίτι, ενώ οι δωρεάν υπηρεσίες είναι σαφώς λιγότερες όσον αφορά στις μονάδες μακράς φροντίδας για ασθενείς με άνοια. Επίσης, απουσιάζουν πλήρως δομές ανακουφιστικής φροντίδας ανοικών ασθενών στα τελευταία στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα να νοσηλεύονται σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων - ΜΦΗ, σε παθολογικές κλινικές, ή ψυχιατρικές κλινικές.

Τα τελευταία χρόνια, στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς, έχουν γίνει προσπάθειες δημιουργίας εξειδικευμένων δομών για τη διάγνωση της άνοιας και την παρακολούθηση των ασθενών καθώς και Κέντρων Ημέρας για την άνοια, στα οποία προσφέρονται πλήθος μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς και τους φροντιστές τους. Η πρόσφατη θέσπιση του

Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Άνοια αποτελεί ένα σημαντικό ελπιδοφόρο βήμα προς τη βελτίωση της παροχής υπηρεσιών τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές τους.

4.4 Τελικά συμπεράσματα

• Συστάσεις κατά EFNS-ENS

Η διάγνωση της ανοϊκής διαταραχής πρέπει να γνωστοποιείται στον ασθενή και στην οικογένειά του (**Σύσταση Επιπέδου Β**) και να συνοδεύεται από επαρκή ενημέρωση, καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Πρέπει να γίνονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς, που να συμπεριλαμβάνουν και τη χρήση της κλίμακας «Βραχεία Εκτίμηση των Νοητικών λειτουργιών – MMSE» για την ανίχνευση τόσο της αποτελεσματικότητας ή μη της αγωγής όσο και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και για την εκτίμηση της προόδου της νόσου (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Ήπια Νοητική Έκπτωση

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για να υποστηριχθεί η χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου στην πρόληψη της άνοιας. Οι αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, η βιταμίνη E, το ginkgo biloba και η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Άνοια Νόσου Alzheimer – Νοητικά συμπτώματα

Σε ασθενείς με άνοια NA, κατά τη διάγνωση, συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιμίνη ή γαλανταμίνη) λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Θεραπευτικό όφελος τόσο στα νοητικά όσο και στα μη - νοητικά συμπτώματα έχει δειχτεί σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νόσο (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Το ρεαλιστικά αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα καθώς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να γνωστοποιούνται και να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια NA, ο κλινικός ιατρός πρέπει να σκεφτεί την πιθανότητα έναρξης φαρμακευτικής αγωγής με μεμαντίνη λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Θεραπευτικό όφελος σε νοητικά και μη - νοητικά συμπτώματα έχει δειχτεί και φαίνεται ότι ορισμένα μη - νοητικά συμπτώματα (ψευδαισθήσεις, ανησυχία) ανταποκρίνονται καλύτερα (**Σύσταση Επιπέδου Β**). Το ρεαλιστικά αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα καθώς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να γνωστοποιούνται και να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Η ασπρίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν θεραπεία της άνοιας NA (**Σύσταση Επιπέδου Α**), αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν άλλες ενδείξεις (όπως η προφύλαξη από καρδιοαγγειακά επεισόδια). Η βιταμίνη E δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν θεραπεία της άνοιας NA (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Έως τώρα, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τα σκευάσματα ginkgo biloba, σελεγιλίνη, νοοτρόπα φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, στατίνες, πεντοξιφιλλίνη και ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα και αντικρουόμενα αποτελέσματα για τα σκευάσματα EGb 761 και Cerebrolysin στη θεραπεία ή την προφύλαξη από τη νόσο (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Από τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, η νοητική ενδυνάμωση ή η νοητική αποκατάσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια NA (**Σύσταση Επιπέδου**

«Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – **Good practice point**). Η εργοθεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών (**Σύσταση Επιπέδου Β**).

Άλλες Άνοιες – Νοητικά συμπτώματα

Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης, της μεμαντίνης ή των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης σε οποιονδήποτε υποτύπο της μετωποκροταφικής άνοιας φαίνεται πως δε συνεισφέρει στη βελτίωση των νοητικών συμπτωμάτων (**Σύσταση Επιπέδου Σ**) και γι' αυτό δε συνιστώνται.

Η ριβαστιγμίνη αποτελεί τον αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης, που έχει πάρει έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων της άνοιας επί νόσου Parkinson (**Κατηγορία Ι**). Η διάγνωση της άνοιας επί νόσου Parkinson δικαιολογεί τη χρήση της ριβαστιγμίνης (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Η ριβαστιγμίνη πιθανώς να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια με σωμάτια Lewy (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση της γαλανταμίνης στην άνοια επί Νόσου Parkinson και στην άνοια με σωμάτια Lewy. Η μεμαντίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική τόσο στην άνοια νόσου Parkinson όσο και στην άνοια με σωμάτια Lewy σε επίπεδο συνολικής επίδοσης σε ψυχομετρικές δοκιμασίες αλλά όχι στα νοητικά συμπτώματα (**Σύσταση Επιπέδου Β**).

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου στην άνοια επί νοσημάτων που οφείλονται σε prions.

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση που να υποστηρίζει τη χρήση μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

Άνοια Νόσου Alzheimer – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ΣΨΣ στην άνοια NA περιλαμβάνει την προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων (παθολογικών, ψυχιατρικών, ψυχοκοινωνικών ή περιβαλλοντικών) που δυνητικά συνεισφέρουν στην εμφάνιση, επιδείνωση ή διαιώνιση των εκάστοτε παρατηρούμενων διαταραχών συμπεριφοράς και όπου είναι δυνατό θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση φαρμακευτικής αγωγής (**Σύσταση Επιπέδου Σ**).

Τα αντιψυχωσικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για μέτρια έως σοβαρά ΣΨΣ, που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες φαρμακευτικές (όπως αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης) ή μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ή όταν δεν ενδείκνυται η χρήση άλλων φαρμάκων, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων, ή/και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή/και τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Χαμηλές δόσεις άτυπων αντιψυχωσικών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο αφού τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Τα άτυπα αντιψυχωσικά εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν αποτελούν ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αυξημένη θνητότητα από τα τυπικά (**Σύσταση Επιπέδου Β**).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης θα πρέπει να προτιμώνται στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια NA σε σχέση με τα τρικυκλικά αντικαταθλυπτικά (**Σύσταση Επιπέδου Β**).

Άλλες άνοιες – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Τα αντιψυχωσικά τυπικά και άτυπα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική για την αντιψεβαλτική της ανησυχίας, της επιθετικότητας και της ψύχωσης (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τις διαταραχές διάθεσης και τα συμπεριφορικά συμπτώματα (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Ωστόσο, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά τεκμήρια δεν επαρκούν για ακριβείς συστάσεις.

• Συστάσεις κατά WFSBP

Άνοια Νόσου Alzheimer και άλλες άνοιες – Νοητικά συμπτώματα

Πρόληψη: Σε ασθενείς κάτω των 70 ετών, τα δεδομένα για τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανταμίνη), μεμαντίνης και Ginkgo biloba στην πρόληψη της άνοιας NA και των άλλων ανοιών είναι ανεπαρκή (**Κατηγορία ΣΤ**). Σε ασθενείς άνω των 70 ετών, η χρήση του Ginkgo biloba προληπτικά έχει οδηγήσει σε αντιφατικά αποτελέσματα (**Κατηγορία Δ**). Όμοιως, για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την προληπτική τους χρήση σε οποιαδήποτε μορφή άνοιας (**Κατηγορία ΣΤ**). Επιπλέον, οι μεθιδοδολογικοί περιορισμοί στις διάφορες μελέτες σχετικά με την πρόληψη της HNE δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Συνεπώς, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη τόσο της άνοιας NA και άλλων ανοιών, όσο και της HNE δεν συνιστάται.

Ενδείξεις για θεραπεία: Δεν υπάρχουν φάρμακα που να χρησιμοποιούνται ή να συνιστώνται για την αιτιολογική θεραπεία ή την ανακοπή της πορείας της άνοιας NA, της αγγειακής άνοιας ή άλλων ανοιών νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας.

Στη συμπτωματική θεραπεία της άνοιας NA, η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης, της μεμαντίνης και του Ginkgo biloba έχει δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα αυτών και για περιορισμένο χρονικό διάστημα σε ένα τμήμα του συνόλου των ασθενών (**Κατηγορία Β**). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης συνήθως δεν είναι πολύ σοβαρές, ενώ η μεμαντίνη και το Ginkgo biloba φαίνεται να εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (**Κατηγορία Β**). Συνεπώς, τα παραπάνω σκευάσματα συστήνονται για τη συμπτωματική θεραπεία της άνοιας NA (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Σε πολλές χώρες, τα φαρμάκα που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα δεν έχουν ένδειξη για την αγγειακή άνοια. Ωστόσο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα θα μπορούσαν να συσταθούν (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Στην άνοια με σωμάτια Lewy η ριβαστιγμίνη μπορεί να συσταθεί (**Σύσταση Επιπέδου 3**). Για τη χρήση άλλων φαρμάκων στην άνοια με σωμάτια Lewy και στη μετωποκροταφική άνοια τα δεδομένα είναι ανεπαρκή. Παρ' όλα αυτά, τα φάρμακα που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Επιλογή φαρμάκου: Κάθε φαρμακευτικό σκευάσμα παρουσιάζει συγκεκριμένη αποτελεσματικότητα και συγκεκριμένο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών (**Κατηγορία Β**). Η επιλογή του φαρμάκου καλό είναι να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή ανάλογα με το είδος των συμπτωμάτων που εκδηλώνει, το στάδιο της νόσου και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Δόσεις: Οι θεραπευτικές δόσεις που συνιστώνται είναι οι εξής: δονεπεζίλη 10 mg/ημ, γαλανταμίνη 24 mg/ημ, ριβαστιγμίνη 12 mg/ημ (διαδερμικό επίθεμα 13,3 mg/ημ), μεμαντίνη 20 mg/ημ, Ginkgo biloba 240 mg/ημ (**Σύσταση Επιπέδου 3**). Ωστόσο, η εκδήλωση παρενεργειών από τη φαρμακευτική

αγωγή δύναται να μην επιτρέψει την επαρκή τιτλοποίηση των φαρμάκωναπό όλους τους ασθενείς (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Μέγεθος Επίδρασης (Effect Size): Έχει φανεί ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις άνοιες εμφανίζουν, γενικά, μία μέση βελτίωση της τάξης των 2,3 βαθμών στην κλίμακα ADAS-cog-scale σε χρονικό διάστημα έξι μηνών (**Κατηγορία Β**). Η επίδραση αυτή θεωρείται μέτριου βαθμού βελτίωση για περιορισμένο χρονικό διάστημα σε ένα τμήμα του συνόλου των ασθενών.

Έναρξη, παρακολούθηση και τερματισμός της θεραπείας: Μετά τη διάγνωση της νόσου, πρέπει να καθορίζονται συγκεκριμένοι θεραπευτικοί στόχοι και να γίνεται έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Ο τερματισμός της θεραπείας, ωστόσο, αποτελεί μία απόφαση που εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή μετά από συνεννόηση με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς, κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής ή κάθε τροποποίηση της δόσης, θεωρείται αναγκαία (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), όπως επίσης και η επανεκτίμηση της κατάστασής του μετά την πάροδο 3-6 μηνών λήψης της ανώτατης δόσης που συστήνεται και είναι καλά ανεκτή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς, συνιστάται η επανεκτίμησή του προς επαναπροσδιορισμό της διάγνωσης ή ανίχνευση συνοδών νοσημάτων, αλλά όχι η άμεση διακοπή της αντιανοϊκής φαρμακευτικής αγωγής. Όλοι οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία πρέπει να επανεκτιμώνται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Συνδυασμοί φαρμάκων: Υπάρχουν ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της θεραπείας με συνδυασμό φαρμάκων που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα, και τα οποία εμφανίζουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης (**Κατηγορία Γ**). Λαμβάνοντας, πάντα, υπόψη τη σοβαρότητα της νόσου, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να αποτελέσει σημαντική εναλλακτική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Επιπρόσθετες Συστάσεις στην Αγγειακή άνοια: Η αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιοαγγειακές διαταραχές, ο υψηλός αιματοκρίτης (>45%) και ο σακχαρώσης διαβήτης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τόσο αγγειακής άνοιας, όσο και αγγειακού εγκεφαλικού εμφράκτου (ΑΕΕ). Σε περίπτωση που υποκείμενη αγγειακή νόσος ή ΑΕΕ οδηγούν σε εκδήλωση άνοιας, τότε συνιστάται οποιαδήποτε πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια πρόληψη της αγγειοεγκεφαλικής νόσου (**Σύσταση Επιπέδου 4**). Συνεπώς, εκτός από τη συμπτωματική αντιμετώπιση της αγγειακής άνοιας, η δευτεροβάθμια πρόληψή της αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο (**Σύσταση Επιπέδου 4**).

Άνοια Νόσου Alzheimer και άλλες άνοιες – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Η εφαρμογή των παρακάτω συστάσεων προϋποθέτει ότι έχει προηγηθεί η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα, όπως συστήνεται στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Όταν κατά την πορεία της άνοιας εκδηλώνονται συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, αρχικά θα πρέπει να ελεγχθούν παράγοντες που δυνητικά συνεισφέρουν στην πρόκληση τους (για παράδειγμα: συνυπάρχουσες νόσοι, βασικές ανάγκες όπως πείνα και δίψα, ψυχοκοινωνικά αίτια, όπως ανεπαρκής φροντίδα και προσοχή καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η θερμοκρασία περιβάλλοντος, (**Σύσταση Επιπέδου 3**) και θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια εξάλειψή τους, εφόσον υπάρχουν, και εφαρμογή ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Σε περίπτωση που τα παραπάνω αποτύχουν, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί την τελική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), σε αυτή τη περίπτωση η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ώστε να ελαχιστοποιείται η χρήση των φαρμάκων (**Κατηγορία Α, Σύσταση Επιπέδου 1**).

Αν και ενδεδειγμένα φάρμακα για την ψυχοκινητική ανησυχία, εφόσον τηρούνται οι βασικές γενικές αρχές που διέπουν τη χορήγηση φαρμάκων σε ανοϊκούς ασθενείς με ΣΨΣ (τακτική παρακολούθηση του ασθενούς για την εμφάνιση παρενεργειών, διατήρηση χαμηλών δόσεων και όσο το δυνατό πιο μικρής χρονικής διάρκειας φαρμακευτική αγωγή, **Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), είναι : ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, αριτιπραζόλη, σιταλοπράμη, τραζοδόνη και καρβαμαζεπίνη, η ψυχοκινητική ανησυχία, που περιλαμβάνει λεκτική και σωματική επιθετικότητα, συγνά δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη φαρμακευτική αγωγή (**Κατηγορία Γ**). Το βαλπροϊκό οξύ και το λίθιο δε συνιστώνται (**Κατηγορία Ε**). Σχετικά με την κατάθλιψη στην άνοια, δεν υπάρχει RCT που να αποδεικνύει ότι η χρήση των αντικαταθλιπτικών δεν είναι αποτελεσματική (**Κατηγορία Ε**). Οι αρχές που διέπουν την αντιμετώπιση της ψυχοκινητικής ανησυχίας ισχύουν και στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, που μπορεί να εμφανιστούν στο πλαίσιο της άνοιας. Όσον αφορά στην απάθεια, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα (**Κατηγορία ΣΤ**).

Γενικά, ο κλινικός ιατρός, ο οποίος έχει υπό την επίβλεψή του ασθενείς με άνοια πρέπει να προγραμματίζει τακτικές επανεκτιμήσεις (American Psychiatric Association 2002; Rosen et al. 2002) θέτοντας τους παρακάτω στόχους (Waldemar et al. 2000):

- Την προσπαθεια αντιμετώπισης των νοητικών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της άνοιας
- Την εκτίμηση και προσπάθεια κατάλληλης αντιμετώπισης πιθανών επιπλοκών της βασικής νόσου (άνοιας)
- Την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων καθώς και των πιθανών παρενεργειών και την αντιμετώπιση αυτών
- Την παροχή συμβουλών και υποστήριξης τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές
- Την ανεύρεση κατάλληλων φορέων παροχής φροντίδας και υποστήριξης, όταν αυτό χρειάζεται καθώς και την εφαρμογή ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στους φροντιστές.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiavasi.wordpress.com/>

**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνωμόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής σε ενηλίκους**

**Στέφανος Μπέλλος, Πέτρος Σκαπινάκης, Πέτρος Πετρίκης, Βενετσάνος Μαυρέας
Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

**Βενετσάνος Μαυρέας
Καθηγητής Ψυχιατρικής**

Πανεπιστημιούπολη Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110,
τηλ. 2651007540, email: vmavreas@cc.uoi.gr

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής (ΔΠΤ) είναι χρόνιες υποτροπιάζουσες ψυχικές διαταραχές που παρουσιάζουν σημαντικές επιπλοκές στην σωματική υγεία και συννοσηρότητα με άλλα ψυχολογικά προβλήματα. Οι κυριότερες ΔΠΤ περιλαμβάνουν την ψυχογενή ανορεξία, την ψυχογενή βουλιμία, την διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας (Binge Eating Disorder) καθώς και μια πλειάδα άλλων υποκλινικών καταστάσεων και νοσολογικών οντοτήτων που δανείζονται στοιχεία από τις παραπάνω διαταραχές και συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία των Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής μη-προσδιοριζόμενων αλλιώς (EDNOS) του διεθνούς ταξινομητικού συστήματος ICD-10. (WHO, 1992). Συμπτώματα ψυχογενούς ανορεξίας έχουν περιγραφεί ήδη από τον 16^ο αιώνα ενώ ως διαγνωστική οντότητα σε ιατρικά κείμενα περιγράφεται από τον 19^ο αιώνα. Αντίθετα η ψυχογενής βουλιμία παρουσιάζεται ως διαγνωστική οντότητα κατά τον 20^ο αιώνα (ANZCPsych).

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συννοσηρότητα

A. Ψυχογενής Ανορεξία

Πρόκειται για ένα σύνδρομο στο οποίο η ασθενής¹ διατηρεί ιδιαίτερα χαμηλό σωματικό βάρος ως αποτέλεσμα της υπερβολικής ενασχόλησης της και αλλοιωμένης αντίληψης σε θέματα που σχετίζονται με το βάρος και το σχήμα του σώματος, καθώς και του φόβου αύξησης του βάρους. Ο όρος «Ανορεξία» χρησιμοποιείται καταχρηστικά καθώς οι περισσότερες ασθενείς διατηρούν την όρεξη τους για φαγητό, στην οποία αντιτίθενται καταναγκαστικά.

Σύμφωνα με το DSM-5 για την διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας πρέπει να πληρούνται τα 3 κάτωθι κριτήρια:

1. Επίμονος περιορισμός της προσλαμβανόμενης τροφής που να οδηγεί σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους (<85% αυτό που αναμένεται με βάση την ηλικία, το φύλο, τις περιβαλλοντικές συνθήκες και την σωματική υγεία της ασθενούς).
2. Έντονος φόβος μήπως αυξηθεί το σωματικό βάρος ή αλλάξει το σχήμα του σώματος εξαιτίας του οποίου ακολουθούνται επίμονες συμπεριφορές που εμποδίζουν την αύξηση βάρους, ακόμα και όταν βρίσκεται σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα.
3. Διαταραχή της αντίληψης της εικόνας του σώματος ή απόδοση ιδιαίτερης σημασίας στο σχήμα και βάρος του σώματος σε βαθμό που να επηρεάζουν σημαντικά την αξιολόγηση του εαυτού ή παρατεταμένη απώλεια της ικανότητας αναγνώρισης των κινδύνων που ενέχει το πολύ χαμηλό σωματικό βάρος.

Στα αναθεωρημένα κριτήρια του DSM 5 δεν περιλαμβάνεται η έννοια της «άρνησης» διατήρησης του βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα στο 1ο κριτήριο, καθώς είναι δύσκολο να αξιολογηθεί αξιόπιστα το κατά πόσο υπάρχει επιθυμία της ασθενούς για διατήρηση του βάρους σε πολύ χαμηλά επίπεδα ή αδυναμία αύξησής του, δημιουργώντας έτσι περιττή σύγχυση. Επίσης, δεν περιλαμβάνεται το κριτήριο της τουλάχιστον 3-μηνης αμηνόρροιας μιας και οι ασθενείς με αμηνόρροια δεν εμφανίζαν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με όσες διατηρούν την εμμηνορρυσία τους (Roberto et al. 2008; Attia & Roberto 2009).

Επίσης στο DSM αναγνωρίζονται 2 υπότυποι της νόσου, α) ο «περιοριστικός», όπου η ασθενής για να διατηρήσει το βάρος της περιορίζει την τροφή (συνήθως στις 300-700 Kcal/day) ακολουθώντας

¹ Χρησιμοποιείται το θηλυκό γένος, λόγω της σημαντικά μεγαλύτερης επικράτησης των ΔΠΤ στις γυναίκες και για διευκόλυνση της ροής του κειμένου. Εννοείται ότι τα γραφόμενα αφορούν και τους άνδρες ασθενείς, όπου δεν υποσημειώνεται το αντίθετο.

έντονη και καταναγκαστική σωματική άσκηση και β) ο «καθαρτικός» ή υπότυπος με «επεισόδια υπερφαγίας» όπου η ασθενής κάνει επεισόδια υπερφαγίας (πολλά από αυτά μπορεί να είναι κανονικά γεύματα και να θεωρούνται ως «υπερφαγία» από την ασθενή) συνοδεύομενα από καθαρτικές συμπεριφορές. Συχνά οι παραπάνω υπότυποι αλληλεπικαλύπτονται ή εναλλάσσονται στην πορεία του προβλήματος (Eddy et al. 2008; Peat et al. 2009). Τέλος, διακρίνονται 4 επίπεδα βαρύτητας της νόσου με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος [ΔΜΣ=βάρος (σε kg) / ύψος² (σε m)]: ΔΜΣ=>17 (ήπια), ΔΜΣ= 16 - 16.99 (μέτριας βαρύτητας), ΔΜΣ= 15-15.99 (σοβαρή) και ΔΜΣ<15 (πολύ σοβαρή).

Κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για την διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας (F 50.0) πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια ICD-10 (WHO, 1992):

1. ΔΜΣ<17.5 ή σωματικό βάρος μικρότερο από το 85% του αναμενόμενου
2. Η ασθενής συντηρεί την απώλεια βάρους με την αποφυγή τροφίμων που θεωρεί ότι παχαίνουν και ακολουθώντας μία τουλάχιστον από τις εξής συμπεριφορές: αυτοπροκαλούμενοι έμετοι, κατάχρηση καθαρτικών, διουρητικών ή διαιτητικών χαπιών και καταναγκαστική σωματική άσκηση.
3. Διαταραγμένη αντίληψη της εικόνας του σώματος, υπερτιμημένος/έντονος φόβος αύξησης βάρους ή έντονη επιθυμία διαιτήρησης διαιτήτερα χαμηλού σωματικού βάρους.
4. Αμηνόροια ή απώλεια σεξουαλικού ενδιαφέροντος/ σεξουαλική ανικανότητα (για τους άνδρες) ως αποτέλεσμα ενδοκρινολογικών διαταραχών που προκαλούνται από την αστία. Μπορεί να συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και κορτιζόνης και διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας ή έκκρισης ινσουλίνης.
5. Σε περιπτώσεις έναρξης κατά την παιδική ηλικία ή εφηβεία, να υπάρχει σημαντική καθυστέρηση της ανάπτυξης (κυρίως αυτής που σχετίζεται με τους χαρακτήρες φύλου), η οποία να αποκαθίσταται με την αποκατάσταση του προβλήματος.

Οι ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία παρουσιάζουν υπερβολική ενασχόληση, δυσλειτουργικές πεποιθήσεις και υπερτιμημένες ιδέες σε σχέση με το φαγητό και την σιλουέτα και καταναγκαστικές συμπεριφορές και τελετουργίες σχετιζόμενες με την λήψη τροφής ή την φυσική άσκηση. Συχνά παρουσιάζονται να μην αντιλαμβάνονται την κατάστασή τους ως προβληματική ή να έχουν περιορισμένη κατανόηση της σοβαρότητάς του προβλήματος τους με αποτέλεσμα να αρνούνται την θεραπεία. Επίσης άλλες ασθενείς μπορεί να θέλουν να κρύψουν το προβλήμά τους φορώντας φαρδιά ρούχα ή να «κλέψουν» στο ζύγισμα κρύβοντας βαριά αντικείμενα στα ρούχα τους ή πίνοντας πολύ νερό πριν τη ζύγιση. Έτσι είναι πιο πιθανό να ζητούν βοήθεια για το άγχος την κατάθλιψη ή την σωματική δυσφορία (όπως δυσκολία κατά την λήψη τροφής ή την κατάποση, φουσκώματα και μετεωρισμό) που προκαλούνται από την νόσο παρά για την ίδια την νόσο.

Η ψυχογενής ανορεξία σχετίζεται με την παρουσία Αγχώδων διαταραχών, Μετατραυματικής αγχώδους διαταραχής, Ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Kaye et al. 2004), διαταραχών Διάθεσης (Halimi et al. 1991, Herzog et al. 1992) καθώς και διαταραχών χρήσης ουσιών, ελέγχου των παρορμήσεων και διαταραχών διαγωγής στην εφηβεία (Halimi et al. 1991; Bulik et al. 2004) με περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις να έχουν τουλάχιστον 1 συννοσηρή ψυχιατρική κατάσταση και το 1/3 να πληροί κριτήρια ταυτόχρονα για 3 ή περισσότερες διαταραχές (Hudson et al. 2007). Η έναρξη της ψυχογενούς ανορεξίας συνήθως προηγείται στις περιπτώσεις συννοσηρότητας με διαταραχές της διάθεσης ή χρήσης ουσιών (Hudson et al. 2007; Fernandez-Aranda et al. 2007) αν και μεγάλο μέρος της συννοσηρότητας μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία κοινών αιτιολογικών παραγόντων (Altman & Shankman, 2009).

Η ύπαρξη συννοσηρότητας πρέπει να μην αντιμετωπίζεται ξεχωριστά από την ψυχογενή ανορεξία, καθώς οι περισσότερες συννοσηρές καταστάσεις είναι δευτερογενείς και υποχωρούν μετά την αποκατάσταση της διατροφής (NICE 2004) ενώ πολλά από τα εμφανιζόμενα συμπτώματα (άγχος/κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, κοινωνική απομόνωση, ανησυχία/υπερένταση, τελειοθηρία μαζί με αίσθημα προσωπικής ανεπάρκειας, ακαμψία στην σκέψη και την αντιμετώπιση της καθημερινότητας) μπορεί να είναι αποτέλεσμα της παρατεταμένης αστίας (Keys et al. 1950).

Επίσης σημαντική είναι η συννοσηρότητα που παρουσιάζεται με δυσλειτουργικά χαρακτηριστικά (τελειοθηρία, καταναγκαστικότητα, ναρκισσισμός) ή διαταραχές της προσωπικότητας με πιο συχνές την ιδεοψυχαναγκαστική και αποφευκτική διαταραχή προσωπικότητας και λιγότερο συχνές την εξαρτητική, την ναρκισσιστική, την παρανοειδή και την μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας (Cassin & von Ranson et al. 2005; Jordan et al. 2008).

Η συστηματική ενασχόληση με τον σχεδιασμό των γευμάτων και ο περιορισμός της τροφής μπορεί να είναι δικαιολογημένος στις περιπτώσεις που υπάρχει σωματικό πρόβλημα υγείας, όπως ο διαβήτης, τα νοσήματα του θυρεοειδούς και του γαστρεντερικού και πρέπει να διακρίνεται από τα συμπτώματα της ψυχογενούς ανορεξίας, Αντίστροφα, συμπτώματα αυτών των σωματικών νόσων μπορεί να χρησιμοποιούνται από την ασθενή για να καλύπτουν συμπτώματα διαταραχών πρόσληψης τροφής. Επίσης, αδυναμία διατήρησης του βάρους μπορεί να παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου χρόνιας κόπωσης ή μετά από ιογενείς λοιμώξεις καθώς και σε νεοπλάσματα του εγκεφάλου (NICE).

Στα παιδιά η διάγνωση είναι σπάνια πριν την ηλικία των 12 και πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή τόσο η αξιολόγηση του ΔΜΣ, που τροποποιείται με μη-γραμμικό τρόπο με την αύξηση της ηλικίας μέχρι την ενηλικίωση όσο και η διαφοροδιάγνωση από άλλες παρόμοιες καταστάσεις της παιδικής ηλικίας χωρίς κακή πρόσγνωση (Nicholls & Bryant-Waugh 2009).

Για όλους τους λόγους αυτούς απαιτείται η ενδελεχής διαγνωστική αξιολόγηση των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία.

B. Ψυχογενής Βουλιμία

Για την διάγνωση της Ψυχογενούς Βουλιμίας σύμφωνα με το DSM-5, πρέπει να πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια του:

1. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπερφαγίας.
Ένα επεισόδιο υπερφαγίας χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα:
 - i. Σε μια διακριτή χρονική περίοδο (πχ σε διάστημα 2 ωρών), κατανάλωση ποσότητας φαγητού η οποία είναι αναμφίβολα μεγαλύτερη από αυτή που θα κατανάλωναν οι περισσότεροι άνθρωποι σε ανάλογο χρόνο και σε ανάλογες συνθήκες και
 - ii. Αίσθηση απώλειας ελέγχου της κατανάλωσης τροφής κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.
2. Επανειλημένη απρόσφορη αντισταθμιστική συμπεριφορά με σκοπό την αποφυγή της αύξησης του βάρους, όπως αυτοπροκαλούμενοι έμετοι, χρήση καθαρτικών, διουρητικών ή άλλων φαρμάκων, παρατεταμένη νηστεία ή υπερβολική σωματική άσκηση.
3. Η υπερφαγία και οι απρόσφορες αντισταθμιστικές συμπεριφορές συμβαίνουν, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για διάστημα τριών μηνών.
4. Η αυτοεκτίμηση επηρεάζεται υπέρμετρα από την εικόνα και το βάρος του σώματος.
5. Η διαταραχή δεν εμφανίζεται αποκλειστικά στα πλαίσια επεισοδίων Ψυχογενούς Ανορεξίας.

Η προηγούμενη έκδοση του DSM (DSM-IV) προϋπέθετε μεγαλύτερη συχνότητα των συμπεριφορών υπερφαγίας/περιορισμού/κάθαρσης (2 φορές την εβδομάδα τουλάχιστον) και προέβλεπε την διάκριση 2 υποτύπων (καθαρτικό και μη-καθαρτικό) που πλέον δεν περιλαμβάνονται στο DSM-5. Στο ICD-10 επισημαίνεται η διάκριση των 2 υποτύπων στην λογική ότι οι αυτό-προκαλούμενοι έμετοι και η χρήση καθαρτικών αποτελούν περισσότερο αποκλίνουσες και παθολογικές

συμπεριφορές σε σχέση με την αυστηρή δίαιτα ή την υπερβολική σωματική άσκηση που μπορεί να ακολουθούν τα επεισόδια υπερφαγίας.

Στην ψυχογενή βουλιμία ο ΔΜΣ είναι συνήθως φυσιολογικός ή λίγο αυξημένος σε αντίθεση με την ανορεξία. Η ψυχογενής Βουλιμία συχνά σχετίζεται με την παρουσία κυρίως διαταραχών προσωπικότητας (με πιο συχνές την καταναγκαστική και αποφευκτική προσωπικότητα) (Thompson-Brenner et al. 2008) και διαταραχών της διάθεσης ή αγχωδών διαταραχών (Braun et al. 1994).

Γ. Διαταραχή Επεισοδιακής Υπερφαγίας

Στο DSM-5 η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας (Binge Eating Disorder) ορίζεται σαν ξεχωριστή κατηγορία, σε μια προσπάθεια να διαχωριστεί από την απλή υπερφαγία/παχυσαρκία η διενέργεια διακριτών επεισοδίων υπερφαγίας, που σχετίζεται με περισσότερα σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα. Στην πραγματικότητα, τις περισσότερες φορές, η διενέργεια επεισοδίων υπερφαγίας συνυπάρχει με το αυξημένο σωματικό βάρος. Τα κριτήρια διάγνωσης στο DSM-V είναι τα ίδια με αυτά της ψυχογενούς βουλιμίας μόνο που

- A) αντί για την παρουσία αντισταθμιστικών ως προς τα επεισόδια υπερφαγίας καθαρτικών συμπεριφορών (κριτήριο 2 & 3 της ψυχογενούς βουλιμίας) υπάρχει ως κριτήριο η συσχέτιση του επεισοδίου υπερφαγίας με 3 ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
- 1) κατανάλωση τροφής με μεγαλύτερη ταχύτητα απ' ότι συνήθως,
 - 2) κατανάλωση τροφής μέχρι του σημείου της δυσφορίας,
 - 3) κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφής χωρίς την παρουσία φυσικού αισθήματος πείνας,
 - 4) απομόνωση λόγω ντροπής για την ποσότητα του φαγητού που καταναλώνεται,
 - 5) καταθλιπτικό συναίσθημα, αηδία για τον εαυτό και ενοχή μετά το επεισόδιο υπερφαγίας, και
- B) αντί για την αυτοεκτίμηση που επηρεάζεται από την εικόνα του σώματος (κριτήριο 4 της ψυχογενούς βουλιμίας) υπάρχει ως κριτήριο η έντονη δυσφορία για το βουλιμικό επεισόδιο.

Δ. Άλλες Διαταραχές πρόσληψης τροφής, μη προσδιοριζόμενες αλλιώς

Οι αλλαγές στην πρόσφατη αναθεώρηση του DSM στοχεύουν στον περιορισμό της χρήσης της διαγνωστικής κατηγορίας των «διαταραχών πρόσληψης τροφής, Μη προσδιοριζόμενων αλλιώς» (Eating Disorders, not-otherwise specified, EDNOS), που σε κάποιες κοινωνικές μελέτες παρουσιάζεται σαν η συχνότερη διάγνωση μεταξύ των ΔΠΤ (Fairburn & Harrison 2003; Smink et al. 2012). Στόχος είναι να προβλέπεται μια διάγνωση που να περιγράφει με ακρίβεια το πρόβλημά για ολοένα και περισσότερους πάσχοντες από διατροφικές διαταραχές, διευκολύνοντας έτσι την μελέτη και ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Έτσι εντάσσονται στο DSM-V για πρώτη φορά οι παρακάτω διαγνωστικές οντότητες:

- **«Pica»,** όπου το άτομο επίμονα τρώει πράγματα χωρίς θρεπτική αξία (π.χ. χαρτιά, χώμα) για τουλάχιστον 1 μήνα,
- **Διαταραχή μηρυκασμού (Rumination Disorder)** όπου το άτομο κάνει επαναλαμβανόμενα επεισόδια μηρυκασμού (ακολουθούμενα από επανακατάποση ή φτύσιμο) της τροφής για τουλάχιστον 1 μήνα
- **Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID),** όπου το άτομο αδυνατεί να ανταποκριθεί στις ενεργειακές/διατροφικές απαιτήσεις του οργανισμού του ενώ υπάρχει διαθεσμότητα τροφής και παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής: σημαντική απώλεια βάρους, ανεπαρκής διατροφή, εξάρτηση από την χρήση συμπληρωμάτων διατροφής ή παρεντερικής σίτισης ή σοβαρή έκπτωση στην λειτουργικότητα.

Για να τεθούν οι παραπάνω διαιγνώσεις οι παρατηρούμενες συμπεριφορές δεν πρέπει να ερμηνεύονται καλύτερα στο πλαίσιο άλλης ψυχικής/αναπτυξιακής διαταραχής (π.χ. αυτισμός, νοητική υστέρηση, σχιζοφρένεια) ή διαταραχής πρόσληψης τροφής ή πολιτισμικών παραγόντων.

Τέλος, στην κατηγορία «Άλλες ειδικές διαταραχές σίτισης/πρόσληψης τροφής (Other Specified Feeding or Eating Disorder (OSFED) μπορούν να συμπεριληφθούν όλοι οι πάσχοντες που πληρούν κάποια αλλά όχι όλα τα κριτήρια για τις προαναφερόμενες διαιγνώσεις, όπως η άτυπη ψυχογενής ανορεξία, όπου πληρούνται όλα τα κριτήρια με εξαίρεση αυτό του χαμηλού βάρους, η διαταραχή υπερφαγίας και η ψυχογενής βουλιμία όπου τα επεισόδια εμφανίζονται με μικρότερη συχνότητα από αυτή της εβδομάδος ή διάρκεια μικρότερη του 3μήνου και η διαταραχή χρήσης καθαρτικών μεθόδων, όπου οι καθαρτικές συμπεριφορές δεν ακολουθούν επεισόδια υπερφαγίας. Αν και τα ερευνητικά δεδομένα για την θεραπεία των υποκλινικών αυτών μορφών των ΔΠΤ είναι ελάχιστα, είναι πολύ πιθανόν οι θεραπείες που εφαρμόζονται στα πλήρη σύνδρομα να είναι αποτελεσματικές και στις περιπτώσεις αυτές (ANZCPsych).

1.1.2 Επιδημιολογία

A. Ψυχογενής Ανορεξία

Ο επιπολασμός του πλήρους συνδρόμου της ψυχογενούς ανορεξίας υπολογίζεται σε διάφορες μελέτες από 0.3 έως 1% των γυναικών με συνήθη έναρξη στην εφηβεία και ίσως ελαφρώς αυξημένη συχνότητα στις υψηλότερες κοινωνικές τάξεις, ενώ ο επιπολασμός κατά την διάρκεια της ζωής μπορεί να είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερος (Yager & Andersen 2005; NICE, 2004; APA, 2006). Τα υποκλινικά σύνδρομα θεωρούνται παρόμοιας συχνότητας, πρόγνωσης και γενετικής συσχέτισης με τις περιπτώσεις όπου πληρούν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια (Strober et al. 2000; Smink et al. 2012). Τα ποσοστά αυτά τείνουν να παρουσιάσουν αύξηση κατά τις τελευταίες δεκαετίες και η ηλικία έναρξης να μειώνεται, αν και μια τέτοια αύξηση μπορεί να υποδηλώνει βελτίωση των διαγνωστικών μέσων και όχι πραγματική αύξηση της συχνότητας του προβλήματος (Smink et al. 2012). Αν και είναι 10 φορές συχνότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα βασικά συμπτώματα και η συνοσηρότητα της ψυχογενούς ανορεξίας είναι παρόμοια και στα 2 φύλα, με εξαίρεση ίσως την ανησυχία για το βάρος που δεν είναι τόσο σοβαρή στους άνδρες (Strober et al. 2006; Hudson et al. 2007). Θεωρείται ένα νόσημα που επάγγεται από πολιτισμικές παραμέτρους καθώς στις λίγες διαθέσιμες μελέτες μη-δυτικών πληθυσμών είναι λιγότερο συχνό στις αναπτυσσόμενες χώρες και την Αφρική (Schmidt & Treasure, 2006).

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου συμπεριλαμβάνονται οικογενειακοί (υπερβολική ενασχόληση των γονέων με την δίαιτα, την εμφάνιση και το σώμα, γονείς με κατάθλιψη ή ΔΠΤ), ψυχολογικοί (χαμηλή ικανοποίηση με το σώμα/αυτοπεποίθηση, κατάθλιψη, τελειοθρία, αλεξιθυμία, ιδεοψυχαναγκαστική προσωπικότητα, κοινωνικό άγχος και τραυματικά γεγονότα) και ατομικοί (ιστορικό κακοποίησης, επάγγελμα που δίνεται έμφαση στην εμφάνιση) παράγοντες (Fairburn & Harrison, 2003; ANZCPsych). Σε μελέτες διδύμων η κληρονομικότητα υπολογίστηκε να φτάνει αθροιστικά στο 60% περίπου, με την υπόλοιπη μεταβλητότητα να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Fairburn & Harrison 2003).

B. Ψυχογενής Βουλιμία

Ο επιπολασμός της ψυχογενούς βουλιμίας στην κοινότητα υπολογίζεται μεταξύ 1% - 2% και αφορά κυρίως (90%) νεαρές γυναίκες. Κατά την δεκαετία του '80 στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού που σταθεροποιήθηκε στις επόμενες δεκαετίες, ενώ μειώθηκε και η παρατηρούμενη ηλικία έναρξης της νόσου, αλλαγές που μπορεί να οφείλονται στην καλύτερη ικανότητα διάγνωσης και όχι σε πραγματική αύξηση της συχνότητας του προβλήματος (Smink et al., 2012). Ο επιπολασμός είναι χαμηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες και τις αγροτικές περιοχές και υψηλότερος σε μουσουλμάνους/ασιάτες που ζουν στη Μεγ. Βρετανία και σε

μαύρους/λατινογενείς που ζουν στις ΗΠΑ. Η ψυχογενής βουλιμία έχει ελαφρώς μεγαλύτερη ηλικία έναρξης από την ψυχογενή ανορεξία και σπάνια τα κριτήρια της διαταραχής πληρούνται πριν την ηλικία των 14, αν τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου δεν διαφοροποιούνται σημαντικά με την ηλικία (NICE; APA).

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ψυχογενούς βουλιμίας θεωρούνται η πρώιμης έναρξη εμμηνορρυσία, η παχυσαρκία, η κατάχρηση αλκοόλ/ουσιών και η συνύπαρξη άλλων ψυχολογικών προβλημάτων ή τραυματικών γεγονότων. Επίσης, ο γενετικός παράγοντας πιστεύεται ότι παιίζει κάποιο ρόλο (Fairburn & Harrison 2003), αν και η ψυχογενής βουλιμία θεωρείται ότι αποτελεί ένα σύνδρομο προσδιοριζόμενο περισσότερο από πολιτισμικούς/περιβαλλοντικούς παράγοντες παρά από γενετικούς, σε σχέση με την ανορεξία (Keel et al. 2003).

Γ. Διαταραχή Επεισοδιακής Υπερφαγίας

Η επεισοδιακή υπερφαγία αποτελεί μια σχετικά διαδεδομένη συμπεριφορά στην κοινότητα που κυμαίνεται από 7% έως 79% με πιθανότερο μέσο όρο 8-10%, ανάλογα με τον πληθυσμό και την μεθοδολογία μέτρησης της κάθε μελέτης. Ο επιπολασμός της διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας με βάση τα κριτήρια του DSM είναι σαφώς μικρότερος και κυμαίνεται μεταξύ 0.7% και 4.3% (Spitzer et al. 1993; Basdevant et al. 1995). Η διαταραχή είναι 1.5 φορές συχνότερη στις γυναίκες και σχετίζεται ισχυρά με την γενικότερη υπερφαγία και παχυσαρκία (Fairburn et al. 1998; de Zwaan 2001).

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

A. Ψυχογενής Ανορεξία

Η ψυχογενής ανορεξία παρουσιάζει μέση θνησιμότητα περίπου 0.6% ανά έτος που είναι περίπου δεκαπλάσια από την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού και διπλάσια σε σύγκριση με τις άλλες σοβαρές ψυχικές διαταραχές (Arcelus et al. 2011). Στις πιο σοβαρές και ανθεκτικές στην θεραπεία περιπτώσεις η αθροιστική θνησιμότητα μπορεί να φτάνει έως και το 20% και οφείλεται στις σωματικές επιπλοκές της παρατεταμένης ασιτίας αλλά και στην αυξημένη πιθανότητα αυτοκτονίας (ANZCPsych).

Το ποσοστό των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία που διαπράττουν απόπειρα αυτοκτονίας υπολογίζεται μεταξύ 8% και 27% που είναι υψηλότερο από ότι στην κατάθλιψη (Sansone & Levitt, 2002; Franko & Keel 2006; Bulik et al. 2008), ενώ επίσης αυξημένη είναι και η πιθανότητα επιτυχημένης απόπειρας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Keel et al. 2003; Crow et al. 2009). Συχνά υπάρχουν και παρορμητικές απόπειρες αυτοτραυματισμού ενώ η συννοσηρότητα με κατάθλιψη ή διαταραχή χρήσης ουσών καθώς και το ιστορικό κακοποίησης σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα διενέργειας απόπειρών αυτοκτονίας (Sansone & Levitt, 2002; Keel et al. 2003; Pompili; 2006; Fedorowicz et al. 2007).

Παρόλο που το 70-80% των ασθενών επανακτούν το βάρος τους εντός 6μήνου από την έναρξη της θεραπείας, το 20-40% αυτών αναμένεται να υποτροπάσουν εντός της επόμενης 2ετίας. Για τις ασθενείς εκείνες που μπαίνουν σε θεραπεία υπολογίζεται ότι πάνω από τα % περίπου δεν πληρούν τα κριτήρια μετά από μια 5ετία παρακολούθησης. Στους εφήβους η βελτίωση των συμπτωμάτων μπορεί να συνεχίζεται μέχρι και για 10 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας (ANZCPsych) ενώ το ποσοστό που σημειώνει βελτίωση είναι μικρότερο του 50% για τις ασθενείς που θα χρειαστούν νοσηλεία (Eckert et al. 1995). Σε γενικές γραμμές, περίπου οι μισές ασθενείς εμφανίζουν καλή πρόγνωση (αποκατάσταση βάρους και γευμάτων, επαναφορά εμμηνορρυσίας), το 1/3 έχει μέτρια πρόγνωση και οι υπόλοιπες κακή (ANZCPsych; Zipfel et al. 2000).

Παράγοντες καλής έκβασης θεωρούνται μεταξύ άλλων η απουσία σοβαρής απίσχνασης ($\Delta MS < 17$) και σοβαρών επιπλοκών σωματικής υγείας, το ισχυρό κίνητρο αλλαγής της συμπεριφοράς και το

καλό υποστηρικτικό περιβάλλον που δεν παραβλέπει τις παθολογικές συμπεριφορές. Αντίθετα η πτωχή πρόγνωση έχει σχετισθεί με την συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (Milos et al. 2003) και ειδικά την χρήση ουσιών (Keel et al. 2003), την σχετικά απότομη έναρξη στην ενήλικο ζωή, την παρουσία οικογενειακών προβλημάτων και τη μεγάλη διάρκεια νόσου (Franko et al. 2013; ANZCPsych). Η προγνωστική αξία της συννοσηρότητας με διαταραχές προσωπικότητας δεν είναι ξεκάθαρη (Grilo 2002; Cassin & von Ranson et al. 2005).

Τέλος, η διάγνωση της ψυχογενούς ανορεξίας δεν παραμένει σταθερή κατά την διάρκεια της ζωής και το 1/3 περίπου των ασθενών θα μεταπέσει στην διάγνωση της ψυχογενούς βουλιμίας, οι μισές περιπτώσεις από τις οποίες θα μεταπέσουν πάλι πίσω στην ψυχογενή ανορεξία. Τέτοιες μεταπτώσεις είναι πιο συχνές στις ασθενείς με συνοδά ψυχολογικά προβλήματα (Tozzi et al. 2005; Milos et al. 2013; Eddy et al. 2008; Castellini et al. 2011; Monteleone et al. 2011) ενώ λιγότερο συχνά παρατηρείται η μετάπτωση από την ψυχογενή βουλιμία στην ανορεξία (Keel & Brown, 2010).

B. Ψυχογενής Βουλιμία

Η πρόγνωση των ασθενών με ψυχογενή βουλιμία είναι καλύτερη από αυτή των ασθενών με ανορεξία (Keel & Brown, 2010) αν και παρουσιάζουν ετήσια θνητότητα που κυμαίνεται γύρω στο 0.2%, σημαντικό μέρος της οποίας μπορεί να οφείλεται στην αυτοκτονικότητα και στην μετάπτωση σε δεύτερο χρόνο σε ψυχογενή ανορεξία (Arcelius et al. 2011; Smink et al. 2012). Οι μισοί περίπου ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία αναμένεται να ξεπεράσουν το πλήρως το πρόβλημα σε βάθος 5ετίας, το $\frac{1}{4}$ αναμένεται να παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων ενώ το υπόλοιπο $\frac{1}{4}$ θα παρουσιάσει πολλαπλές υποτροπές ή μη-σημαντική βελτίωση και ετήσια θνητότητα που υπολογίζεται στο 0.32% (ANZCPsych). Η συννοσηρότητα με ψυχιατρικές διαταραχές ή διαταραχές χρήσης ουσιών, η παχυσαρκία κατά την διάρκεια της εφήβείας, η μετάπτωση σε ψυχογενή ανορεξία και η βαρύτητα του προβλήματος είναι βασικοί παράγοντες κακής πρόγνωσης (Fichter et al. 2008; Keel & Brown, 2010). Δεν υπάρχουν δεδομένα για το κατά πόσο η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας επιβαρύνει την πρόγνωση αλλά σίγουρα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.

1.1.4 Αναπτηρία - Υγειονομικά Κόστη

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής βρίσκονται στις τελευταίες θέσεις αιτιών αναπτηρίας από ψυχικές διαταραχές συνεισφέροντας στο 1.2% της αναπτηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο (Whiteford et al. 2013). Στον δυτικό κόσμο η επικράτησή τους όπως και η προκαλούμενη αναπτηρία και επιβάρυνση σε ψυχολογικό, βιολογικό και κοινωνικό επίπεδο είναι σαφώς μεγαλύτερη (Vos et al. 2001), κυρίως για την ψυχογενή ανορεξία και ειδικότερα για τις χρόνιες μορφές με ανθεκτικότητα στην θεραπεία (Mitchison et al. 2013, Jenkins et al. 2011, Klump et al. 2009).

Οι ΔΠΤ προκαλούν σημαντικά κόστη (Butterfly Foundation, 2012) μεγάλο μέρος των οποίων οφείλεται στην σπατάλη πόρων σε μη-ειδικές, αμφιβόλου αποτελεσματικότητας υπηρεσίες ή πολιτικές, όπως η χορήγηση επιδομάτων αντί ανάπτυξης υπηρεσιών θεραπείας (Simon et al. 2005). Οι ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία χρησιμοποιούν το μεγαλύτερο ποσοστό κλινών στην Μεγ. Βρετανία από οποιαδήποτε άλλη κατηγορία ασθενών στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα ενώ οι περισσότερες από τις κλίνες αυτές καθώς και οι υπηρεσίες εξωτερικής παρακολούθησης βρίσκονται σε μη-ειδικές για τις Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής δομές (Striegel-Moore, 2000, Royal College of Psychiatrists 2000).

Το συνολικό κόστος στην ψυχογενή ανορεξία είναι σαφώς υψηλότερο από ότι στην ψυχογενή βουλιμία και το μεγαλύτερο μέρος του προέρχεται από κόστη που αφορούν την θεραπεία ενώ για την βουλιμία το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους προέρχεται από έμμεσες πηγές όπως η ανικανότητα για εργασία (Olesen et al. 2012). Η καθυστερημένη διάγνωση/παραπομπή για ειδική θεραπεία που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης σωματικών επιπλοκών

και συννοσηρότητας και η επιβάρυνση που προκαλείται στην οικογένεια των ασθενών με ΔΠΤ, αποτελούν επιπλέον κόστη που είναι δύσκολο να μετρηθούν (Treasure et al. 2001; Simon et al. 2005).

1.1.5 Σωματικές επιπλοκές

A. Ψυχογενής Ανορεξία

Η ψυχογενής ανορεξία σχετίζεται με μια σειρά σοβαρών σωματικών επιπλοκών που οφείλονται στον περιορισμό της προσφερόμενης ενέργειας και την κακή διατροφή που οδηγούν σε απώλεια του όγκου και του αριθμού των κυττάρων σε όλα τα συστήματα του οργανισμού (Walsh & Devlin, 1998). Οι επιπλοκές στη σωματική υγεία φαίνονται στον πίνακα 1. Οι ασθενείς με ανορεξία και οι συγγενείς τους πρέπει να ενημερώνονται αναλυτικά για τον κίνδυνο ανάπτυξης σωματικών επιπλοκών (NICE) ενώ πρωταρχικής σημασίας είναι η αξιολόγηση του κινδύνου της σωματικής υγείας στις φάσεις υποτροπής της νόσου (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Επιπλοκές Ψυχογενούς ανορεξίας στην σωματική υγεία

Σύντομα	Συμπτώματα / σημεία	Εργαστηριακός Έλεγχος / Σχόλια
Γενικά	Μολύκη αδυνατία/κοπωση, Υποθερμία, αφυδάτωση, απίσχεια στην αισθηση	Εξετάσεις για την αξιολόγηση του κυνόνου (βλέπε πίνακα 2), Ανεπάρκεια φυλλικού, βιταμίνης Β, βιταμίνης Δ, Ασβετού, υπερχοληστερολαύρια, ΗΚΕ: αρρυθμίες, παράταση διαστημάτος QT, αύξηση διαστημάτος PR Ακτινογραφία θώρακος: μικρή καρδιά Υπέρχοις καρδιά: πρόστωση μητροειδούς, περικαρδιακή συλλογή
Καρδιαγγειακό	Αισθημα παλιμάν ή Βραδυκαρδία, Θυωρακικό άλγος, δύσθυνση, ζάλη, κρύσα/κυανωτικά ακρα, υποσταση, ορθοστατική ιπτάση	Άξονική Εγκεφαλίου: Διεύρυνση των κοιλιών MRI Εγκεφάλου: Μειωμένη λευκής/φωτιάς ουσίας, ΗΕΓ σε υποψία επιληπτικών κρίσεων Μέτρηση B12
ΚΝΣ	Απάθεια, διατραχαξές συγκέντρωσης, Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, άγκος/καταληψη, ευρεθειότητα, επιληπτικές κρίσεις, περιφρεκή νευροπάθεια.	αυξημένη κορτιζόλη ορού, προσδρομισμός θυρεοειδικών ορμονών (ΤΣΗ, ΦΤ4, Τ3). Παρακαλούμενη ηγκυότητης ορού και χορήγηση θειανίνης, κυρίως κατά την επαναστάση.
Ενδοκρινιών αδένων	Υπογλυκαιμία, Κόπωση, δισανεξία στο κρύο, διοιρηση, κοκός γλυκαζικός έλεγχος (σε περιπτώσεις ανάπτυξης διαβήτη).	Επηρεασμένες AST/ALT, αύξηση της αιμαλάσης ορού (σε καθαριτικές συμπεριφορές), υπολευκαμπατινασμός Γαστροκοκτοποτο: πιθανή οισοφαγία/διά οισοφάγος Barrett, Άξονική τομογραφία: εικόνα συνδρόμου άνω με σενέριας, Έλεγχος αιμοσφαρίνης στα κότρανα σε πιθανή αιμορραγία πεπτικού (ψευδώς θετικό σε περιπτωσεις κατάρροπτης καθαριτικών)
Περιπτικό	Έμετο, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός/μείωση ραχηρού σύνθετου, διάρροιας/διυστοκολόπτηα, στοματιτιδα/γλωσσιτιδα κιριωά σε ανεπάρκεια βιταμίνων B1, οξεία παγκρεατίδα, οισοφάγος Malory-Weiss, ρήγη οισοφάγου, υπερπλασία παρωτίδας, οδοντιατρικά προσβλήματα (σε αυτοπροκαλούμενος εμέτους)	Βλέπε έλεγχος ρουτίνας, συλλογή οιράων 24ωρου ή ειδικό βάρος, ουρων ως δεικτής αφοδιάστωσης και οπεριματικής διηθητισης Υπέρχοις νεφρών: απαραβεστώσεις / λιθίαση,
Ουροποιητικό	Άγριηση / μειωμένη ούρων, ηλεκτροδιαλυτικές διαταραχές: υποκαργητισμά, υποχλωριατίμια, υπομαγνησιαμία, υποφωσφατασμία (κυρίως κατά την επαναστάση)	αναμία λόγω λεμφοκυττάρωση, Θρομβοπενία
Αιμοποιητικό	Αναυμία/αυδεντεροπενία, Κόπωση, Μελανίες / υποδόρια αιματώματα	Ανοσοποιητικός έλεγχος, Χαμηλό συμπληρώμα ορού C3 μπορεί να υποδηλώνει υποστιτούμ (Flierl et al. 2011)
Ανοσοποιητικό	Συγχές ώσεις/λοιμωξεις	Έλεγχος για σοβαρή αιτιαμόνωση Ελεγχός CK / CK-MB, αύξηση ουρατ/ μείωση κρεατινίνης Μέτρηση Οπτεοπόρωμος κάθε 2 χρόνια, ειδικά σε αιμονόρροια κάθε 6 μήνες Ακτινογραφίες: κατάγματα (οστεοπορωτικά ή λόγω καταπόνησης)
Δέρμα	Απώλεια τραχών, ξηρασίες/ρημά/ακινή, θλαστικά τραύματα	Σπιρομέτρηση
Μυοσκελετικό	Μολύκη αδυνατία / κράμπες/μυαλγίες, αρθραλγίες Αιτώλεια μυϊκής μάζας, η καθυστέρηση ανάπτυξης, οστεοενία	Ορμονολογικός έλεγχος σε περιπτώσεις συνέχσης συμπτωμάτων παρά την αποκατάσταση του βάρους : Οιστρογόνα, LH, FSH, PRL, β-HCG (ή τεστοστερόνη για τους ανδρες).
Αναπνευστικό	Μείωση συνολικής χωρητικότητας, απώλεια μάζας αναπνευστικών μυών	Υπέρχοις αθητικών: περιορισμένη ανάπτυξη υφαίνων.
Γεννητικό	Αιμονόρροια, ατελής ανάπτυξης β' /γενινών ρρακτήρων φύλου, απώλεια ερωτικού ενδιαφέροντος / επιθυμίας, υπογονιμότητα,	

Πίνακας 2. Αξιολόγηση κινδύνου σωματικής υγείας στην ψυχογενή ανορεξία

Εξέταση	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος	Σχόλια	
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	>14	<12		
Απώλεια βάρους /εβδομάδα	<0.5 Kgr	>1 Kgr		
Φυσική εξέταση				
Λύσεις συνέχειας δέρματος	<0.1cm	>0.2 cm		
πορφυρικό εξάνθημα	-	Παρουσία		
οιδήματα άκρων		Παρουσία		
Αρτηριακή Πίεση (Συστολική/Διαστολική σε mmHg)	>(90 / 70)	<(80/60)		
Ορθοστατικά συμπτώματα	<10	>20	Πτώση της ΑΠ από την καθιστή στην όρθια στάση (σε mmHg)	
Σφύξεις/λεπτό	>50	<40		
Μυϊκή Ισχύς				
Ανύψωση από την ύπτια θέση «sit-up test»	Χρήση χεριών μόνο για ισορροπία	Αδύνατη χωρίς χρήση χεριών	Ζητείται από την ασθενή να σηκωθεί, χωρίς την βοήθεια των χεριών της 1) από την ύπτια θέση στην καθιστή 2) από την καθιστή στην όρθια	
Ανύψωση από την καθιστή θέση, «squat test»	Χωρίς χρήση χεριών	Αδύνατη χωρίς χρήση χεριών		
Θερμοκρασία	>35 C	<34.5 C	Πιθανές λοιμώξεις αν η θερμοκρασία είναι υψησμένη σε σοβαρά υποσιτισμένες ασθενείς (έλεγχο γενικής αίματος/ CRP)	
Ηλεκτροκαρδιογράφημα Διάστημα QTc Αρρυθμίες/διαταραχές επαναπόλωσης	- όχι	>450 ms ναι		
Ηλεκτρολύτες Ορού ¹	K ⁺ Na ⁺ PO ₄ ⁻ Mg ⁺⁺	>3.5 >135 >0.8 >0.7	<3.0 <130 <0.5 <0.5	Υψηλός κίνδυνος υποΚ ⁺ αιμίας σε περιπτώσεις αυτοπροκαλούμενων εμέτων ή σε χαμηλά επίπεδα Mg ⁺⁺ ή Ca ⁺⁺ . Η χορήγηση PPIs μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη υποΚ ⁺ αιμίας σε περιπτώσεις αδυναμίας περιορισμού των εμέτων Αυξημένος κίνδυνος υποφωσφαταιμίας κατά την επανασίτιση (βλέπε σύνδρομο επανασίτισης) Σε σοβαρά υποσιτισμένες ασθενείς ακόμα και μικρότερες τιμές Cre μπορεί να υποδηλώνουν νεφρική ανεπάρκεια
Κρεατινίνη Ορού (Cre)	>1	>1,2		
Ηπατική Λειτουργία ²				
Χολερυθρίνη	<20	>40		
AST	<40	>80		
ALT	<45	>90		
ALP	<110	>200		
Παράγοντες θρέψης (σε mg/dl)				
Γλυκόζη ¹	>80	< 60	Μέτρηση γλυκόζης νηστείας. Σε χαμηλά επίπεδα υποψία λοιμωξης (να ζητείται	

Αλβουμίνη CK	>3.5 <170	<3.2 >250	CRP, Γενική αίματος, θερμομέτρηση)
Γενική Αίματος ²			Επιπλέον κίνδυνος σε απότομη πτώση Hb.
WBC	>4.000	<2000	Ο αυξημένος MCV και MCH δεν αποτελούν δείκτες αύξησης του κινδύνου
Ουδετερόφιλα	>1.500	<1000	
Hb (mg/dl)	>11	<9	Υποψία λοιμωξης σε διακυμάνσεις WBC
Αιμοπετάλια	>130.000	<110.00	

¹ Προτείνεται η καθημερινή μέτρηση κατά την επανασίτιση για τις πρώτες μέρες και μετά ανά 3 ημέρες για 3 εβδομάδες

² Μέτρηση 2 φορές την εβδομάδα

Η παρουσία των επιπλοκών της ψυχογενούς ανορεξίας εξαρτάται κυρίως από εξατομικευμένους παράγοντες κάθε ασθενούς, τον βαθμό απώλειας βάρους και την χρονιότητα της νόσου (Miller et al. 2005; Mitchell et al. 2006). Αν και οι περισσότερες από τις επιπλοκές είναι αναστρέψιμες μετά την ανάκτηση του βάρους, κάποιες, όπως η οστεοπόρωση (NICE, 2010) και ορισμένα ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες, μπορεί να παραμείνουν ως ένα βαθμό και μετά την αποκατάσταση της διατροφής (Kingston et al. 1996; Fonville et al. 2014).

B. Ψυχογενής Βουλιμία

Υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη των μακροπρόθεσμων συνεπειών της ψυχογενούς βουλιμίας και ανορεξίας στην σωματική υγεία (Mitchell et al. 2006). Οι σημαντικότερες σωματικές επιπλοκές της βουλιμίας και των συνοδών καθαρτικών συμπεριφορών φαίνονται στον πίνακα 3. Επίσης, οι μεγάλες διακυμάνσεις του βάρους που παρατηρούνται στην βουλιμία σχετίζονται με διαβήτη τύπου-II (Herpertz et al. 2001, Crow et al. 2001), ενώ τα βουλιμικά επεισόδια συμβαίνουν πιο συχνά στον διαβήτη τύπου I επηρεάζοντας σημαντικά τις εκβάσεις και την πιθανότητα επιπλοκών (Mannucci et al. 2005).

Πίνακας 3. Επιπλοκές ψυχογενούς βουλιμίας στην σωματική υγεία

Σύστημα	Συμπτώματα / σημεία	Εργαστηριακός Έλεγχος / Σχόλια -
Καρδιαγγειακό	Αδυναμία, αίσθημα παλμών, αρρυθμία	ΗΚΓ: αλλαγές λόγω υποκαλιαιμίας, (παράταση Q-T, P-R ή διεύρυνση QRS) Μυοκαρδιοπάθεια σε συχνή χρήση ιπεκακουάνας
Κεντρικό Νευρικό	Απάθεια, διαταραχές συγκέντρωσης, έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, άγχος/κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, επιληπτικές κρίσεις,	CT εγκεφάλου: διεύρυνση κοιλιών φλοιώδη ατροφία MRI Εγκεφάλου: μείωση λευκής/φαιάς ουσίας ΗΕΓ σε υποψία επιληπτικών κρίσεων
Πεπτικό	αναγωγές/παλινδρόμηση, διάρροια/δύσκοιλότητα, μετεωρισμός, διαταραχές κινητικότητας οισοφάγου/στομάχου, ρήξη οισοφάγου, αιματέμεση, κοιλιακός πόνος και δύσφορία κατά τους εμέτους ή απρόκλητοι έμετοι, διάτρηση στομάχου	Επηρεασμένες AST/ALT, αύξηση της αμιλάσης ορού (σε καθαρτικές συμπεριφορές ή παγκρεατίτιδα), Γαστροσκόπηση: πιθανή οισοφαγίτιδα (Mallory-weiss) ή οισοφάγος Barrett (με), έλεγχος αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα: πιθανή αιμορραγία πεπτικού (ψευδώς θετικό σε περιπτώσεις κατάχρησης καθαρτικών)
Δέρμα	Πετέχεις, αιμορραγία επεφυκότων, σημείο Russell (τύλοι στις φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις) μετά	Αιχμένη ωσματικότητα ούρων Διαταραχές ηλεκτρολυτών ορού (υπομαγνησιαιμία, υποχλωραιμική

	από την επαναλαμβανόμενη πρόκληση εμέτων.	αλκάλωση σε πρόκληση εμέτων, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφαταιμία σε πρόκληση εμέτων και χρήση καθαρτικών)
Μεταβολισμός	Διακυμάνσεις βάρους, αδυναμία, αφυδάτωση (μειωμένη σπαργή δέρματος)	
Μυοσκελετικό	Άλγος οστών αρθρώσεων κατά την άσκηση μυϊκή αδυναμία και περιφερική μυοπάθεια, κράμπες	Μη ειδικά ευρήματα σε ΗΜΓ Πιθανόν κάταγμα εκ καταπονήσεως, μέτρηση οστεοπόρωσης
ΩΡΛ	Καλοήθη υπερπλασία παρωτίδας, οδοντιατρικά προβλήματα, κυνάγχη/ερεθισμός φάρυγγα	σε ακτινογραφία διάβρωση σμάλτου δοντιών, αυξημένη αμυλάση ορού
Αναπαραγωγικό	Υπογονιμότητα, αλλαγές στην ποσότητα/συχνότητα εμμηνορρυσίας,	Χαμηλές γοναδοτροπίνες ορού

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Το βασικό μέρος της θεραπείας των ΔΠΤ αποτελούν η αποκατάσταση της διατροφής και οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ η φαρμακοθεραπεία έχει περιορισμένο ρόλο γενικά. Κάθε χρόνο περίπου μία στις 5 ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία θα χρειαστεί νοσηλεία διάρκειας κατά μέσον όρο για 1 μήνα ενώ η ψυχογενής βουλιμία αντιμετωπίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε εξωτερική βάση (APA). Ενδιάμεσες μορφές παραλλαγών θεραπείας, όπως η εντατική θεραπεία σε εξωτερική βάση, η «νοσηλεία» ημέρας και η νοσηλεία μακράς παραμονής στην κοινότητα/ «θεραπευτικός ξενώνας» (Πίνακας 8), μπορεί να επιλεγούν για την αντιμετώπιση των ενδιάμεσης βαρύτητας υποτροπών της ψυχογενούς ανορεξίας ή τις πιο σοβαρές μορφές ψυχογενούς βουλιμίας.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Στην Ευρώπη, το ποσοστό αναγνώρισης των ΔΠΤ στην ΠΦΥ κυμαίνεται μεταξύ 40% και 80% για την ψυχογενή ανορεξία και σε ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα για την ψυχογενή βουλιμία (Turnbull et al.1996; Hoek & Van Hoeken 2003). Η διάγνωση, στις πιο πολλές περιπτώσεις, μπορεί να καθυστερήσει για χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (Bulik et al. 2012; Hart et al. 2011), παρόλο που οι ασθενείς με ΔΠΤ έως και 5 χρόνια προς της διάγνωσης, επισκέπτονται συχνότερα τις υπηρεσίες υγείας αιτιώμενες συνήθως ψυχολογικά, γαστρεντερολογικά και γυναικολογικά συμπτώματα (Ogg et al. 1997). Μελέτες από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι σημαντικό μέρος των θεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται στις ΔΠΤ δεν βασίζονται σε τεκμήρια (Mussell et al. 2000; Haas & Clopton, 2003; Fairburn 2005). Αν και δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία στην χώρα μας, το ποσοστό αναγνώρισης των ΔΠΤ από τις υπηρεσίες υγείας αναμένεται να είναι χαμηλό και σε συνδυασμό με την άρνηση της νόσου από τις ασθενείς, μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά την επαφή τους με τις υπηρεσίες υγείας, με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης επιπλοκών.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, οι οποίες εξετάζονται σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση καθεμίας εκ των ΔΠΤ ξεχωριστά. Οι οδηγίες αυτές καλύπτουν επίσης και τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται, χωρίς εκτενή αναφορά στο επίπεδο τεκμηρίωσης της καθεμίας, καθώς είναι αποτελεσματικότερες από τις φαρμακευτικές στην αντιμετώπιση των ΔΠΤ. Επίσης στο πλαίσιο αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών περιλαμβάνονται προτάσεις που αφορούν το πλαίσιο των ειδικών υπηρεσιών σε επίπεδο συστήματος υγείας που είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν, ώστε να παρέχεται ολοκληρωμένη και πολύπλευρη αντιμετώπιση των ΔΠΤ. Οι ειδικές για τις ΔΠΤ υπηρεσίες στην χώρα μας είναι περιορισμένες και λείπουν παντελώς από την περιφέρεια με αποτέλεσμα την αποσπασματική αντιμετώπιση και τη δαπάνη μεγάλου μέρους πόρων σε μη-ειδικές υπηρεσίες, όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα (1.1.4).

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).

2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε Κατηγορίες (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε Επίπεδα (Grade of Recommendation) έγινε σύμφωνα με το πρότυπο του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) με μικρή τροποποίηση. Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης φαίνεται στον Πίνακα 4.1, ενώ η ταξινόμηση των Επιπέδων Σύστασης φαίνεται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.1 Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγορία Τεκμηρίωσης Μελετών (Category of Evidence)*	
Περιγραφή	Κατηγορία
Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo KAI 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.	A
Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo	B (βλ. κείμενο για

<p>Ή</p> <p>μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση</p> <p>KAI</p> <p>απουσία αρνητικών μελετών</p> <p>KAI</p> <p>ανάλογη κλινική εμπειρία.</p>	κατηγορία Β-)
<p>Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα</p> <p>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 (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο).</p> <p>Ή</p> <p>συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.</p>	Γ
<p>Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs</p> <p>RCTs με 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 παρεμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν 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.</p>	Δ
<p>Δεν Συστήνονται</p> <p>Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη</p>	Ε
<p>Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων</p> <p>Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).</p>	ΣΤ

Πίνακας 4.2 Επίπεδα Σύστασης (Grade of Recommendation) (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)*	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
<p>Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A]</p> <p>KAI</p> <p>καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας</p>	1
<p>Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A]</p> <p>KAI</p> <p>μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας</p>	2
<p>Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]</p>	3
<p>Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]</p>	4
<p>Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]</p>	5

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, 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** KAI μιας τουλάχιστον ισοδυναμης 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 KAI απουσία αρνητικών μελετών KAI 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 εμπίπτουν 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 Ε: 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 Ε 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 στα εξής **Επιπέδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

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

Σύσταση Επιπέδου 2: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης A KAI 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

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών της ΙΨΔ συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια στάλθηκε για κριτική αξιολόγηση από τα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπόλοιπων διαγνωστικών κατηγοριών. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας, το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμήριων

Η συγγραφή των κατευθυντήριων οδηγιών στηρίχθηκε σε βιβλιογραφικά δεδομένα που παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 5 και αφορούν πιο συγκεκριμένα:

α) **Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες:** Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την φαρμακοθεραπεία των ΔΠΤ προέρχονται από την Παγκόσμια Ομοσπονδία των επιστημονικών Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP) (Aigner et al. 2011) και από το Κολέγιο Ψυχίατρων Αυστραλίας-Νέας Ζηλανδίας (Australian New Zealand College of Psychiatrists, ANZCPsy, 2014 ως αναθεώρηση των οδηγιών που είχε εκδώσει το 2004), κυρίως για τις μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Η Αμερικανική Ψυχιατρική εταιρεία εξέδωσε το 2006 κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής (APA) τις οποίες συμπλήρωσε και επιβεβαίωσε για την εγκυρότητα τους χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις το 2010 (Yager et al. 2012). Ο Βρετανικός οργανισμός NICE (2004) έχει δημοσιεύσει λεπτομερειακή και περιεκτική συστηματική ανασκόπηση και κατευθυντήριες οδηγίες για τις ΔΠΤ την οποία συμπλήρωσαν οι οδηγίες (College Report, CR) που εκδόθηκαν μετά από συνεργασία του Βρετανικού Κολλεγίου Ψυχίατρων με το Βρετανικό Κολλέγιο Παθολόγων για την αντιμετώπιση σοβαρά πασχόντων ασθενών με ψυχογενή ανορεξία (MARSIPAN) σε ενήλικους (RCP & RCPsych, CR 160, 2010) και εφήβους (RCP & RCPsych, CR 168, 2012). Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και οι πρόσφατες αλλά συνοπτικές οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Γερμανική Εταιρεία και το Κολέγιο Ψυχοσωματικής Ιατρικής (Herpertz et al. 2011). Η πλειοψηφία των οργανισμών δεν έχει εκδώσει πρόσφατες αναθεωρήσεις των κατευθυντήριων οδηγιών καθώς τα αποτελέσματα των μελετών κατά την τελευταία δεκαετία, δεν έχουν τροποποιήσει σημαντικά την διαθέσιμη γνώση για την αντιμετώπιση των ΔΠΤ.

β) **3 μετα-αναλύσεις / συστηματικές ανασκοπήσεις,** οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 5, έχουν, επίσης, ληφθεί υπόψη στην σύνταξη αυτών των οδηγιών. Επίσης, δεν έγινε εκτεταμένη αναζήτηση ειδικών δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας ενώ οι

μεμονωμένες μελέτες που παρατίθενται στο κείμενο των αποτελεσμάτων περιλαμβάνονται στις βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου.

Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών που χρησιμοποιούθηκαν

Οργανισμός/ Συγγραφείς	έτος	Τίτλος	Σχετική δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες			
American Psychiatric Association (APA)	2006	Practice guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition	Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006. American Psychiatric Pub. (http://psychiatryonline.org/pdfaccess.ashx?ResourceId=243187&PDFSource=6)
World Federation of Societies of Biological Psychiatry - (Aigner, M., Treasure, J., Kaye, W., & Kasper, S) (WFSBP)	2011	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders	The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 400–443
Hay et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (ANZCPsych)	2014	Clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders Αναθεώρηση των «Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of anorexia nervosa» (2004), Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2004; 38:659–670	Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2014, Vol. 48(11) 977–1008
NICE, National Collaborating Centre for Mental Health (NICE)	2004	Eating Disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders.	National Clinical Practice Guideline Number CG9
Royal Colleges of Psychiatrists (MARSIPAN)	2010	MARSIPAN: Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa	College Report CR162
Royal Colleges of Psychiatrists (Junior MARSIPAN)	2012	Junior MARSIPAN: Management of Really Sick Patients under 18 with Anorexia Nervosa	College Report CR168
Herpertz S, Hagenah U, Vocks S, von Wietersheim J, Cuntz U, Zeeck A	2011	Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of eating disorders.	Dtsch Arztebl Int 2011; 108(40): 678–85.
Royal College of Psychiatrists (RCPsych)	2006	Guidelines for the nutritional management of anorexia nervosa	Council Report CR130
Μεταναλύσεις			
Lebow J, Sim LA, Erwin PJ, & Murad M H	2013	The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis	International Journal of Eating Disorders, 46(4), 332-339.
Kishi T, Kafantaris V, Sunday S, Sheridan EM, & Correll CU.	2012	Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis	J Clin Psychiatry, 73(6), e757-e766
Claudino AM, Hay P, Lima MS, Bacalchuk J, Schmidt U, Treasure J	2006	Antidepressants for anorexia nervosa	Cochrane Database Syst Rev, 1. CD004365

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα - Ψυχογενής Ανορεξία

3.2.1 Αντικαταθλιπτικά

A. SSRIs

Για την **φλουοξετίνη** υπάρχουν 3 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (ΤΚΔ) με μεγάλο ποσοστό αποχωρήσεων από την μελέτη ($>50\%$) εκ των οποίων οι 2 περιλαμβάνουν παρακολούθηση 1 έτους και η άλλη 7 εβδομάδων. Καμία από τις μελέτες αυτές δεν δείχνει υπεροχή της φλουοξετίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην αύξηση βάρους [**κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**] (WFSBP). 1 από τις 2 μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης δείχνει μια μικρή βελτίωση στα ψυχολογικά συμπτώματα στο μικρό ποσοστό που παραμένει στη μελέτη (Claudino et al. 2006) (**κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**) ενώ η άλλη μελέτη δεν δείχνει μικρότερη πιθανότητα υποτροπών ούτε στην μειοψηφία των συμμετεχόντων που παραμένουν στην θεραπεία (Walsh et al. 2006). (**κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**) Επίσης σε 1 ΤΚΔ όπου ασθενείς που ελάμβαναν φλουοξετίνη τυχαιοποιήθηκαν στην **προσθήκη συμπληρωμάτων διατροφής** η αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης δεν αυξήθηκε στην ομάδα που ελάμβανε συμπλήρωμα διατροφής (Barbarich et al. 2004). (**κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)

Η **σιταλοπράμη** στην 1 ΤΚΔ ανοιχτής ταυτότητας σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο δεν εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα στην αύξηση του βάρους μετά από θεραπεία 3 μηνών (**κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**), αλλά ίσως εμφανίζει ενός βαθμού αποτελεσματικότητα στην μείωση κάποιων συμπτωμάτων κατάθλιψης ή ειδικών για την νόσο.

B. Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά υπάρχουν 4 μικρές κλινικές μελέτες σύγκρισης με placebo προ του 1990 (2 για την Κλομιπραμίνη και 2 για την Ιμιπραμίνη) που καμιά δεν δείχνει υπεροχή του φαρμάκου στην αύξηση του βάρους (**κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**) και μόνο 1 από τις 2 που μέτρησαν καταθλιπτικά συμπτώματα δείχνει μικρού βαθμού υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στην μείωση των συμπτωμάτων (Halimi et al. 1986). (**κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**)

3.2.2 Αντιψυχωτικά

A. Άτυπα αντιψυχωτικά

Για την **Ολανζαπίνη** υπάρχουν 4 κλινικές μελέτες σύγκρισης με το placebo από τις οποίες οι 2 δείχνουν θετικά αλλά μη-στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με κύρια έκβαση την αύξηση του βάρους (Attia et al. 2011; Bissada et al. 2008) (**κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Οι Brambilla et al. 2008 υποστηρίζουν την αποτελεσματική χρήση της ολανζαπίνης για την αύξηση του βάρους μόνο για τον βουλιμικό/καθαρτικό υπότυπο της ψυχογενούς ανορεξίας ενώ οι Kafantaris et al. 2011 σε εφήβους δεν αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα της ολανζαπίνης σε σχέση με την εικονική θεραπεία. Σε 3 από τις 4 παραπάνω μελέτες αξιολογείται η αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης στα ειδικά συμπτώματα της νόσου και 1 από αυτές δείχνει καλύτερα αποτελέσματα στα συμπτώματα κατάθλιψης (Brambilla et al. 2007) και άλλη μία στα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την νόσο (Bissada et al. 2008), αλλά τα συμπεράσματα είναι μη στατιστικά σημαντικά και παρουσιάζουν ετερογένεια.

Για τη **Ρισπεριδόνη** υπάρχει 1 ΤΚΔ ($n=40$) σύγκρισης με την εικονική θεραπεία σε εφήβους όπου δεν βρέθηκε να υπερτερεί μετά από 2 μήνες παρακολούθησης ούτε στην αύξηση του βάρους ούτε στα ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου (Hagman et al. 2011). (**κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)

Για την **Αμισουλπρίδη** υπάρχει μία κλινική μελέτη σύγκρισης με την κλομιπραμίνη και την φλουοξετίνη ανοιχτής ταυτότητας όπου η Αμισουλπρίδη φαίνεται να υπερέχει ελαφρώς στην

αύξησης του βάρους έναντι της κλομπαραμίνης αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**) (WFSBP)

Για την **Κουετιαπίνη** υπάρχουν θετικά δεδομένα από δύο νατουραλιστικές μελέτες παρακολούθησης και μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής ταυτότητας ότι μπορεί να μειώνει τα ειδικά ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου και να βοηθά στην αύξηση του βάρους (Court et al. 2010), αλλά δεν επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα μιας εξίσου μικρής νατουραλιστικής μελέτης (Powers et al. 2012). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)

B. Τυπικά αντιψυχωτικά

Η **Σουλπιρίδη και η Πιμοζίδη** είναι τα μόνα από τα τυπικά αντιψυχωτικά που έχουν δοκιμαστεί σε μία μικρή (n=18) διπλή τυφλή μελέτη το καθένα την δεκαετία του 80 και δεν έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα στην αύξηση βάρους και στις υπόλοιπες ψυχολογικές παραμέτρους της νόσου, σε σχέση με την εικονική θεραπεία. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**) (WFSBP). Για την **Αλοπεριδόλη** υπάρχει μία μικρή (n=13) νατουραλιστική μελέτη χωρίς ομάδα σύγκρισης με θετικά αποτελέσματα στις ανορεκτικές συμπεριφορές και τα ψυχολογικά συμπτώματα (Kishi et al. 2012). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**)

Για την **χλωροπρομαζίνη** υπάρχει μία μικρή (n=15) τυχαιοποιημένη δοκιμή ανοικτής ταυτότητας σύγκρισης με ολανζαπίνη, όπου η ολανζαπίνη υπερτερεί σε ό,τι αφορά την μείωση κάποιων από τα ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου και όχι στην αύξηση του βάρους (Kishi et al. 2012). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)

3.2.3. Άλλες φαρμακοθεραπείες

A.1 Ψευδάργυρος – Λίθιο

Υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (μία εκ των οποίων ανοιχτής ταυτότητας) πριν το 1995 που δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα στην αύξηση βάρους μετά χορήγηση 50-100 mg **Ψευδάργυρου** (χωρίς προσθήκη ψυχοθεραπείας), μία εκ των οποίων (διπλή τυφλή) υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα του ψευδαργύρου και στα ψυχολογικά συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**). Υπάρχει, επίσης, μία πολύ μικρή κλινική μελέτη που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα του **Λιθίου** στην αύξηση του βάρους και σε λίγα ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**) (WFSBP)

B. Αντισταμινικά

Για την **κρυπτοεπταδίνη** υπάρχουν 2 ΤΚΔ με πιθανά μεθοδολογικά προβλήματα, μία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όπου προστίθεται στην ψυχοθεραπεία (Goldberg et al. 1979) και μία όπου συγκρίνεται με την αμιτρυπτιλίνη (Halimi et al. 1986), που υποστηρίζουν ενός μικρού βαθμού αποτελεσματικότητα στην αύξηση του βάρους μόνο όμως για τις σοβαρές μορφές της νόσου ή για τον περιοριστικό της υπότυπο, αντίστοιχα. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**)

Γ. Κανναβιδοειδή

Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή καλής ποιότητα, η προσθήκη **Δροναμπινόλης** (συνθετικό κανναβινοειδές) στη συνήθη θεραπεία (ψυχοθεραπεία-αποκατάσταση διατροφής) συγκρίθηκε με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου σε μικρό αριθμό χρόνιων ασθενών δείχνοντας αποτελεσματικότητα στη αύξηση του βάρους αλλά όχι στα ψυχολογικά συμπτώματα της νόσου (Andries et al. 2014), παρόλο που η ίδια μελέτη αναφέρει επιδείνωση (αύξηση) της σωματικής δραστηριότητας των ασθενών (Andries et al. 2014β). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**). Σε παλαιότερη ΤΚΔ, η χορήγηση **Τετραϋδροκαναβινόλης (THC)** δεν έφερε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την χορήγηση διαζεπάμης (Gross et al. 1983). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)

Σε περιπτώσεις ασθενών που υπάρχει ανάγκη καταστολής λόγω έντονης αντίστασης στην θεραπεία ή αυξημένης ψυχοκινητικότητας/υπερκινητικότητας μπορούν να χορηγούνται χαμηλές δόσεις **Βενζοδιαζεπινών** (λοραζεπάμη, διαζεπάμη, κλοναζεπάμη) ή **αντιψυχωτικών φαρμάκων** (π.χ. ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, χλωροπρομαζίνη) υπό συνεχή παρακολούθηση (ANZCPsych, MARSIPAN). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**)

Η φαρμακοθεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις συννοσηρότητας της ψυχογενούς ανορεξίας με διαταραχές για τις οποίες έχει ένδειξη όπως το καταθλιπτικό επεισόδιο και η Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (APA) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**). Τα καταθλιπτικά και ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα που πολλές φορές συνοδεύουν τις υποτροπές της ψυχογενούς ανορεξίας, συνήθως υποχωρούν μόνο με την αποκατάσταση του βάρους και τις περισσότερες φορές δεν χρήζουν φαρμακευτικής αντιμετώπισης (NICE; Meehan et al. 2006; Schneider et al. 2009).

3.3 Κλινική Αποτελεσματικότητα - Ψυχογενής Βουλιμία

3.3.1 Αντικαταθλιπτικά

A. SSRIs

Για την **φλουοξετίνη** υπάρχουν 6 διπλές τυφλές ΤΚΔ διάρκειας 8-52 εβδομάδων εκ των οποίων οι 5 δείχνουν καλύτερη αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τη μείωση των βουλιμικών συμπεριφορών (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**) 3 μείωση και των ειδικότερων ψυχολογικών συμπτωμάτων της νόσου, ενώ στην 1 από αυτές με το μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης η χορήγηση φλουοξετίνης οδηγεί σε καλύτερη πρόληψη υποτροπών. Η μελέτη που δεν δείχνει αποτελεσματικότητα ήταν αυτή με την μικρότερη διάρκεια και είχε ως κύριες μελετούμενες εκβάσεις μη-ειδικά ψυχολογικά συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης. Στην μεγαλύτερη από τις πειραματικές μελέτες η χορήγηση **υψηλής δόσης φλουοξετίνης** (60 mg) πλεονεκτούσε έναντι χαμηλότερων δόσεων (20 mg) και παρουσίαζε καλύτερα αποτελέσματα στα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης και στα ειδικά ψυχολογικά χαρακτηριστικά της νόσου (Levine 1992). Το μεγαλύτερο μέρος ασθενών με ψυχογενή βουλιμία θεωρείται ότι αναμένεται να βελτιωθεί εντός των πρώτων τρων εβδομάδων (Sysko et al. 2010). Επίσης σε δευτερογενή ανάλυση δεδομένων από 2 ΤΚΔ βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης σε ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία δεν διαφέρει μεταξύ των ομάδων που παρουσιάζουν συννοσηρή κατάθλιψη και αυτών που δεν παρουσιάζουν, επισημαίνοντας ότι οι θετικές εκβάσεις που παρατηρούνται σε βουλιμικούς ασθενείς επιτυγχάνονται ανεξάρτητα του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος του φαρμάκου (Goldstein et al. 1999).

Επίσης, σε μία από τις παραπάνω ΤΚΔ, η χορήγηση **φλουοξετίνης** είχε καλύτερες εκβάσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη ψυχοθεραπεία (Walsh et al. 2000). Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες ανοιχτής ταυτότητας με παρακολούθηση 4 μηνών και 1 έτους, η προσθήκη φλουοξετίνης στην γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία σχετίζεται με μη-στατιστικά σημαντικά ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη των υποτροπών και στα ειδικότερα ψυχολογικά χαρακτηριστικά της νόσου σε σχέση με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου. Για την **φλουοβιζαμίνη** υπάρχουν δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο με διάστημα παρακολούθησης 12-15 εβδομάδες που δείχνουν υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**). Σε άλλες δύο μελέτες με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης (4 μήνες και 1 χρόνο αντίστοιχα), η προσθήκη φλουοβιζαμίνης στην ψυχοθεραπεία δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στις βουλιμικές συμπεριφορές και τα συμπτώματα άγχους κατάθλιψης.

Για την **σερτραλίνη** υπάρχει μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη που δείχνει υπεροχή της έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά διάστημα παρακολούθησης 12 εβδομάδων στον έλεγχο των βουλιμικών συμπεριφορών στην ψυχογενή βουλιμία. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**)

Για την **σιταλοπράμη** υπάρχουν δύο πειραματικές μελέτες στην ψυχογενή βουλιμία, η μία δεν επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητά της, ενώ η δεύτερη έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την φλουοξετίνη. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**)

B. Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Η **ψιτραμίνη** έχει δυο θετικές μελέτες έναντι του εικονικού φαρμάκου, άλλη μία αρνητική και άλλη μία με θετικό αποτέλεσμα μόνο σε ασθενείς με βουλιμία που ήταν υπέρβαρες (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**). Η προσθήκη ψιτραμίνης στην ψυχοθεραπεία δεν αυξάνει σημαντικά το αποτέλεσμα σε ότι αφορά τις σχετιζόμενες με την βουλιμία συμπεριφορές (Mitchell et al. 1990). Η χορήγηση 150 mg αμιτρυπτιλίνης σε μία διπλή τυφλή μελέτη της δεκαετίας του 80 δεν έδειξε διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον έλεγχο των βουλιμικών συμπεριφορών. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Το τρικυκλικό δεσιτραμίνη υποστηρίζεται επίσης από ΤΚΔ (αν και υπάρχουν και αρνητικές μελέτες), αλλά δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**)

Γ. Άλλα Αντικαταθλιπτικά

Η **βουπροπιόνη** έχει δοκιμαστεί σε 1 διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης με εικονικό φάρμακο διάρκειας 8 εβδομάδων και βρέθηκε να μειώνει της βουλιμικές/καθαρτικές συμπεριφορές σε ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία που δεν έπασχαν από κατάθλιψη, αλλά 4 ασθενείς έπαθαν κρίση grand mal. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**)

Η **μοκλοβεμίδη** σε μια διπλή τυφλή ΤΚΔ με εικονικό φάρμακο δεν έδειξε θετικό αποτέλεσμα. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**)

Η **τραζοδόνη**, έχει μια διπλή – τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο στην ψυχογενή βουλιμία η οποία ήταν θετική με καλή ανοχή. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**)

3.3.2 Αντιεπιληπτικά-Σταθεροποιητικά του συναισθήματος

Η **τοπιραμάτη** στις δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκεια 10 εβδομάδων που έχει δοκιμαστεί έχει βρεθεί να υπερέχει έναντι του εικονικού φαρμάκου στην μείωση των βουλιμικών συμπεριφορών και τη διατήρηση του σωματικού βάρους στην ψυχογενή βουλιμία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**) αλλά και σε δευτερογενείς εκβάσεις, όπως τα συνοδά συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης και στην ποιότητα ζωής. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**)

Η χορήγηση **Λιθίου** με στόχο σχετικά χαμηλά επίπεδα στο αίμα δεν εμφανίζει υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στην μείωση των βουλιμικών συμπεριφορών σε μία μικρή διπλά τυφλή κλινική μελέτη. (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**)

Πίνακας 6. Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιψετώπιση των Διαταραχών Πρόσληψης Τροφίης για την κύρια έκβαση¹

Ψυχογειής αναρρέξια ¹	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Ψυχογειής Βουλμάτα ²	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
SSRIs					
Φλουαρεξίνη	Ε	Φλουαρεξίνη	Α	20-80	40
Σιταλοπράμη	Ε	Φλουβοζαμινή	Β	100-300	200
TCAs (Τρικυκλικά)		Σεριφραίνη	B-	50-200	100-150
Ιμιτροφαίνη	Ε	Σιταλοπράμη	Δ	20-40	40
Κλοιμπραφαίνη	Ε	Τρικυκλικά αντικαταθλυπτικά			
Ατυπα αντιψυχωτικά		Ιμιτροφαίνη	Β	100-300	100-150
Κουετιαπίνη	ΣΤ	Αμιτριπτιλίνη	Ε		
Ολανζαπίνη	Δ	Άλλα αντικαταθλυπτικά			
Ρισπεριδόνη	ΣΤ	Βουρτροπίνη XR	B-	150-300	150
Αιμσουλπρίδη	ΣΤ	Μοκλοβεζιμίδη	Ε		
Τυπικά αντιψυχωτικά		Τραζόδόνη	Β-	100-400	200
Σουλπιρίδη	ΣΤ	Σταθεροποιητικά			
Πιμοζίδη	ΣΤ	Τοπραμάτη	Β	50-400	100-200
Χλωροπρομαζίνη	ΣΤ	Λιθιο	Ε		
Αλοπεριδόλη	Γ				
Άλλες θεραπείες					
Ψευδάργυρος (50-100 mg/d)	Β				
Λιθιο	ΣΤ				
Κυπροεπτατίνη	Δ				
Κανναβιδιοεδή	ΣΤ				

¹ Κύρια έκβαση είναι η αύξηση του βάρους,

² Κύρια έκβαση είναι η μείωση των επεισοδίωνή /και των καθαρτικών συμπεριφορών

3.4 Ασφάλεια - Ανοχή - Δοσολογικό Εύρος

Οι πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακοθεραπείας είναι αυξημένες στις ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία. Αυτό συμβαίνει λόγω του χαμηλού βάρους, της μείωσης των λευκωμάτων του ορού και του περιορισμένου λίπους που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας και τον περιορισμό του μεταβολισμού των φαρμάκων. Οι καθαρτικές συμπεριφορές και η υπερευνδάτωση μπορούν να μειώσουν την απορροφητικότητα του φαρμάκου, ενώ η αφυδάτωση και η παρατεταμένη νηστεία μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα τοξικότητας. (APA; NICE). Η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία πρέπει να ξεκινά από την χαμηλότερη δόση και σε πλαίσιο συστηματικής παρακολούθησης για την εμφάνιση παρενεργειών και μετά από εξατομικευμένη ενημέρωση των ασθενών γύρω από την σχέση οφέλους/κινδύνου από την φαρμακοθεραπεία (APA).

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιοτοξικότητας, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας και εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα SSRIs και για αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν δεύτερης γραμμής θεραπείες μετά τα SSRIs. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υπάρχει παρακολούθηση με ΗΚΓ και να διακόπτεται η χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία (NICE). Συχνότερες παρενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων είναι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ακόμα και με τα άτυπα αντιψυχωτικά), η ανάπτυξη αντίστασης στην ίνσουλίνη, η υπερλιπιδαιμία και η παράταση του διαστήματος QT (NICE). Τέλος, παρουσιάζεται αυξημένος κίνδυνος εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες μετά από συστηματική χρήση ενώ η χορήγηση υψηλών δόσεων Βιταμίνης D σε ασθενείς με χρόνια ψυχογενή ανορεξία μπορεί να ενέχει κινδύνους (APA).

Πολλές ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία αρνούνται την φαρμακοθεραπεία κυρίως λόγω του φόβου της παρενέργειας της αύξησης του βάρους ή στα πλαίσια άρνησης της σοβαρότητας του προβλήματος. Η κινητοποιητική συνέντευξη (motivational interviewing) μπορεί να βοηθήσει να ξεπεραστούν τέτοιου είδους αντιστάσεις στην θεραπεία.

3.5 Αποκατάσταση διατροφής / Επανασίτιση

3.5.1 Ψυχογενής Ανορεξία

Η αποκατάσταση της διατροφής και του βάρους αποτελεί το κεντρικό μέρος της θεραπείας της ψυχογενούς ανορεξίας. Το αν είναι καλύτερο να γίνεται σε εξωτερική βάση ή με νοσηλεία εξαρτάται από την βαρύτητα του προβλήματος και τις ιδιαίτερες συνθήκες κάθε ασθενούς (Fairburn & Harrison, 2003) (βλέπε πίνακα 8). Η αποκατάσταση σε εξωτερική βάση είναι πιο αποδεκτή από τις ασθενείς, βοηθά την αυτοπεποίθησή τους και ενδείκνυται όταν υπάρχει κίνητρο για θεραπεία, ικανότητα να σιτίζονται από μόνες τους και πλαίσιο συστηματικής παρακολούθησης.

Το πρόγραμμα επανασίτισης πρέπει να γίνεται σε όσο το δυνατόν πιο φιλικό για την ασθενή περιβάλλον. Η προτιμώμενη μέθοδος είναι αυτή της «υποστήριξης των γευμάτων» όπου η ασθενής με την βοήθεια διαιτολόγου και την επίβλεψη/ενθάρρυνση από κατάλληλα εκπαιδευόμενο μέλος της θεραπευτικής ομάδας εισάγεται σταδιακά σε μια φυσιολογική δίαιτα όπου εξασφαλίζεται η λήψη της απαιτούμενης ενέργειας και δεν αποκλείονται κύριες κατηγορίες τροφών. Το ζύγισμα καλό είναι να γίνεται πρωινές ώρες μετά την τουαλέτα, όχι συχνότερα από 2 φορές την εβδομάδα (ώστε να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη περαιτέρω προσέλκυση ενδιαφέροντος από τη πλευρά της ασθενούς για το βάρος της) και υπό επίβλεψη για τον εντοπισμό συμπεριφορών που μπορεί να αυξάνουν το βάρος παραπλανητικά (RCPsych). Η χορήγηση γλυκόλης ή φαρμάκων που αυξάνουν την γαστροκινητικότητα μπορεί να μειώνουν την γαστρεντερική δυσφορία που προκαλείται τις πρώτες μέρες της επανασίτισης (Crook et al.2001).

Άλλοι τρόποι πιο εντατικής αποκατάστασης της διατροφής είναι η χρήση υπερθερμιδικών σκευασμάτων / συμπληρωμάτων διατροφής και η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα που οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα στην αύξηση βάρους στην ανορεξία (Rigaud et al. 2007) ή την μείωση των εμέτων στην βουλιμία (Rigaud et al. 2011). Η σίτιση με ρινογαστρικό πρέπει να γίνεται σε πλαίσιο νοσηλείας και να προτιμάται κατά το δυνατόν η συνεχής σίτιση σε 24ωρη βάση αντί για την 3-4 φορές/ημέρα bolus σίτιση. Πολλές ασθενείς αποδέχονται την τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα καθώς τις "ξεκουράζει" από την ευθύνη της σίτισης (Neiderman et al. 2001). Όταν οι ασθενείς σταθερά αντιστέκονται στην τοποθέτηση ή αφαιρούν τον ρινογαστρικό καθετήρα, τότε μπορεί να επιλεγεί εναλλακτικά η σίτιση μέσω χειρουργικής τοποθέτησης γαστροστομίας. Παρεντερική διατροφή πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις που υπάρχει σημαντική γαστρεντερολογική αντένδειξη για την σίτιση από του στόματος ή με ρινογαστρικό καθετήρα (RCPsych, 2006; APA)

Η επιθυμητή μέση αύξηση του βάρους κυμαίνεται μεταξύ 0.5-1 Kgr/εβδομάδα όταν γίνεται σε επίπεδο νοσηλείας και αντίστοιχα 0.2-0.5 Kgr/εβδομάδα όταν επιλέγεται να γίνει σε εξωτερική βάση. Αύξηση βάρους περίπου 1 Kgr απαιτεί την λήψη 5000-7000 θερμίδων επιπλέον του βασικού μεταβολισμού και της ενέργειας που καταναλώνει η ασθενής με την σωματική δραστηριότητά της (Hartmann et al. 2011).

Η επανασίτιση σε ασθενείς εκτός σωματικού κινδύνου συνήθως ξεκινά από ημερήσια λήψη θερμίδων που κυμαίνεται από 30-40 kcal /kgr σωματικού βάρους και αυξάνεται σταδιακά όχι περισσότερο από 70 -100 Kcal /ημέρα (NICE, APA, RCPsych, ANZCPsych). Σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την επανασίτιση, η ταχεία επανασίτιση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές που περιγράφονται ως «σύνδρομο επανασίτισης» (βλέπε συνέχεια) και πρέπει να επιλέγεται η έναρξη της σίτισης σε χαμηλότερα επίπεδα (20 kcal /kgr/day) (MARSIPAN). Τέλος, σε περιπτώσεις όπου ο κίνδυνος συνδρόμου επανασίτισης είναι ιδιαίτερα υψηλός, μπορεί να επιλεγεί η σίτιση να ξεκινήσει από ακόμα πιο χαμηλά επίπεδα (5-15 kcal /kgr/ημ) και να αυξηθεί σταδιακά σε 15-20 kcal /kgr/ημ εντός 48ωρου εφόσον δεν παρατηρούνται επιπλοκές του συνδρόμου επανασίτισης μέχρι τότε. Στις περιπτώσεις όπου απαιτείται έναρξη σίτισης στα προαναφερόμενα χαμηλά επίπεδα, καλό είναι να επαναπροσδιορίζεται ανά 12ωρο η παρεχόμενη ποσότητα τροφής μετά από παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και εργαστηριακών εξετάσεων, ώστε να αποφευχθεί άσκοπη καθυστέρηση της επανασίτισης (MARSIPAN).

Σε ασθενείς με σοβαρές μορφές του προβλήματος ($\Delta\text{MS}<13$) καλό είναι να μπορούν να εξασφαλίζονται τα εξής κατά την επανασίτιση: (MARSIPAN).

- 1) συνεχή επίβλεψη ώστε η ασθενής να παραμένει όσο το δυνατόν περισσότερες ώρες το 24ωρο ξαπλωμένη
- 2) 4 φορές την ημέρα μέτρηση ζωτικών σημείων (ΑΠ, σφύξεις, θερμοκρασία, γλυκόζη-προγευματικά)
- 3) επίβλεψη γευμάτων μέχρι και μισή ώρα μετά την ολοκλήρωση τους / επίβλεψη χρήσης τουαλέτας
- 4) καταμέτρηση / επίβλεψη προσλαμβανόμενων αποβαλλόμενων υγρών

3.5.2 Σύνδρομο επανασίτισης

Ως «σύνδρομο επανασίτισης», ορίζεται το σύνολο των επιπλοκών που προκαλείται από την αλλαγή στην κατανομή υγρών και ηλεκτρολυτών που συμβαίνει κατά την επανασίτιση μετά σοβαρό υποσιτισμό (Crook et al. 2001; Mehanna et al. 2008) και υπολογίζεται ότι συμβαίνει στο 6% των νοσηλευομένων με ψυχογενή ανορεξία (APA, RCPsych).

Κομβικό σημείο στην ανάπτυξη συνδρόμου επανασίτισης και κυρίαρχη αιτία είναι η υποφωσφαταιμία (Fuentebella & Kerner, 2009; Mehler et al. 2010). Η ινσουλίνη που εκκρίνεται ως

αποτέλεσμα λήψης υδατανθράκων κατά την έναρξη της αποκατάσταση της διατροφής προκαλεί είσοδο του φωσφόρου (και των ασβεστίου/μαγνησίου) από την κυκλοφορία στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Η ινσουλίνη επίσης επάγει στα κύτταρα την παραγωγή ενός αριθμού μορίων μεταφοράς ενέργειας που χρειάζονται φώσφορο ως δομικό συστατικό (ATP και 2,3-diphosphoglycerate) με αποτέλεσμα να περιορίζονται ακόμα περισσότερο τα ήδη περιορισμένα λόγω της ασιτίας που προηγήθηκε, αποθέματα φωσφόρου στον οργανισμό (Boateng et al. 2010). Η εξάντληση των αποθεμάτων φωσφόρου έχει ως συνέπεια την έλλειψη φωσφορυλωμένων μορίων στα κύτταρα και κατ' επέκταση την αναστολή του μεταβολικού δρόμου που είναι απαραίτητος για την παραγωγή ενέργειας στους μύες, με αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία, καρδιακή δυσλειτουργία και ανεπάρκεια αναπνευστικών μυών. Παρομοίως, οι αυξημένες ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία λόγω της αύξησης των αναβολικών διαδικασιών κατά την επανασίτιση οδηγεί σε γρήγορη εξάντληση των ήδη χαμηλών λόγω της νηστείας που προηγήθηκε αποθεμάτων (Boateng et al. 2010). Τέλος, η καρδιακή ανεπάρκεια επιδεινώνεται από την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου λόγω της κατακράτησης νατρίου που προκαλείται από την έκκριση ινσουλίνης (Mehler et al. 2010).

Ο κίνδυνος εκδήλωσης συνδρόμου επανασίτισης είναι ανάλογος του βαθμού υποσιτισμού/απίσχνασης της ασθενούς και της ταχύτητας με την οποία γίνεται η έναρξη της επανασίτισης ιδιαίτερα κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες. Παράγοντες που υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση του συνδρόμου είναι η πλήρης αστία 5-10 μέρες προ της επανασίτισης, η παρουσία σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, λοίμωξης, ηλεκτροκαρδιογραφικών ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεσταιμία) προ της επανασίτισης, η παρουσία ιδιαίτερα χαμηλού BMI<10 και η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα. (NICE; Boateng et al. 2010)

Οι επιπλοκές του συνδρόμου επανασίτισης αφορούν πολλά συστήματα και φαίνονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Κυριότερες επιπλοκές/συμπτώματα συνδρόμου επανασίτισης

Σύστημα	Επιπλοκές / Συμπτώματα
Καρδιαγγειακό	Ατροφία καρδιάς, Μείωση όγκου παλμών, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, αύξηση ενδαγγειακού όγκου οιδήματα άκρων, υπέρταση, υπόταση
Αναπνευστικό	Αναπνευστική ανεπάρκεια (λόγω ανεπάρκειας αναπνευστικών μυών ή προκαλούμενη από την καρδιακή ανεπάρκεια)
Μυϊκό	Μυϊκή αδυναμία, μυαλίες, τέτανος, ραβδομυόλυση (αύξηση επιπέδων CK)
Γαστρεντερικό	Αύξηση ηπατικών ενζύμων(AST/ALT/ALP/χολερυθρίνη) λόγω της αυξημένης μεταβολικής λειτουργίας και της εναπόθεσης λίπους, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Διάρροιες λόγω παγκρεατικής ανεπάρκειας και ατροφίας βλεννογόνου του εντέρου Κοιλιακό όλγος, ναυτία, δυσκοιλότητα λόγω της μειωμένης κινητικότητας του στομάχου και του εντέρου
Νευρικό	Τρόμος, παραισθησίες, delirium ή επιληψία λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Ανεπάρκεια θειαμίνης που μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας Wernicke. Κεντρική Μυελινόλυση σε ακραίες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Για την πρόληψη του συνδρόμου επανασίτισης πρέπει κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες η επανασίτιση να γίνεται σταδιακά και εξατομικευμένα λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση του συνδρόμου (βλέπε παραπάνω), να προτιμούνται τροφές χωρίς υψηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων και να χορηγείται συμπληρωματικά φώσφορος και θειαμίνη. Για την έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου επανασίτισης συστήνεται η καθημερινή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών και των ζωτικών σημείων της ασθενούς. Πρώτα σημεία εκδήλωσης καρδιακής

ανεπάρκεια στα πλαίσια του συνδρόμου είναι η απότομη και σταθερή αύξηση του καρδιακού παλμού >70 σφύξεις/λεπτό, η μείωση της αρτηριακής πίεσης και η εμφάνιση οιδημάτων κάτω άκρων (NICE; Fuentebella & Kerner 2009, Boateng et al. 2010). Τυχόν μέτρια ή ήπια αύξηση των τρανσαμινασών κατά τις πρώτες μέρες της επανασίτισης δεν αποτελεί ένδειξη για μείωση της παρεχόμενης ποσότητας της τροφής (MARSIPAN).

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει καταρχάς τον περιορισμό στην προσλαμβανόμενη τροφή στα επίπεδα του βασικού μεταβολισμού ηρεμίας, την διόρθωση του φωσφόρου και των υπόλοιπων ηλεκτρολυτών και την στενή παρακολούθηση και υποστήριξη της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας σε κατάλληλο νοσηλευτικό περιβάλλον. Η εξαγενής χορήγηση ηλεκτρολυτών πρέπει να γίνεται από του στόματος εκτός και αν υπάρχει ιατρική ένδειξη για ενδοφλέβια χορήγηση. Σε κάθε περίπτωση η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε σοβαρά πάσχοντες με Ψυχογενή Ανορεξία ($\Delta\text{MS}<13$) πρέπει να γίνεται με αντλία χορήγησης και υπό συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και των αποβαλλόμενων υγρών (MARSIPAN).

3.6 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

3.6.1 Ψυχογενής Ανορεξία

Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις πρέπει να εφαρμόζονται κυρίως μετά την σταθεροποίηση της σωματικής υγείας των ασθενών και σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει περιορισμός των γνωστικών ικανοτήτων λόγω ασιτίας. Οστόσο, ακόμα και κατά την διάρκεια της νοσηλείας η εφαρμογή των γενικών αρχών των ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων έχει βρεθεί να βελτιώνει την συμμόρφωση με την θεραπεία και να διευκολύνει την ισχυροποίηση του θεραπευτικού αιτήματος από την πλευρά της ασθενούς. Στόχος των ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων πρέπει να είναι και η αντιμετώπιση συννοσηρών με την ψυχογενή ανορεξία καταστάσεων. (ANZCPsych, NICE)

Μεταξύ των ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται στην ψυχογενή ανορεξία περιλαμβάνονται η Γνωσιακή-Συμπεριφορική ψυχοθεραπεία ειδικά προσαρμοσμένη για τις ΔΠΤ (οδηγεί σε γρηγορότερη αποκατάσταση βάρους), οι εστιασμένες ψυχοδυναμικές παρεμβάσεις (οδηγούν σε καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα), η διαπρωσωπική ψυχοθεραπεία (NICE) ενώ ιδιαίτερη θέση έχουν οι θεραπείες οικογένειας κυρίως για νεότερης ηλικίας ασθενείς που ζουν με τις οικογένειές τους (NICE; Fisher et al. 2010). Καμία από τις παραπάνω μορφές ψυχοθεραπείας δεν έχει τεκμηριώσει την σαφή υπεροχή της σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητά της έναντι των υπολοίπων (Zipfel et al. 2014) ούτε οι εξειδικευμένες ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικές από τη μη-εξειδικευμένη συστηματική υποστηρικτική παρακολούθηση («specialist supportive clinical management, SSCM») (McIntosh et al. 2005; Carter et al. 2011). Συνδυαστικές παρεμβάσεις που εμπλέκουν στοιχεία κινητοποιητικής συνέντευξης, γνωσιακής αποκατάστασης και ευέλικτης συμμετοχής των φροντιστών (όπως το πρόγραμμα «MANTRA», Maudsley model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults), φαίνεται να υπερτερούν της μη-εξειδικευμένης κλινικής παρακολούθησης αν και τα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία παραμένουν χαμηλά.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της χρήσης εγχειρίδιων αυτοβοήθειας βασισμένων στην ΓΣΘ καθώς και μεθόδων εξ' αποστάσεως ψυχοθεραπείας είναι αντικρουόμενα καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις η αδυναμία ή άρνηση της ασθενούς να αναλάβει υπεύθυνο ρόλο απέναντι στην θεραπεία της μπορεί να περιορίσουν την εφαρμοσιμότητα της μεθόδου σε ασθενείς με χαμηλό κίνητρο για θεραπεία (ANZCPsych).

Η ψυχοθεραπεία μπορεί να παρέχεται σε εξωτερική βάση και για τις περισσότερες ασθενείς πρέπει να συνοδεύεται από συστηματική παρακολούθηση των επιπλοκών της σωματικής υγείας, ενώ το σύνολο της παρακολούθησης καλό είναι να διαρκεί για τουλάχιστον 6 μήνες. Αν κατά την διάρκεια

της θεραπείας σε εξωτερική βάση παρουσιαστεί σημαντική επιδείνωση ή η ολοκλήρωση ενός ικανού μέρους της θεραπείας δεν οδηγήσει σε ικανοποιητική βελτίωση, πρέπει να εξετάζεται η μετάβαση σε πιο εντατικές μορφές θεραπείας (π.χ. προσθήκη θεραπείας οικογένειας στην ατομική ψυχοθεραπεία, θεραπεία σε «νοσοκομείο ημέρας» ή νοσηλεία). Η συμβουλευτική για θέματα διατροφής και η ψυχοεκπαίδευση είναι απαραίτητη σε όλες τις ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις (ANZCPsych) αλλά δεν πρέπει να εφαρμόζεται σαν μονοθεραπεία (NICE). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην μακροχρόνια πρόληψη υποτροπών της ψυχογενούς ανορεξίας είναι πενιχρά (ANZCPsych).

Για τις νοσηλευόμενες ασθενείς, η ψυχοθεραπεία εστιάζει στην ανάλυση και ερμηνεία των συμπτωμάτων και την υποστήριξη/ενθάρρυνση των αλλαγών εκείνων που μπορεί να βοηθήσουν στην αποκατάσταση του βάρους και καλό είναι να συνεχίζεται σε εξωτερική βάση για τουλάχιστον 1 έτος. Τα προγράμματα τροποποίησης της συμπεριφοράς πρέπει να είναι εξατομικευμένα και ο σχεδιασμός τους να γίνεται με την συμμετοχή της ασθενούς (NICE; APA). Η οικογένεια πρέπει να εμπλέκεται κατά το δυνατόν περισσότερο στην θεραπεία. Σε περιπτώσεις που η ασθενής δεν το επιθυμεί ή η παρουσία της οικογένειας προκαλεί εμπόδια στην θεραπεία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο απομάκρυνσης της οικογένειας, τουλάχιστον σε κάποιες φάσεις της θεραπείας (MARSIPAN).

3.6.2 Ψυχογενής Βουλιμία

Οι ασθενείς πρέπει καταρχάς να ενθαρρύνονται και να υποστηρίζονται ενεργά από τους επαγγελματίες υγείας για την εφαρμογή τεκμηριωμένων για την αποτελεσματικότητα τους μεθόδων αυτοβοηθείας, οι οποίες μπορεί να αποτελούν επαρκή θεραπεία για σημαντικό αριθμό ασθενών με Ψυχογενή Βουλιμία (APA). Πιο προχωρημένες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις πρέπει να επιλέγονται μετά από διεξοδική αξιολόγηση των γνωσιακών και ψυχοδυναμικών παραμέτρων του προβλήματος, της πιθανής ψυχιατρικής συννοσηρότητας και αφού ληφθεί υπόψη η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και το περιβάλλον της ασθενούς (APA, NICE). Η εξ αποστάσεως με την βοήθεια του διαδικτύου εφαρμογή ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων δεν διαφέρει σε σχέση με την πρόσωπο-με-πρόσωπο θεραπεία παρουσιάζοντας ίσως καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την «συμμόρφωση» των ασθενών με την θεραπεία λόγω της ευκόλιας και του μικρότερου κόστους, (Mitchell et al. 2008; Ertelt et al. 2011; Sanchez-Ortiz et al. 2011)

Η Γνωσιακή –Συμπεριφορική θεραπεία προσαρμοσμένη για την ψυχογενή βουλιμία (ΓΣΘ-ΨΒ) μπορεί να προσφέρεται ως ψυχοθεραπεία πρώτης επιλογής για διάρκεια περίπου 5 μηνών (16-20 συνεδρίες) και αποτελεί την πιο αποτελεσματική προσέγγιση σε περιόδους υποτροπής των προβλημάτων (ANZCPsych, Hay et al. 2009). Η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην ΓΣΘ-ΨΒ, καθώς έχει βρεθεί να έχει παρόμοια με την ΓΣΘ αποτελεσματικότητα αλλά μετά από μεγαλύτερο διάστημα θεραπείας (8 - 12μήνες) (NICE). Συμπεριφορικές παρεμβάσεις με στόχο τον περιορισμό της έκθεσης σε παρατεταμένη νηστεία ή σε καταναγκαστική/υπερβολική φυσική άσκηση μειώνουν την πιθανότητα εκδήλωσης επεισοδίων υπερφαγίας. Οι ψυχοδυναμικές προσεγγίσεις βοηθούν ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συννοσηρότητας με προβλήματα προσωπικότητας (APA). Τα δεδομένα για το συνδυασμό ΓΣΘ-φαρμακοθεραπείας είναι περιορισμένα για να τεκμηριωθεί η υπεροχή του έναντι της εφαρμογής φαρμακοθεραπείας ή ψυχοθεραπείας ξεχωριστά (Reas & Grillo, 2008; APA). Η συνδυαστική θεραπεία σε κάποιες μελέτες δίνει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα από την μονοθεραπεία και σε κάθε περίπτωση είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας στη μονοθεραπεία (ANZCPsych, Hay et al. 2001; Mitchell et al. 2011).

3.7 Παρεμβάσεις σε επίπεδο συστήματος Υγείας

Η εφαρμογή θεραπειών για τις ΔΠΤ πρέπει να γίνεται σε ένα σταθερό πλαίσιο υπηρεσιών με διαβαθμιζόμενα επίπεδα φροντίδας ανάλογα με την βαρύτητα και ιδιαιτερότητα των προβλημάτων (“stepped-care”), η απουσία του οποίου μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση ασθενών με ψυχογενή ανορεξία ενδείκνυται λόγω του πολύ υψηλού ποσοστού υποτροπών (ANZCPsych, NICE).

Σε γενικές γραμμές η πλειοψηφία των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία χρειάζονται εξειδικευμένες υπηρεσίες υγείας σε εξωτερική βάση, ενώ αντιθέτως μόνο ένα μικρό ποσοστό πασχόντων με πιο σοβαρές μορφές ψυχογενούς βουλιμίας χρήζει νοσηλείας ή αντιμετώπισης από ειδικές υπηρεσίες. Οι υπηρεσίες αντιμετώπισης ΔΠΤ πρέπει να στελεχώνονται από πολυδύναμες ομάδες επαγγελματιών ικανές να διαχειριστούν συνεργατικά την πολυπλοκότητα των προβλημάτων, να θέσουν θεραπευτικές προτεραιότητες, να εξασφαλίσουν το κατάλληλο περιβάλλον θεραπείας και να εφαρμόσουν εξαπομικευμένα το ευρύ φάσμα παρεμβάσεων που απαιτούνται. Η συμμετοχή της ασθενούς και του οικογενειακού της περιβάλλοντος (εκτός των περιπτώσεων που υπάρχει συγκεκριμένη αντένδειξη για αυτό) στην αξιολόγηση της συννοσηρότητας και των ιδιαιτερών προβλημάτων της κάθε ασθενούς και το σχεδιασμό της θεραπείας είναι απαραίτητη. Η ανθρωποκεντρική προσέγγιση, η συναίσθιματική κατανόηση, ο σεβασμός και η κατανόηση των πολιτισμικών χαρακτηριστικών της ασθενούς σε συνδυασμό με μια κλινική προσέγγιση των προβλημάτων στη βάση μιας ισχυρής θεραπευτικής συμμαχίας με την ασθενή και το περιβάλλον της, είναι απαραίτητα στοιχεία ενός θεραπευτικού περιβάλλοντος κατάλληλου για την αντιμετώπιση των ΔΠΤ.

3.7.1 Δημιουργία ειδικών μονάδων για τις ΔΠΤ (ΕΜ-ΔΠΤ)

Οι ειδικές μονάδες για τις ΔΠΤ (ΕΜ-ΔΠΤ) μπορούν να προσφέρουν μια ολοκληρωμένη θεραπεία για την ψυχογενή ανορεξία και για τις σοβαρές μορφές ψυχογενούς βουλιμίας μέσα από πολυδύναμες ομάδες επαγγελματιών υγείας αποτελούμενες από ψυχίατρο, ψυχολόγο, παθολόγο, διαιτολόγο, κοινωνικό λειτουργό ή εργοθεραπευτή και νοσηλευτές με κατάλληλη εκπαίδευση στις ΔΠΤ (NICE). Οι πολυδύναμες θεραπευτικές ομάδες πρέπει να βρίσκονται σε συνεχή συνεννόηση και ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ τους με στόχο την καλύτερη εφαρμογή και έγκαιρη αναθεώρηση του θεραπευτικού πλάνου στις περιπτώσεις που δεν προκύπτουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Οι ειδικές υπηρεσίες υγείας για την αντιμετώπιση των ΔΠΤ (ΕΜ-ΔΠΤ) μπορούν να κυμαίνονται από την εξωτερική παρακολούθηση έως την δυνατότητα ενδονοσοκομειακής νοσηλείας. Μεταξύ αυτών υπάρχει ένα εύρος ενδιάμεσων μορφών/παραλλαγών θεραπείας όπως η εντατική θεραπεία σε εξωτερική βάση (2-3 ώρες καθημερινά), η «νοσηλεία» ημέρας (6-8 ώρες καθημερινά) και η νοσηλεία μακράς παραμονής στην κοινότητα/ «θεραπευτικός ξενώνας» (βλέπε πίνακα 8). Τα αποτελέσματα της νοσηλείας ημέρας ή της εντατικής θεραπείας σε εξωτερική βάση εξαρτώνται από την ένταση της θεραπείας με καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται σε προγράμματα 5 ημερών/εβδομάδα - 8 ωρών/μέρα (APA). Η επιλογή του καταλληλότερου επιπέδου φροντίδας για κάθε ασθενή και η ένταση/συχνότητα της θεραπείας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μια συνοπτική αποτίμηση των οποίων φαίνεται στον πίνακα 8 (APA, NICE, ANZCPsych).

Οι ΕΜ-ΔΠΤ πρέπει να είναι σε θέση να παρέχουν τις εξής υπηρεσίες κατά την νοσηλεία: (MARSIPAN)

- σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και τοποθέτηση περιφερικών γραμμών,
- καθημερινό αιματολογικό, βιοχημικό και ηλεκτροκαρδιογραφικό (ΗΚΓ) έλεγχο,
- νοσηλεία σε μονόκλινο δωμάτιο
- συχνή νοσηλευτική παρακολούθηση και επίβλεψη/ενθάρρυνση κατά την λήψη γευμάτων

- επίβλεψη ικανή να αποτρέψει συμπεριφορές όπως ο περιορισμός της τροφής, οι καθαρτικές συμπεριφορές, η υπερβολική σωματική άσκηση, η υπερκατανάλωση υγρών ή άλλες «συμπεριφορές εξαπάτησης». Για όσο διάστημα οι ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στην θεραπεία χρήζουν συνεχούς επίβλεψης από νοσηλευτή 1-προς-1 και κατά περιπτώσεις 2-προς-1.
- εφαρμογή μέσων φυσικού περιορισμού ασθενών με έντονη αντίσταση στη θεραπεία ή ιδιαίτερα αυξημένη ψυχοκινητικότητα,
- εφαρμογή και εκτέλεση εντολών αναγκαστικής νοσηλείας/σίτισης από τις δικαστικές αρχές
- αντιμετώπιση κυριοτέρων σωματικών επιπλοκών των ΔΠΤ και του συνδρόμου επανασίτισης
- βασική καρδιοαναπνευστική υποστήριξη

Η τοποθέτηση κεντρικών γραμμών, η παρεντερική σίτιση, η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και η αντιμετώπιση άμεσα απειλητικών για την ζωή σωματικών επιπλοκών είναι παραδείγματα περιπτώσεων που θα πρέπει να εξετάζεται η παραπομπή της ασθενούς από τις ΕΜ-ΔΠΤ, σε παθολογικές κλινικές ή ΜΕΘ. (MARSIPAN). Επίσης σε περιπτώσεις κατά τις οποίες είναι απαραίτητη η νοσηλεία για άλλες συνοσηρές ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως η κατάθλιψη με αυτοκτονικότητα και/ή ψύχωση, ή για καταστάσεις που μπορεί να εμποδίζουν σημαντικά την θεραπεία/πρόγνωση των ΔΠΤ, όπως η χρήση ουσιών και η παρορμητικότητα (APA; NICE), καλό είναι να εξασφαλίζεται παραπομπή σε γενικές ψυχιατρικές μονάδες που είναι πιο κατάλληλες για τη συννοσηρή κατάσταση. Αυτό θα πρέπει να γίνεται με τη στενή συνεργασία και υποστήριξη των ειδικών για τις ΔΠΤ υπηρεσιών, στις οποίες θα πρέπει να εξασφαλίζεται ομαλά η παραπομπή σε δεύτερο χρόνο.

Οι παραπομπές των ασθενών από και προς τις ΕΜ-ΔΠΤ πρέπει να γίνεται με προσοχή ώστε να εξασφαλίζεται η συνέχεια του θεραπευτικού σχεδιασμού και να μην επιτρέπεται στην ασθενή να χειριστεί την παραπομπή αυτή με στόχο την διατήρηση του βάρους της σε χαμηλά επίπεδα (π.χ. «διεκδίκηση» νοσηλείας σε κλινικές χωρίς επαρκή επίβλεψη κατά τα γεύματα) (MARSIPAN).

Η συστηματική παρακολούθηση μετά την ολοκλήρωση της νοσηλείας πρέπει να εξασφαλίζεται μέχρι την επίτευξη πλήρους αποκατάστασης του βάρους και των συνοδών προβλημάτων (NICE, ANZCPsy). Η πλήρης αποκατάσταση του βάρους κατά τη νοσηλεία σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα υποτροπής σε σχέση με την μερική αποκατάσταση του σωματικού βάρους (Howard et al. 1999; Crow et al. 2004) αν και η αποτελεσματικότητα της μακράς νοσηλείας και της εντατικής θεραπείας έχει αμφισβητηθεί σε πειραματικές μελέτες (Gowers et al. 2010; Gowers et al. 2007). Η νοσηλεία με στόχο την διόρθωση μεμονωμένων σωματικών επιπλοκών π.χ. υποκαλιαιμίας σε σοβαρά πάσχουσες ασθενείς πχ. ΔΜΣ=12 μπορεί να ενέχει κινδύνους για την ασθενή (MARSIPAN).

Μέχρι την δημιουργία ΕΜ-ΔΠΤ σε κάθε υγειονομική περιφέρεια πρέπει να υπάρχει ειδική υπηρεσία με την συνεργασία ψυχιατρικών και παθολογικών κλινικών που να μπορεί να αναλάβει την ασφαλή νοσηλεία ασθενών με σοβαρές μορφές ψυχογενούς ανορεξίας ($\Delta\text{MS}<15$) (MARSIPAN).

Πίνακας 8. Κατευθυντήριες γραμμές για το επίπεδο φροντίδας για ασθενείς με διατροφικές διαταραχές

(Προσαρμογή από "American Psychiatric Association (2006) Practice Guidelines for the treatment of patients with eating disorders")

	<u>Επίπεδο 1:</u> Εξωτερική Παρακολούθηση	<u>Επίπεδο 2:</u> Εντατική Εξωτερική Παρακολούθηση	<u>Επίπεδο 3:</u> Μερική νοσηλεία ¹ <i>(Νοσοκομείο Ημέρας)</i>	<u>Επίπεδο 4:</u> Κοινωνική νοσηλεία	<u>Επίπεδο 5:</u> Εσωτερική νοσηλεία
Κατάσταση σωματικής υγείας	Σταθερή Κατάσταση σωματικής υγείας που δεν απαιτείται συστηματική ιατρική παρακολούθηση, όπως αυτή ορίζεται στα επίπεδα 4 και 5.		Κατάσταση σωματικής υγείας τέτοια ώστε να μην χρειάζεται χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, ρινοαστρικός καθετήρας στίσισης ή πολλαπλές καθημερινές εργαστηριακές εξετάσεις.	Κατάσταση σωματικής υγείας που δεν απαιτείται συστηματική επαναστίσης (ήνακας 7) για την ψυχογεή ανορεξία. Σοβαρές επιπλοκές σωματικής υγείας κυρίως λόγω καθαριτικών συμπεριφορών στην ψυχογεή βουλιάσια (ήνακας 3).	Ψυχολόγικη κίνδυνος σωματικής υγείας λόγω αφυδάτωσης, καρδιακής ανεπάρκειας, ηλεκτρολυτικών διαταραχών (πίνακας 1 & 2) και αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης συνδρόμου επαναστίσης (ήνακας 7) για την ψυχογεή ανορεξία.
Autoκονικότητα ²			Χωρίς κίνδυνο διενέργειας απότελεσματοκονίας,		Εντονος αυτοκονικός ιδεασμός με πρόθεση πραγματοποίησης ή ύπαρξη συγκεκριμένων πλάνων με υψηλές πιθανότητες πραγματοποίησης ή μετά από απότελεσμα αυτοκονίας, ή βάσει της παρουσίας ή

				απουσίας άλλων παραγόντων που επηρεάζουν τον κίνδυνο για αυτοκτονία
Σωματικό Βάρος (ΣΒ) ³	>85 % του φυσιολογικού ΣΒ	>80% του φυσιολογικού ΣΒ	<85% του φυσιολογικού ΣΒ	<75% φυσιολογικού ΣΒ ή ΔΜΣ<14 ή οξεία μειωση του βάρους με άρνηση σίτισης,
Κινητοποίηση για θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της συνεργασίας, της εναυσθησίας, και της ικανότητας για έλεγχο των ιδεοληπτικών στέψεων	Ικανοποιητική έως καλή κινητοποίηση	Ικανοποιητική κινητοποίηση Η ασθενής παρουσιάζει παρουσιάζει έντονες επαναλαμβανόμενες συνεργασίες 4-6 ώρες/η/μέρα ⁴ αλλά συνεργαζόταν να ακολουθήσει μια αυστηρά δομημένη θεραπεία	Μικρή έως ικανοποιητική κινητοποίηση Η ασθενής παρουσιάζει έντονες επαναλαμβανόμενες σκέψεις 4-6 ώρες/η/μέρα ⁴ αλλά συνεργαζόταν να ακολουθήσει μια αυστηρά δομημένη θεραπεία	Πολύ μικρή έως μικρή κινητοποίηση, η ασθενής δεν είναι συνεργάσιμη ή συνεργάζεται μόνο σε αυστηρά δομημένο παριβάλλον ή παρουσιάζει έντονες επαναλαμβανόμενες σκέψεις ⁴ .
Ικανότητας αυτοοργάνωσης της σίτισης	Στιζέται από μόνη της	Χρειάζεται δομημένο πρόγραμμα για την αύξηση του βάρους	Χρειάζεται επιτήρηση σε όλα τα γεύματα προκειμένου να μην περιορίσει τη λήψη τροφής	Χρειάζεται επιτήρηση κατά τη διάρκεια και μετά από δύλα τα γεύματα, ή ειδικά μέσα σίτισης όπως μηνογαστρικός καθετήρας ή παρενεργική σίτιση
Ικανότητα ελέγχου της καταναγκαστικής σωματικής σάκησης	Μπορεί να ελέγχει την καταναγκαστική σωματική άσκηση	Απαιτείται κάποιος βαθμός εξωτερικού ελέγχου για να εμποδίσει την ασθενή από την καταναγκαστική-επίμονη σωματική άσκηση	Μπορεί να ζητήσει και να χρησιμοποιήσει τη σήρεξη μόλλον ή να εφαρμόσει γνωστικές - συμπεριφορικές τεχνικές για να αναστέλλει πολλαπλών έντονων	Χρειάζεται επιτήρηση κατά τη διάρκεια και μετά από δύλα τα γεύματα Αδυναμία ελέγχου

		την καθαρική συμπερφορά	καθημερινών επεισοδίων καθαρικής συμπερφοράς που προκαλούν έκπτωση της λειτουργικότητας, παρά τις κατάλληλες προσπάθειες περιορισμού σε εξωτερική βάση.
Υποστηρικτικό περιβάλλον	Υπαρξη καλού υποστηρικτικού περιβάλλοντος (επαρκή συνασθηματική και πρακτική υποστήρξη και καθοδήγηση)	Περιορισμένο υποστηρικτικό περιβάλλον	Σοβαρή οικογενειακή σύγκρουση ή προβλήματα ή απουσία οικογένειας, που καθιστούν αδύνατη τη διαμημένη θεραπεία στο σπίτι ή η ασθενής ζει μόνη χωρίς επαρκές υποστηρικτικό σύστημα
Διαθεσιμότητα θεραπευτικού προγράμματος	Η ασθενής έχει εύκολη πρόσβαση στη θεραπευτική δομή ¹		Το θεραπευτικό πρόγραμμα δεν είναι εύκολα προσβάσιμο από την ασθενή

¹ τουλάχιστον 8 ώρες / ημέρα, 5 ημέρες/ εβδομάδα.· (APA)

² Ο προσδιορισμός του κινδύνου αυτοκτονίας απαιτεί σύνθετη κλινική εκτίμηση, δημιώς και ο καθορισμός του πιο κατάλληλου θεραπευτικού πλαισίου για τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο αυτοκτονίας.

³ Πρέπει να συνεκτιμώνται διαφορές στην κατασκευή και σύνθεση του σώματος του κάθε ανθρώπου καθώς και σε όλες τις φυσιολογικές μεταβλητές που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα το φυσιολογικό ΣΒ να τροποποιείται ελαφρώς από αυτό που προκύπτει από τις σταθμισμένες τιμές του γενικού πληθυσμού, έτοις όπως συνοψίζονται στο ΔΜΣ. Το ΣΒ δεν θα πρέπει ποτέ να λαμβάνεται από μόνο του ως κριτήριο για την ολοκλήρωση της νοσηλείας καθώς μπορεί να υπάρχουν άλλοι παράγοντες που επιβάλλουν την συνέχιση μιας νοσηλείας ακόμα και αν το ΣΒ έχει εν μέρει αποκατασταθεί.

⁴ Οι ασθενείς μπορεί να βιώνουν αυτές τις στέψεις ως οιμβατές με τις δικές τους βαθιάτα ριζώμενες πεποιθήσεις («σύντονες με το εγώ» ή «υπερψυχμένες») ή ας ανεπιθύμητες επαναλαμβανόμενες στέψεις (παρόμοιες με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή).

3.8 Ειδικές Περιπτώσεις

3.8.1 Έφηβοι-Παιδιά - Εγκυμοσύνη

Η εμφάνιση της ψυχογενούς ανορεξίας στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί 1 στις 5 περιπτώσεις ψυχογενούς ανορεξίας που εμφανίζονται συνολικά στις υπηρεσίες με επιπολασμό που κυμαίνεται από 1 έως 3 ανά 100.000 στα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Ο επιπολασμός στην ομάδα 10-14 ετών, είναι αυξανόμενος κατά την τελευταία 50ετία, όπου και η αναλογία των αγοριών προς τα κορίτσια είναι αυξημένη στην ηλικιακή αυτή ομάδα σε σχέση με την ενήλικο ζωή. Στην παιδική ηλικία και την πρώιμη εφηβεία η ψυχογενής ανορεξία εμφανίζεται με ελαφρώς διαφορετική κλινική εικόνα από ότι στην μετέπειτα ζωή με λιγότερο φόβο αύξησης βάρους, λιγότερη πρόκληση εμέτων ή χρήση καθαρτικών, μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης με άτυπες-υποκλινικές μορφές και ανεξήγητα σωματικά συμπτώματα, μεγαλύτερο ρυθμό απώλειας βάρους και μικρότερο βαθμό αποδοχής του προβλήματος και κατά συνέπεια και αναζήτησης βοήθειας.

Παιδιά και έφηβες με ψυχογενή ανορεξία έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σωματικών επιπλοκών σε σχέση με τους ενήλικες και σημαντικών δυσκολιών που σχετίζονται με την ανάπτυξη. Για το λόγο αυτό η έγκαιρη και εντατική παρέμβαση έχει δείξει καλύτερα αποτελέσματα. (MARSIPAN junior). Υπάρχει έλλειψη δεδομένων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών πρόσληψης τροφής στους εφήβους και η μεταφορά δεδομένων από μελέτες ενηλίκων πρέπει να γίνεται με προσοχή, όπως επίσης και κλινικοί δείκτες που να βοηθούν στον προσδιορισμό του ποια θεραπεία είναι πιθανότερο να είναι πιο αποτελεσματική. Η έναρξη της ψυχογενούς ανορεξία στην εφηβεία παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση και καλύτερες θεραπευτικές εκβάσεις από ότι η έναρξη στην ενήλικο ζωή καθώς το 90% των περιπτώσεων έναρξης στην εφηβεία παύουν να πληρούν τα κριτήρια σε βάθος 20ετίας ενώ το 1/3 αυτών θα αναπτύξει κλινικά σημαντικά προβλήματα κατά την ενήλικο ζωή (NICE, ANZCPsych).

Η οικογενειακή ψυχοθεραπεία και οι παραλλαγές της (όπως το Family Based Treatment του Maudsley που αναπτύχθηκε την δεκαετία του '80) με στόχο την καλύτερη επικοινωνία των μελών της οικογένειας, την κατανόηση του προβλήματος, την ανάληψη ελέγχου της επανασίτισης και τον καλύτερο έλεγχο των ανορεκτικών/βουλιμιών συμπεριφορών είναι η θεραπεία εκλογής για το σύνολο των κατευθυντήριων οδηγιών και έχει βρεθεί πιο αποτελεσματική από την ατομική ψυχοθεραπεία. Εάν η εμπλοκή της οικογένειας ή σημαντικών μελών της όπως οι γονείς για οποιοδήποτε λόγο δεν είναι εφικτή (π.χ. νόσος γονέων) ή κρίνεται ακατάλληλη, τότε έχουν θέση οι ατομικές ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις όπως η Γνωσιακή συμπεριφορική ειδική για τις ΔΠΤ και η "Adolescent Focused Therapy" (ANZCPsych). Τα αδέρφια, καλό είναι να εμπλέκονται στην οικογενειακή θεραπεία, όπου είναι εφικτό, όπως επίσης και το σχολείο εφόσον υπάρχει συναίνεση και δυνατότητα. Επίσης πρέπει κατά το δυνατόν η αντιμετώπιση να γίνεται σε εξωτερική βάση η οποίο εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης στην θεραπεία και μικρότερα κόστη σε σχέση με την νοσηλεία (ANZCPsych). Η νοσηλεία παιδιών και εφήβων να προτείνεται σε σοβαρές μορφές της νόσου (ΔΜΣ <13) σε ειδικές μονάδες-ΔΠΤ ή σε κατάλληλα διαμορφωμένα κρεβάτια-για την αντιμετώπιση ΔΠΤ σε παιδοψυχιατρικές ή ψυχιατρικές κλινικές (Specialised Eating Disorders Beds, DEDBs) (MARSIPAN junior). Η νοσηλεία λιγότερο σοβαρά πασχόντων παιδιών/εφήβων μπορεί να γίνεται και με την κατάλληλη συνεργασία παιδοψυχιατρικών και παιδιατρικών υπηρεσιών. Οι φαρμακευτικές θεραπείες δεν έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία εφήβων με ΔΠΤ (ANZCPsych).

Οι ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, παρά την αμηνόρροια, μπορεί να καταστούν έγκυες (Bulik et al. 2010). Στις περιπτώσεις αυτές, δικαιολογείται η πιο εντατική θεραπεία (NICE), καθώς ο υποσιτισμός αυξάνει την πιθανότητα επιπλοκών τόσο για την έγκυο όσο και για το έμβρυο (Koubaa et al. 2005).

3.8.2 Αρνηση θεραπείας σε απειλητικές για την ζωή περιπτώσεις

Σε περιπτώσεις άρνησης από του στόματος σίτισης πρέπει να επιδιώκεται η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα, επιδιώκοντας καταρχάς την συναίνεση της ασθενούς με ψυχογενή ανορεξία (APA). Κάποιες φορές όμως η άρνηση θεραπείας είναι τέτοια που δικαιολογούνται νομικές ενέργειες όπως η ακούσια νοσηλεία ή η μερική δικαστική συμπαράσταση, ώστε να εξασφαλιστεί η ασφάλεια της ασθενούς σε περιπτώσεις που οι σωματικές επιπλοκές της νόσου ενέχουν κίνδυνο για την ζωή της. Υπολογίζεται ότι το 10% περίπου του συνόλου των νοσηλειών για Ψυχογενή Ανορεξία στην Αγγλία γίνεται σε καθεστώς αναγκαστικής νοσηλείας (Tan et al. 2003). Η ακούσια νοσηλεία δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ψυχογενούς βουλιμίας.

Προκειμένου να αποφασιστεί σε ποιες περιπτώσεις θα ζητηθεί δικαστική συνδρομή για την συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα κλινικά δεδομένα της υγείας της ασθενούς, οι απόψεις της οικογένειας, οι επιθυμίες της ασθενούς και το συνολικότερο πλαίσιο ηθικής και δεοντολογίας που καθορίζει την παροχή υπηρεσιών υγείας. Η ψυχογενής ανορεξία συμπεριλαμβάνεται μεταξύ των καταστάσεων που μπορεί να περιορίζει την κριτική ικανότητα της ασθενούς με αποτέλεσμα να μην μπορεί να λάβει αποφάσεις για το συμφέρον της υγείας της. (Tan et al. 2003; APA). Η ικανότητα της ασθενούς να αποφασίζει για το συμφέρον της υγείας μπορεί να προσδιοριστεί από την ικανότητα της να 1) κατανοεί πληροφορίες χρήσματας για την λήψη αποφάσεων σε σχέση με την υγεία της 2) διατηρεί τις πληροφορίες αυτές στην μνήμη της 3) χρησιμοποιεί τις πληροφορίες αυτές κατά την διαδικασία λήψης απόφασης 4) κοινοποιεί την απόφασή της σε άλλους. (MARSIPAN). Συνήθως στις περιπτώσεις σοβαρών μορφών ψυχογενούς ανορεξίας επηρεάζεται το κριτήριο 3 εξατίας της αδυναμίας της ασθενούς να ελέγχει της επιθυμία της για μείωση του βάρους σε επικίνδυνα χαμηλά επίπεδα, επιθυμία η οποία παρουσιάζει τέτοια ένταση ώστε επηρεάζει την ικανότητα της να χρησιμοποιεί πληροφορίες προκειμένου να λάβει πληροφορίες για το συμφέρον της υγείας της π.χ. δεν λαμβάνει σοβαρά υπόψη την παρουσία ηλεκτρολυτικών διαταραχών ή σημείων καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε σοβαρές περιπτώσεις όπου είναι απαραίτητη η αναγκαστική σίτιση ή ο περιορισμός της ελευθερίας της ασθενούς για τους παραπάνω λόγους, πρέπει να αποφασίζεται η ακούσια νοσηλεία βάσει της ειδικής νομοθεσίας. Επίσης η μερική δικαστική συμπαράσταση μπορεί να βοηθήσει στις σοβαρές εκείνες περιπτώσεις όπου ενώ η κριτική ικανότητα της ασθενούς έχει περιοριστεί σημαντικά, απαιτείται η συναίνεση για την διενέργεια παρεμβάσεων με οριακή σχέση κόστους/οφέλους (π.χ. τοποθέτηση κεντρικής γραμμής ή γαστροστομίας σε πάσχουσες με σημαντικές σωματικές επιπλοκές και έντονη άρνηση στην θεραπεία).

Η σίτιση παρά τη θέληση της ασθενούς πρέπει να αποφασίζεται μόνο αφού έχουν εξαντληθεί όλα τα άλλα διαθέσιμα συναινετικά θεραπευτικά μέσα (NICE). Εφόσον αποφασιστεί καλό είναι να γίνεται σταδιακά (δικαστική συμπαράσταση, ακούσια νοσηλεία και στη συνέχεια σίτιση παρά την θέληση της ασθενούς) και το νομικό πλαίσιο να είναι ξεκάθαρο στην ασθενή.

Τέλος, η επέκταση του ισχύοντος νομοθετικού πλαισίου για την ακούσια παροχή σε εξωτερική βάση (Restricted community treatment orders, Kisely et. al, 2011) θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική σε χρόνιες, λιγότερο σοβαρές μορφές της ψυχογενούς ανορεξίας που υπάρχει άρνηση της ασθενούς για συστηματική παρακολούθηση. Τέτοιες ακούσιες θεραπείες σε εξωτερική βάση θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν την υποχρεωτική ζύγιση/επίσκεψη σε εβδομαδιαία βάση σε υπηρεσία υγείας με εξωτερική παρακολούθηση σε συνδυασμό με την αναγκαστική νοσηλεία σε περιπτώσεις που ο ΔΜΣ βρίσκεται <13. Η αποτελεσματικότητα τέτοιων παρεμβάσεων θα έπρεπε να μετρηθεί διεξοδικά πριν εφαρμοστεί καθώς μπορεί να έχει ως παρενέργειες στην μείωση της αυτοπεποίθησης της ασθενούς και την διατάραξη της θεραπευτικής σχέσης με την δομή (Tan et al. 2010).

3.8.3 Σοβαρά πάσχουσες χρόνιες ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία

Οι ομάδα αυτή των ασθενών παρουσιάζει αξιοσημείωτη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης, σοβαρή έκπτωση στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα καθώς και την ποιότητα ζωής, πολλαπλά προβλήματα σωματικής υγείας και νοσηλείες. Υπάρχει μια ΤΚΔ, που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της ΓΣΘ, ειδικά προσαρμοσμένης στην ομάδα αυτή, έναντι της συνήθους κλινικής διαχείρισης στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, την διατήρηση του σωματικού βάρους σε ασφαλή επίπεδα, την παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης και το κίνητρο για αλλαγή. Η θεραπευτική προσέγγιση είναι αυτή ενός χρόνιου νοσήματος όπου σε συνεργασία με την ασθενή δίνεται έμφαση στην ενίσχυση συμπεριφορών με στόχο την μείωση της βλάβης, την διατήρηση της σταθερότητας των συμπτωμάτων, την ενίσχυση της την ποιότητα ζωής τους και την βελτίωση της κοινωνικής τους λειτουργικότητας και λιγότερο στην αλλαγή. Η μη-επιθυμία ή αδυναμία της ασθενούς για αλλαγή πρέπει να γίνεται αποδεκτή με σεβασμό και να λαμβάνεται υπόψη στην θεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην διαχείριση συναισθημάτων ματαίωσης και αποτυχίας που μπορεί να προκύψουν στους θεραπευτές τέτοιων περιπτώσεων ψυχογενούς ανορεξίας από την δημιουργία προσδοκιών επίτευξης στόχων που είναι έξω από το πλαίσιο επιθυμιών και δυνατοτήτων για αλλαγή της ασθενούς.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων

Η θεραπεία εκλογής της ψυχογενούς ανορεξίας περιλαμβάνει την αποκατάσταση της διατροφής και την ψυχοθεραπεία μέσα σε ένα πλαίσιο ειδικών υπηρεσιών, που θα επιτρέπουν εξατομίκευση, διεπιστημονική προσέγγιση και μακροχρόνια παρακολούθηση. Η φαρμακοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει την αύξηση του βάρους (πίνακας 6) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή θεραπεία πρώτης γραμμής (NICE). Η φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλυπτικά επίσης δεν επηρεάζει την αλλοιωμένη αντίληψη της εικόνας του σώματος και τις σχετικές με την τροφή διαστρεβλωμένες/υπερτιμημένες πεποιθήσεις των ασθενών με ψυχογενή ανορεξία, ούτε έχει βρεθεί να μειώνει την πιθανότητα υποτροπών της νόσου (ANZCPsych, APA).

Η χρήση αντικαταθλυπτικών θα πρέπει να θεωρείται δικαιολογημένη σε περιπτώσεις έντονων συμπτωμάτων κατάθλιψης, άγχους και καταναγκαστικών συμπεριφορών (WFBPS, ANZCPsych) ή σε περιπτώσεις συννοσηρότητας με συναισθηματικές ή αγχώδεις διαταραχές ή σε ανθεκτικές περιπτώσεις και πάντα σε συνδυασμό με την συστηματική ψυχοκοινωνική υποστήριξη της ασθενούς. Ειδικά για την αύξηση του βάρους υπάρχουν λίγα δεδομένα ότι μπορεί να βοηθά η εξωγενής χορήγηση ψευδάργυρου για μακρό χρονικό διάστημα (50 mg/day) και η ολανζαπίνη και ενώ για τα υπόλοιπα αντιψυχωτικά δεν υπάρχουν πειραματικές μελέτες που να τεκμηριώνουν αποτελεσματικότητα τους στην αύξηση βάρους (WFBPS).

Για την ψυχογενή βουλιμία η ψυχοθεραπεία και η χρήση μεθόδων αυτοβοηθείας αποτελούν την θεραπεία εκλογής. Η χρήση αντικαταθλυπτικών μπορεί να δικαιολογείται στις περιπτώσεις που η ψυχοθεραπεία ή η χρήση μεθόδων αυτοβοηθείας δεν είναι εφικτή ή έχει εφαρμοστεί για ικανό χρονικό διάστημα χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα ή στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν σημαντικά συμπτώματα κατάθλιψης-άγχους, ιδεοληψίες ή διαταραχές παρορμήσεων (NICE; APA). Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στις περισσότερες περιπτώσεις αφορά στη μείωση τόσο των βουλιμικών συμπεριφορών όσο και των συμπτωμάτων άγχους & κατάθλιψης (βλέπε πίνακα 6). Στις περιπτώσεις βουλιμίας η χορήγηση φαρμάκων βοηθά στην διατήρηση του σωματικού βάρους μόνο έμμεσα, μειώνοντας τις βουλιμικές συμπεριφορές, ενώ τις περισσότερες φορές η μείωση των βουλιμικών συμπεριφορών δεν είναι αρκετή από μόνη της και για τον έλεγχο του βάρους και απαιτείται η υιοθέτηση ταυτόχρονα δίαιτας χαμηλών θερμίδων.

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ο μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τις φαρμακευτικές θεραπείες στην ψυχογενή ανορεξία αποτελεί εμπόδιο στο να τεκμηριωθεί τυχόν αποτελεσματικότητα των φαρμάκων (APA). Ο χαμηλός επιπολασμός και η σοβαρότητα των επιπλοκών της ψυχογενούς ανορεξίας αποτελούν εμπόδια στην διενέργεια τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των φαρμακοθεραπειών λόγω των ηθικών εμποδίων στο να τυχαιοποιηθούν σοβαρά πάσχοντες ασθενείς σε θεραπείες αμφιβόλου αποτελεσματικότητας. Επίσης οι ασθενείς με ψυχογενή Ανορεξία είναι πιο πιθανό από ασθενείς με άλλα ψυχικά νοσήματα να αρνηθούν την συμμετοχή τους σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φαρμάκων ή να διακόψουν την συμμετοχή τους αφού έχουν ενταχθεί στην μελέτη (drop-out) (Halmi et al. 2005). Η υψηλή συννοσηρότητα των διαταραχών πρόσληψης τροφής με άλλες ψυχικές νόσους δημιουργεί ετερογένεια στους υπό μελέτη πληθυσμούς και περιορίζει την γενικευσμότητα των αποτελεσμάτων. Τέλος η γενικευσμότητα των μέχρι στιγμής δεδομένων αποτελεσματικότητας περιορίζεται επίσης από το ότι οι πιο πολλές μελέτες έχουν γίνει αποκλειστικά με γυναίκες ασθενείς που επιλέχθηκαν από εξειδικευμένα θεραπευτικά προγράμματα τριτοβάθμιων υπηρεσιών και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο οι φαρμακοθεραπείες να είναι πιο αποτελεσματικές σε ασθενείς που δεν έχουν

πρόσβαση σε τόσο εξειδικευμένες θεραπείες ή σε ασθενείς με μικρότερη βαρύτητα των προβλημάτων.

Τέλος υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας σε σχέση με την ψυχοθεραπεία μόνο ή σε ανθεκτικές στην ψυχοθεραπεία περιπτώσεις ΔΠΤ. Επίσης στις υπάρχει έλλειψη δεδομένων για την αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας στην πρόληψη υποτροπών της ψυχογενούς βουλιμίας.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Στην χώρα μας δεν υπάρχουν εξειδικευμένες μονάδες νοσηλείας ασθενών με ψυχογενή ανορεξία και $BMI < 14$. Στις ψυχιατρικές κλινικές που μπορεί να συμβαίνει αυτό, ως επί το πλείστον δεν επαρκεί το νοσηλευτικό προσωπικό για να προσφέρει την απαραίτητη ενθάρρυνση για την υιοθέτηση ενός πλάνου γευμάτων και επίβλεψη για την αποφυγή καθαρτικών συμπεριφορών, ενώ σημαντικό μέρος ασθενών με $BMI < 14$ ή μεγάλη απώλεια βάρους νοσηλεύονται σε παθολογικές κλινικές όπου επίσης η επάρκεια/εκπαίδευση του προσωπικού είναι περιορισμένη. Η στρατηγική αυτή μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και ενδεχομένως αυξάνει αδικαιολόγητα τα κόστη. Ειδικές υπηρεσίες αντιμετώπισης ΔΠΤ είναι πολύ λίγες στο ΕΣΥ ή στον ιδιωτικό τομέα και δεν καλύπτουν επαρκώς τις αυξημένες ανάγκες, ενώ συνήθως αφορούν ασθενείς που βρίσκονται έως το επίπεδο 3.

Η δημιουργία ΕΜ-ΔΠΤ προϋποθέτουν κόστη που είναι δύσκολο να εξασφαλιστούν στο πλαίσιο ενός διαρκώς μειωμένου προϋπολογισμού για την υγεία ενώ οι προτάσεις δεν ακολουθούνται από ενέργειες για την υλοποίησή τους (Υπουργείο Υγείας, Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τη Διατροφή και τις Διατροφικές Διαταραχές 2008-2012) και η ενεργοποίηση των μη-κυβερνητικών φορέων που θα μπορούσαν να αναλάβουν πρωτοβουλίες για την ανάπτυξη υπηρεσιών περιορισμένη (<http://www.anasa.com.gr/>). Τέλος η εφαρμογή μέσων πρωτογενούς πρόληψης είναι εξαιρετικά περιορισμένη και αμφιβόλου αποτελεσματικότητας (Pratt & Woolfenden, 2002).

4.4 Προτεινόμενος αλγόριθμος

Πίνακας 9. Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής

	Ψυχογενής ανορεξία	Ψυχογενής βουλιμία
Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none">• Διεξοδική αξιολόγηση σωματικού κινδύνου• Αποκατάσταση της διατροφής• Αντιμετώπιση επιπλοκών / πρόληψη συνδρόμου επανασύτισης	<ul style="list-style-type: none">• Διεξοδική αξιολόγηση επιπλοκών και κινδύνου σωματικής υγείας (Πίνακας 1 & 2) και ψυχιατρικής συννοσηρότητας• Δημιουργία σχεδίου αντιμετώπισης συννοσηρών καταστάσεων
Βήμα Δεύτερο	<ul style="list-style-type: none">• Ψυχοθεραπεία (Γνωσιακή-συμπεριφορική, οικογενειακή, διαπροσωπική-υποστηρικτική, ψυχοδυναμική, κ.α.), βελτίωση ατομικών δεξιοτήτων / αυτογνωσίας και υποστήριξη γευμάτων <u>και</u>• Δημιουργία εξατομικευμένου πλαισίου συστηματικής παρακολούθησης	<ul style="list-style-type: none">• Ψυχοθεραπεία (Γνωσιακή συμπεριφορική, Οικογενειακή, διαπροσωπική-υποστηρικτική, ψυχοδυναμική, κ.α.), βελτίωση ατομικών δεξιοτήτων αυτογνωσίας και υποστήριξη γευμάτων <u>ή</u>• Χρήση εγχειριδίων αυτοβοηθείας ή εξ' αποστάσεως ψυχοθεραπεία

Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή αδυναμία διενέργειας ψυχοθεραπείας)	<ul style="list-style-type: none"> • Άλλαγή ή ενίσχυση ψυχοθεραπευτικής στρατηγικής / αναδιατύπωση προβλημάτων <u>ή / και</u> • Συμπληρωματική συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία* ανάλογα με τη συννοσηρότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Άλλαγή ή ενίσχυση ψυχοθεραπευτικής στρατηγικής / αναδιατύπωση προβλημάτων <u>ή / και</u> • Συμπληρωματική θεραπεία ή μονοθεραπεία* με <ul style="list-style-type: none"> ○ Φλουοξετίνη <u>ή</u> ○ Άλλο SSRI (φλοβοξαμίνη ή σερτραλίνη ή σιταλοπράμη) <u>ή</u> ○ Τοπιραμάτη
Σημειώσεις (*)	* Να μην χορηγείται σαν μονοθεραπεία έξω από πλαίσιο συστηματικών ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων	* Σε περιπτώσεις που η ψυχοθεραπεία δεν είναι εφικτή

4.5 Τελικά Συμπεράσματα

Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των φαρμακοθεραπειών στην ψυχογενή ανορεξία τόσο στην αύξηση του βάρους όσο και σε άλλες εκβάσεις, μέχρι σήμερα είναι ανεπαρκή. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι οι φαρμακοθεραπείες είναι αναποτελεσματικές καθώς μια σειρά μεθοδολογικών περιορισμών στις κλινικές μελέτες μέτρησης της αποτελεσματικότητα που αναλύονται στην υποενότητα 4.3 θα μπορούσαν να δικαιολογεί αυτή τη δυσκολία τεκμηρίωσης. Η διενέργεια επιπρόσθετων κλινικών μελετών κατά το δυνατόν απαλλαγμένων από μεθοδολογικούς περιορισμούς, που θα μελετούν και άλλες εκβάσεις εκτός της αύξησης του βάρους, θα βοηθήσει στο να απαντηθεί πιο αξιόπιστα το κατά πόσον τα φάρμακα αποτελούν επιλογή στη θεραπεία της ψυχογενούς ανορεξίας.

Για την ψυχογενή βουλιμία και την διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας υπάρχουν πιο σαφή δεδομένα, που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών στην μείωση των βουλιμικών συμπεριφορών, αλλά λείπουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των φαρμακοθεραπειών σε μακροχρόνια χορήγηση για την πρόληψη των υποτροπών. Επίσης, λείπουν δεδομένα άμεσης σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μεταξύ φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας, που έχουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον λόγω της καλύτερης ασφάλειας που παρουσιάζουν οι μη-φαρμακευτικές μέθοδοι καθώς και μελέτες αποτελεσματικότητας άλλων φαρμακοθεραπειών με καλό προφίλ παρενεργειών (π.χ. σερτραλίνη/εσκιταλοπράμη).

Στους ασθενείς με ΔΠΤ τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των θεραπειών από καλής ποιότητας κλινικές μελέτες είναι λίγα και συχνότερα συναντώνται ημιτειραματικές μελέτες ή κλινικές μελέτες παρατήρησης καθώς και γνώμες ειδικών. Λόγω αυτού η έκδοση κλινικών οδηγιών, ακόμα και αν δεν βασίζονται αποκλειστικά σε ΤΚΔ είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Σε κάθε περίπτωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να χρησιμοποιούνται υποβοηθητικά και σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστούν την εξατομικευμένη κλινική προσέγγιση κάθε ασθενούς με ΔΠΤ.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές περιέχονται στα πλήρη κείμενα που βρίσκονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://psychodiavasi.wordpress.com/>

ΟΙ “ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΛ-
ΛΗΝΩΝ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ” ΤΥΠΩΘΗΚΑΝ ΤΟΝ ΟΚΤΩ-
ΒΡΙΟ ΤΟΥ 2015 ΣΤΙΣ ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ
ΘΕΟΔΩΡΙΔΗ ΣΕ ΧΑΡΤΙ VELVET 100
GR ΣΕ 3000 ΑΝΤΙΤΥΠΑ ΓΙΑ ΛΟΓΑΡΙΑ-
ΣΜΟ ΤΟΥ ΕΡΓΟΥ ΨΥΧΟΔΙΑΒΑΣΗ ΜΕ
ΚΩΔΙΚΟ MIS 374589 (ΚΩΔ. Ε.Ε 81043),
ΤΟΥ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ
2007-2013, ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟ-
ΤΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ
ΤΑΜΕΙΟ (Ε.Κ.Τ) ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΟΥΣ ΠΟΡΟΥΣ.

