

Μείζων
Κατάθλιψη
Τουλούμης Χ

Δήλωση συμφερόντων

Είδος	Εταιρεία - Ίδρυμα
Φορέας εργασίας	Ψυχιατρικό Νοσοκομείο της Αθήνας (5 ^ο ΨΤΕ)
Ερευνητικά Πρωτόκολλα	Eli Lilly, Janssen, Sanofi, Actelion
Ομιλίες, Συμβουλευτικές Υπηρεσίες	Eli Lilly, Specifar, Lundbeck, Astra Zeneca, BMS, Actelion, Vianex, Mylan
Άλλες Υπηρεσίες	

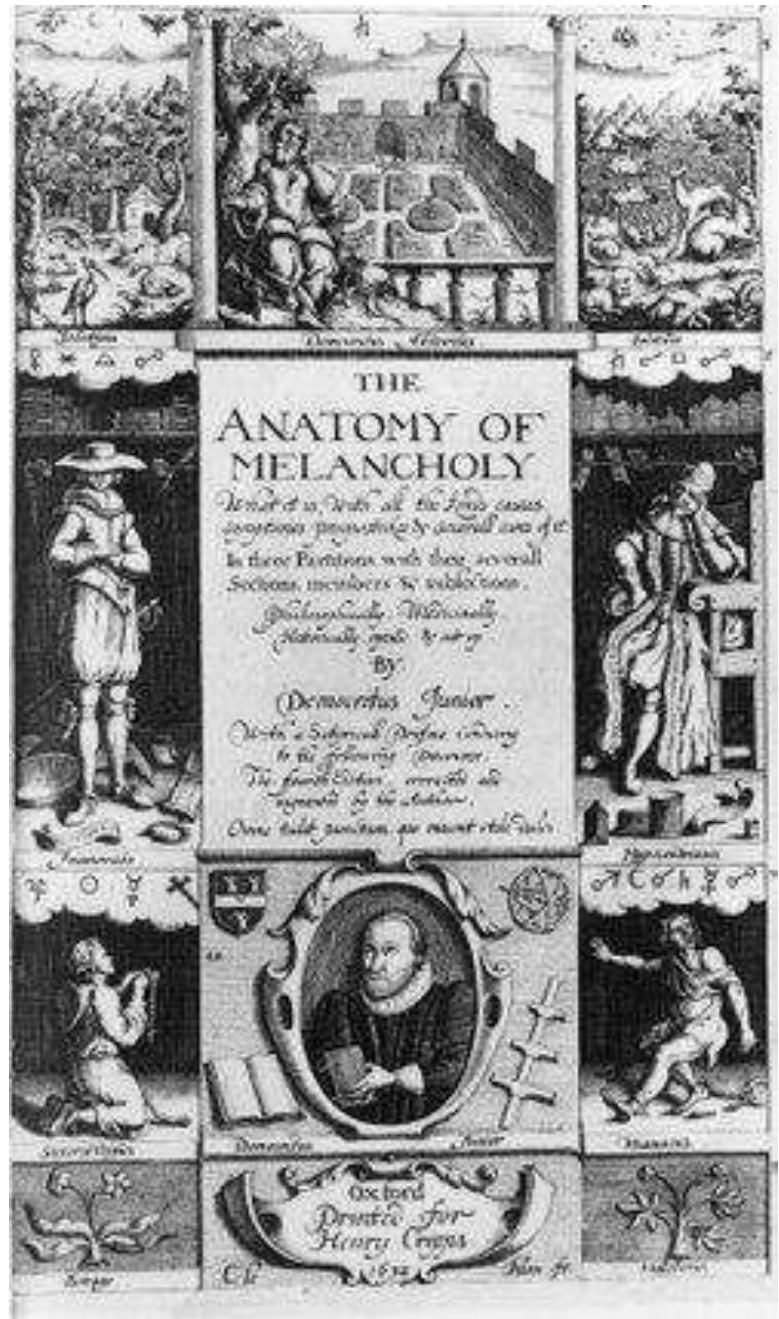
«It is a miserable state of mind to have few things to desire, and many things to fear»

Alfred Lord Tennyson



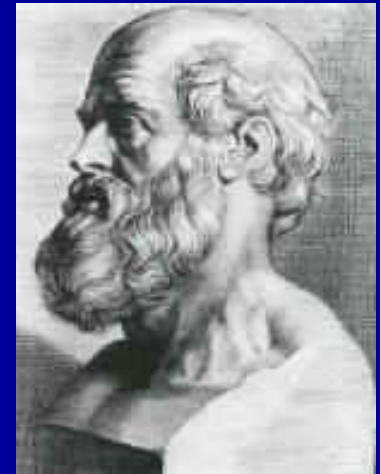
«If there be a hell upon earth, it's to be found in a melancholy man's heart»

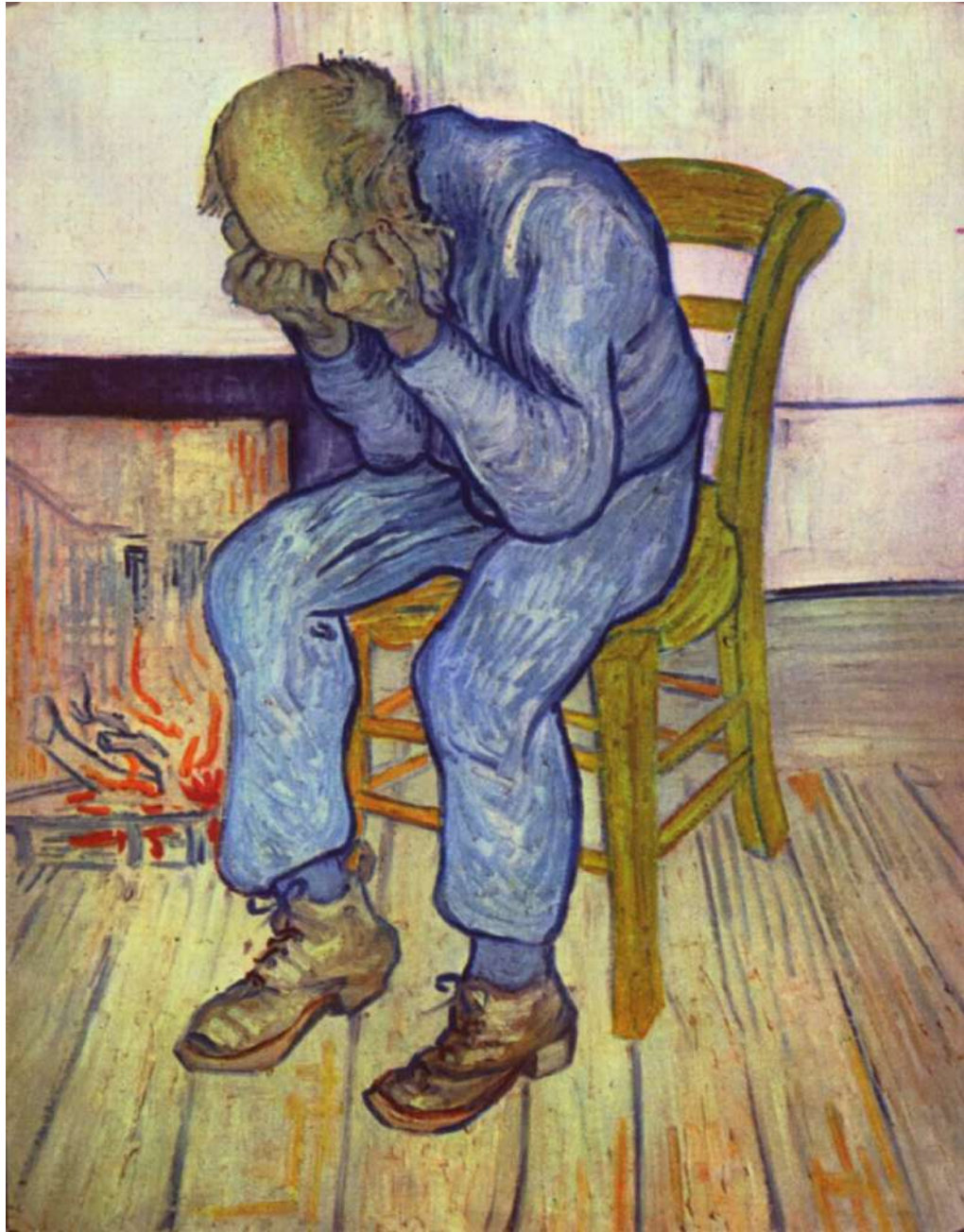
Robert Burton, 1621

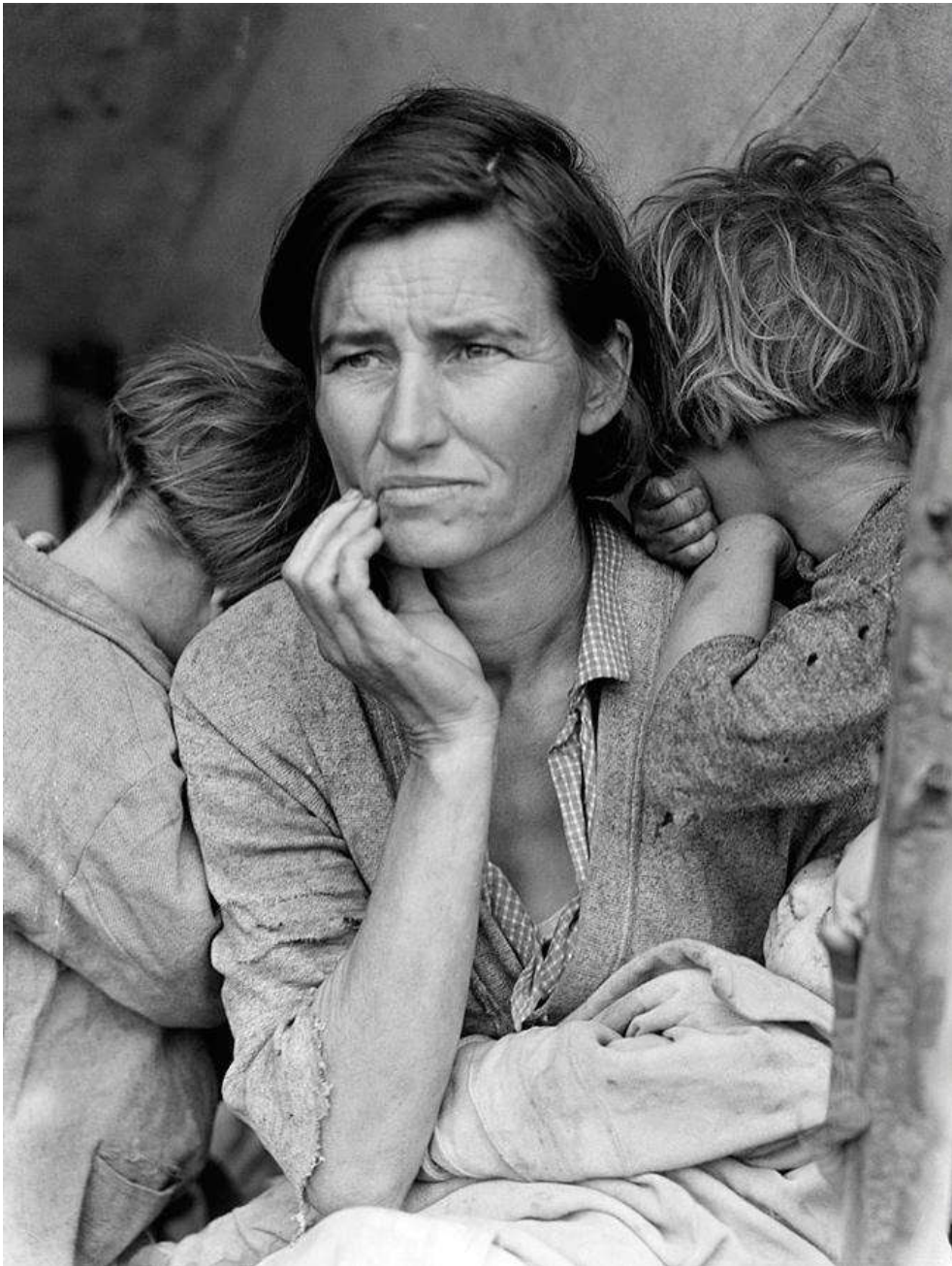


MDD Ιστορικά Στοιχεία

- ♦ ο Ιπποκράτης την θεωρούσε (όπως άλλωστε και κάθε ψυχική διαταραχή) αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του οργανισμού (και όχι απόρροια δαιμονοκατοχής ή θείκης τιμωρίας)
- ♦ η δυσλειτουργία συνίστατο σε ανώμαλη έκκριση, θερμοκρασία, ή σύσταση των χυμών του σώματος
- ♦ οι χυμοί του σώματος (κατά τον Ιπποκράτη) ήταν :
 - Το αίμα
 - Η λέμφος
 - Η πρασίνη χολή
 - Η **μέλαινα χολή** (εκκρίνεται από τον σπλήνα)



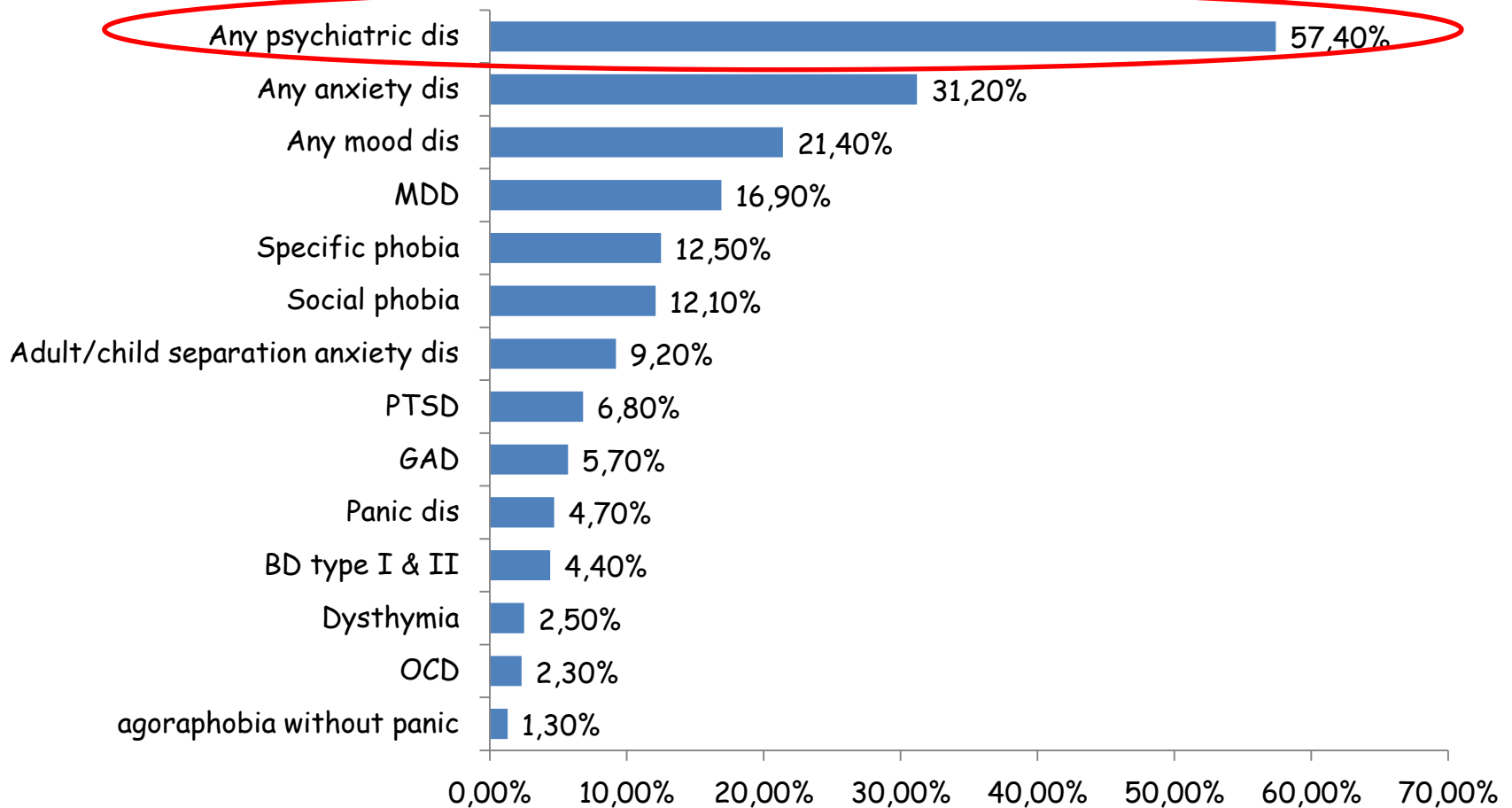


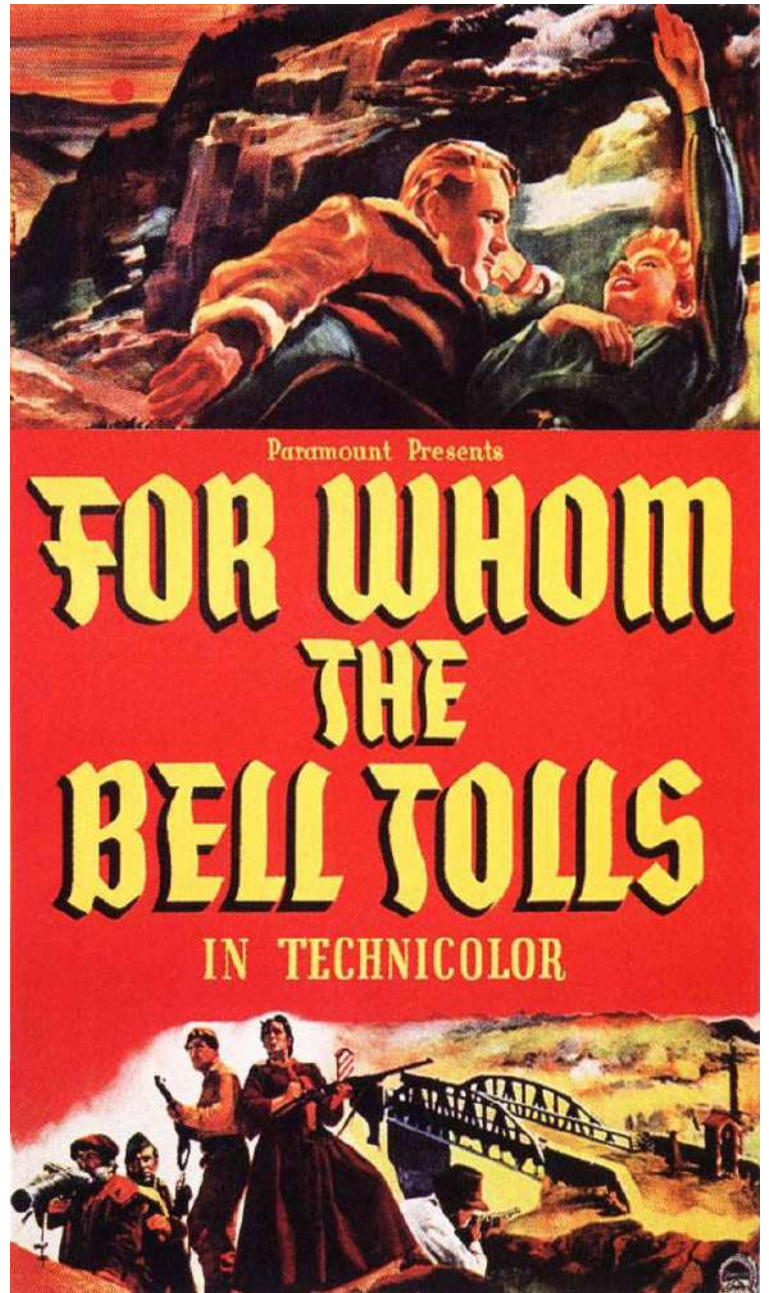
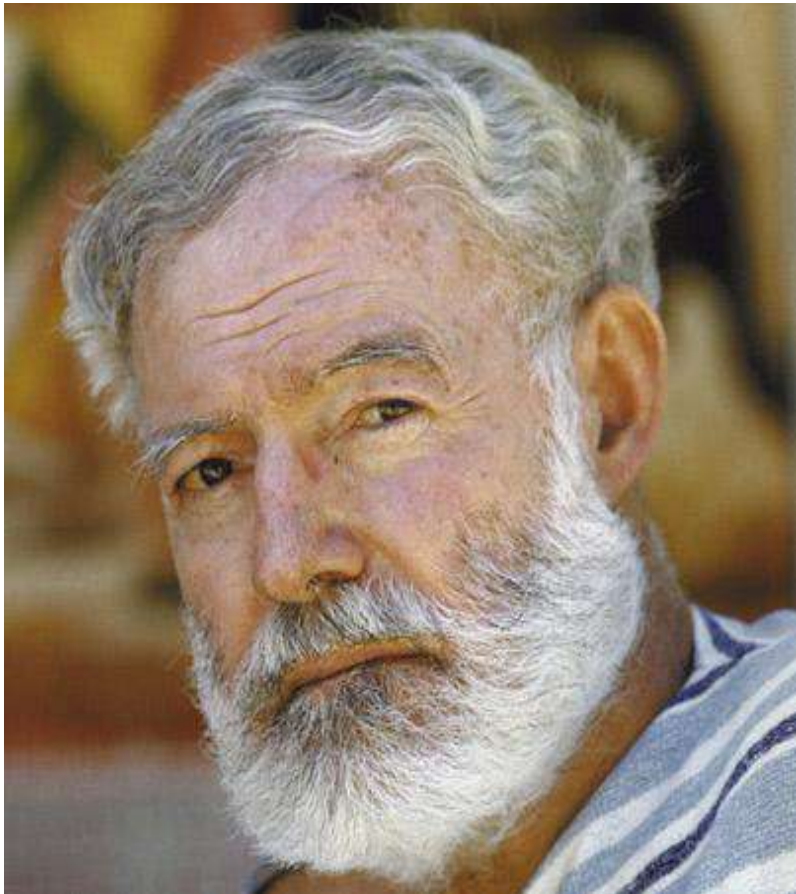


There is no health without mental health

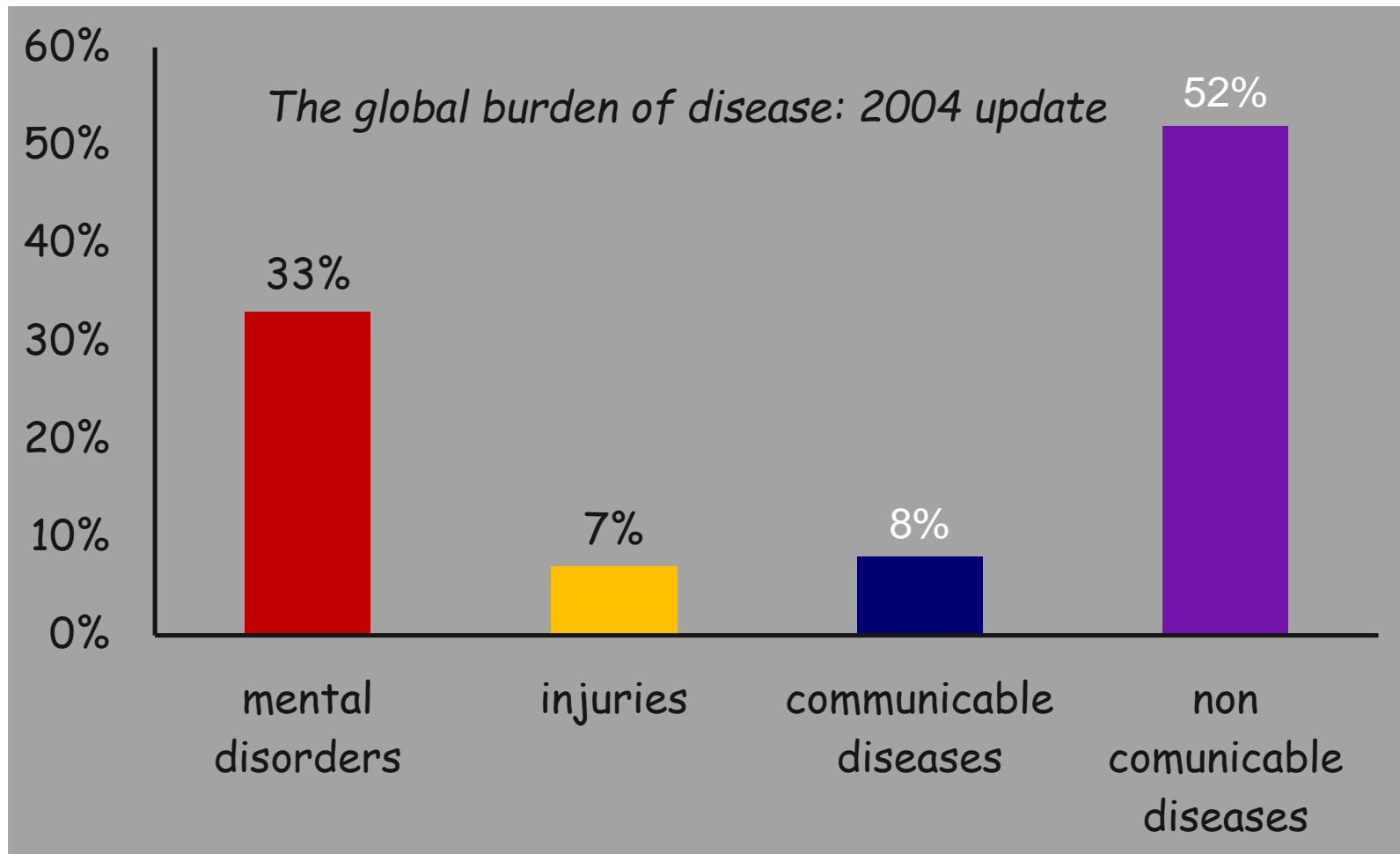


Lifetime Prevalence of DSM IV disorders National Comorbidity Survey Replication (n=9282)

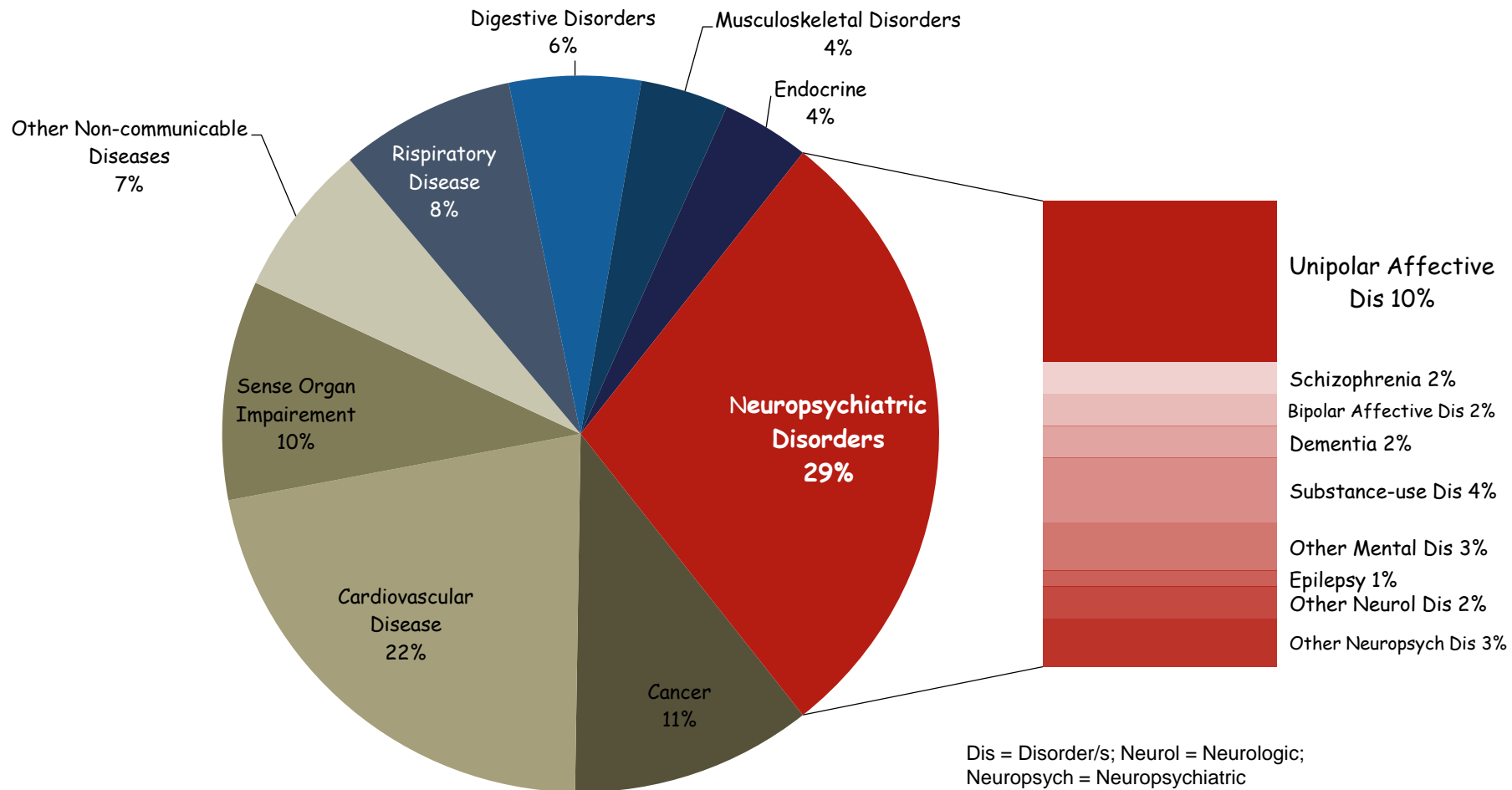




Percentage contribution of underlying health conditions to the number of years lived with disability in the European Region in 2004



Contribution of Non-communicable diseases disability-adjusted life years



MDD : Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά

- Δια βίου επικράτηση : **16.6%**
- Ετήσια επικράτηση : **6.7%**
- **52%** των πασχόντων είχαν τον προηγούμενο χρόνο αίτηση αρωγής για ανακούφιση από τα συμπτώματά των
 - κύρια από ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης (32,5%) παρά ψυχίατρο (20.6%)



12,7%

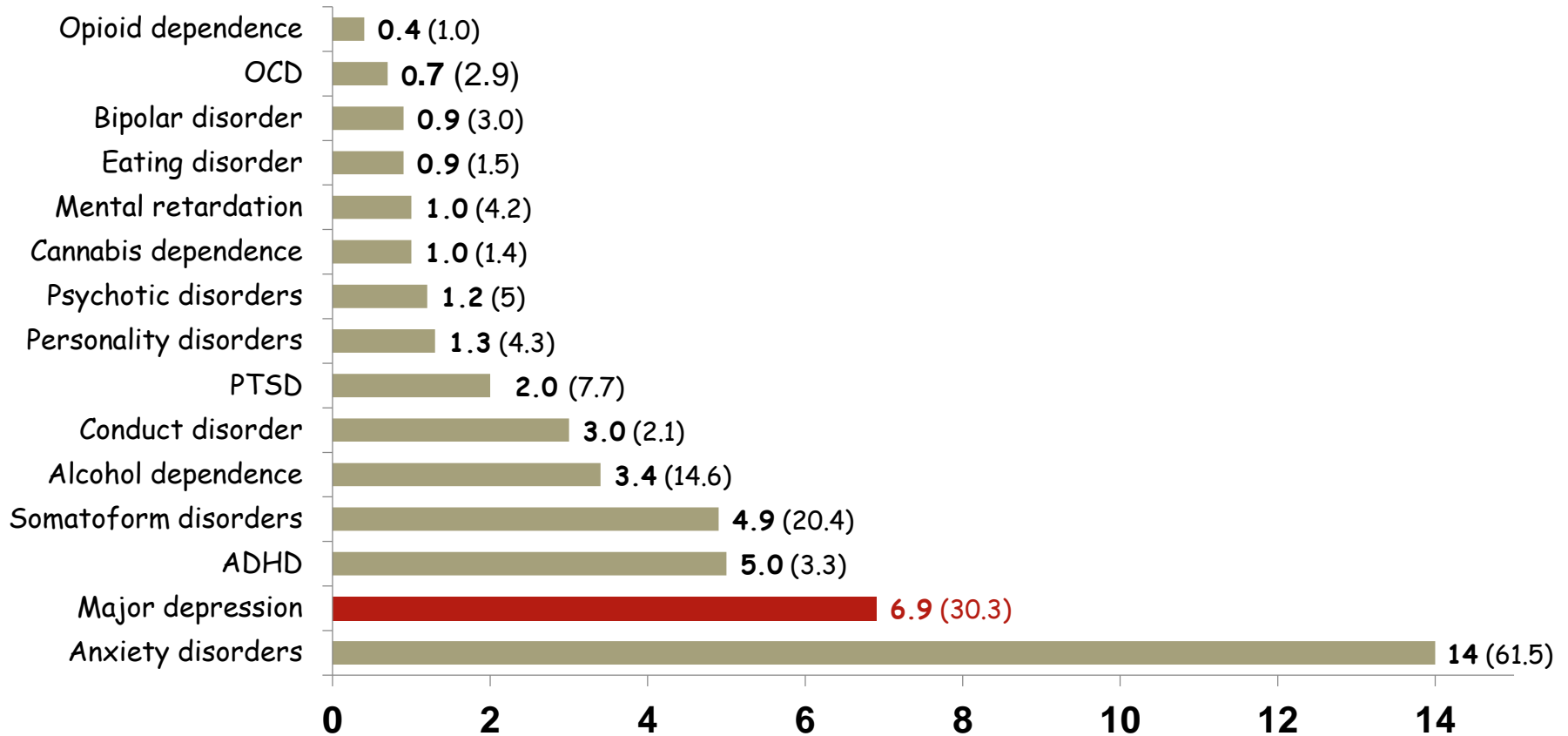


21,3%



National Comorbidity Survey R

12 month prevalence of mental disorders in Europe in 2011#



12-month prevalence in percent (no. persons affected)

Prevalence "best estimate", conducted in EU-27 countries, plus Iceland, Norway and Switzerland

* More details available in the speaker notes



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Research report

Major depression in the Era of economic crisis: A replication of a cross-sectional study across Greece

Marina Economou^{a,b,*}, Michael Madianos^c, Lily E. Peppou^a, Athanasios Patelakis^a, Costas N. Stefanis^a

^a University Mental Health Research Institute (UMHRI), Athens, Greece

^b First Department of Psychiatry, Medical School, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

^c Department of Mental Health and Behavioral Sciences, School of Health Sciences, University of Athens, Athens, Greece

ARTICLE INFO

ABSTRACT

In 2011, one-month prevalence rate of major depression was found to be **8.2%**, as compared to the corresponding rate in 2008, which was **3.3%**. Significant increases in prevalence rates were observed for the majority of the population subgroups. A significant association was recorded between major depression and economic hardship.

MDD in Greece



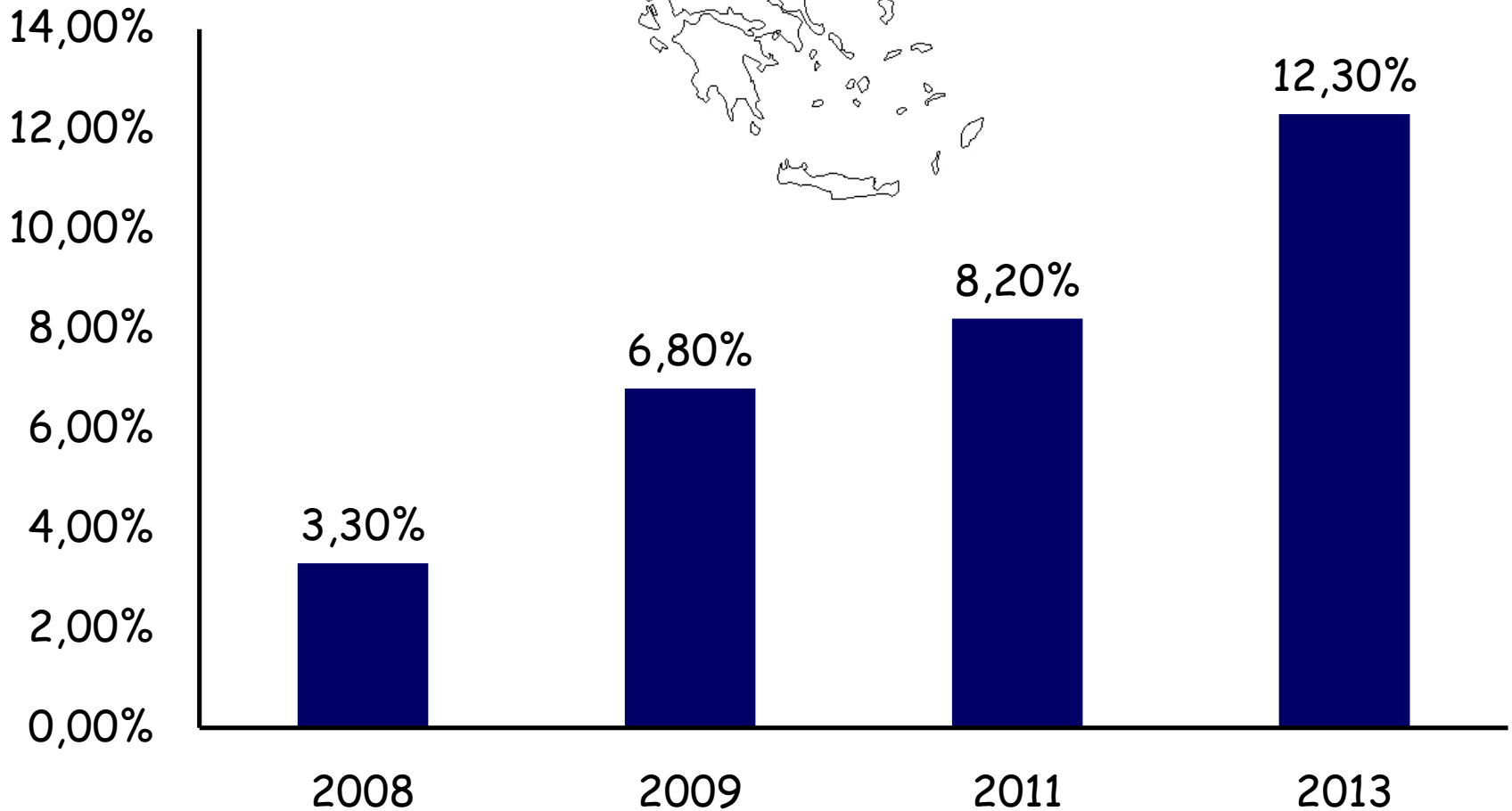
One month prevalence : **12,3%**

Αύξηση από 2011 μέχρι 2013 : **50%**

Ευπαθέστερες ομάδες :

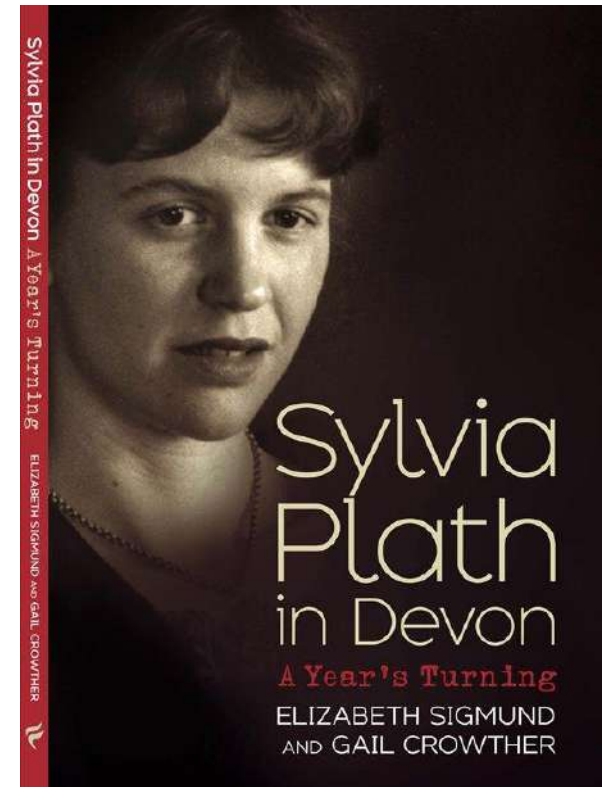
- γυναίκες (15,6% vs 9 στους άνδρες)
- έχοντες χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (20,9 vs 7,2%)
- εισόδημα <400€ το μήνα (50%)
- άνεργοι (19,8% vs 9,8 στους εργαζόμενους)
- υποαπασχολούμενοι (16,9% vs 7,2% στους πλήρως απασχολούμενους)

MDD in Greece



MDD : ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

- έως και **15%** των ασθενών με MDD καταλήγουν από απόπειρα αυτοκτονίας
 - **6^η** αιτία θανάτου η αυτοκτονία στο UK και **3^η** για άτομα 15-44 ετών
 - **11^η** αιτία θανάτου η αυτοκτονία σε USA (8^η στους άνδρες και 19^η στις γυναίκες) και **3^η** για άτομα 15-24 ετών
 - **10-15%** των αποπειραθέντων αυτοκτονία θα καταλήξουν από νέα απόπειρα (μεγάλος κίνδυνος τον πρώτο χρόνο μετά την απόπειρα)



ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ

- **877.000** άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο αυτοκτόνησαν το 2002¹
- μία αυτοκτονία ανά **30 sec** στην υφήλιο
- **105** την ημέρα στις USA

% Θανάτων

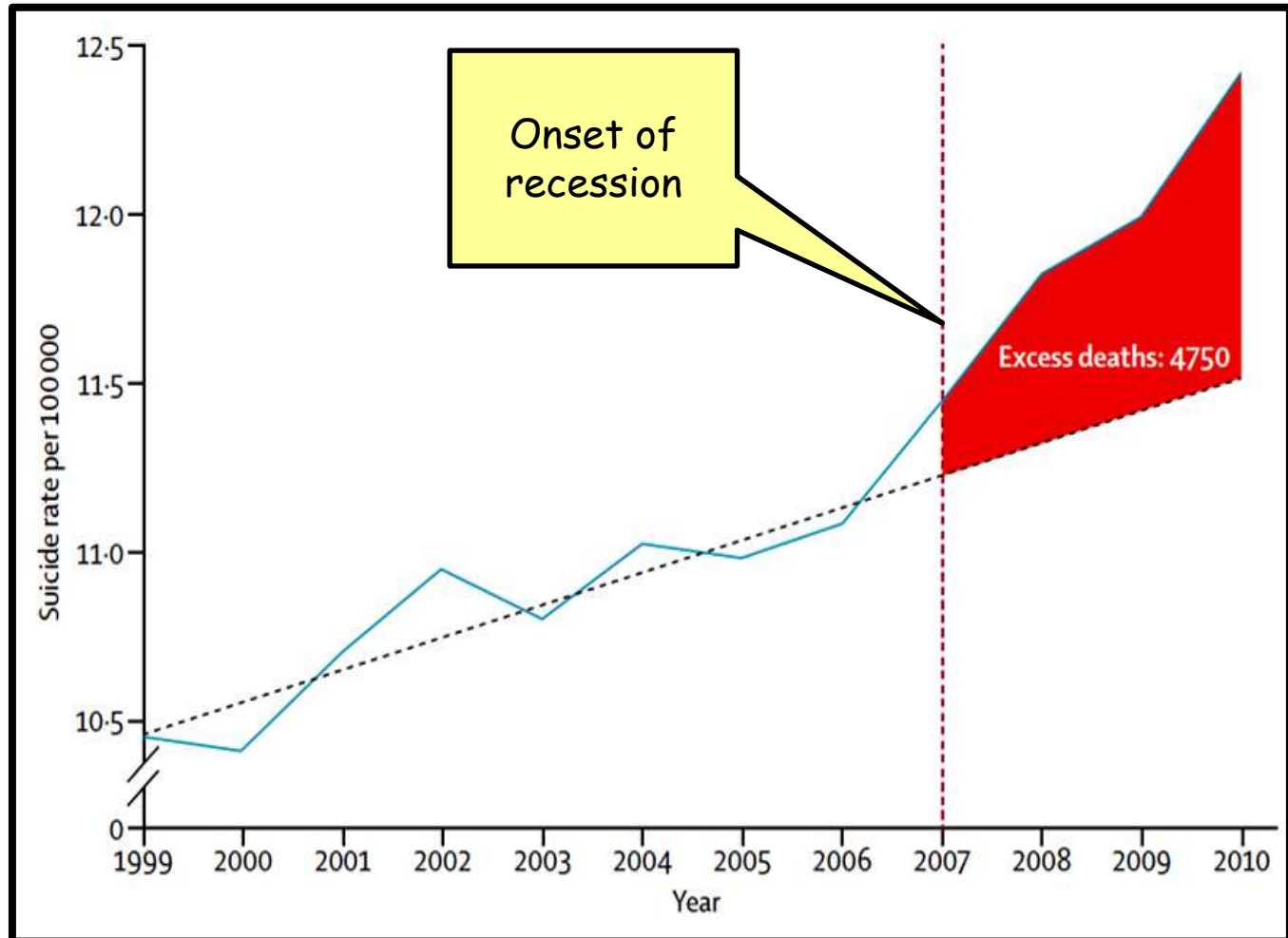
- Αυτοκτονία 1,3%
- Κακοήθη νεοπλασμάτα 23%
- ΑΕΕ 6,8%



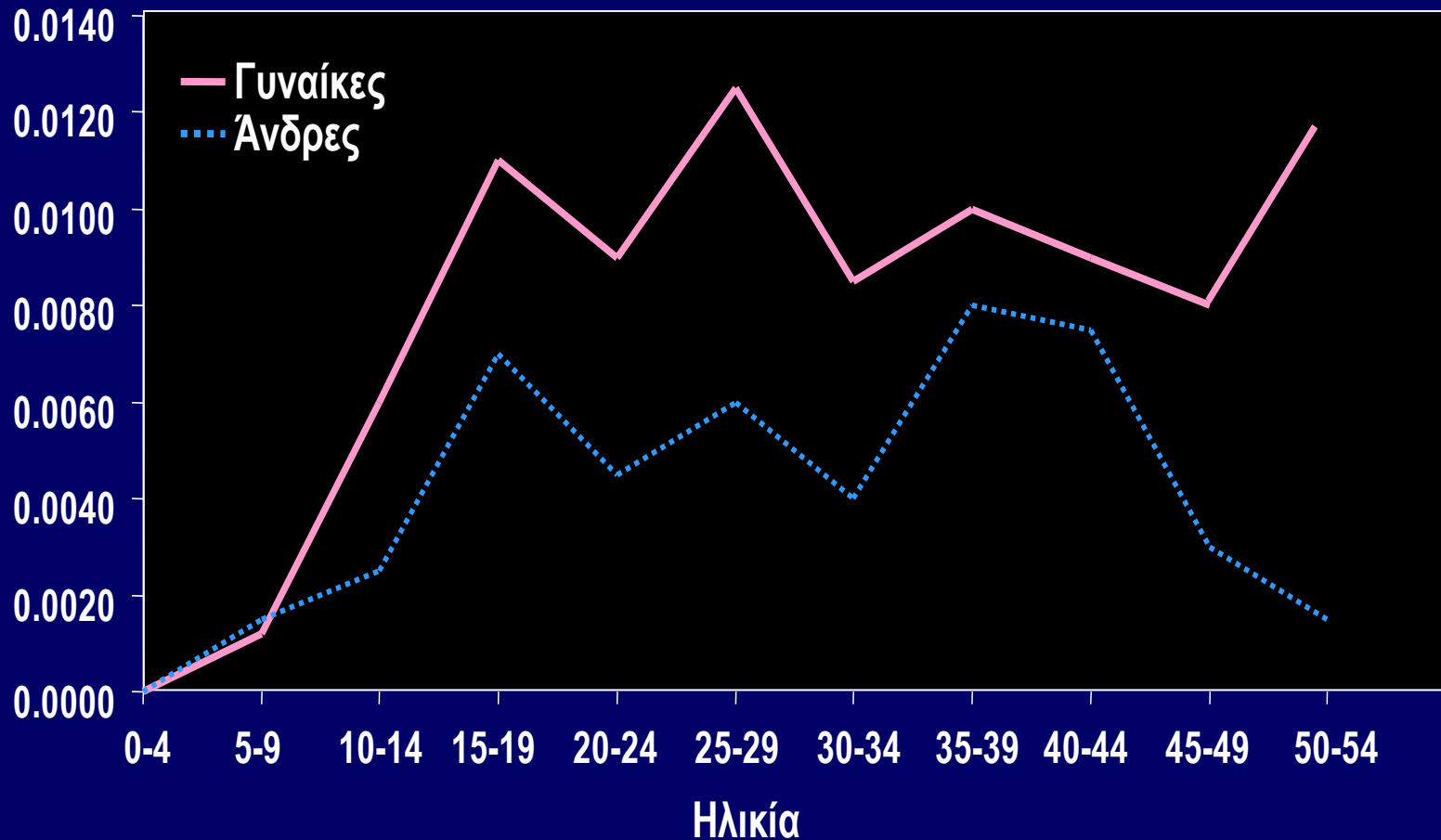
Time trend analysis of suicide rate in 50 US states & District Columbia between 1999 and 2010



The Lancet
Nov 24, 2012



Επικράτηση της ΜDD στα δύο Φύλα



Μια μέρα μιας Μαίρης

Είμαι η Μαίρη Παναγιωταρά μια εργαζόμενη μητέρα μια καλή νοικοκυρά.

Δεν είμαι τίποτα το σπέσιαλ, το καταπληκτικό, είμαι αυτό που λέμε δείγμα τυπικό.

Μόλις ξυπνήσω το πρωί, πολύ πρωί, πριν ξημερώσει δηλαδή καλά-καλά,

λέω από μέσα μου μουλάρι σήκω ντύσου γιατί εδώ σε περιμένουνε πολλά

και τότε τρέχω να ξυπνήσω, να ταΐσω, να ποτίσω και να ντύσω τα παιδιά

ενώ παράλληλα ετοιμάζω πρωινό για τον πασά.

Του το πηγαίνω στο κρεβάτι κι αυτομάτως κατεβάζω τα παιδιά στο σχολικό,

πάω γραμμή για να ψωνίσω κι ο χασάπης μες στη φούρια να μου πιάνει και τον κω...

να 'χω το νου μου κάθε μέρα για πουκάμισο και σώβρακο καινούριο καθαρό

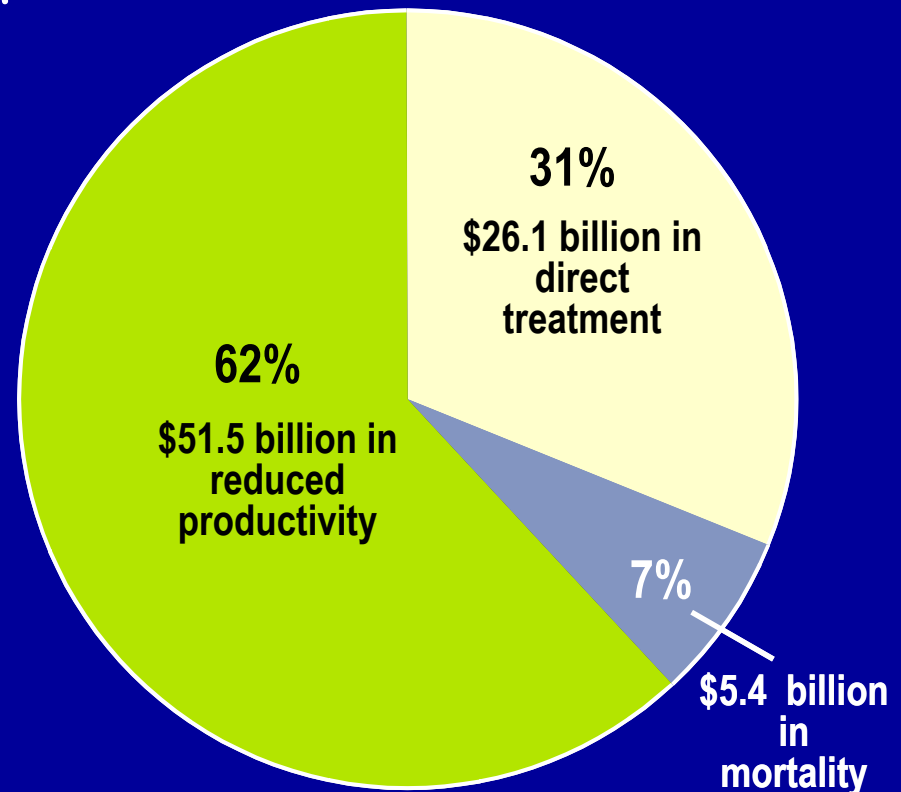
κι αλίμονο μου αν το ξεχάσω και δεν βρει ζεστό νερό.



Κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της κατάθλιψης

Annual Cost of Depression in the US: **\$83.1 billion²**

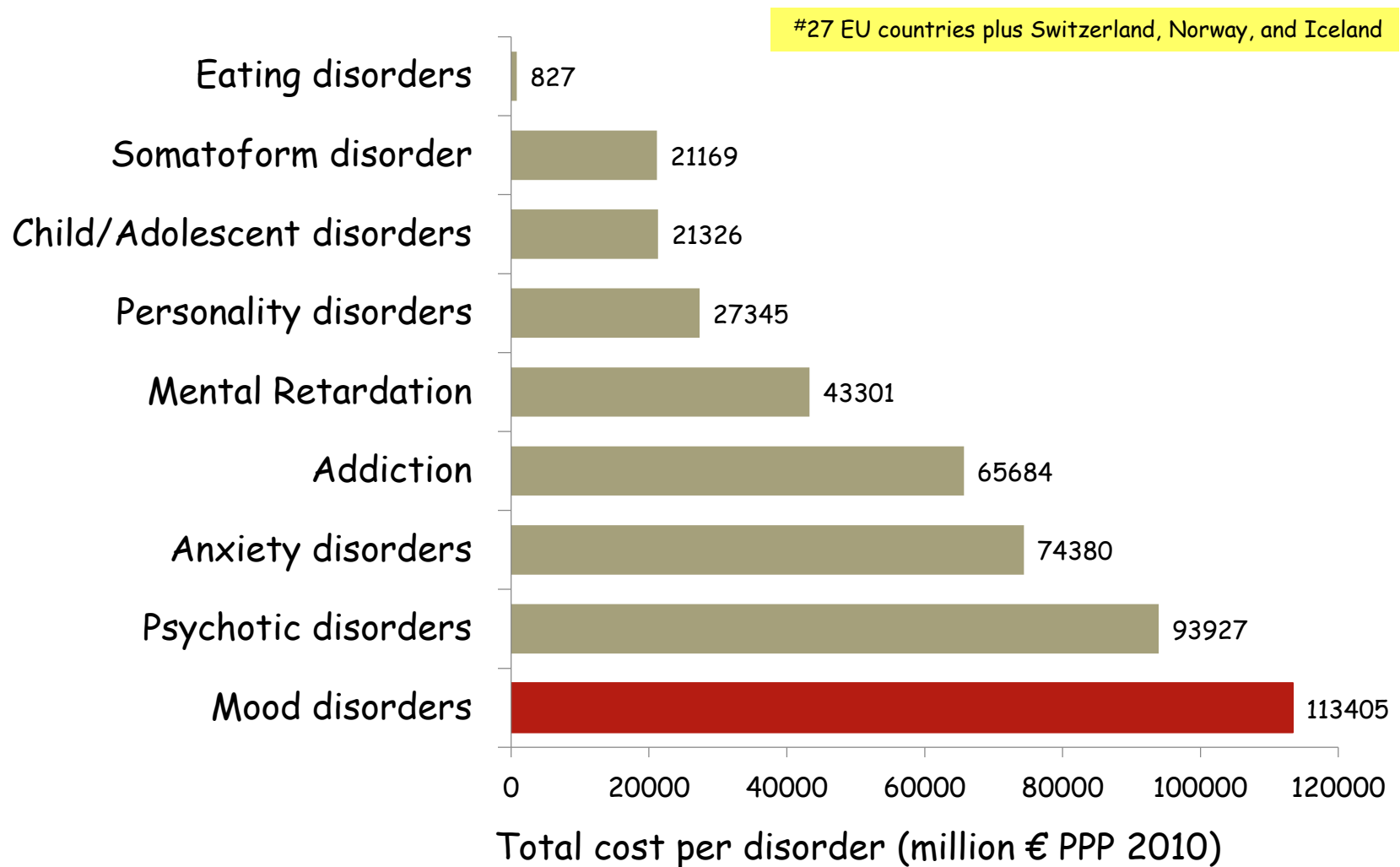
- ◆ 16% δια βίου επικράτηση της MDD, στις ΗΠΑ.¹
- ◆ Συνολικό ετήσιο κόστος = \$83 billion
 - 62% από απώλεια παραγωγικότητας



1. Kessler, RC *JAMA*. 2003; 289:3095-3105.

2. Greenberg PE, et al. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-1475.

Mood disorders bears the highest total costs of mental disorders in Europe 2010[#]



* Mood disorders includes major depression and (prevalence 6.9%) and bipolar (prevalence 0.9%)
PPP = purchasing power parity

Η Πλειοψηφία των Ασθενών με MDD Αναφέρουν Σημαντική Έκπτωση της Λειτουργικότητας

Συνολική έκπτωση της λειτουργικότητας, όπως αναφέρεται από τους ασθενείς* με MDD (n=622)



87% των ασθενών ανέφεραν μέτρια έως πολύ σοβαρή συνολική έκπτωση της λειτουργικότητας

Η σοβαρότατη ή πολύ σοβαρή έκπτωση αναφέρθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό στον τομέα/ πεδίο «κοινωνικός ρόλος» (43%)

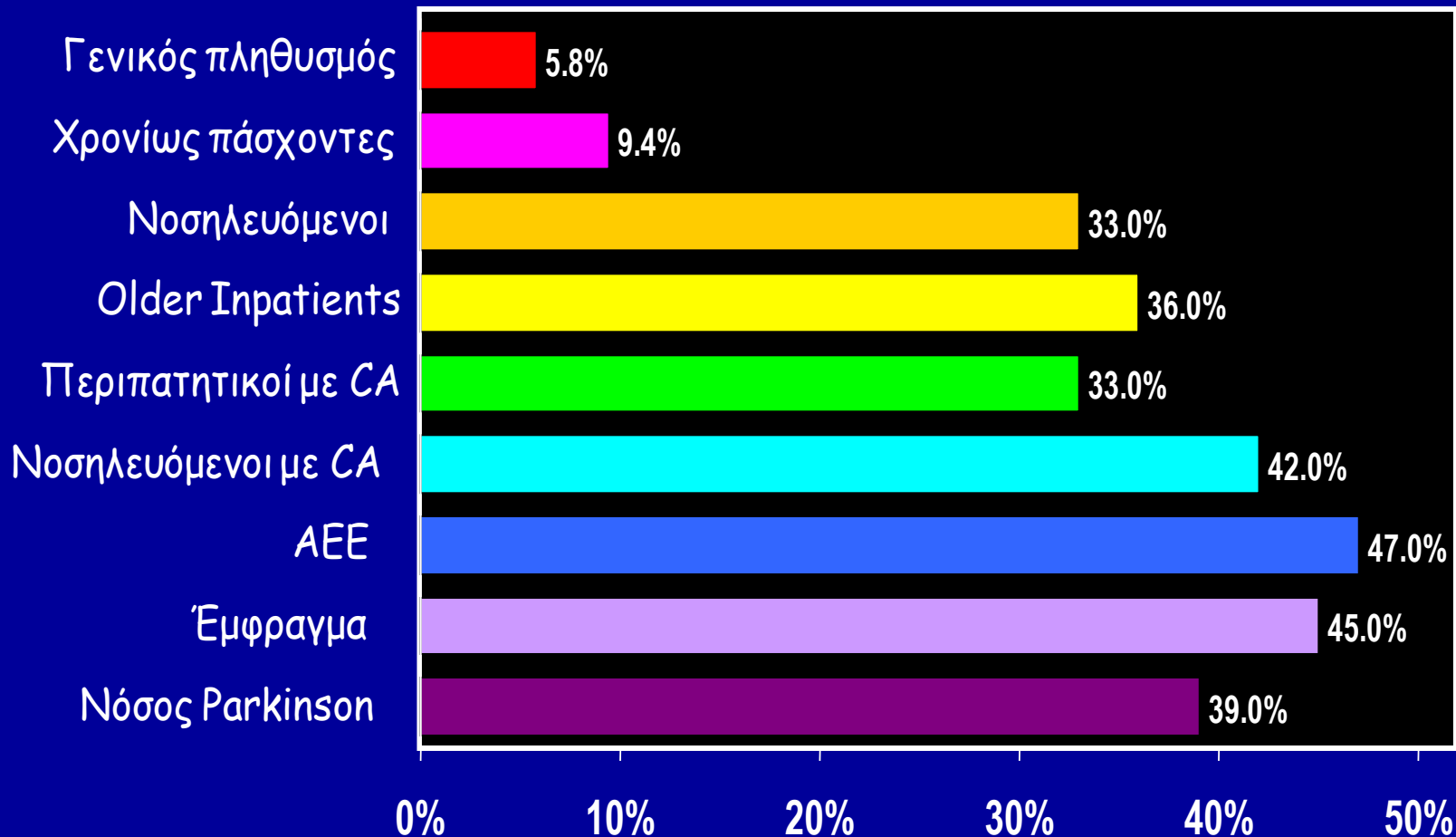
* Έκπτωση της λειτουργικότητας, εκτιμώμενη βάσει της Κλίμακας Ανικανότητας Sheehan

ΜDD : Επίδραση στο προσδόκιμο της επιβίωσης

- ελάττωση κατά 10 έτη

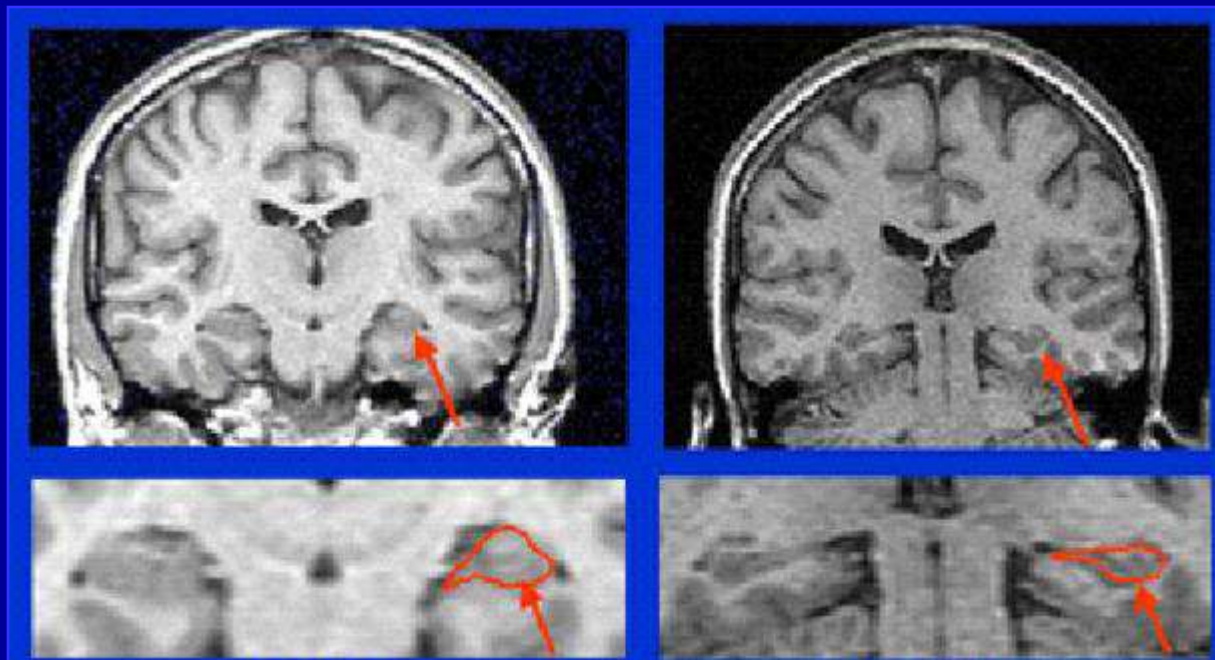


Επικράτηση της MDD σε Χρόνια Σωματικά Νοσήματα



Εγκεφαλική ατροφία στην MDD?

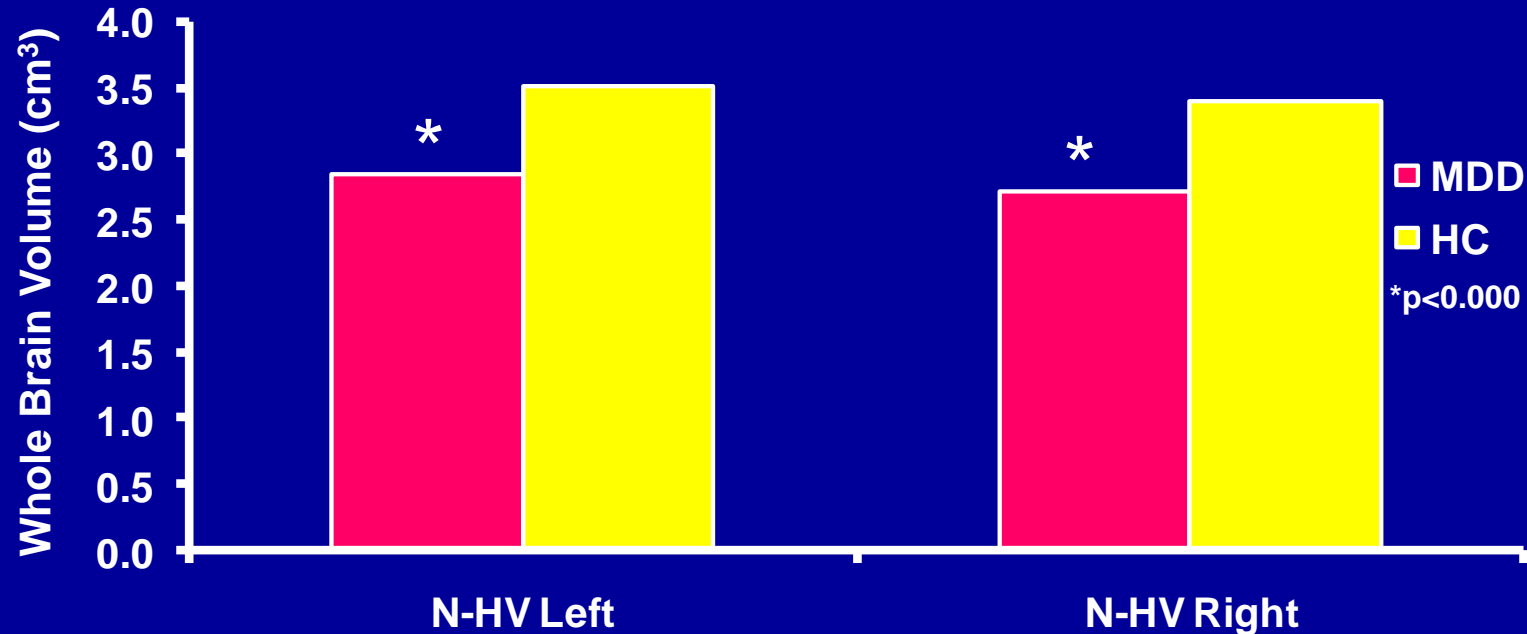
Ατροφία του ιπποκάμπου στην κατάθλιψη



Φυσιολογικός

Καταθλιπτικός

MDD Patients May Have a Lower Hippocampal Volume at Disease Onset

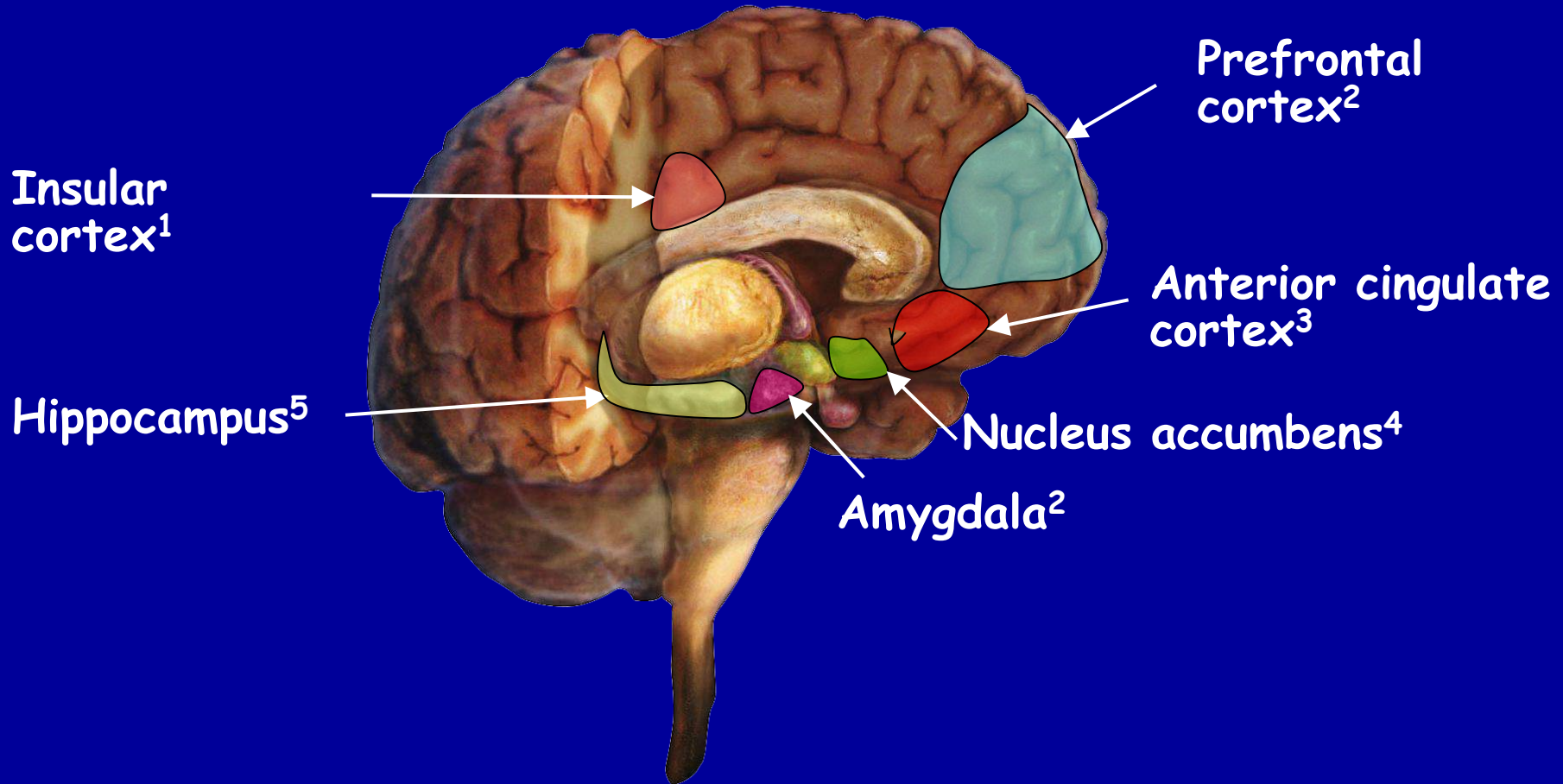


MRI comparison of N-HV in non-medicated first episode MDD patients (n=20) versus healthy subjects (n=15)

HC=Healthy controls; MDD=Major depressive disorder; MRI=Magnetic resonance imaging; N-HV=Normalized hippocampal volume (hippocampal volume/whole brain volume \times 100).

Kaymak et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; Sept 12 2009. [Epub ahead of print].
doi: 10.1007/s00406-009-0045.

Areas of the Brain Implicated in MDD



1. Kennedy SE, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;**63**:1199-1208. 2. Drevets WC. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;**11**:240-249.
3. Whittle S, et al. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;**30**:511-525. 4. Schlaepfer TE, et al. *Neuropsychopharmacology*.
2008;**33**:368-377. 5. Gaughran F, et al. *Brain Res Bull*. 2006;**70**:221-227. Brain image courtesy of ATI.

Decreased Activity in DLPFC and dACC in Patients With MDD



- ◆ Areas of increased activation in patients with MDD at rest (red) and decreased activation (blue) compared with controls
- ◆ **Increased activity:** LOPFC, VMPFC, amygdala, thalamus, caudate
- ◆ **Decreased activity:** DLPFC, insula, pregenual and dACC, superior temporal gyrus

dACC=Dorsal anterior cingulate cortex; DLPFC=Dorsolateral prefrontal cortex; LOPFC=Lateral orbital prefrontal cortex; MDD=Major depressive disorder; VMPFC=Ventromedial prefrontal cortex.

Patients with MDD May Have Smaller Medial Orbitofrontal Cortices than Controls

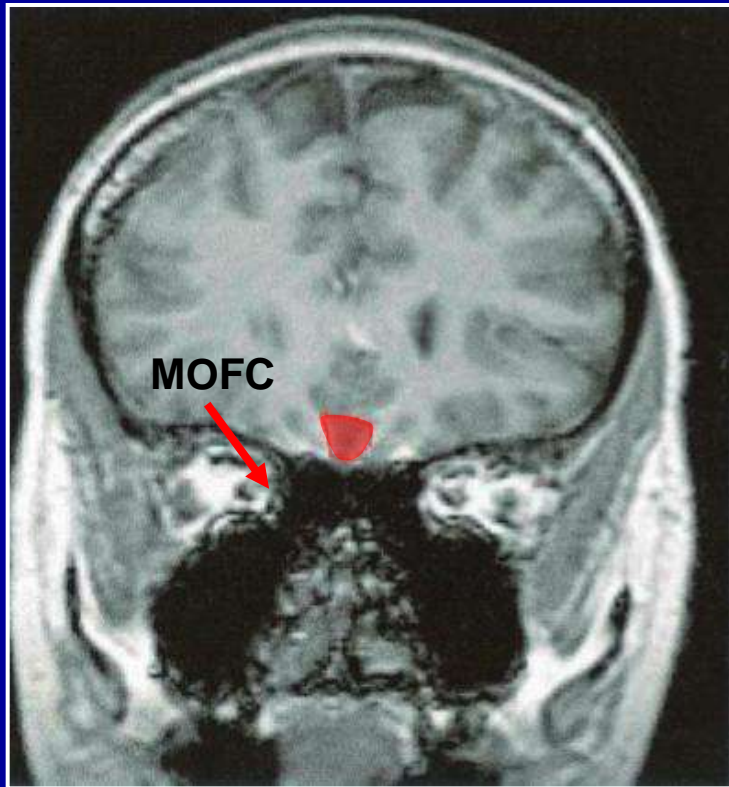
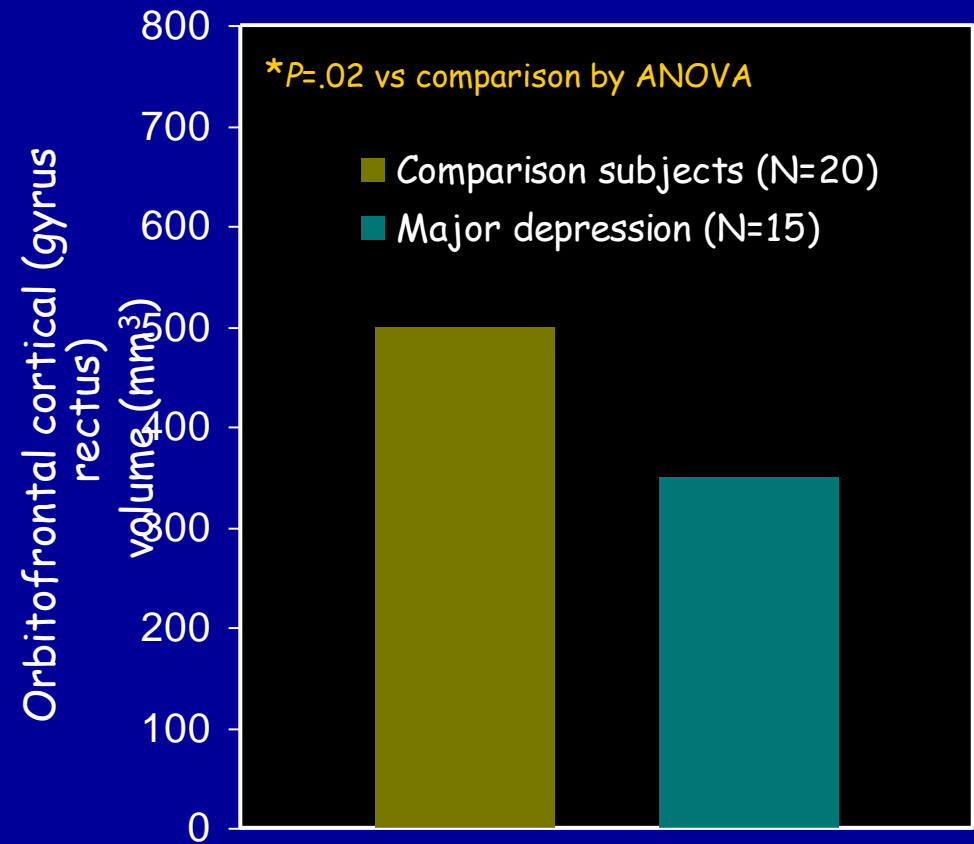


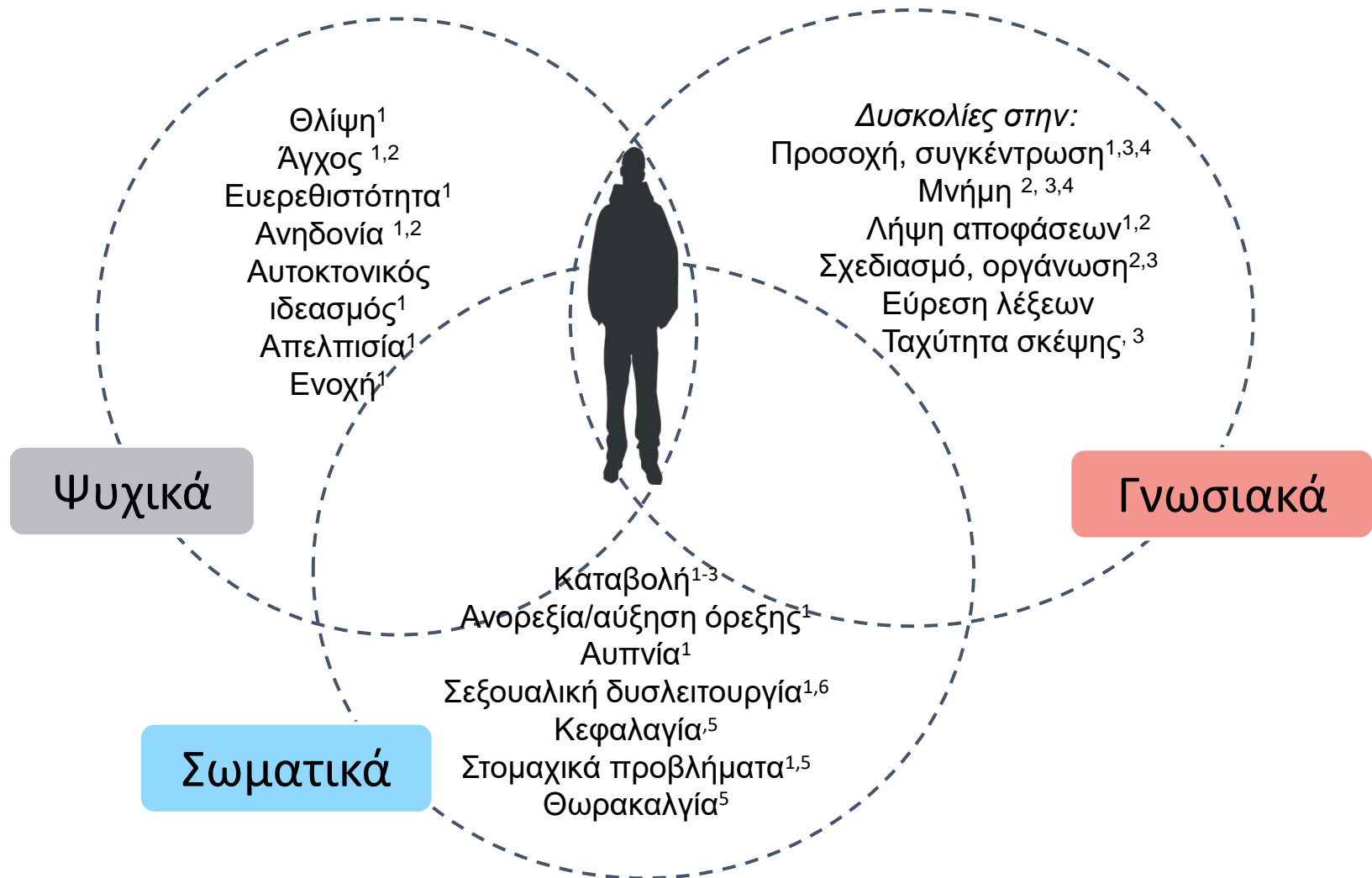
Image reprinted with permission from Elsevier



- Patients with MDD had 32% smaller MOFC (VMPFC) than controls

ANOVA=analysis of variance; MOFC=medial orbitofrontal cortices; VMPFC=ventromedial prefrontal cortex.

Κατάθλιψη : Μια κλινικά ετερογενής διαταραχή



(1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: APA; 2013. ; (2) World Federation for Mental Health. Depression: a global crisis. 10 October 2012. Available at <http://www.who.int>; (3) Fehnel et al. CNS spectrums 2013 (1-10); (4) Hammar et al. Front in Hum Neurosci 3 (2009); (5) Bair M. Archives of internal medicine 163.20 (2003): 2433-2445; (6) Clayton A. Effects of Psychiatric Illness and Medication on Sexual Function http://www.medscape.org/viewarticle/482059_3; accessed 29 September 2014

Depression – the Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV) criteria for major depression¹

A At least five of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning: at least one of the symptoms is either 1) depressed mood or 2) loss of interest or pleasure:

1 Depressed mood for most of the day, based on self-report or observation of others

2 Marked reduction or loss of interest or pleasure in nearly all activities for most of the day

3 Significant non-dieting weight loss or weight gain (>5% change in body weight)

4 Insomnia or hypersomnia

5 Psychomotor agitation or retardation (observable by others)

6 Fatigue / loss of energy

7 Feeling of worthlessness or excessive / inappropriate guilt

8 Diminished cognitive function (reduced ability to think or concentrate)

9 Recurrent thoughts of death and/or suicide, Suicide planning, or a suicide attempt

or

Any 5

B

+

C

+

D

+

E

See next slide for criteria B – E

Major Depression

(1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th edition: American Psychiatric Association. 1994:866

Διαγνωστικές Δυσχέρειες

- Protean clinical manifestations
- Πλήθος κλινικών μορφών
 - MDD
 - Δυσθυμία
 - Κατάθλιψη με ψυχωτικά χαρακτ.
 - Μελαγχολικός υπότυπος MDD
 - Διπολική κατάθλιψη
 - Minor depression
 - Subthreshold depression
 - Άτυπη κατάθλιψη.....



Συμπτώματα στην Κατάθλιψη

Ψυχικά

- Θλίψη
- Αυτοκτονικότητα
- Ανηδονία
- Αισθήματα αναξιότητας
- Απρόσφορη ενοχή



Σωματικά

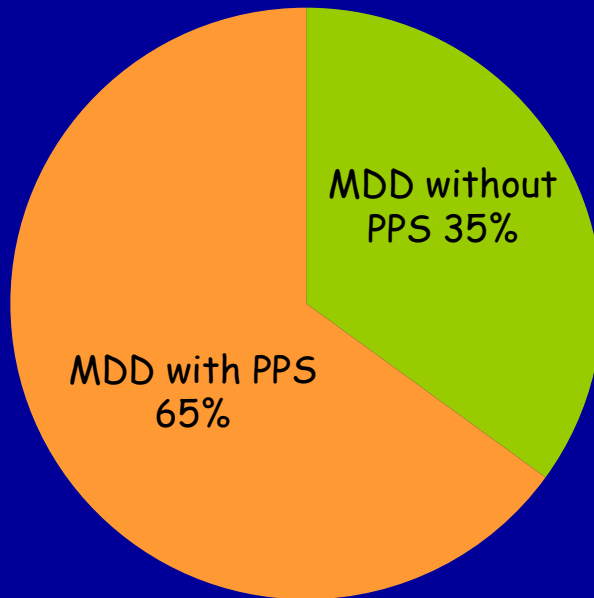
- Μεταβολή στην όρεξη / βάρος
- Έλλειψη ενεργητικότητας
- Μεταβολή στην ψυχοκινητική δραστηριότητα
- Ελάττωση ικανότητας για συγκέντρωση
- Αϋπνία, υπερυπνία

Συνοδά

- Άγχος, φοβίες
- Εύκολο κλάμμα
- Μελαγχολικές σκέψεις
- Άλγος
- Ιδεομηρυκασμός
- Ευερεθιστότητα
- Υπερβολική ανησυχία για την σωματική υγεία

Τα επώδυνα σωματικά συμπτώματα είναι συνήθη στην κατάθλιψη

Καταθλιπτικοί



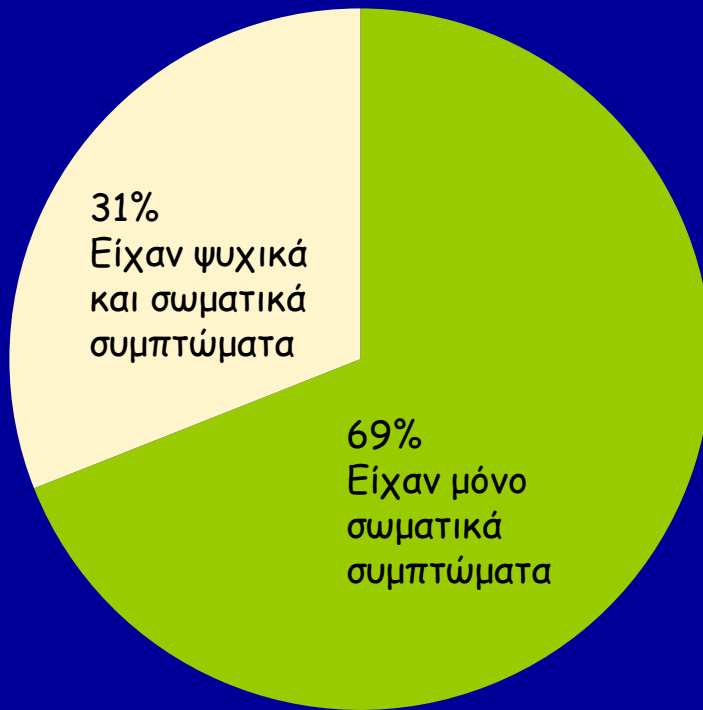
Μέση επικράτηση από 14 μελέτες που εστίαζαν στα επώδυνα συμπτώματα των ασθενών με κατάθλιψη

Οι μελέτες αφορούσαν κατάθλιψη και επώδυνα συμπτώματα περιλαμβανομένων των:

- ◆ Κεφαλαλγία
- ◆ Οσφυαλγία
- ◆ Αυχέναλγία
- ◆ Αρθραλγία
- ◆ Άλγος άκρων
- ◆ Θωρακαλγία
- ◆ Πυελικό άλγος
- ◆ Κοιλιακό άλγος
- ◆ Άλγος, γενικά



Τα σωματικά συμπτώματα είναι συχνά το κύριο ενόχλημα των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη



Κύριο αίτιο επίσκεψης, όπως αναφέρθηκε από τους καταθλιπτικούς ασθενείς

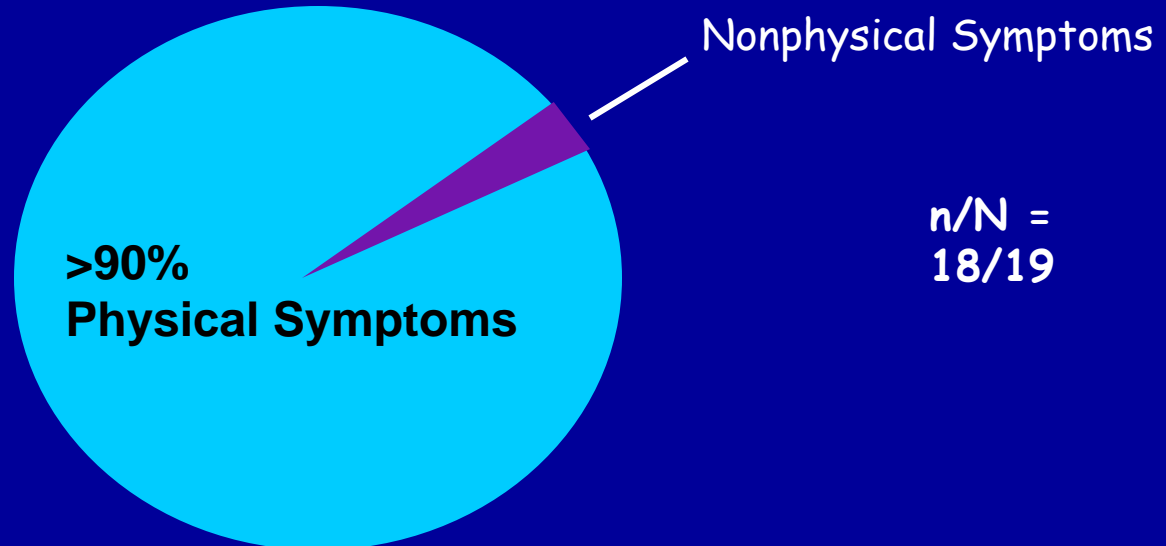
- ♦ Σε διεθνή μελέτη 1146 ασθενών με MDD, 69% ανέφεραν μόνο σωματικά συμπτώματα σαν αιτία της επίσκεψής των στον ιατρό¹
- ♦ Σε άλλη μελέτη, 76% των ασθενών που διαγνώστηκαν με κατάθλιψη ή άγχος είχαν σωματικά ενοχλήματα²

1. Simon et al. *N Engl J Med* 1999;341(18):1329-35.

2. Kirmayer et al. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):734-41.

Τα Υπολειμματικά Συμπτώματα της MDD Συχνά Περιλαμβάνουν Σωματικά Συμπτώματα

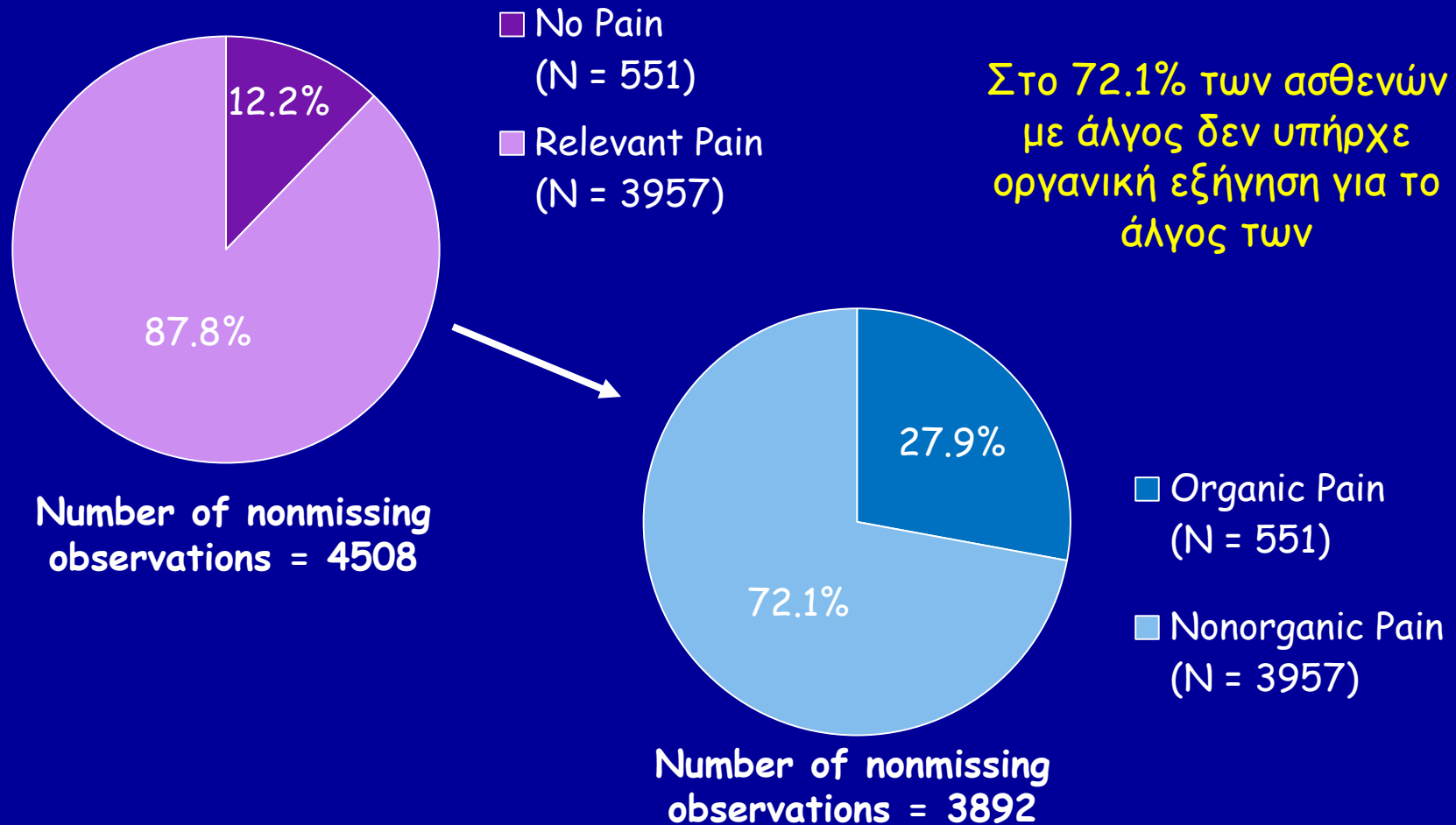
Επικράτηση των σωματικών υπολειμματικών συμπτωμάτων



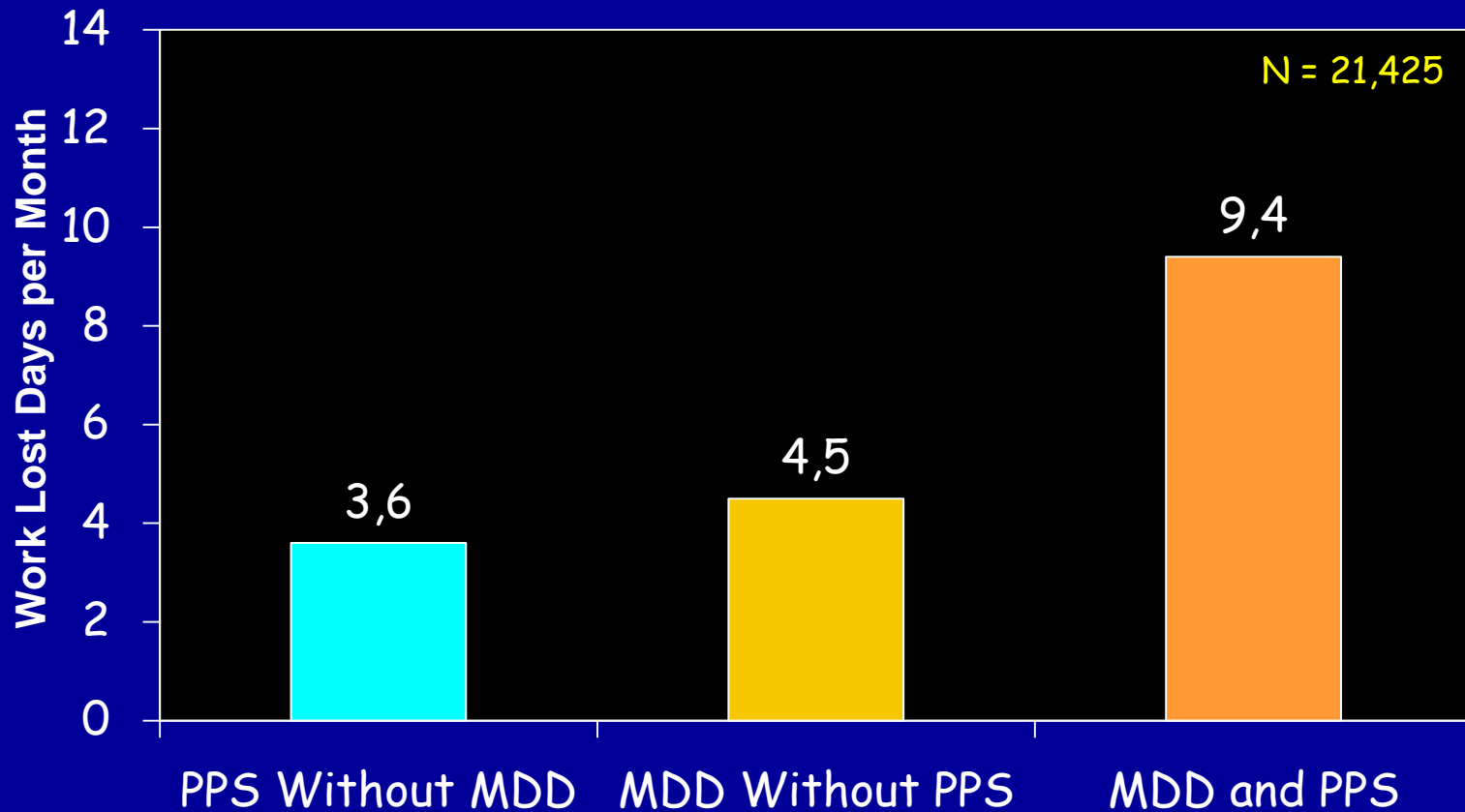
- ♦ Από τους ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα, >90% έχουν ήπια έως μέτρια σωματικά συμπτώματα

Physical symptoms measured by HAMD17 item 13 (somatic symptoms general)

Συναφή Επώδυνα Συμπτώματα στην Αρχική Εκτίμηση από του Ιατρούς

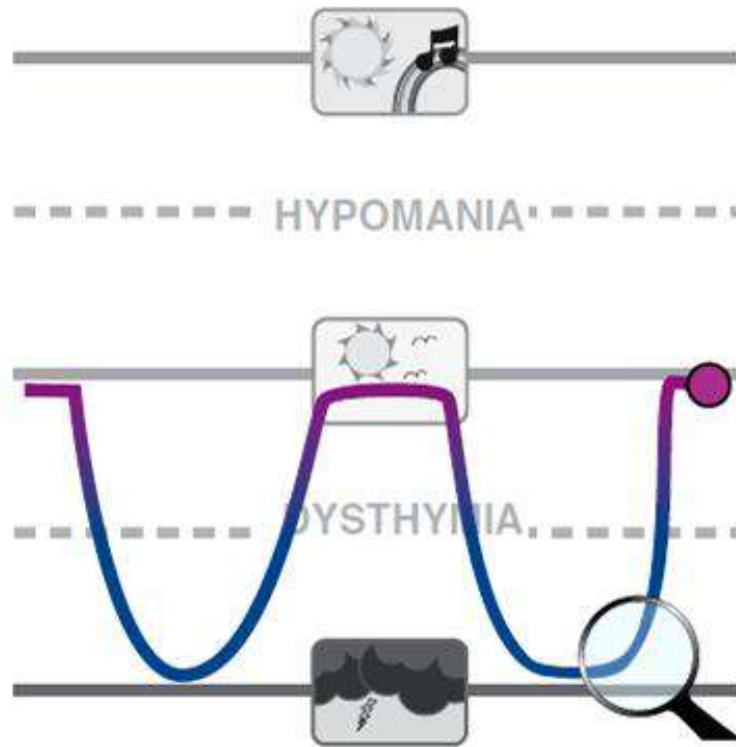


Ενδεχόμενη Επίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στην Παραγωγικότητα





Identifying Bipolar Depression: Hints From Current Symptoms



BIPOLAR DEPRESSION
More:
Time sleeping
Overeating
Comorbid anxiety
Motor retardation
Mood lability during episode
Psychotic symptoms
Suicidal thoughts

Bipolar Spectrum Disorders

Πέραν του ενός επεισοδίου κατάθλιψης

1. Διπολική διαταραχή σε 1^{ου} βαθμού συγγενή και/ή
2. Βραχεία υπομανία (διάρκειας 1-3Η)
3. Επιπλέον τουλάχιστον 2 από τα :
 1. Κυκλοθυμική ή υπερθυμική προσωπικότητα (προ της κατάθλιψης)
 2. Υποτροπιάζοντα καταθλιπτικά επεισόδια (>3)
 3. Βραχέα, υποτροπιάζοντα καταθλιπτικά επεισόδια (συνηθέστερα από 1 στο τρίμηνο)
 4. Συμπτώματα άτυπης κατάθλιψης (υπερφαγία, υπερυπνία)
 5. Επεισόδια ψυχωτικής κατάθλιψης
 6. Πρώιμη εμφάνιση κατάθλιψης (<25 ετών)

Bipolar Spectrum Disorders

Πέραν του ενός επεισοδίου κατάθλιψης

1. Διπολική διαταραχή σε 1^{ου} βαθμού συγγενή και/ή
2. Βραχεία υπομανία (διάρκειας 1-3Η)
3. Επιπλέον τουλάχιστον 2 από τα :
 7. Κατάθλιψη της λοχείας
 8. Γρήγορη απώλεια της δράσης των αντικαταθλιπτικών
 9. Απουσία βελτίωσης ενός δεδομένου καταθλιπτικού επεισοδίου παρά τις 3 ή περισσότερες αντικαταθλιπτικές δοκιμές

The Hidden Cost of not Treating Major Depression

◆ Mortality

- 30.000 έως 35.000 αυτοκτονίες ανά έτος¹
- Μοιραία ατυχήματα λόγω επηρεασμού προσοχής / συγκέντρωσης
- Θάνατος από διαταραχές που πιθανά είναι υπολείμματα της κατάθλιψης (πχ κατάχρηση αλκοολική)

◆ Patient morbidity

- Απόπειρες αυτοκτονίας
- Ατυχήματα
- Απορρέουσες νόσοι
- Απώλεια εργασίας
- Κατάχρηση ουσιών
- Αποτυχία επίτευξης στόχων (καριέρα)



The Hidden Cost of not Treating Major Depression

◆ Societal cost

- Δυσλειτουργικές οικογένειες
- Αποχή από εργασία
- Μειωμένη παραγωγικότητα
- Εργατικό ατύχημα
- Ελάττωση ποιοτικής απόδοσης στην εργασία



Αντιμετώπιση της Κατάθλιψης



MDD - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

◆ Ψυχοθεραπευτικά

- Cognitive-Behavioral Therapy (CBT)
- Interpersonal psychotherapy (IPT)
- Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- Psychodynamic-Interpersonal (PI)

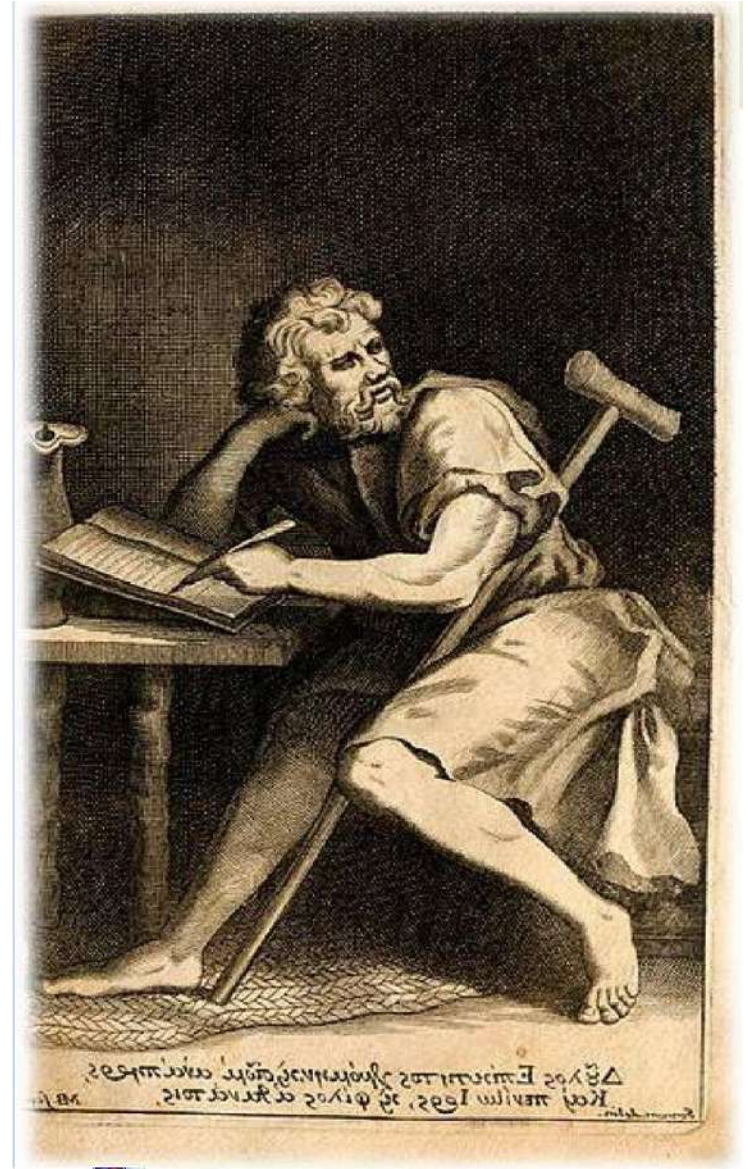
◆ Φαρμακευτικά

- αντικαταθλιπτικά



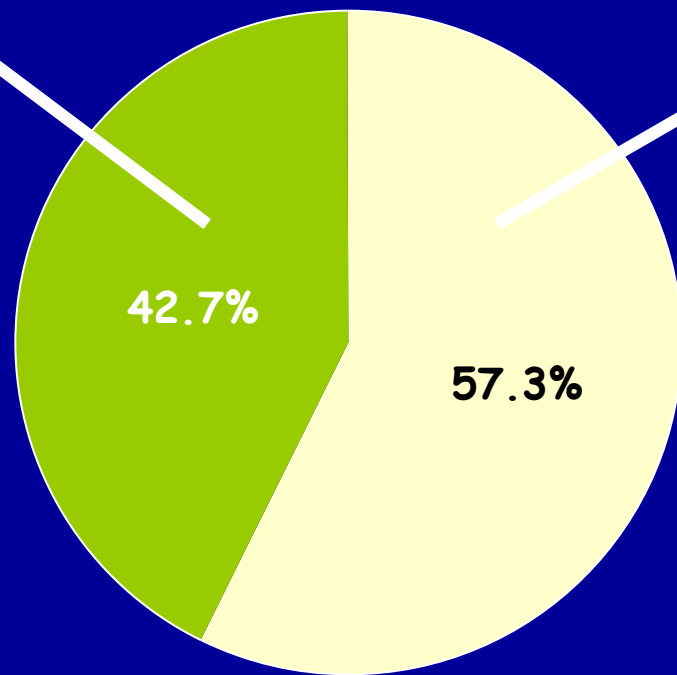
Ταράσσει τους ανθρώπους
ου τα πράγματα, αλλα τα περι
των πραγμάτων δόγματα

Επίκτητος



Πολλοί καταθλιπτικοί ασθενείς, στους οποίους αναγνωρίσθηκε η κατάθλιψη, παραμένουν χωρίς αγωγή

Χωρίς αγωγή

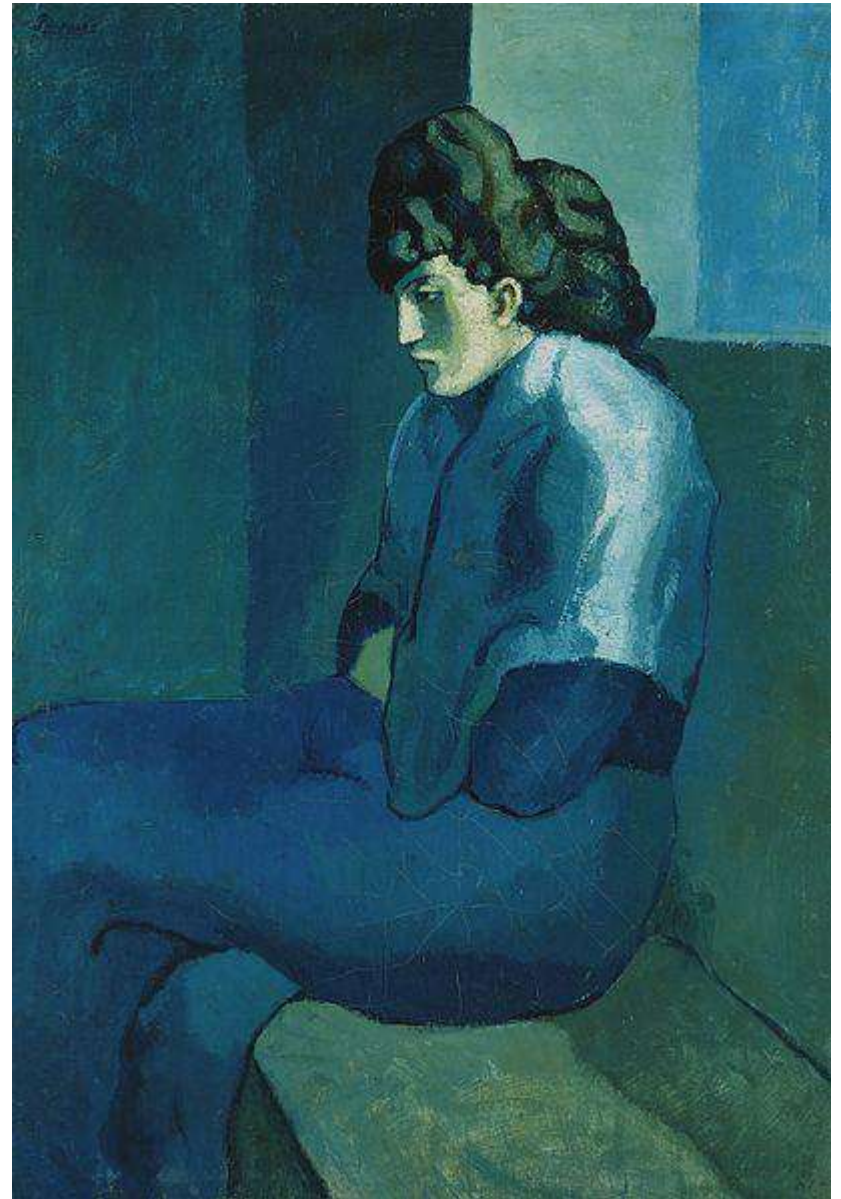


Υπό οποιαδήποτε αγωγή

Kessler RC, et al. *JAMA*. 2003;289:3095-3105.

Results from the National Comorbidity Survey Replication

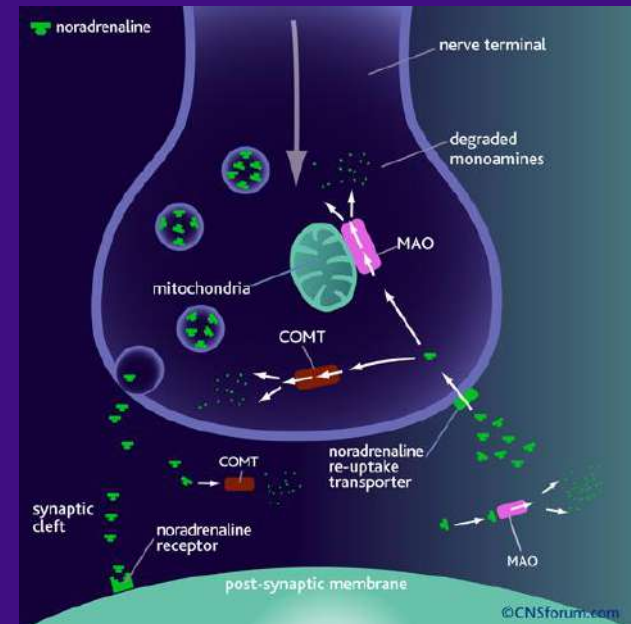
NT μεταβολές στην
κατάθλιψη



Picasso

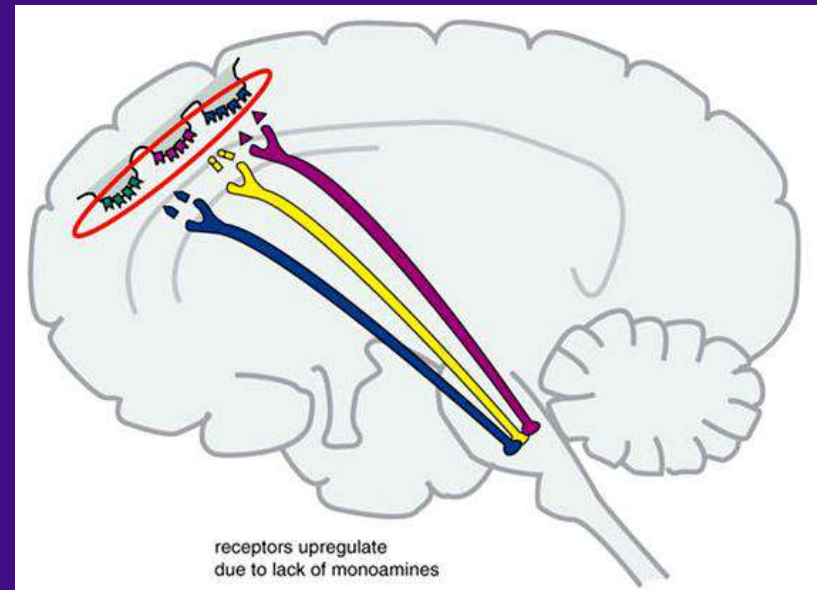
Μονοαμινική Υπόθεση της Κατάθλιψης

- Η κατάθλιψη οφείλεται σε μονοαμινική ένδεια (έλλειψη NA, SER ή DA)
- Οι ενδείξεις για την ορθότητα της υπόθεσης αυτής μάλλον έμμεσες πχ :
 - η ρεσερπίνη (α monoamine depleting factor) συχνά προκαλεί κατάθλιψη
 - τα αντικαταθλιπτικά αίρουν την επώδυνη υπερθυμία (κατάθλιψη)



Μονοαμινική Υπόθεση της Κατάθλιψης

- Η ένδεια αυτή προκαλείται μέσω ενός αγνώστου μηχανισμού (ίσως συνεπεία stress, φαρμάκων κτλ)
- Η ομοιοστατική ανταπόκριση του οργανισμού στην ένδεια αυτή συνεπάγεται αύξηση του αριθμού ή / και της ευαισθησίας των μετασυναπτικών μονοαμινικών υποδοχέων (up regulation)



Μονοαμινική Υπόθεση



Reserpine
A methyl Dopa

Imipramine
MAOI
AMF
Cocaine



Monoamine level





rauwolfia serpentina

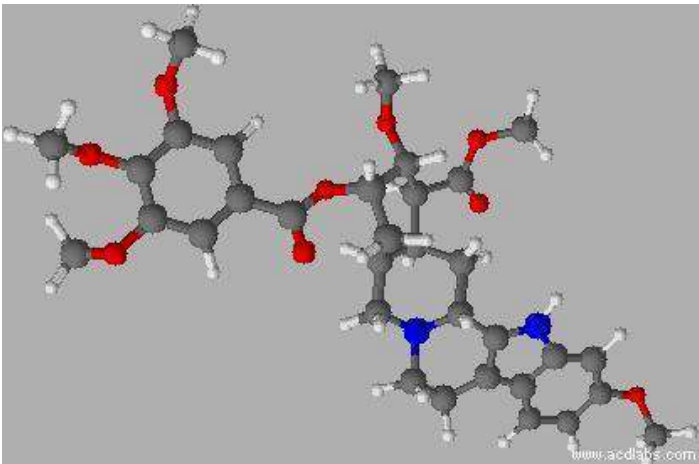
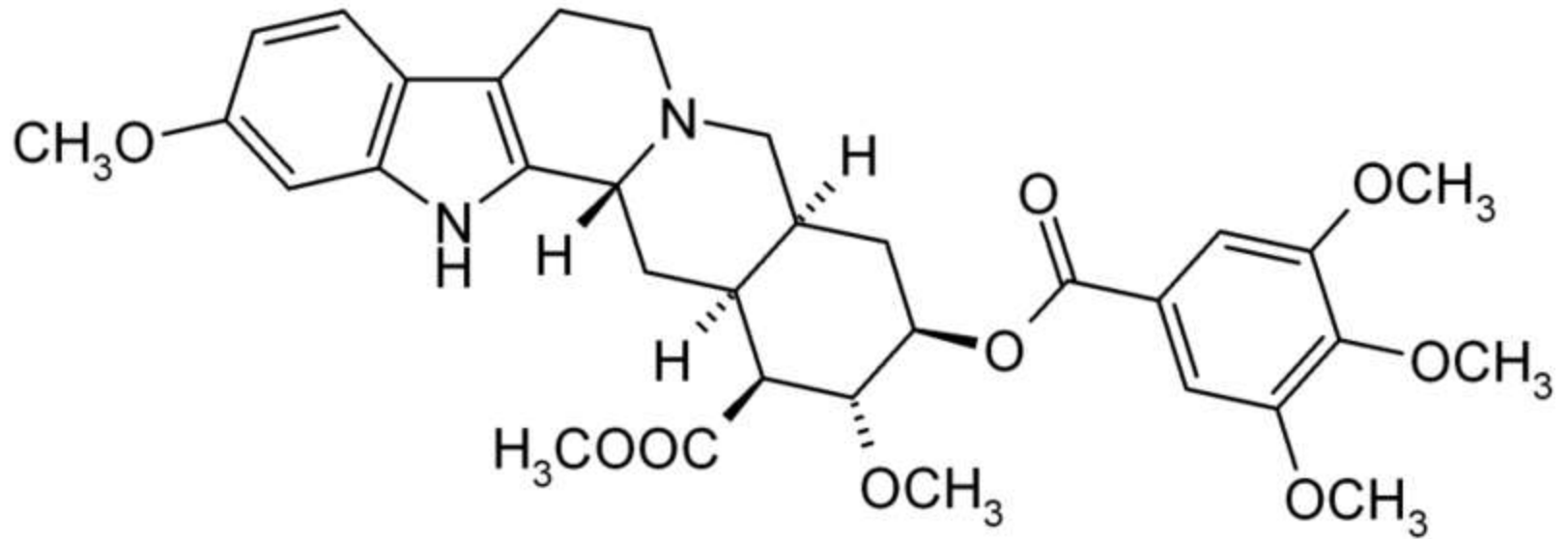


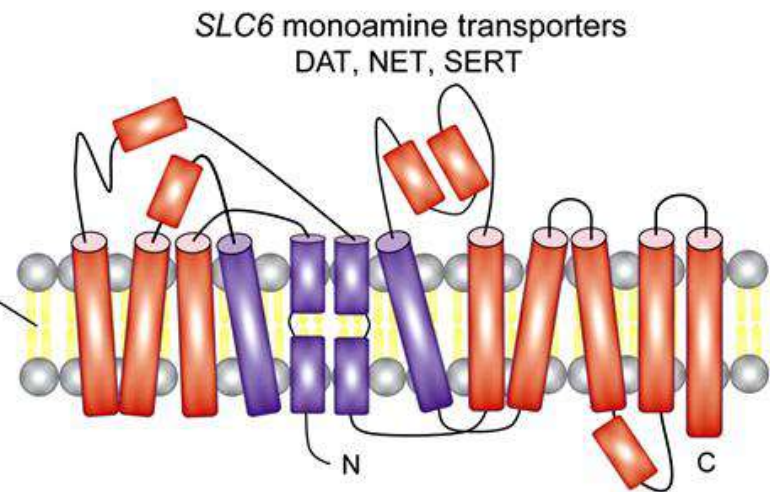
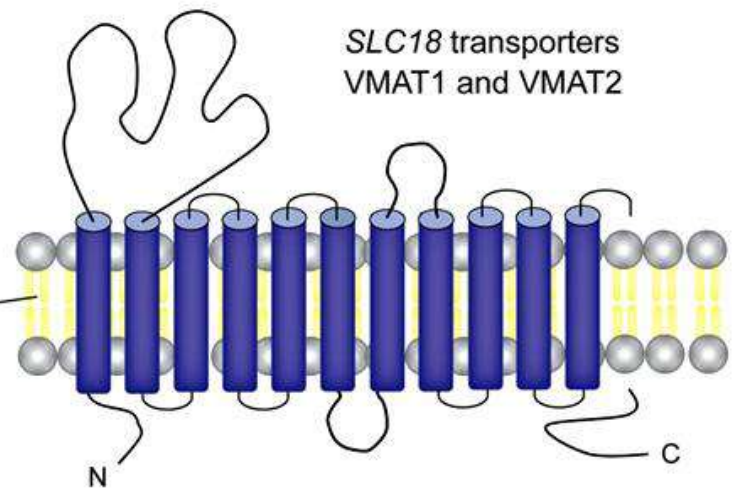
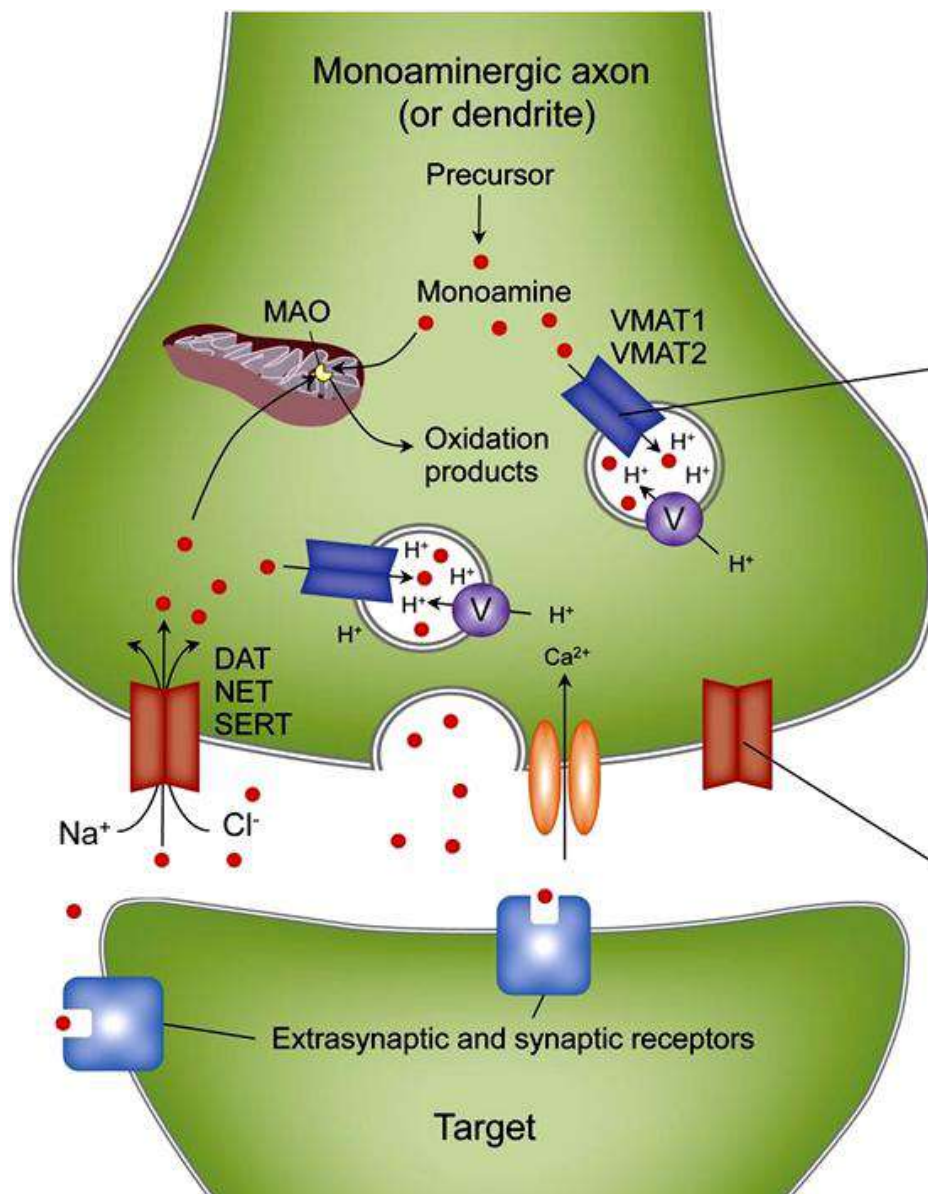
rauwolfia serpentina



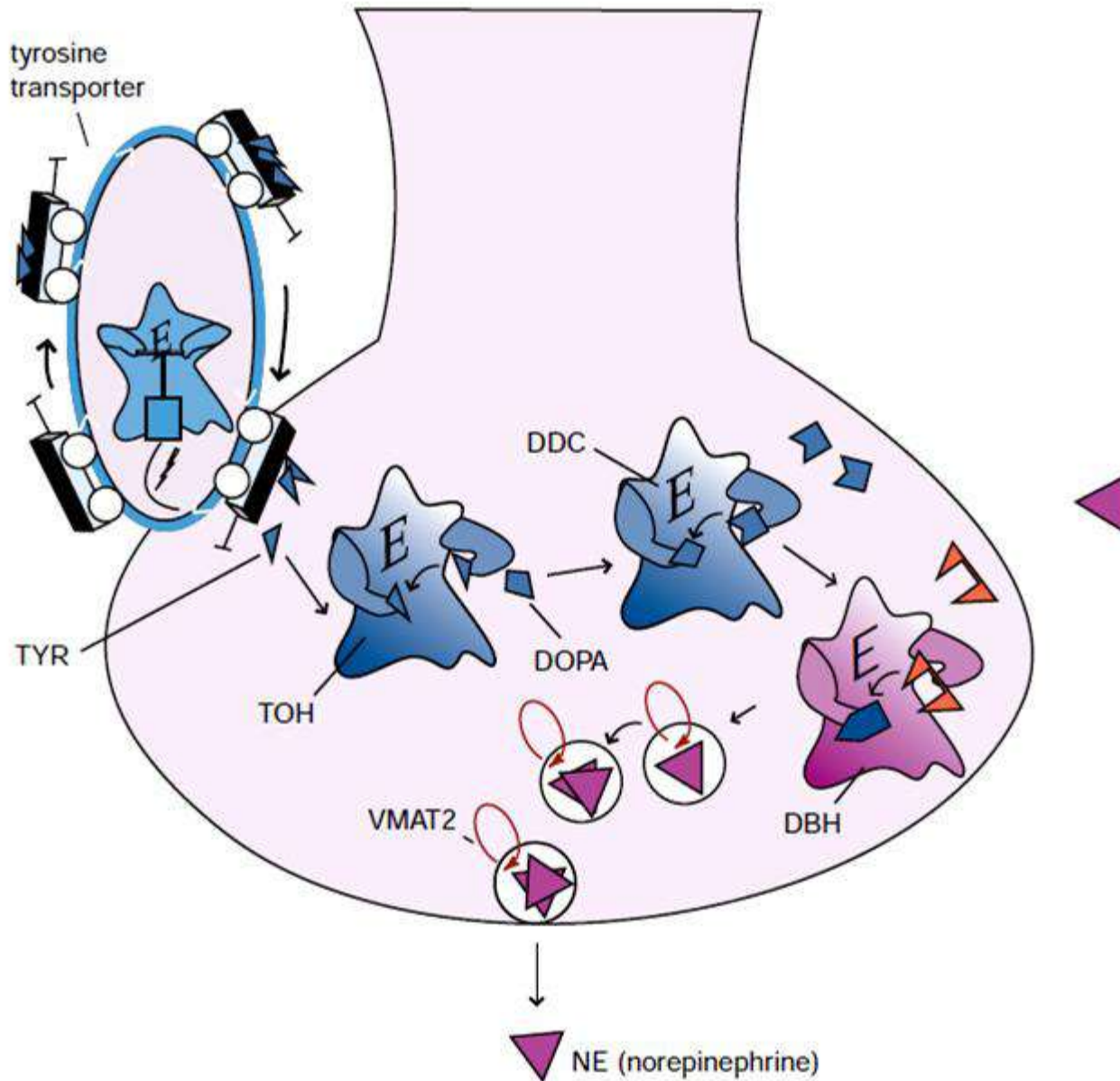
Αναφέρεται ότι χορήγησε
Ραυωλφία στον Πτολεμαίο
για την αντιμετώπιση τραύματος
από δηλητηριασμένο βέλος

Reserpine





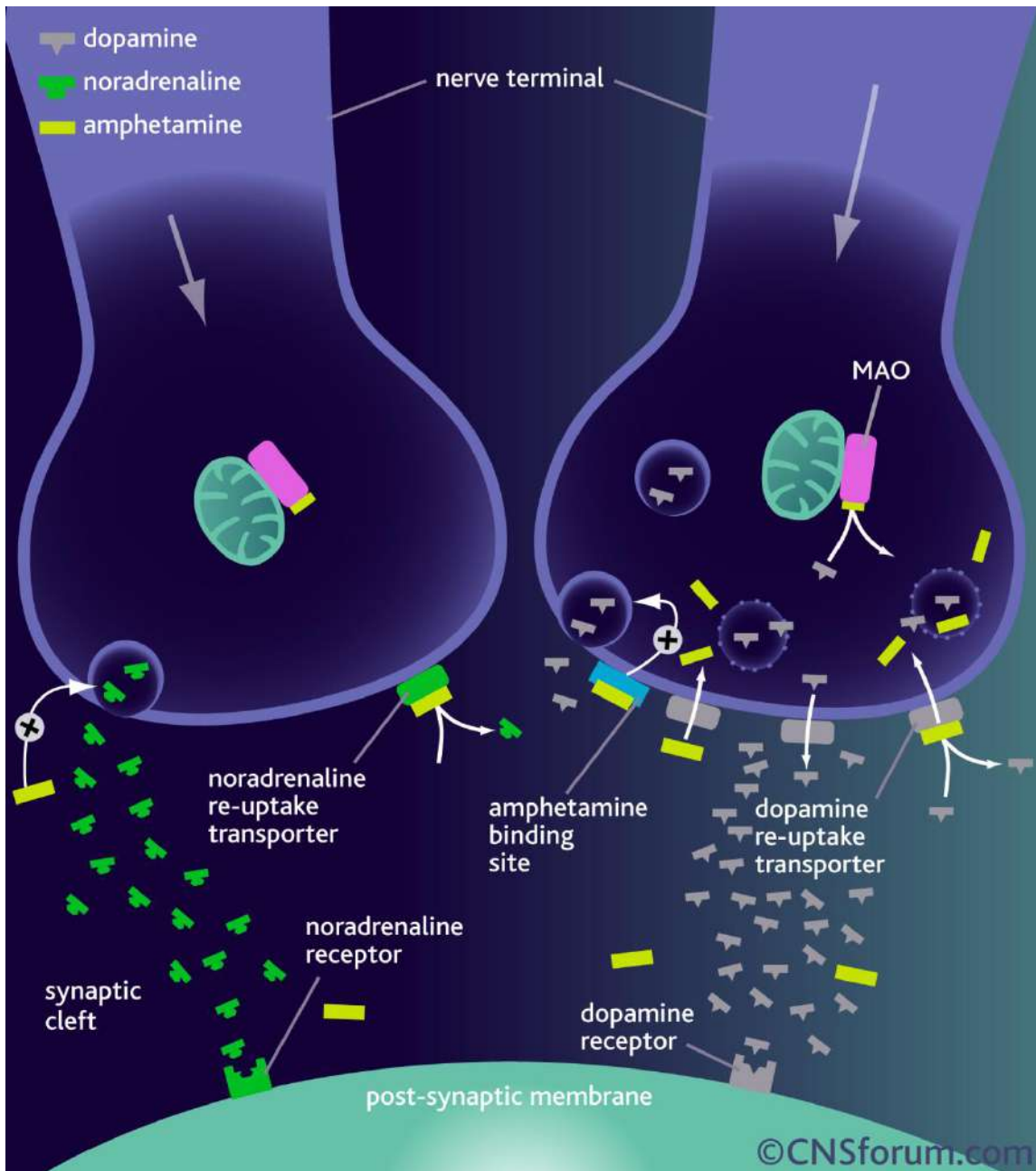
VMAT₁ : κύρια έκφραση στο ΠΝΣ και στα νευροενδοκρινή κύτταρα
VMAT₂ : κύρια στα μονοαμινεργικά κύτταρα του ΚΝΣ



Παραγωγή
της NA

Αμφεταμίνες

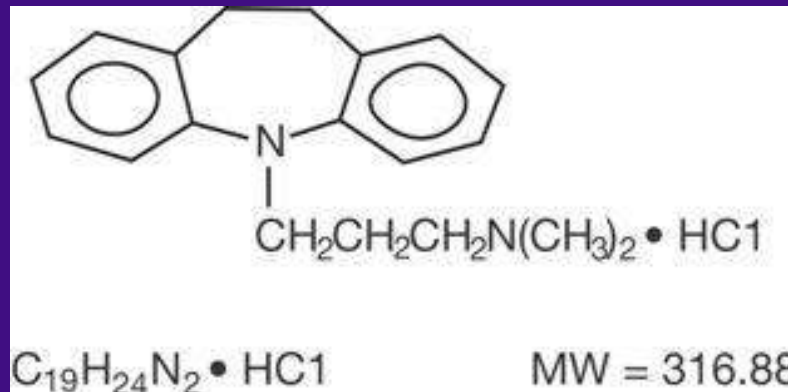
- Έχουν χρησιμοποιηθεί σαν αντικαταθλιπτικά
- Αυξάνουν τα μονοαμινικά επίπεδα λόγω:
 - αύξησης της MA απελευθέρωσης
 - ελάττωσης της MA επαναπρόσληψης
 - MAOI δραστηριότητα
- Αυξάνουν την ψυχοκινητική δραστηριότητα
- Προκαλούν ανορεξία
- Επιφέρουν διέγερση του ΚΝΣ
- Βελτιώνουν την διάθεση
- Μόνο σαν **coactive** φάρμακα
- (πιθανά) αυξάνουν τα επίπεδα του αντικαταθλιπτικού
- Πρωινή χορήγηση (πχ Ritalin 5-30mg)



ΑΜΦ :
 Μηχανισμός
 Δράσης

Ιμιπραμίνη

- Δομικό ανάλογο της προμαζίνης
- Διαπίστωση αντικαταθλιπτικών ιδιοτήτων από τον **Kuhn** (1957)
- Εμελετάτο ως αντιψυχωτικό
- Ο ίδιος ανέφερε ότι την ανακοίνωσή του έκανε σε ακροατήριο 12 ατόμων
- Ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης από τον **Julius Axelrod** (Nobel)



Tofranil[®] S.C. Tablets
(Imipramine Hydrochloride)

25 mg

EMD
449
459
048
004
106

 **NOVARTIS**

Antidepressant, Anti-enuretic

1000 Tablets

Drug-Express
drugexp.jp



Julius Axelrod 1912-2004

- Nobel prize 1970
- υιός καλαθοποιού, υπέβαλε αίτηση σε πολλές ιατρικές σχολές αλλά δεν έγινε δεκτός
- για 11 έτη εργάστηκε σαν τεχνικός εργαστηρίου στο N York City health laboratory, όπου μελετούσε το βιταμινικό περιεχόμενο των τροφών
- εκεί έμαθε να αναπτύσσει ακριβείς μεθόδους προσδιορισμού φαρμάκων
- κρίσιμο σημείο στην καριέρα του η ανάληψη από το εργαστήριο που εργαζόταν της διερεύνησης του γιατί η λήψη παρακεταμόλης αυξάνει τα επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης



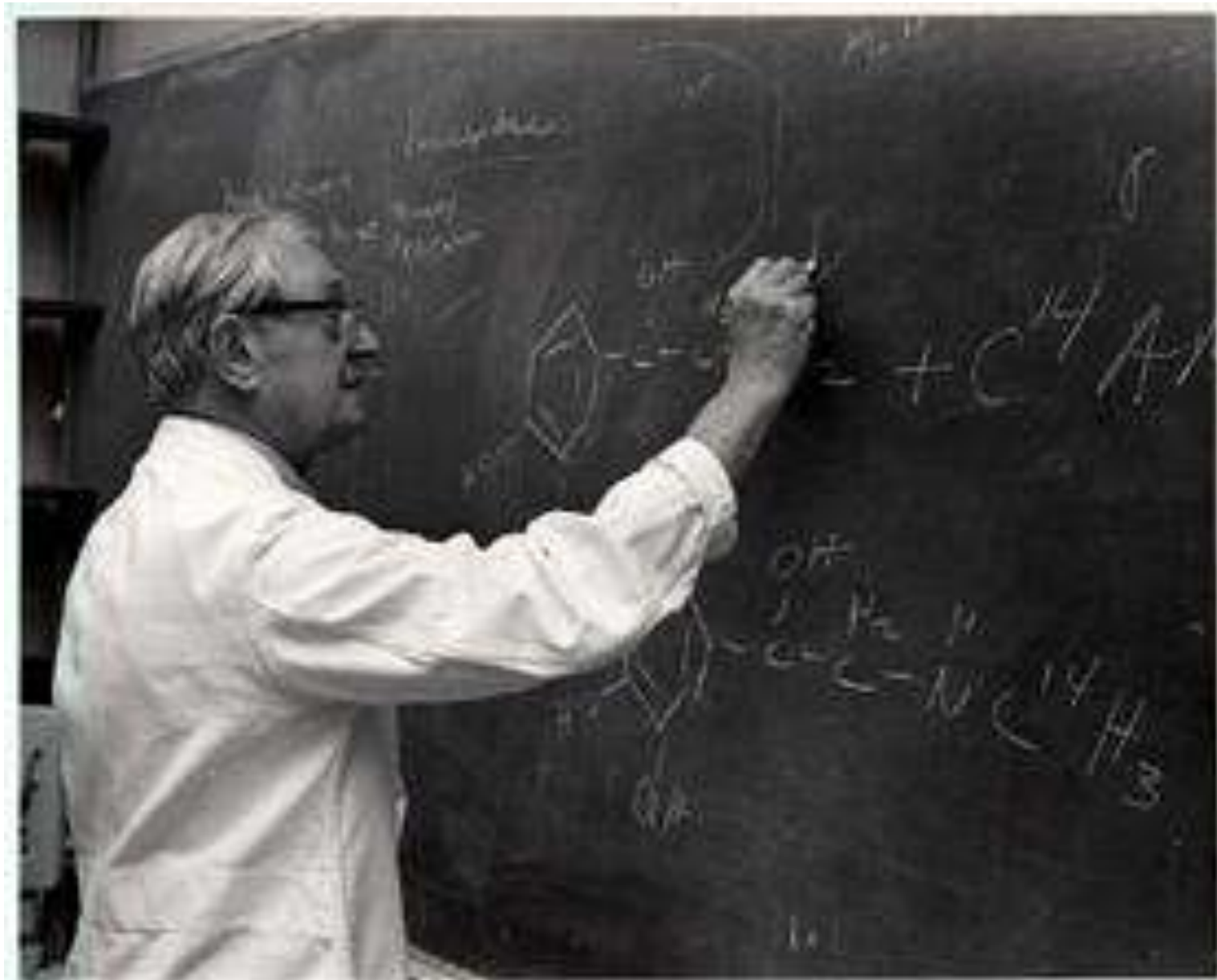
Julius Axelrod 1912-2004

- Nobel prize 1970
- το 1950 πήγε στο νεοσύστατο τότε National Institute of Health
- σε ηλικία 42 ετών, πιεζόμενος από φίλους του, έλαβε phd (όλα τα μέχρι) τότε επιτεύγματά του τα έκανε απλά ως τεχνικός
- ο Seymour Kety του ζήτησε να διαπιστώσει αν ο μεταβολισμός της αδρεναλίνης είναι διαταραγμένος στην σχιζοφρένεια
- στην μελέτη αυτή ανακάλυψε την COMT
- στην συνέχεια διαπίστωσε ότι ο κύριος μηχανισμός αδρανοποίησης των μονοαμινών είναι η επαναπρόσληψή των

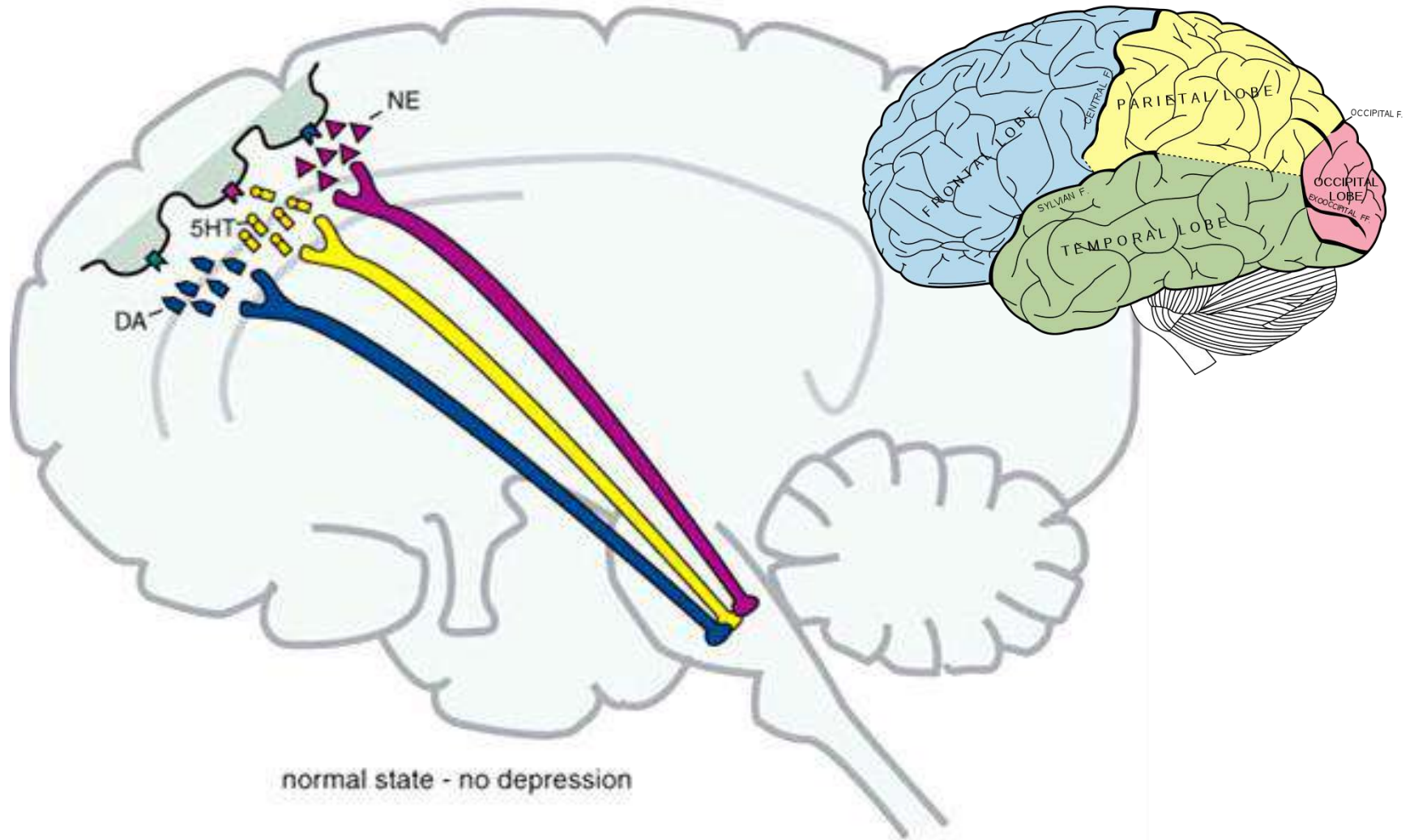
Nobel Prize 1970



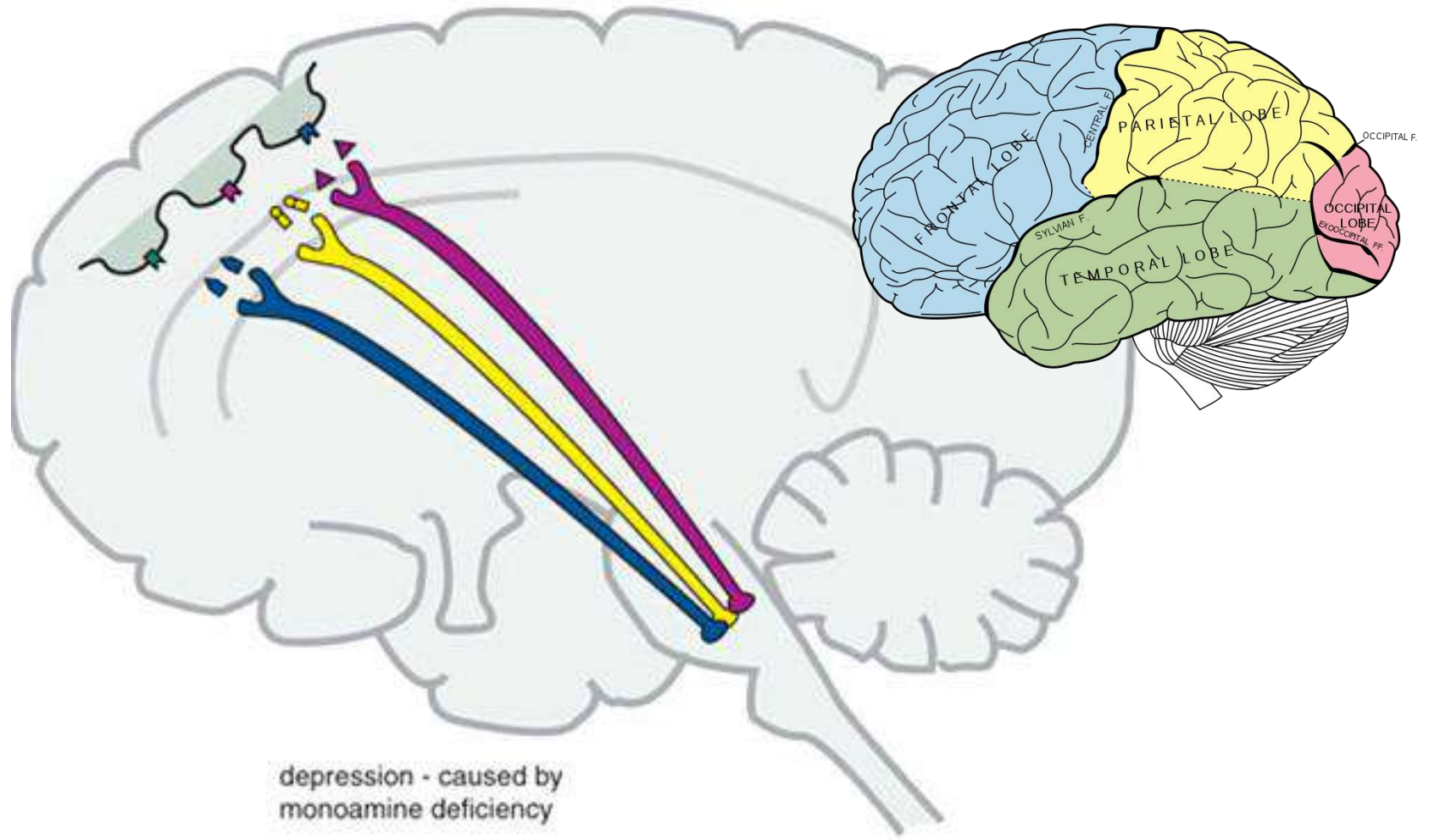




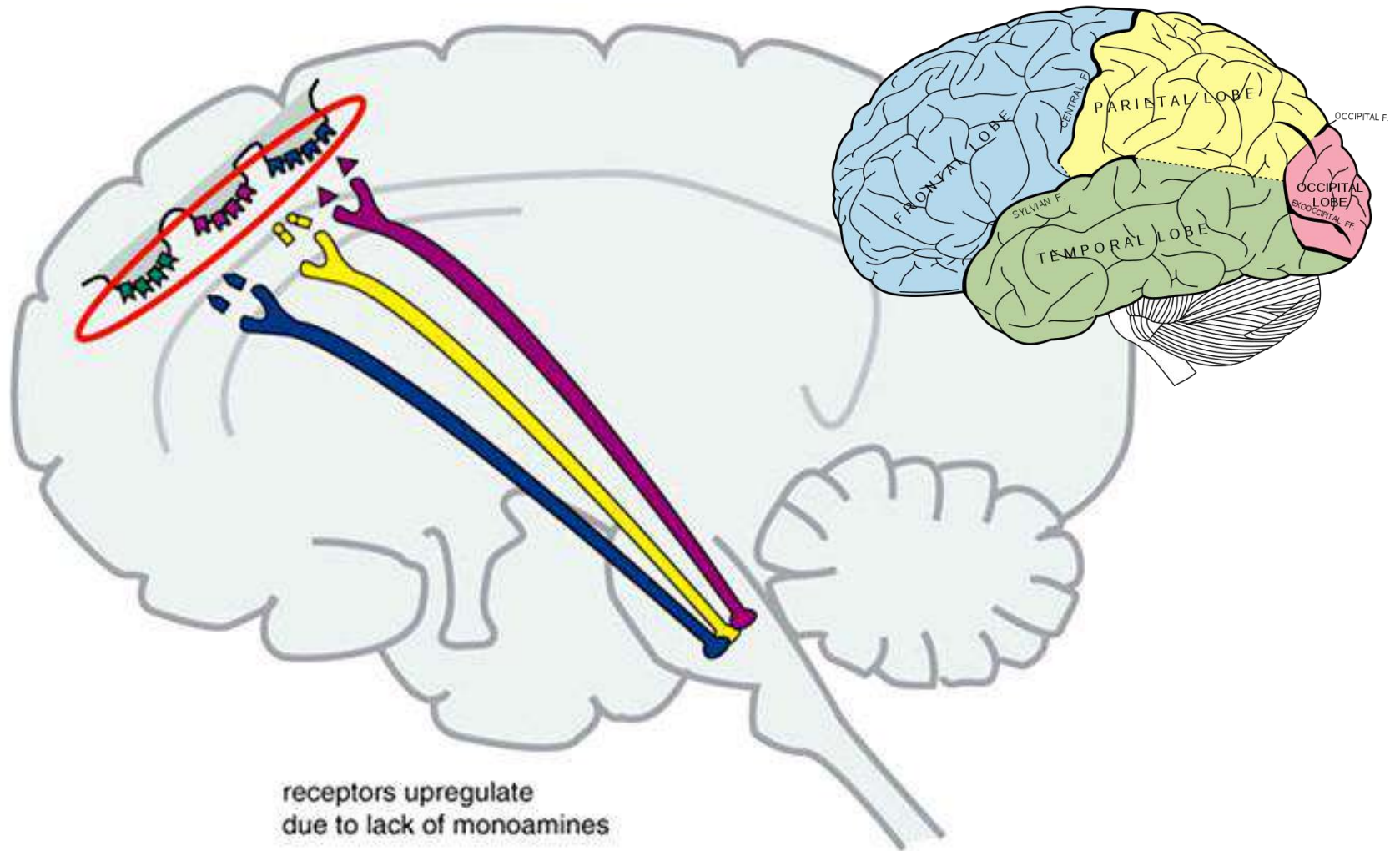
Monoamine Hypothesis of Depression



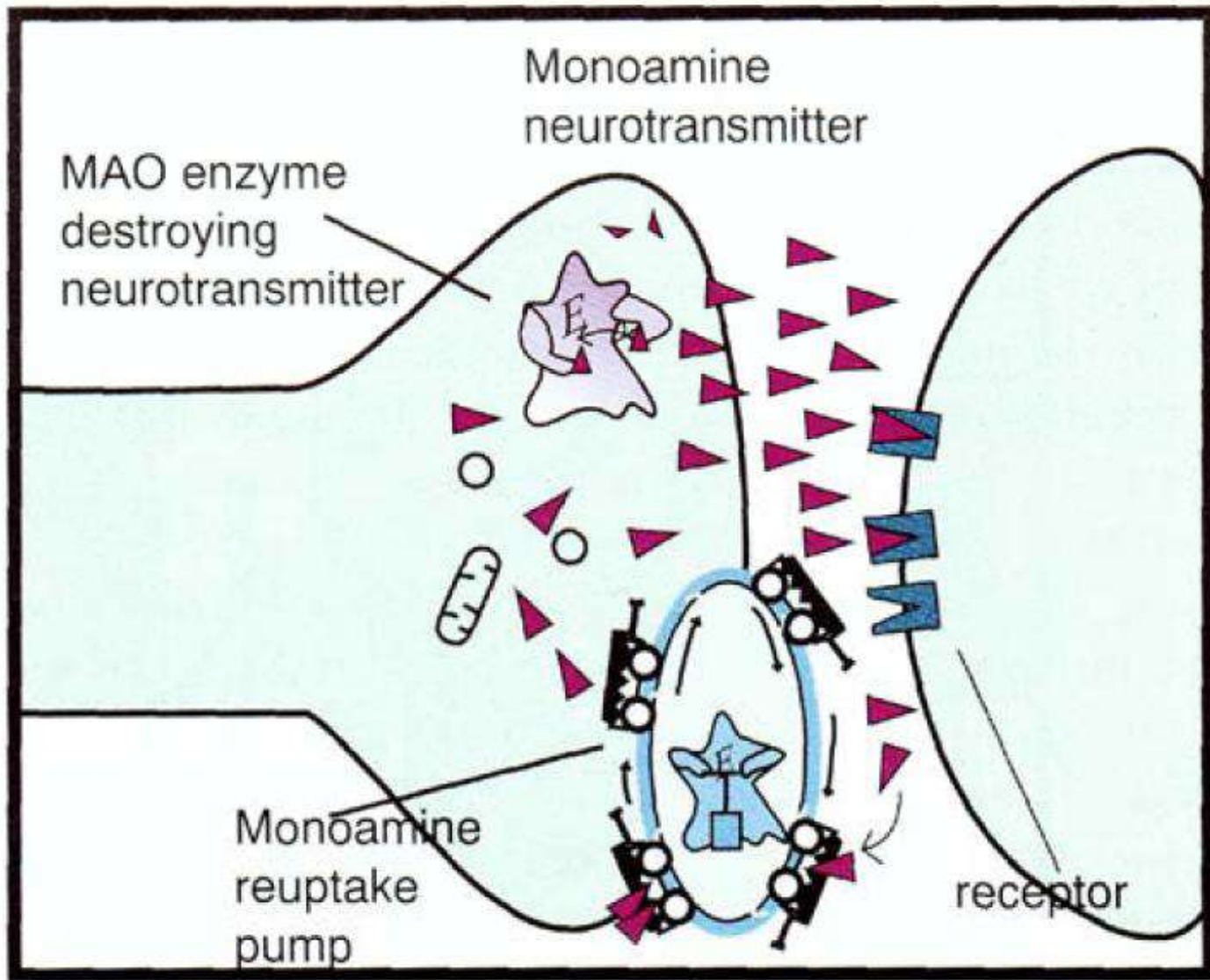
Monoamine Hypothesis of Depression



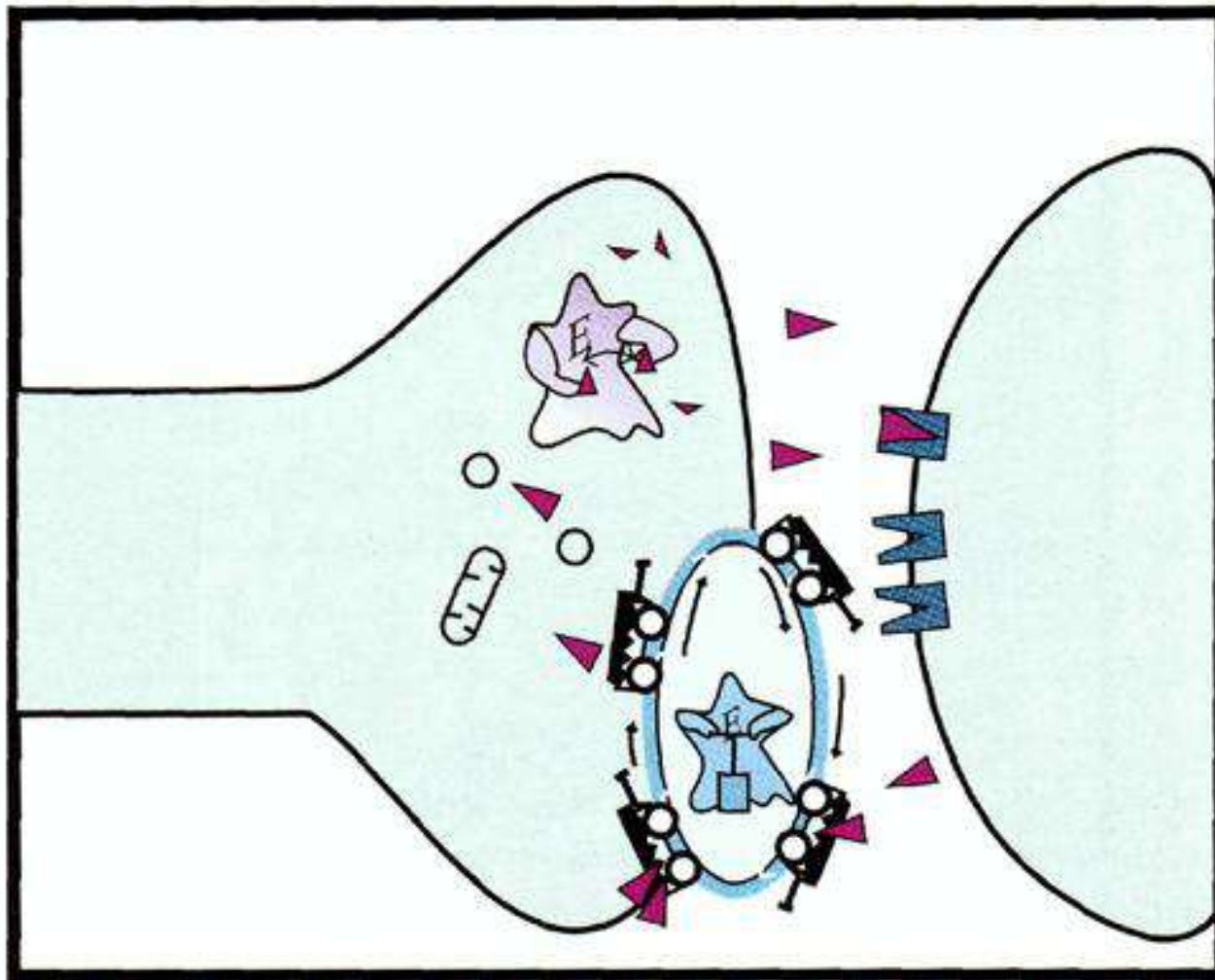
Monoamine Hypothesis of Depression



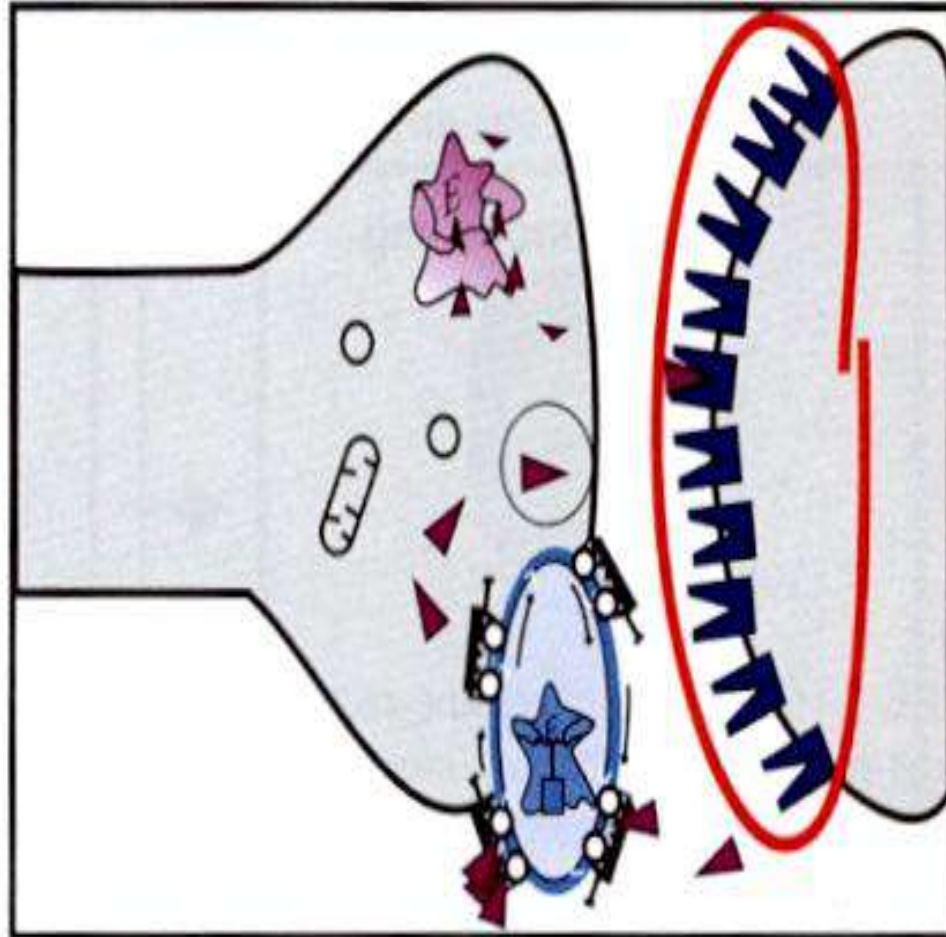
Φυσιολογική κατάσταση, απουσία κατάθλιψης



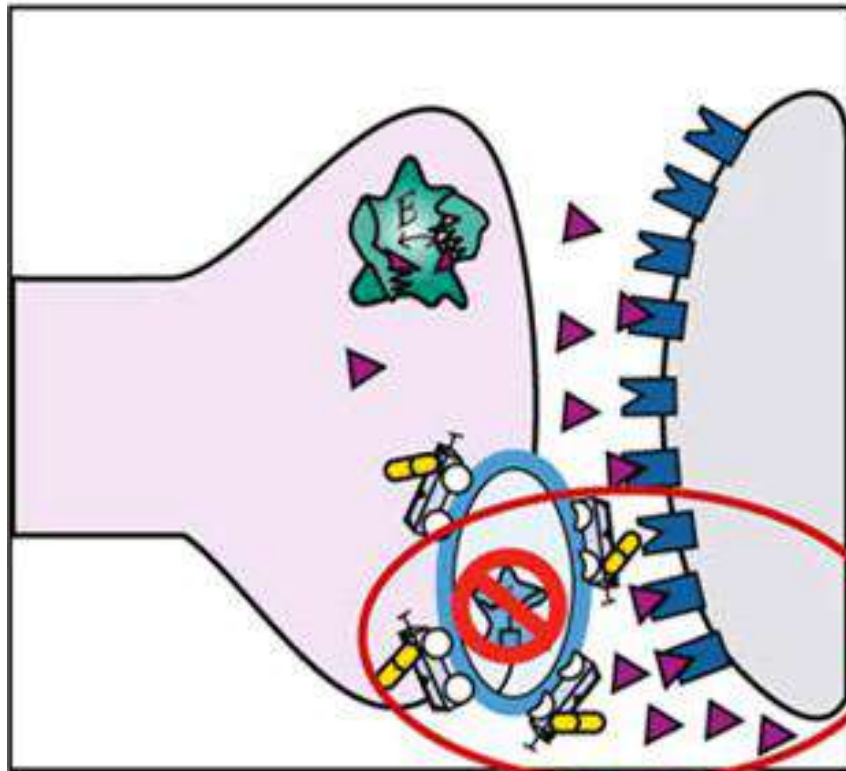
Κατάθλιψη, προκληθείσα από ΜΑ ένδεια



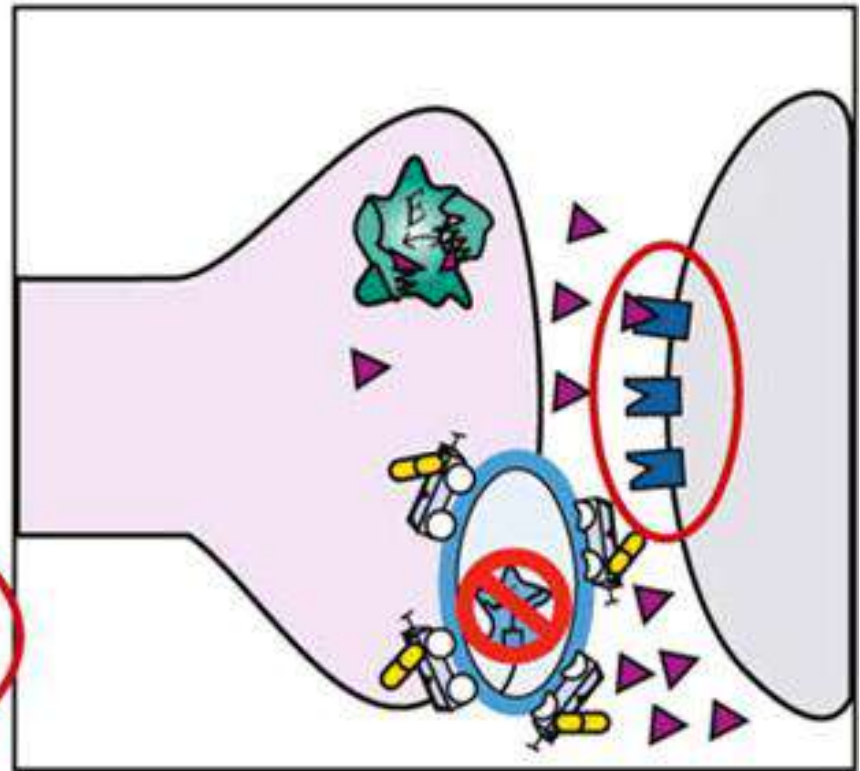
Προς τα πάνω ρύθμιση (upregulation) των υποδοχέων



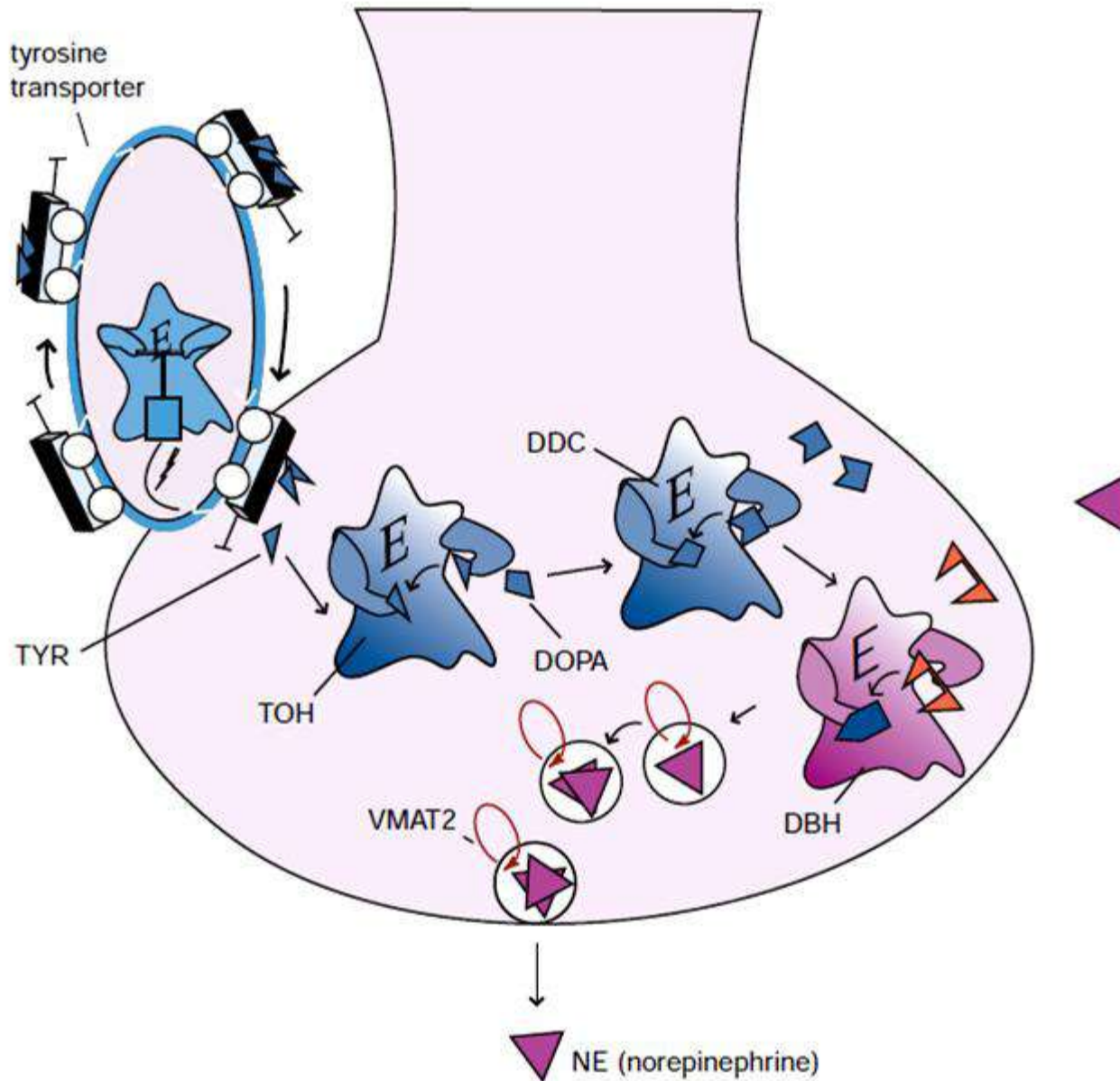
Neurotransmitter Receptor Hypothesis of Antidepressant Action



A antidepressant blocks the reuptake pump, causing more NT to be in the synapse

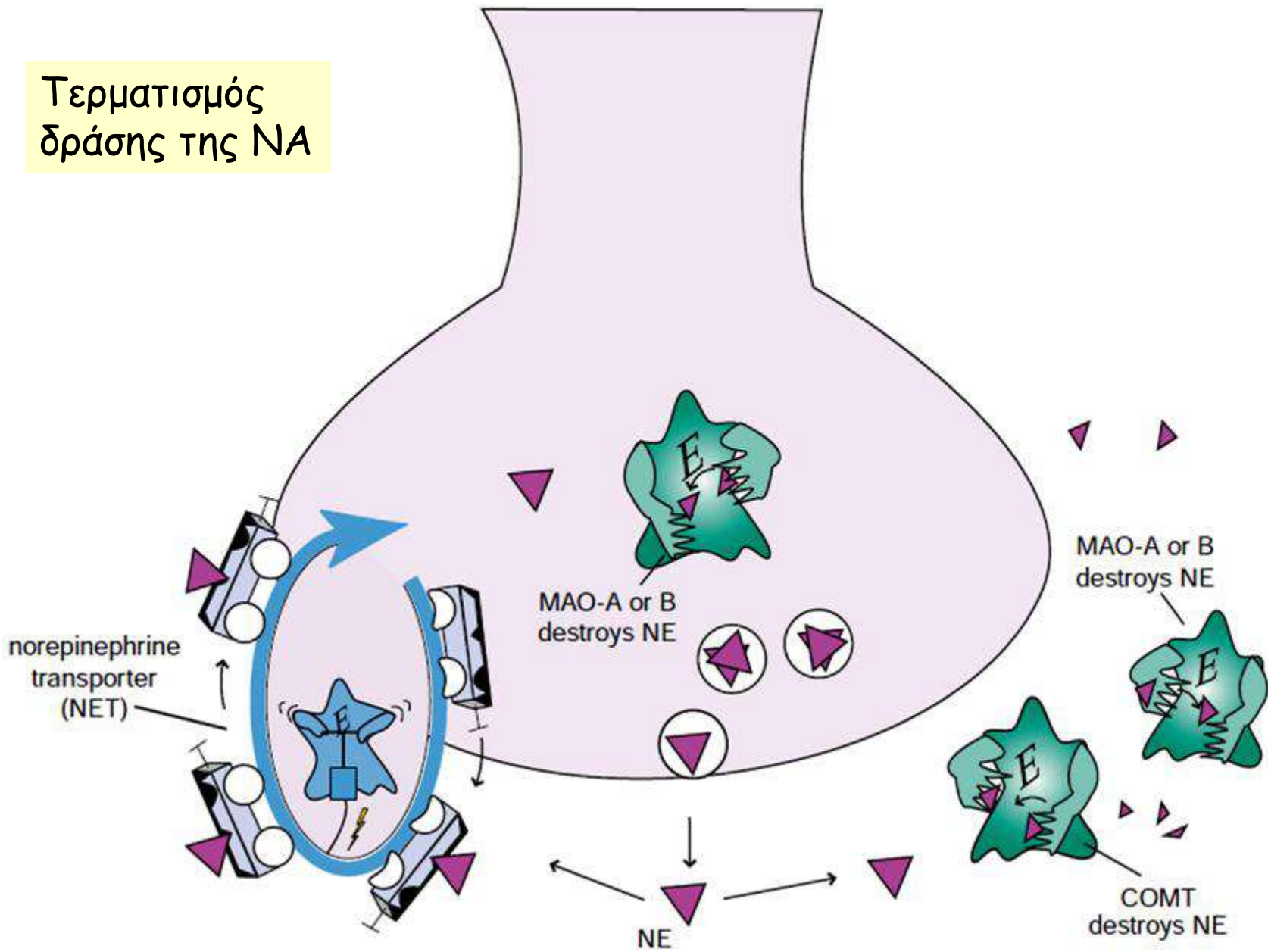


B increase in NT causes receptors to downregulate

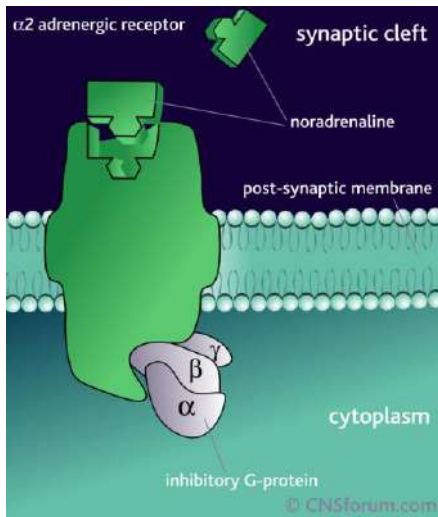
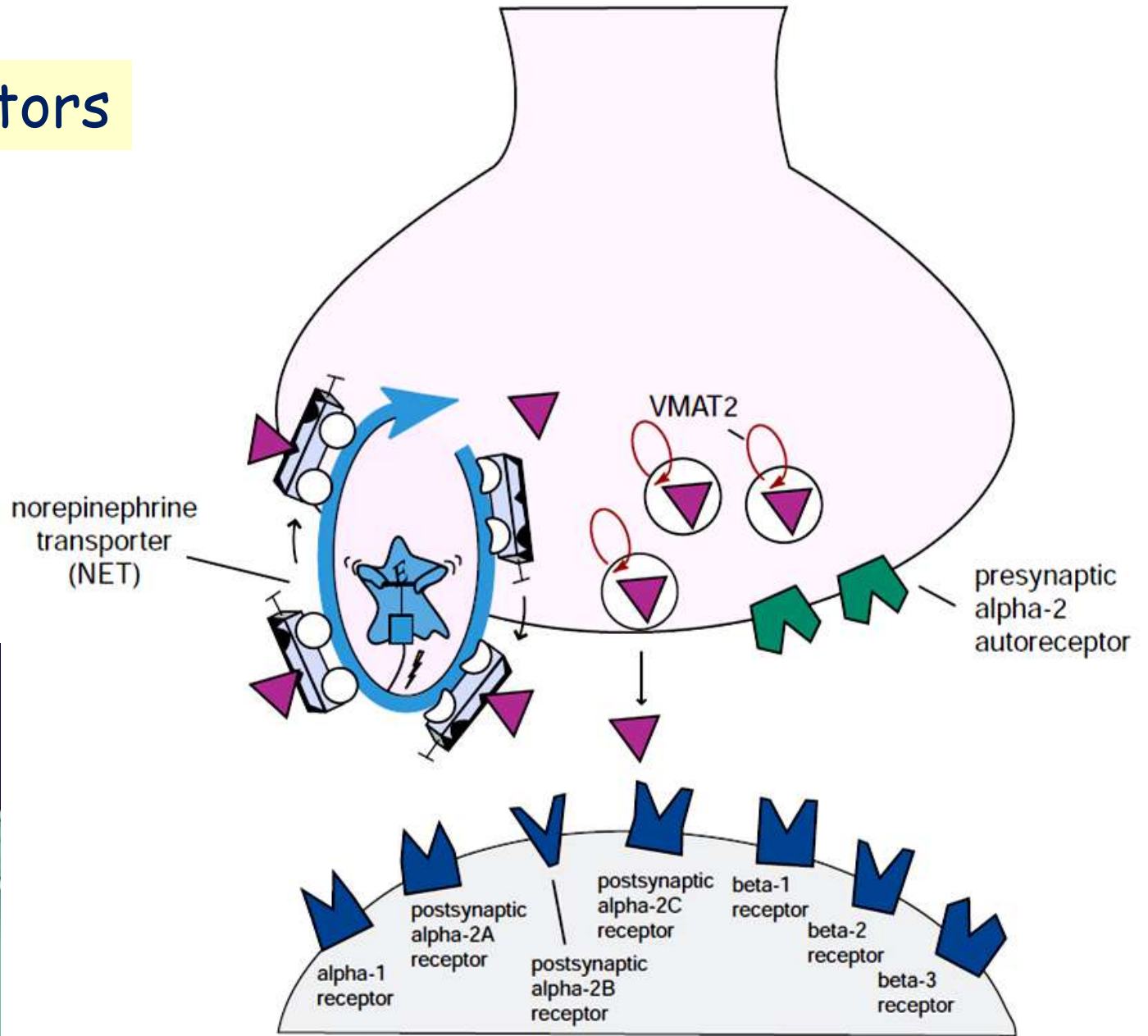


Παραγωγή
της NA

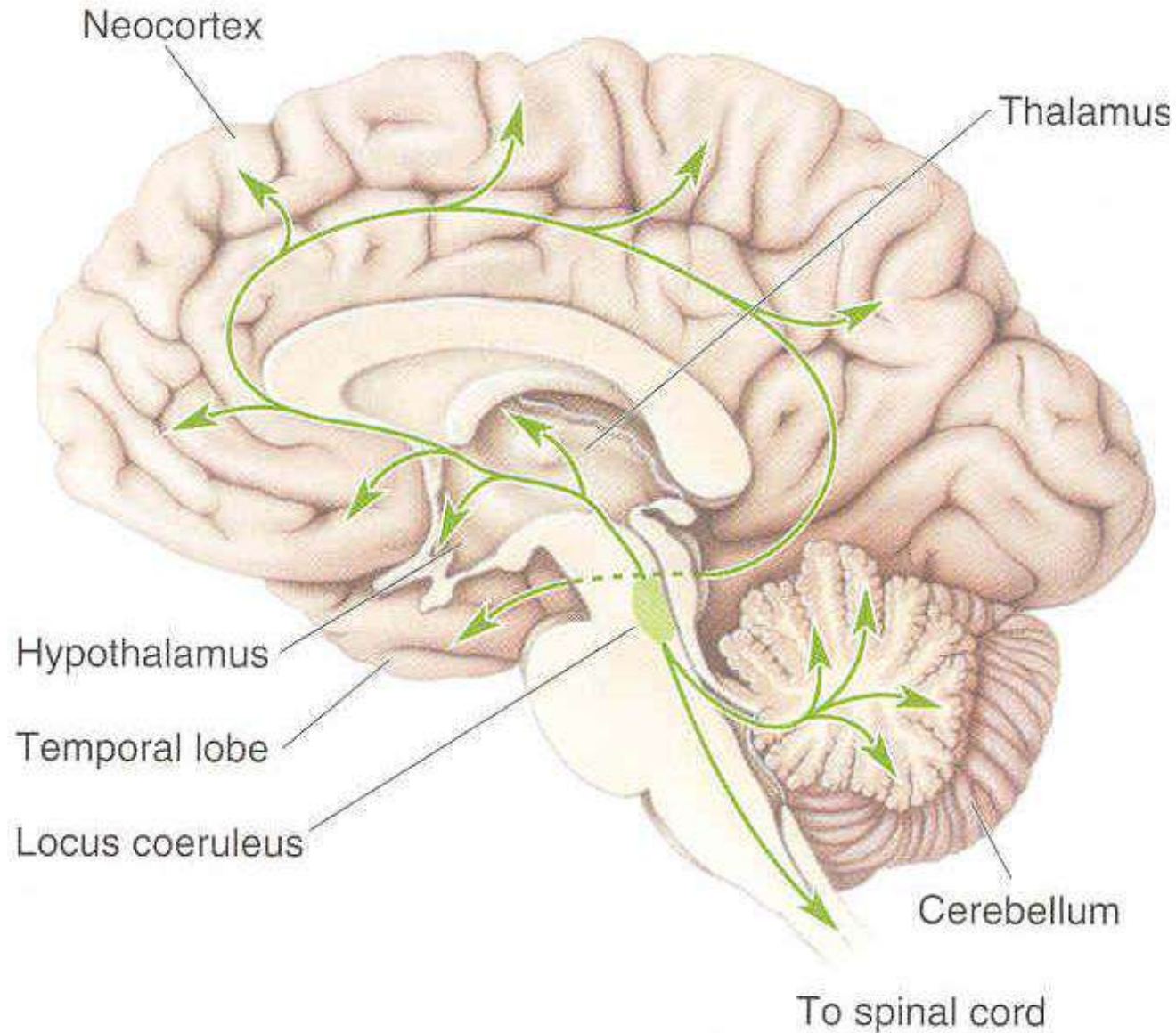
Τερματισμός δράσης της ΝΑ



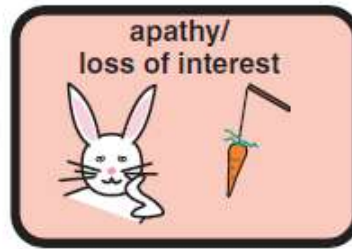
NA Receptors



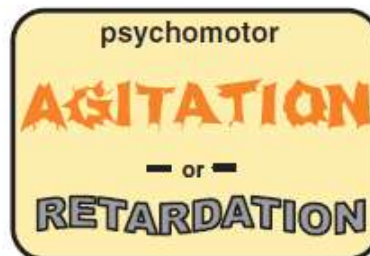
Το Νοραδρενεργικό Σύστημα



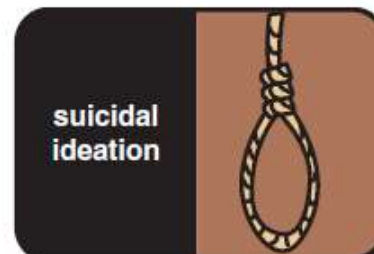
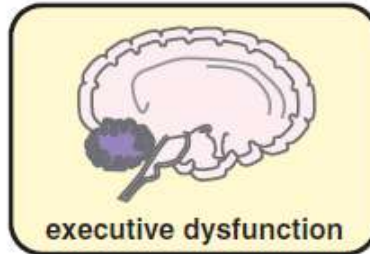
Symptom dimensions of a MDD Episode

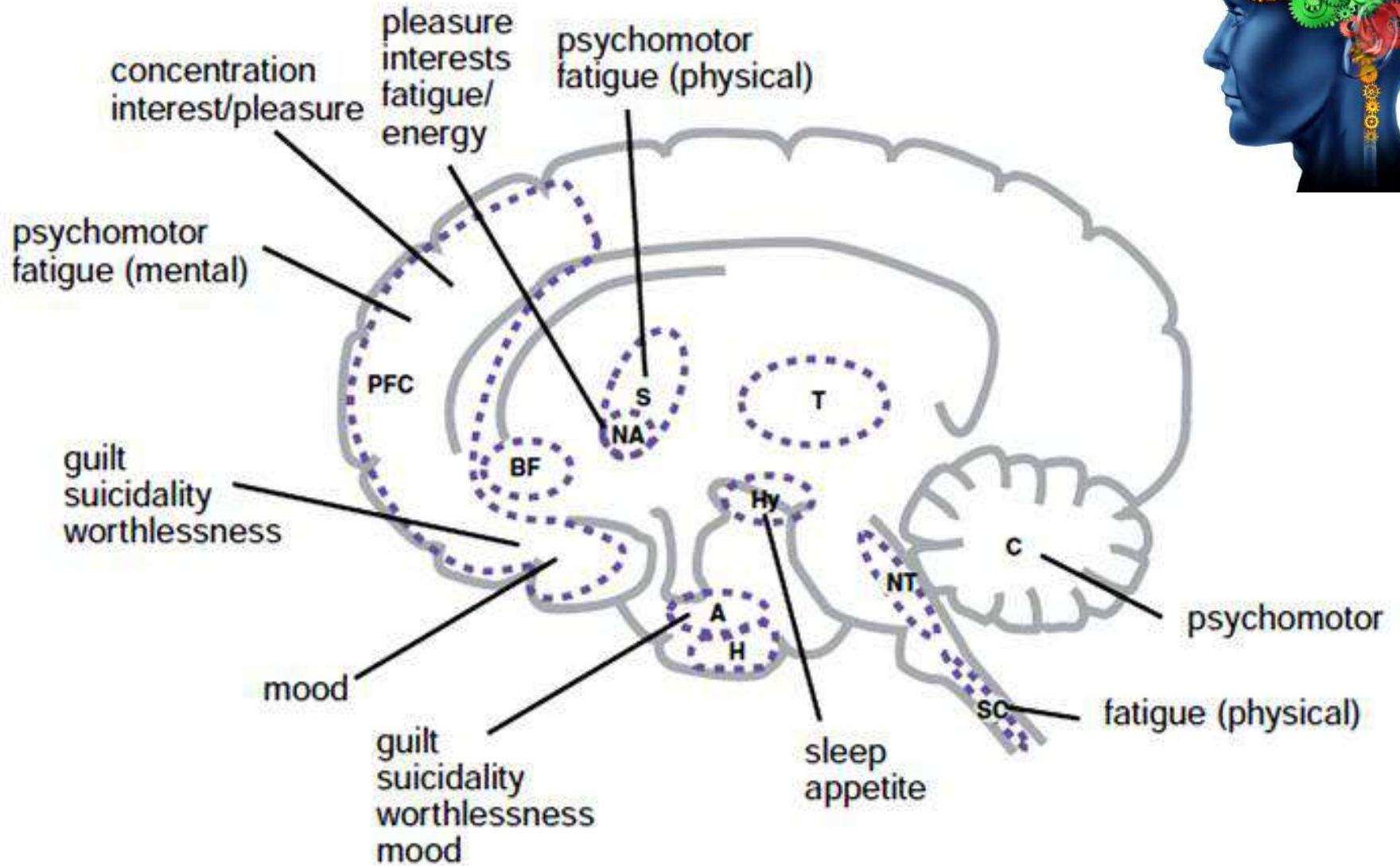


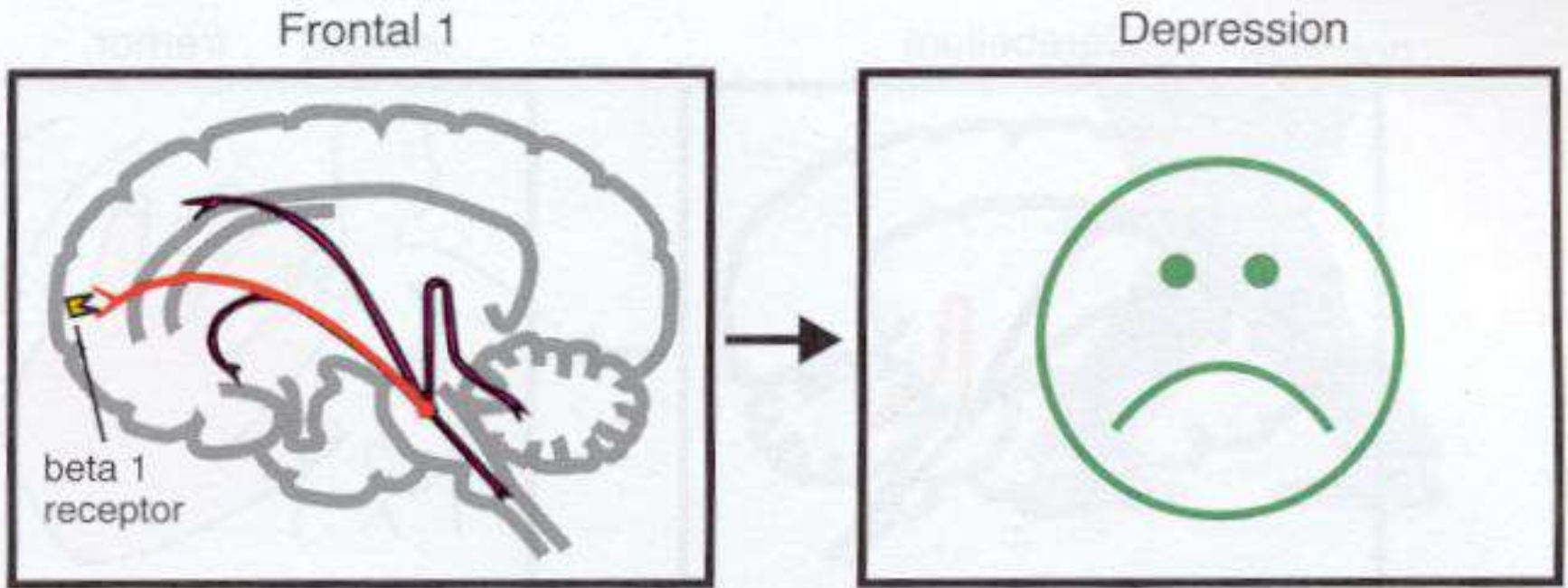
one of these required



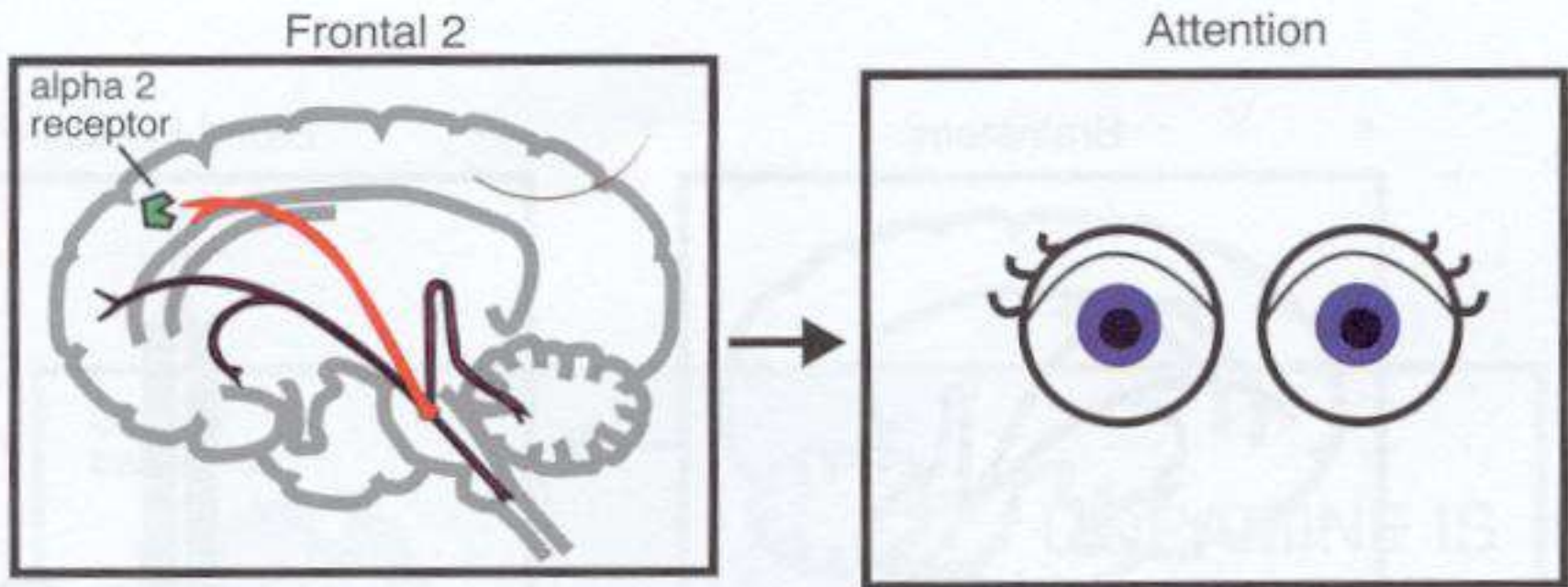
four more of these required



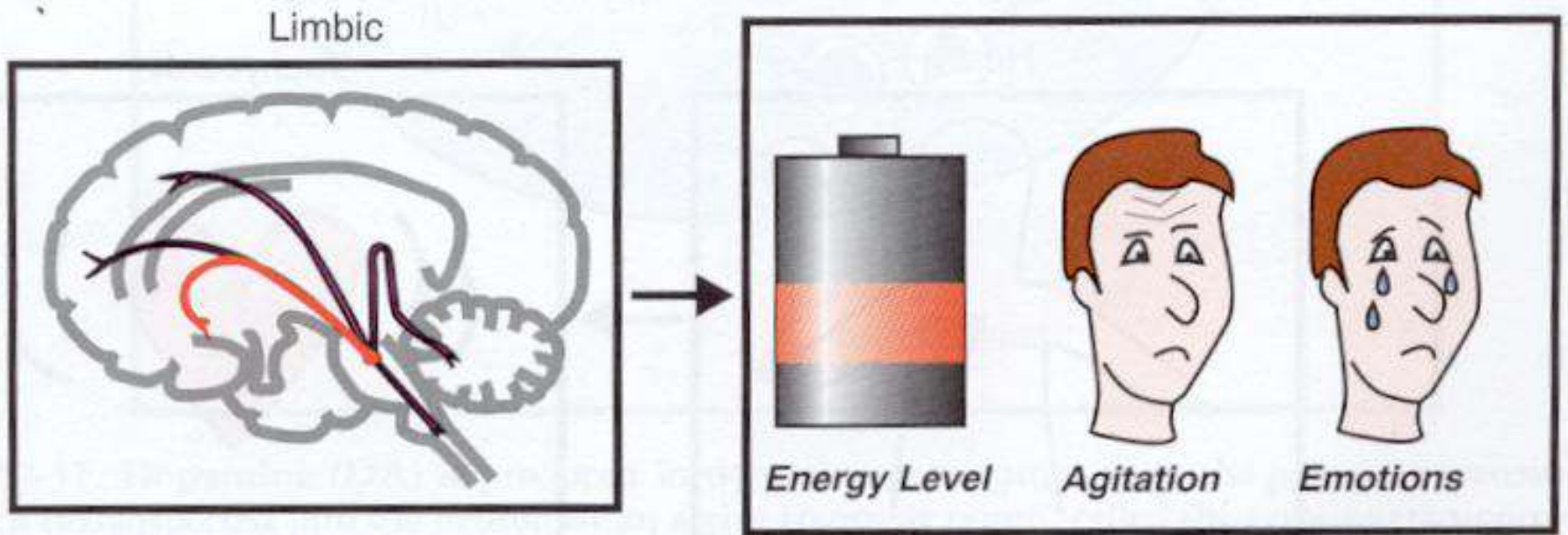




Προβολή του υπομέλανα τόπου στον προμετωπιαίο φλοιό και μέσω β_1 μετασυναπτικών υποδοχέων, συμμετοχή στην ρύθμιση του συναισθήματος



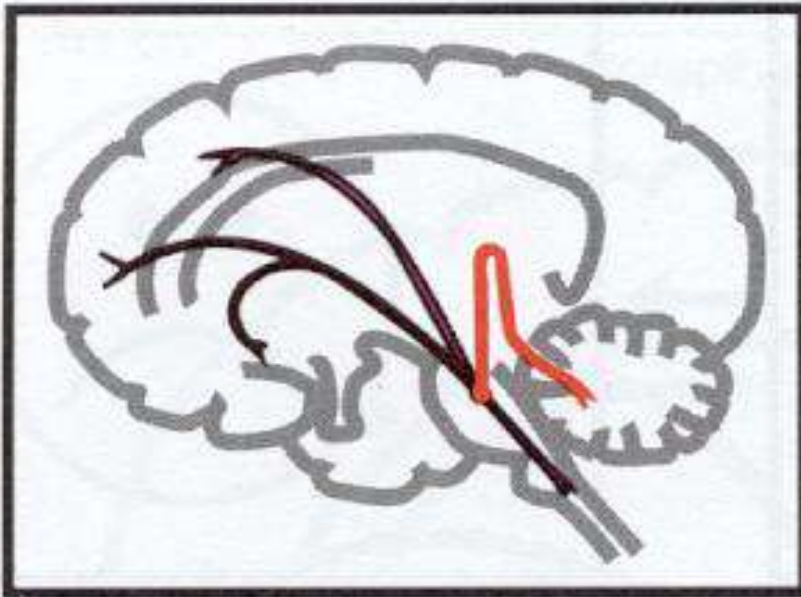
Προβολή του υπομέλανα τόπου στον προμετωπιαίο φλοιό και μέσω α_2 μετασυναπτικών υποδοχέων, συμμετοχή στην ρύθμιση γνωστικών λειτουργιών (προσοχής κτλ)



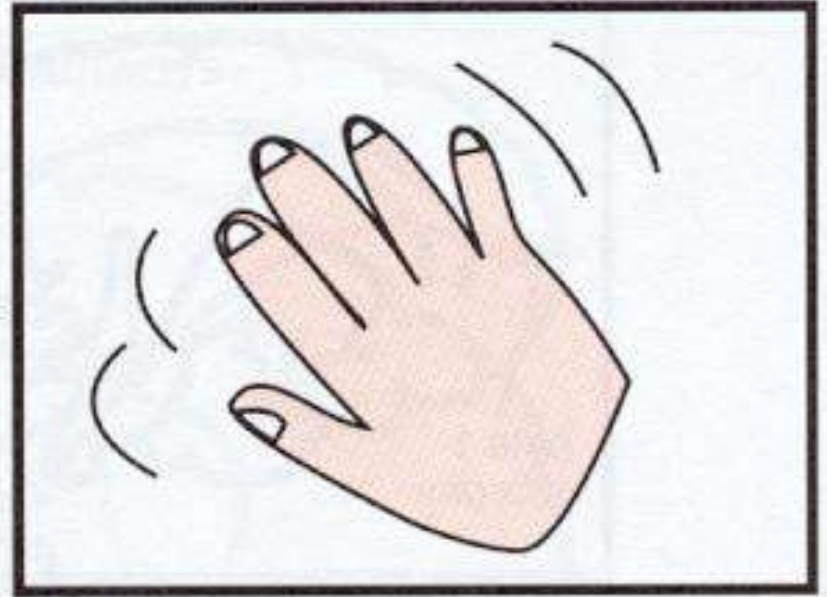
Προβολή του υπομέλανα τόπου στον limbic φλοιό, συμμετοχή στην ρύθμιση:

- συναισθήματος
- ψυχοκινητικής δραστηριότητας (αναστολή ή διέγερση)
- επιπέδου ενεργητικότητας (ζωτικότητας)

Cerebellum

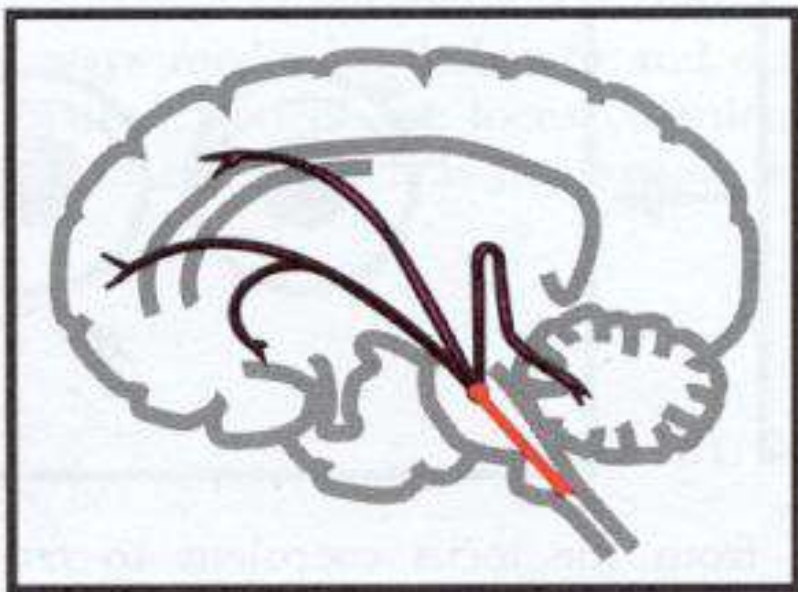


tremor

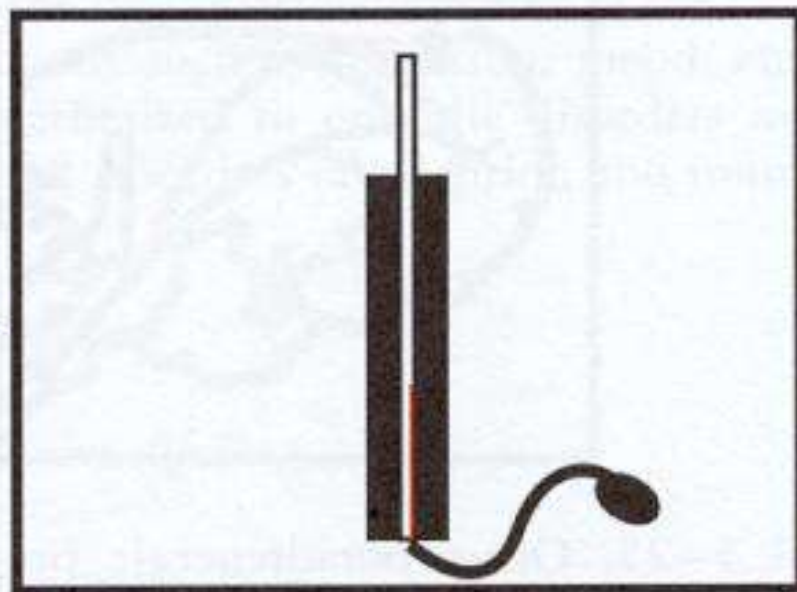


Προβολή του υπομέλανα τόπου στην παρεγκεφαλίδα, έλεγχος κινήσεων (πχ τρόμος)

Brainstem

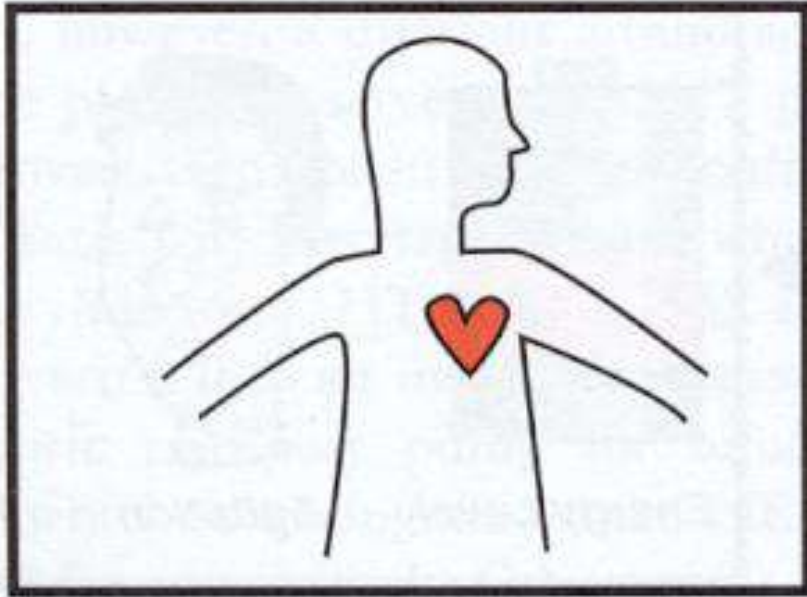


Blood Pressure

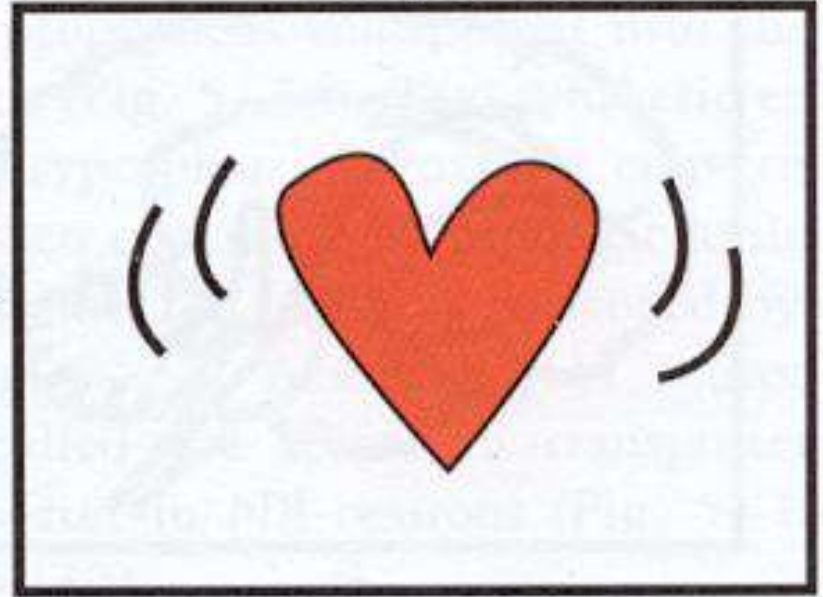


Προβολή του υπομέλανα τόπου σε καρδιαγγειακά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους, συμμετοχή στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης

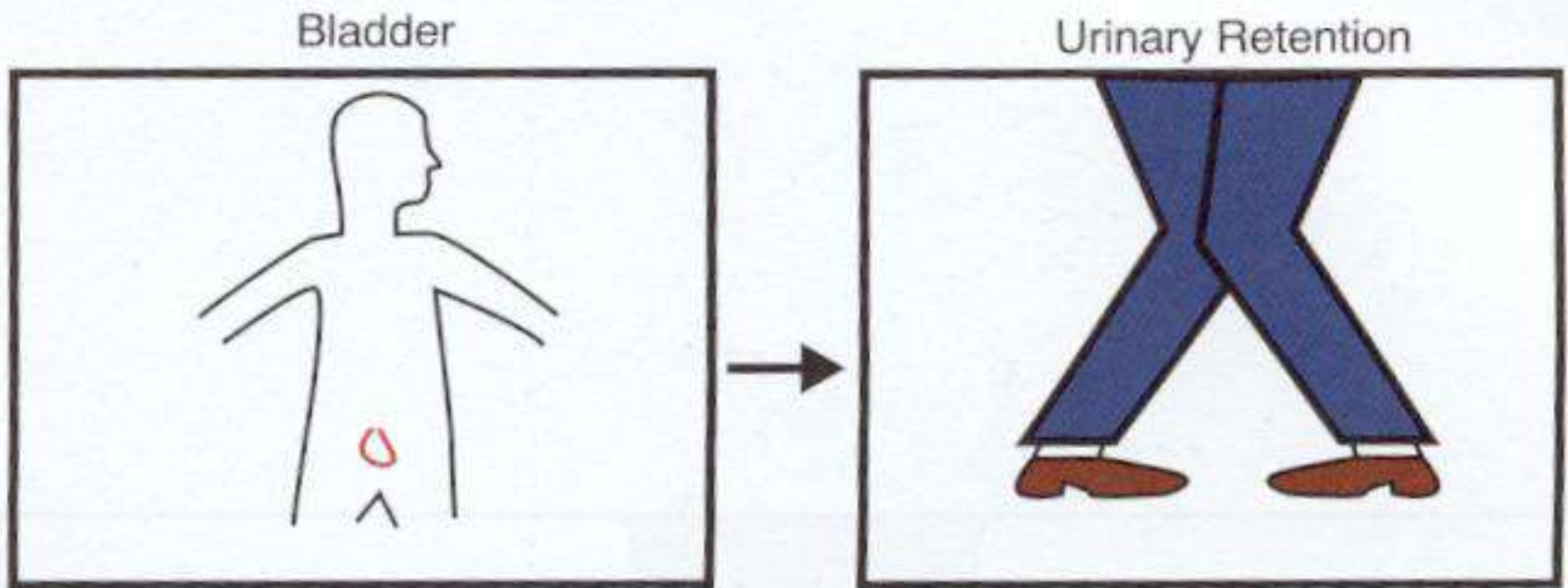
Heart



Tachycardia

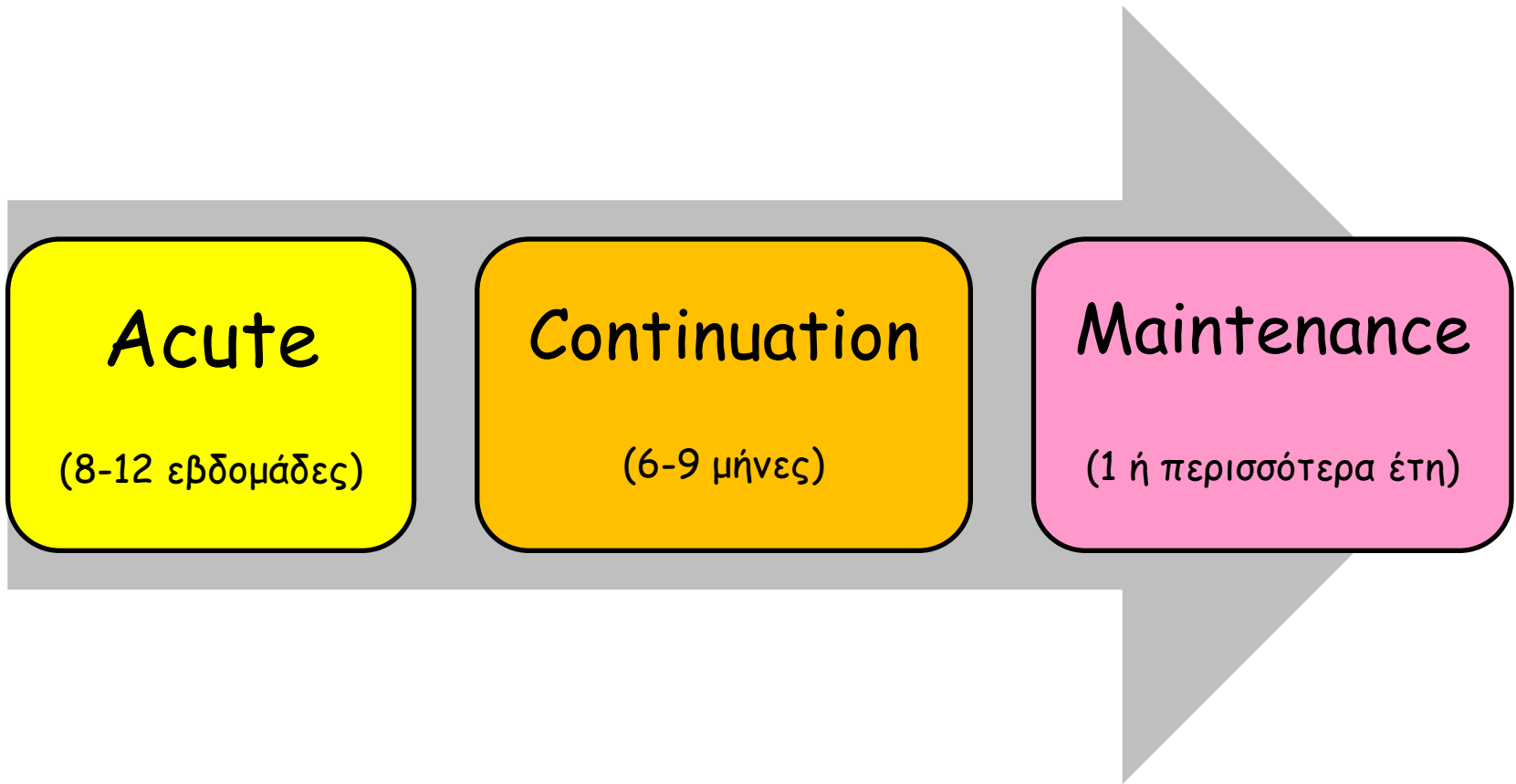


Νοραδρεναλίνη από μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού, έλεγχος της καρδιακής συχνότητας



Νοραδρεναλίνη από μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού, έλεγχος της κένωσης της ουροδόχου κύστης

Treatment Phases



Basic Principles of Depression Treatment in American & European Guidelines

- Acute Treatment

- Πραγματοποιείστε πλήρη διαγνωστική εκτίμηση
- Εκτιμείστε τον κίνδυνο βλάβης του εαυτού ή τρίτων
- Εκτιμείστε στρεσογόνους παράγοντες και ζητήματα υγείας
- Επιλέξτε τον κατάλληλο τόπο Θεραπείας
- Εξατομικεύστε το Θεραπευτικό σχέδιο



Basic Principles of Depression Treatment in American & European Guidelines

- **Acute Treatment**

- Βεβαιωθείτε για την ανάγκη μακροχρόνιας αγωγής
- Χρησιμοποιείτε την επαρκή δόση για επαρκή χρόνο
- Εξασφαλίστε φροντίδα βασισμένη σε μετρήσεις
- ΣΤΟΧΕΥΣΤΕ ΤΗΝ ΎΦΕΣΗ



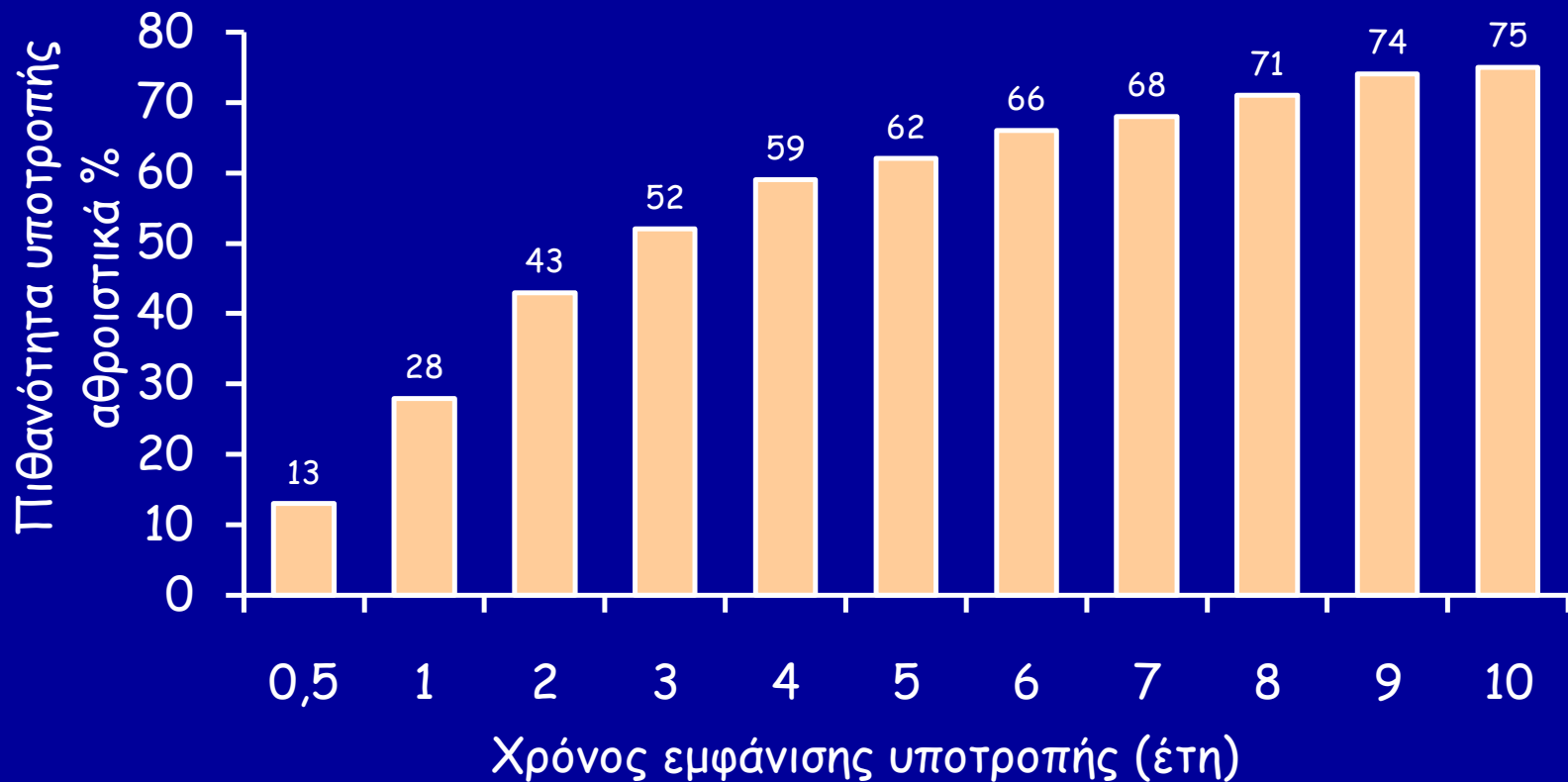
Basic Principles of Depression Treatment in American & European Guidelines

- Continuation Treatment

- Συνεχίστε την αγωγή για \geq 6 έως 9 μηνών διάστημα με την δόση που πετύχατε την ύφεση
- Σχεδιάστε τακτικές επισκέψεις του ασθενούς
- Παρακολουθείστε
 - Την συμμόρφωση
 - Για τυχόν σημεία υποτροπής



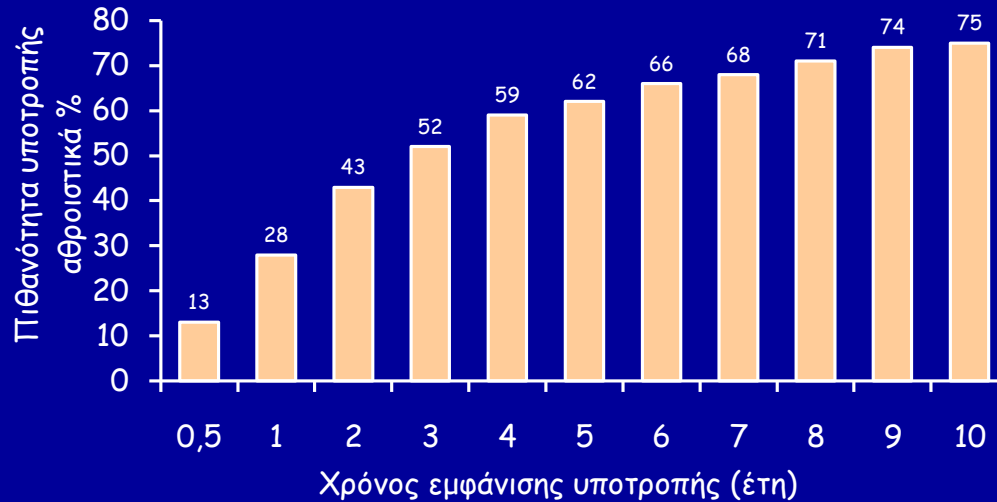
Recurrence after Recovery from index episode of MDD



N=378 μονοπολικοί καταθλιπτικοί

Lavori et al 1994

Recurrence after Recovery from index episode of MDD



N=378 μονοπο...

- Ο κίνδυνος υποτροπής εξαρτάται από:
- την διάρκεια του επεισοδίου
 - τον αριθμό των επεισοδίων

Basic Principles of Depression Treatment in American & European Guidelines

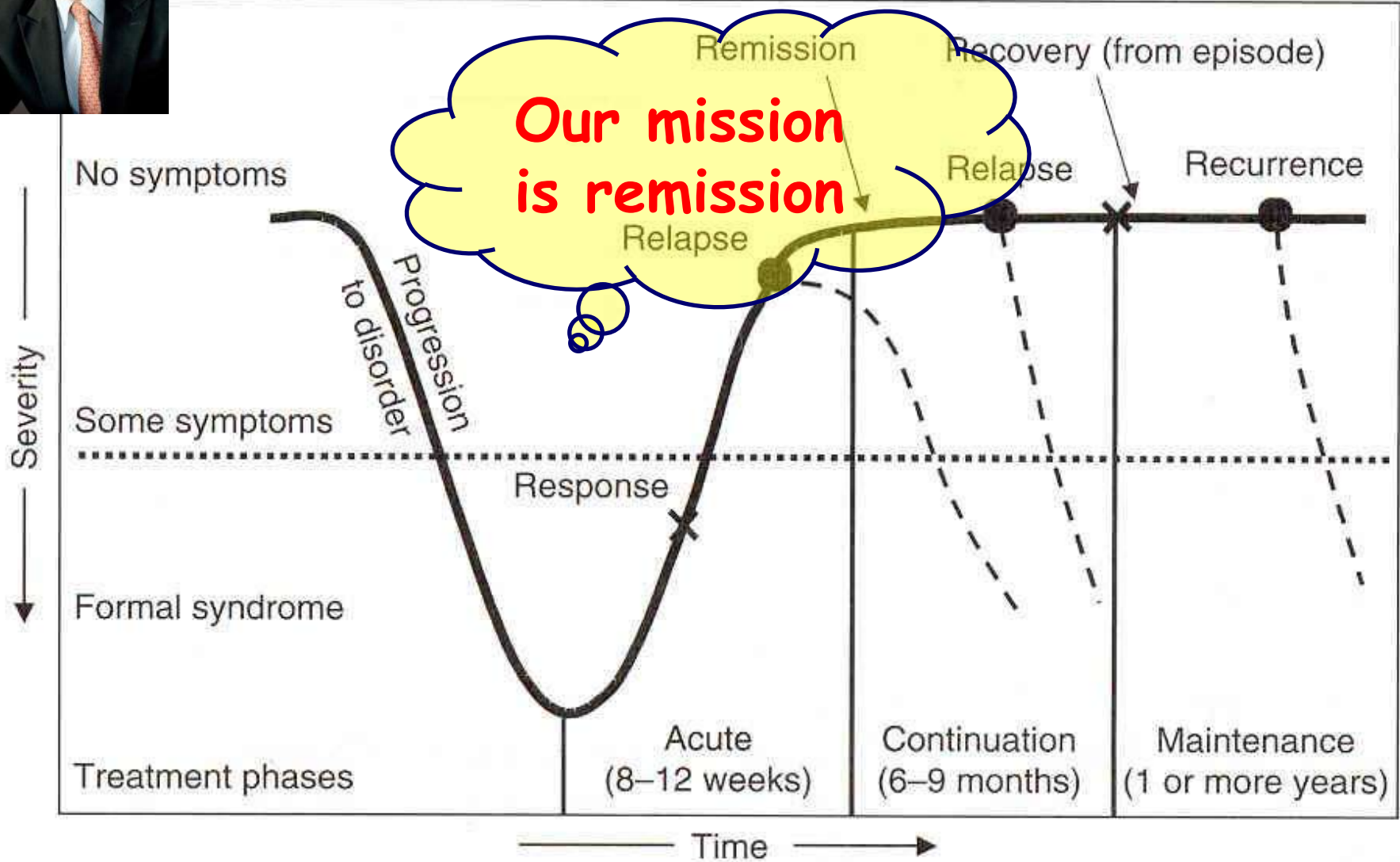
- Maintenance Treatment

- Συνεχίστε την αγωγή για περισσότερο του έτους διάστημα στην πλειονότητα των περιπτώσεων και όταν κριθεί σκόπιμη η διακοπή του φαρμάκου, διακόψτε το προοδευτικά
- Σχεδιάστε τακτικές επισκέψεις του ασθενούς
- Παρακολουθείστε
 - Την συμμόρφωση
 - Για τυχόν σημεία υποτροπής

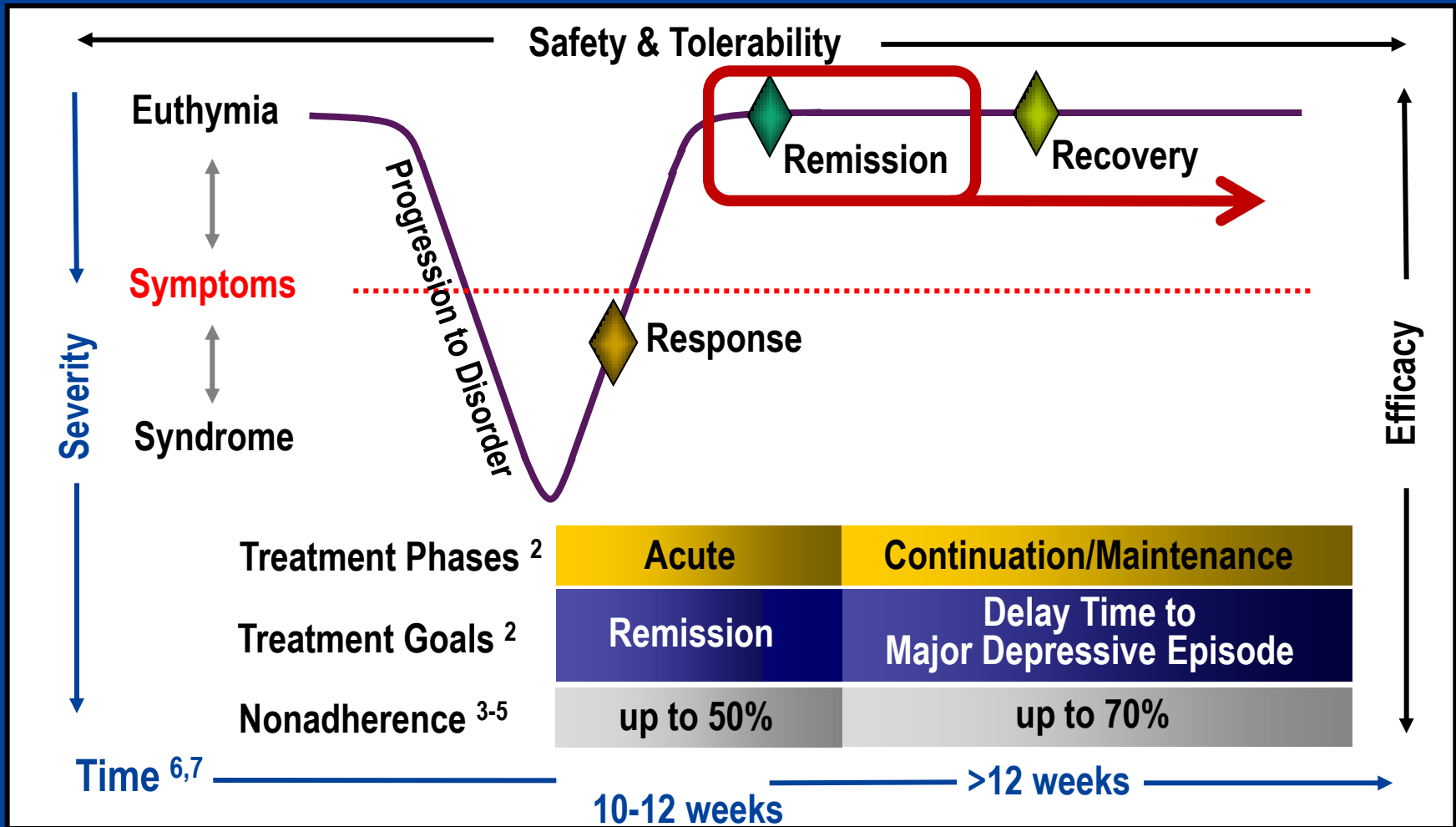




Φάσεις της αντικαταθλιπτικής αγωγής



Θεραπευτικός στόχος στην MDD: Remission



1. Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5 suppl):28-34.

2. APA. *Am J Psychiatry* 2000;157(4 suppl):1-45.

3. Lin EH, et al. *Med Care* 1995;33(1):67-74.

4. Simon GE, et al. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15(6):399-408.

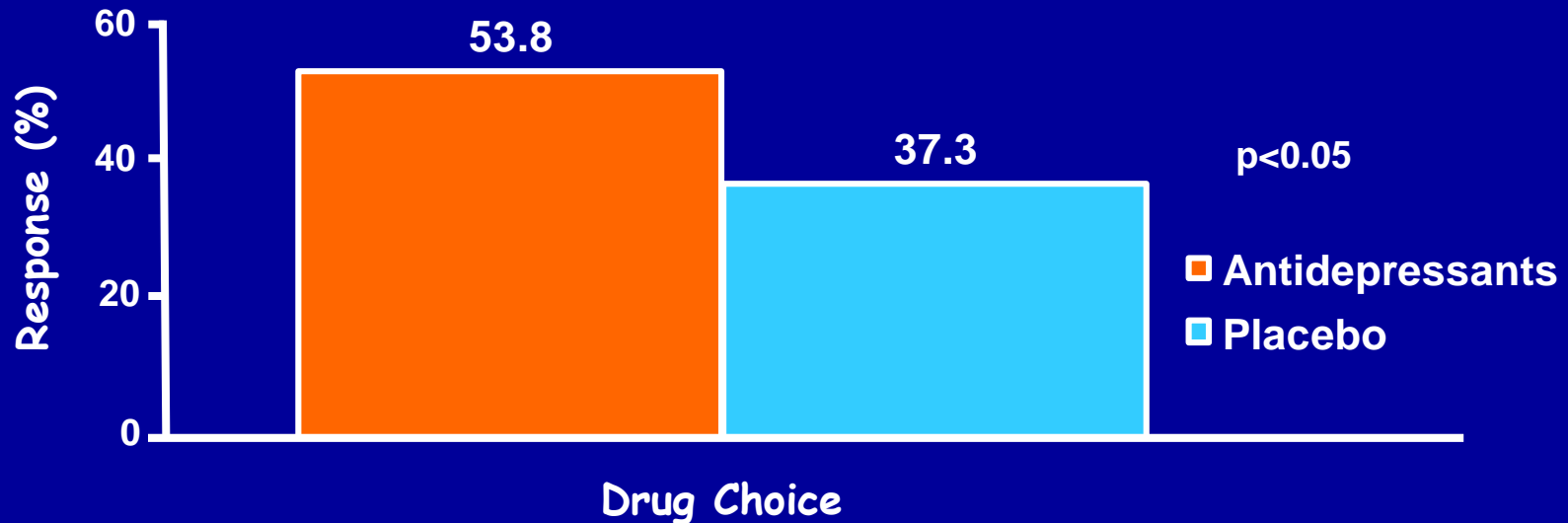
5. Lingam R, et al. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(3):164-172.

6. AHCPR Depression Guideline Panel 1993.

7. VHA/DoD Major Depressive Disorder Working Group 2000 (Module A):1-35.

How Effective Are Contemporary Antidepressants?

Antidepressant and Placebo Response Rates
(N=36,385; 262 drug-placebo pair-wise comparisons)



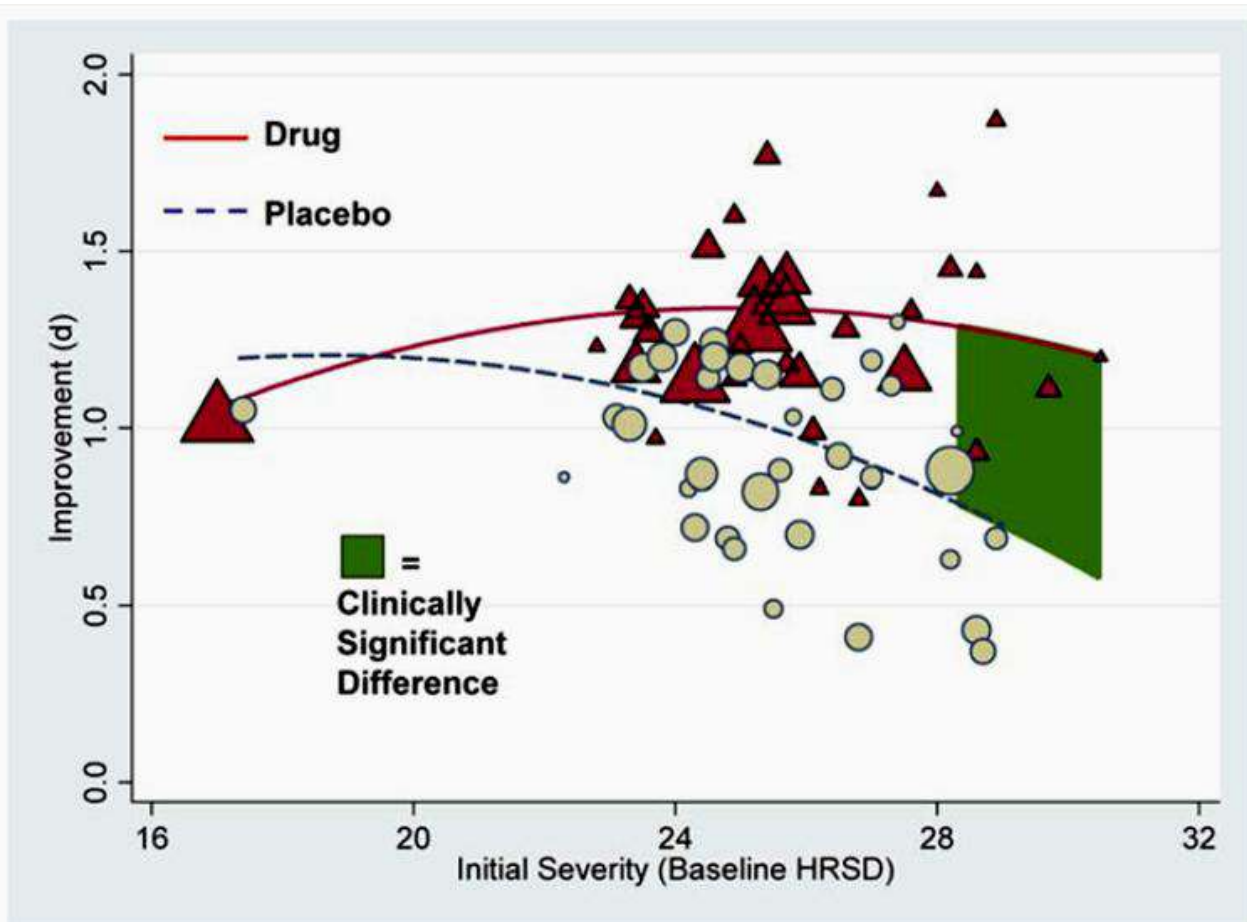


Figure 2. Mean Standardized Improvement as a Function of Initial Severity and Treatment Group

Drug improvement is portrayed as red triangles around their solid red regression line and placebo improvement as blue circles around their dashed blue regression line; the green shaded area indicates the point at which comparisons of drug versus placebo reach the NICE clinical significance criterion of $d = 0.50$. Plotted values are sized according to their weight in analyses.

OPEN ACCESS freely available online PLOS MEDICINE

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration

Irving Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Yanli S. Huedo-Medina³, Alan Scoboria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson⁶

¹ Department of Psychology, University of New Hampshire, United States, ² University of Wyoming, Laramie, Wyoming, United States of America, ³ Centre for Health, Rehabilitation, and Prevention, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, United States of America, ⁴ Department of Psychology, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada, ⁵ Institute for Safe Medication Practices, Harrington Valley, Pennsylvania, United States of America

ABSTRACT

Background

Meta-analyses of antidepressant medications have reported only modest benefits over placebo treatments, and when unpublished trial data are included the benefits fall below accepted criteria for clinical significance. Yet, the efficacy of the antidepressants may also depend on the severity of initial depression scores. The purpose of this analysis is to establish the relation of baseline severity and antidepressant efficacy using a rigorous dataset of published and unpublished clinical trials.

Funding: The authors received no specific funding for this study.

Competing interests: IIR has received consulting fees from Shire and Pfizer AG, TMS AG, CTS, and JTI, none of which are competing interests.

Academic Editor: Phillip May, University of Western Australia

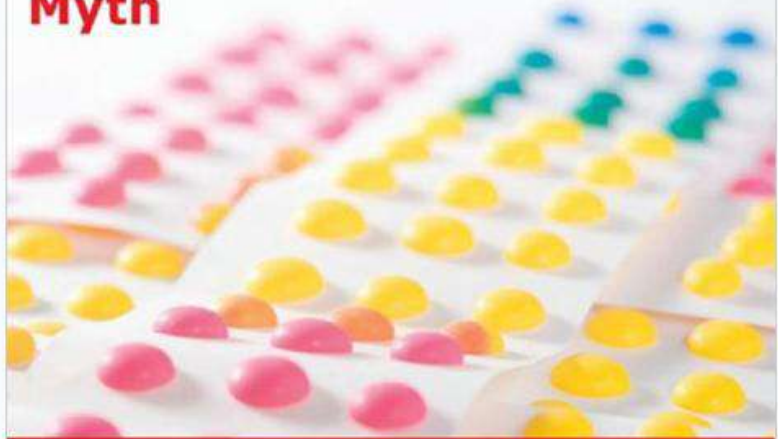
Citation: Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina YS, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT, et al. (2016) Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS ONE* 11(12): e0162893. doi:10.1371/journal.pone.0162893



Copyrighted Material

THE EMPEROR'S NEW DRUGS

Exploding the
Antidepressant
Myth



IRVING KIRSCH, Ph.D.

Copyrighted Material



From the
Editor



Henry Nasrallah

Depression treatment seems to be in a «funkt» these days. Armchair critics, some of whom have never treated a depressed patient, are flooding the media & internet with allegations that antidepressants - which have helped pts for decades - are no better than PLC....

Current Psychiatry June 2012

Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Σχεδόν πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων και σημείων του τρέχοντος επεισοδίου¹
- Ιδεωδώς ο ασθενής δεν έχει περισσότερα συμπτώματα από κάποιον που δεν υπήρξε ποτέ καταθλιπτικός
- Σε πλέον πρακτικό επίπεδο ο ασθενής αισθάνεται όπως προ του καταθλιπτικού επεισοδίου
- Απόρροια των προηγούμενων είναι η ικανότητα του ασθενούς να επανέλθει στα κανονικά για αυτόν επίπεδα λειτουργικότητας



1. Thase M, J Clin Psychiatry, 1999;60 (sup 22);3-6.

Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Οι τρέχοντες ορισμοί της ύφεσης βασίζονται στο κλινικό επίπεδο και δεν είναι παθοφυσιολογικοί
- Φυσικά, η βέλτιστη θεραπευτική παρέμβαση της κατάθλιψης θα κανονικοποιούσε την υποκείμενη της διαταραχής παθοφυσιολογική εκτροπή
- Δεν έχουμε φθάσει όμως στο επίπεδο αυτό ακόμη



Ύφεση (Remission) : Ορισμός

- Βαθμολογία ≤ 7 στην κλίμακα HAM-D
 - Όλα τα υγιή, φυσιολογικά άτομα έχουν βαθμολογία κάτω του 7 στην κλίμακα αυτή
 - Τα άτομα με κατάθλιψη έχουν συνήθως βαθμολογίες που κυμαίνονται από 15-25 (μέση βαθμολογία : 20)
 - Άρα απαιτείται βελτίωση κατά **70%** τουλάχιστον για να επιτευχθεί η ύφεση
- Βαθμολογία ≤ 10 στην κλίμακα MADRS

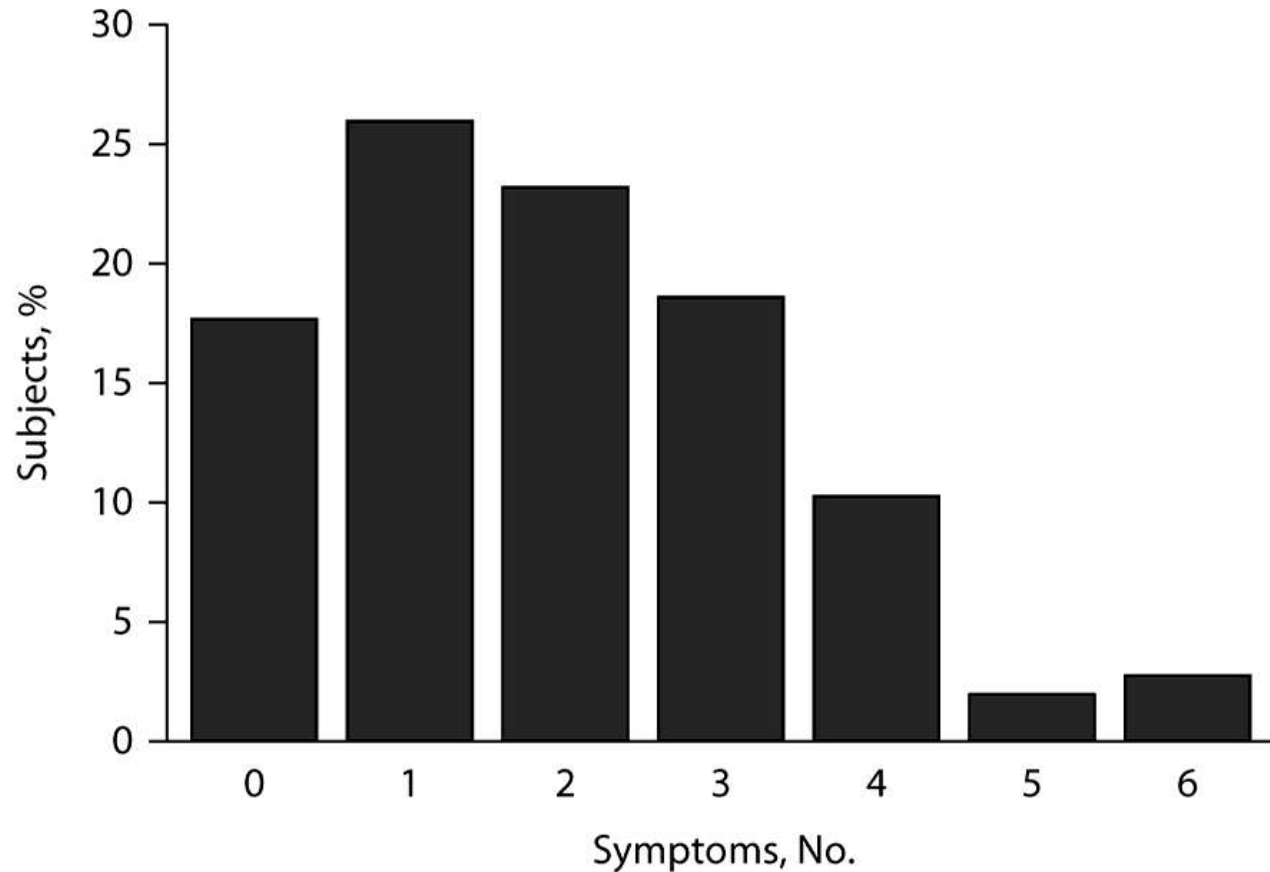


Ύφεση (Remission) : Γιατί?

- Οι ασθενείς με ατελή υποχώρηση των συμπτωμάτων έχουν
 - Αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
 - Αυξημένη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων (τάση για χρονιότητα) με βραχύτερες φάσεις νορμοθυμίας
 - Επηρεασμένη λειτουργικότητα (in workplace)
 - Επηρεασμένη κοινωνική λειτουργικότητα
 - Αυξημένη θνησιμότητα (all cause mortality)
 - Αυξημένη αυτοκτονικότητα¹
 - Μεγαλύτερο ενδεχόμενο «νευροτοξικότητας»

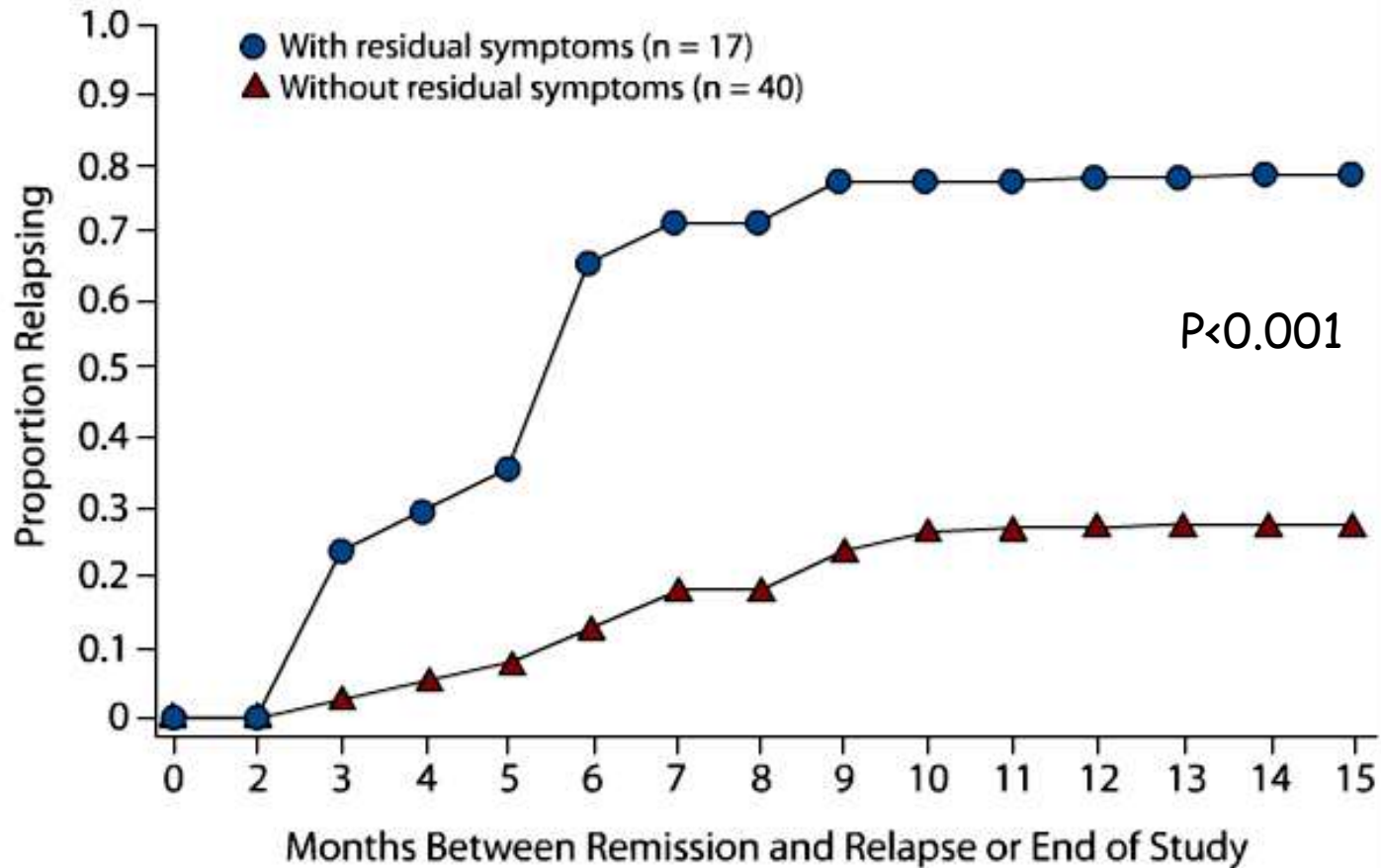


Distribution of Total Subthreshold & Threshold Residual Symptoms after Remission



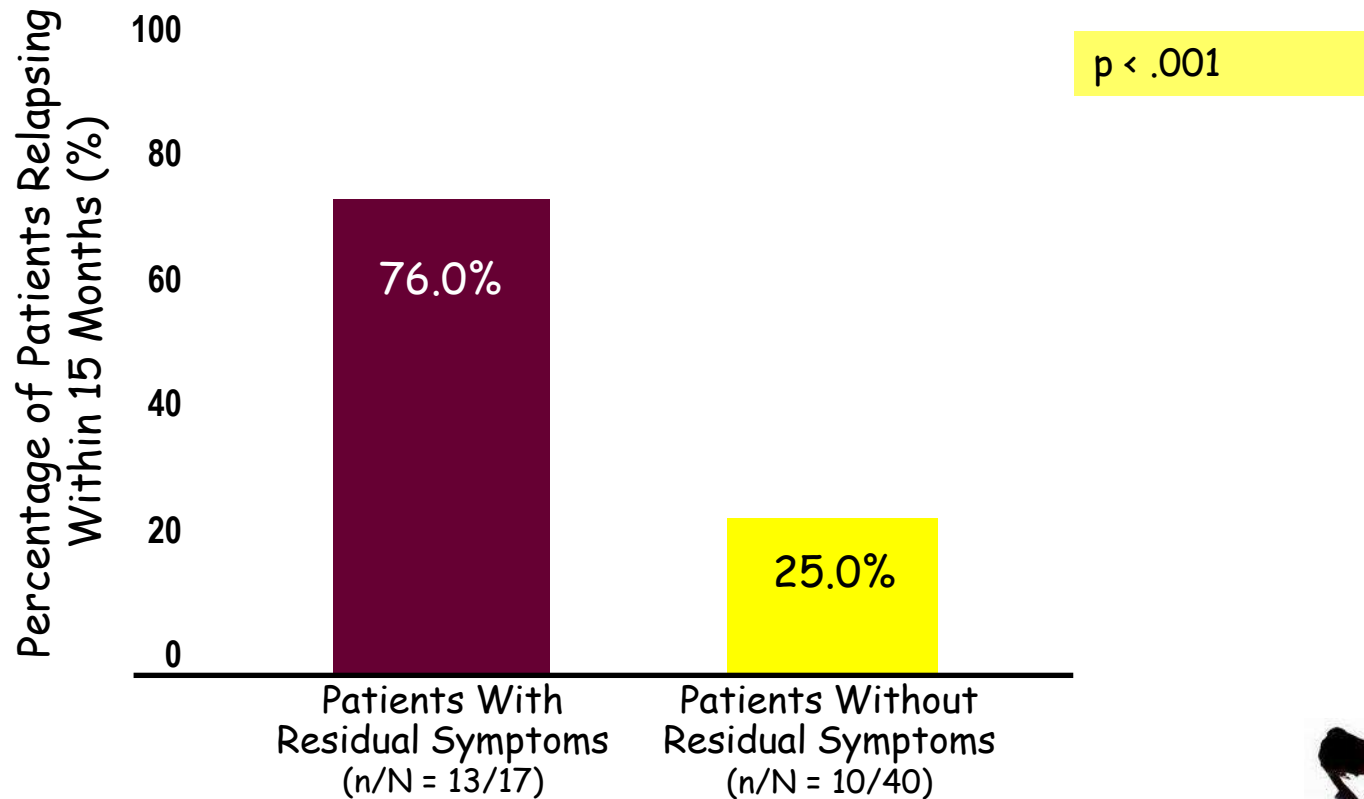
^aReprinted with permission from Nierenberg et al.⁶

Proportion of Depressed Patients with or without Residual Symptoms Relapsing After Remission



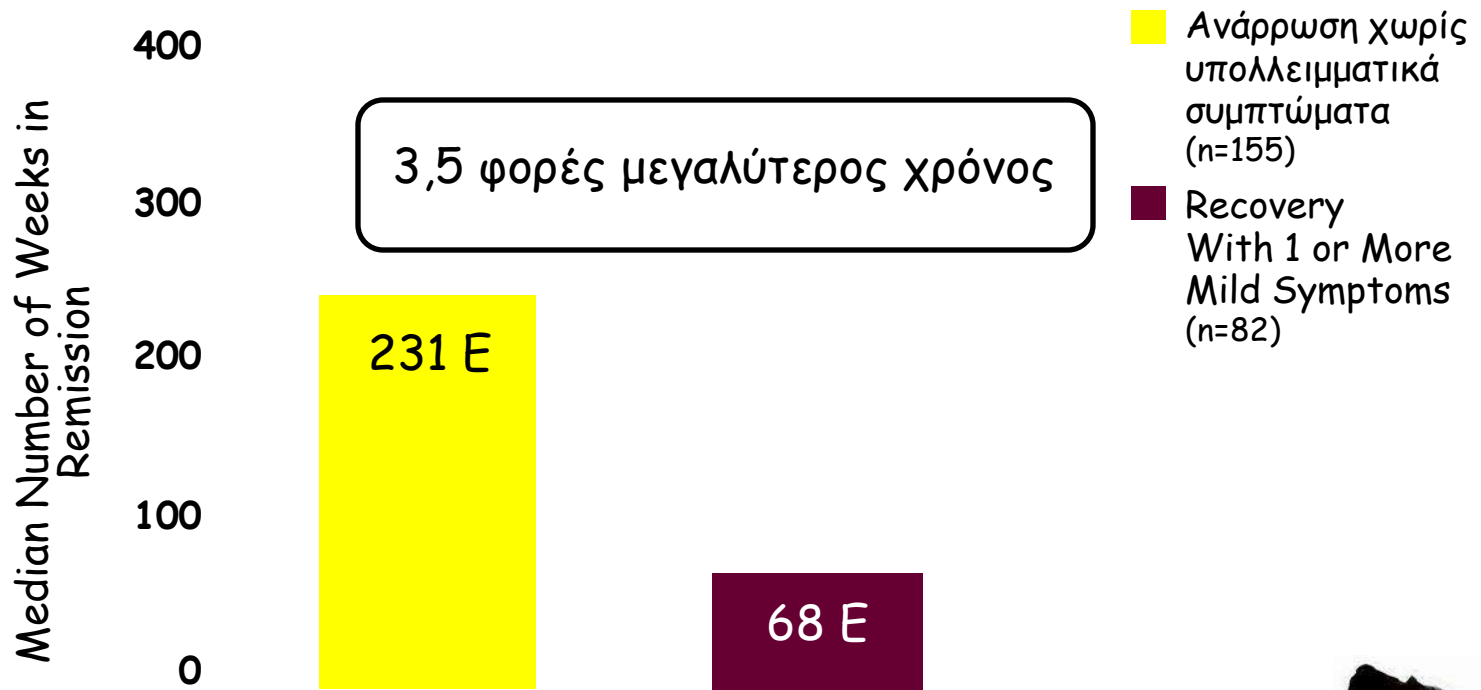
1. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995;25(6):1171-1180

Residual Symptoms - Predictors for Poorer Treatment Results

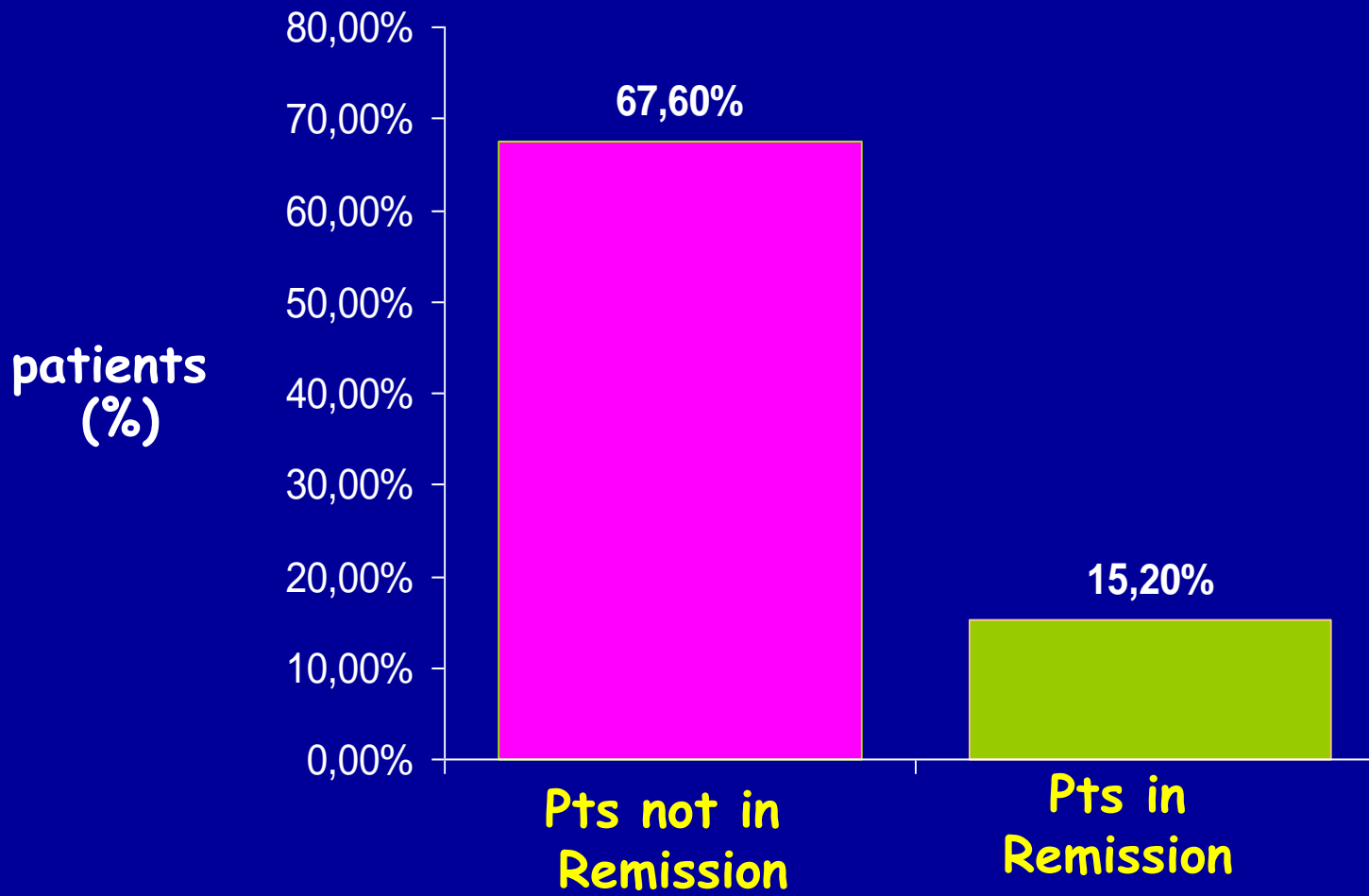


Η ύπαρξη υπολειμματικών συμπτωμάτων σχετίζεται με πρώιμη υποτροπή

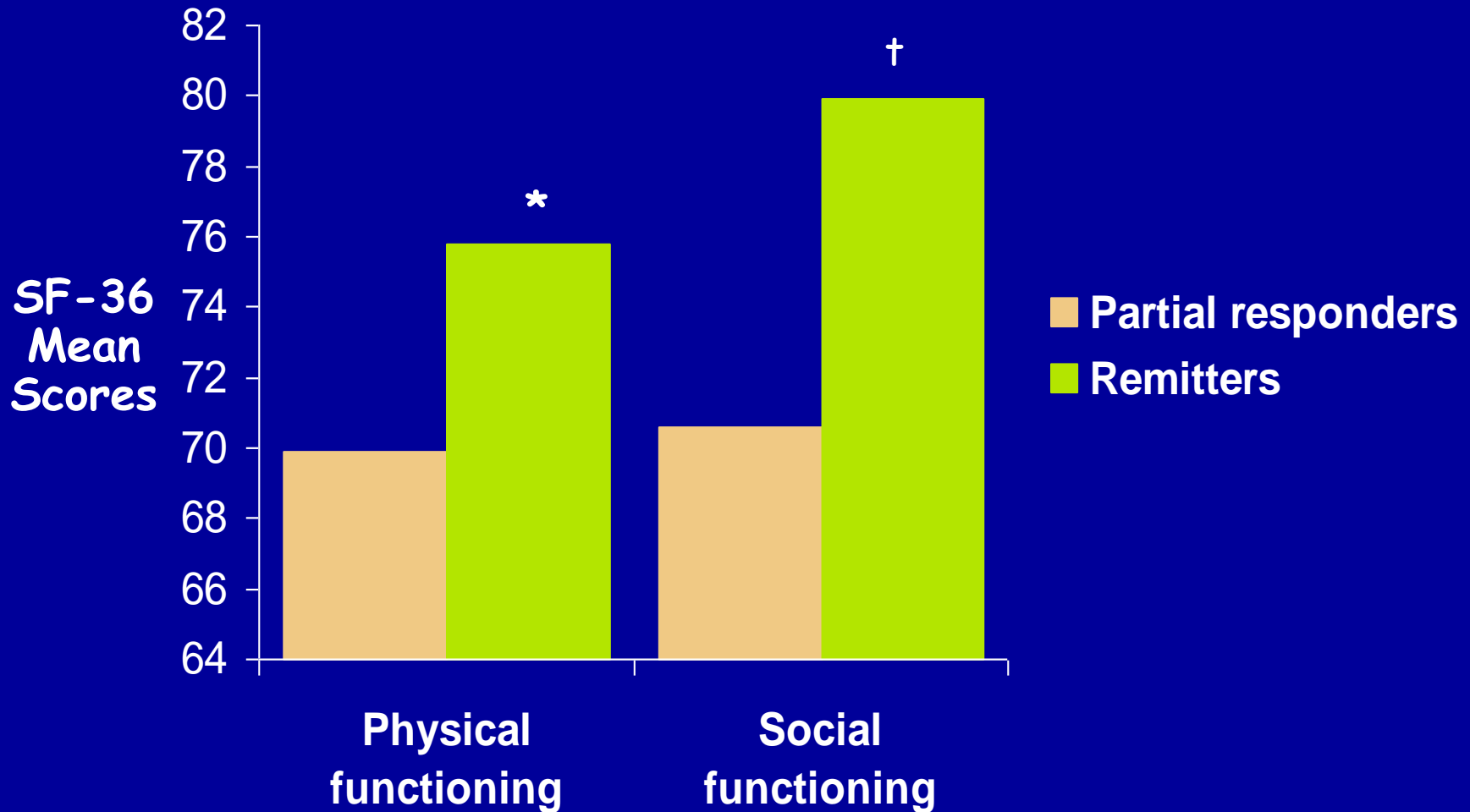
- Εβδομάδες πριν την πρώτη υποτροπή της μείζονος κατάθλιψης



Percentage of Patients who Relapsed: 2-Year Follow-Up Study



Η επίτευξη ύφεσης βελτιώνει την σωματική και κοινωνική λειτουργικότητα

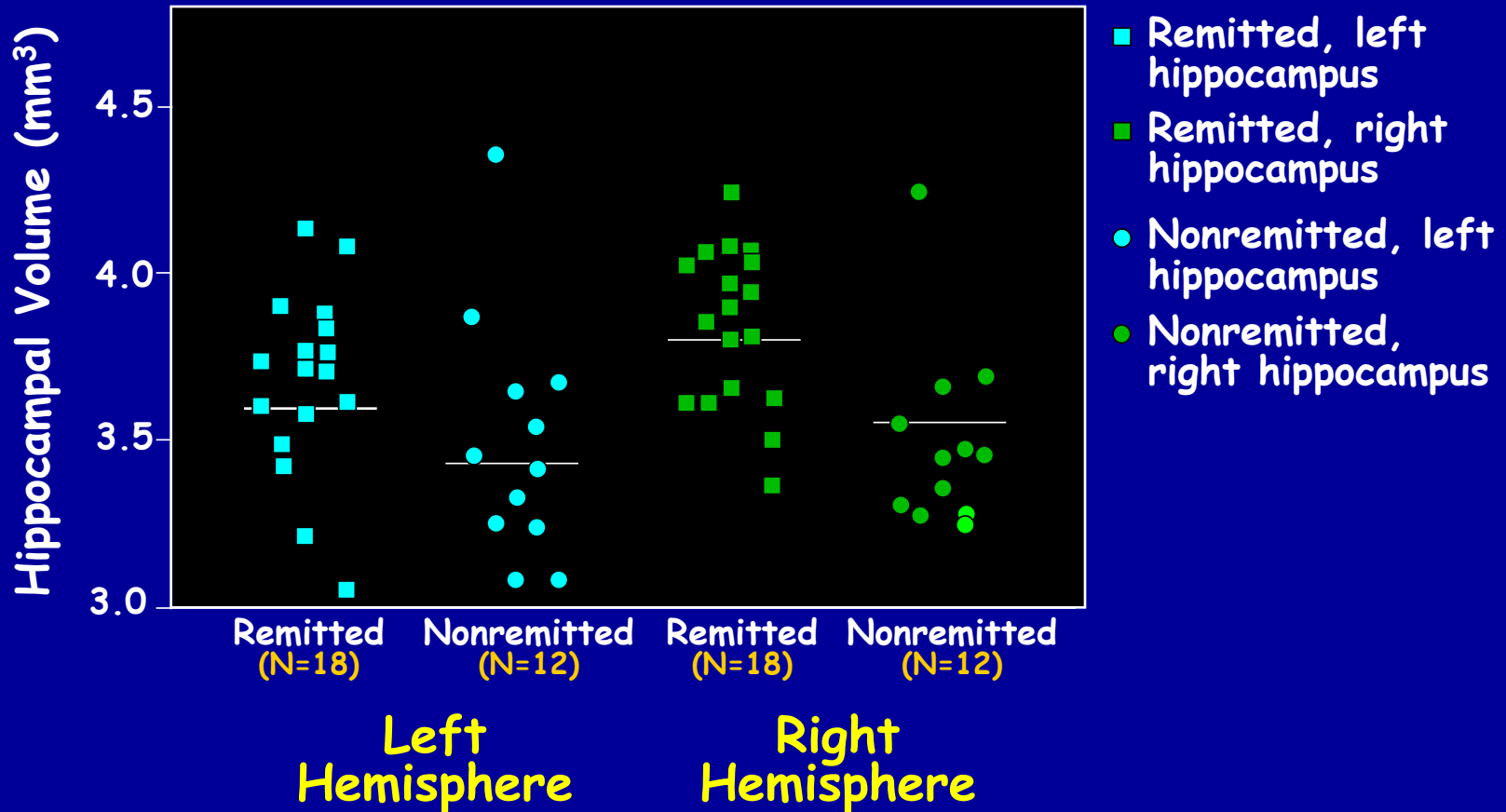


* $p < 0.001$.

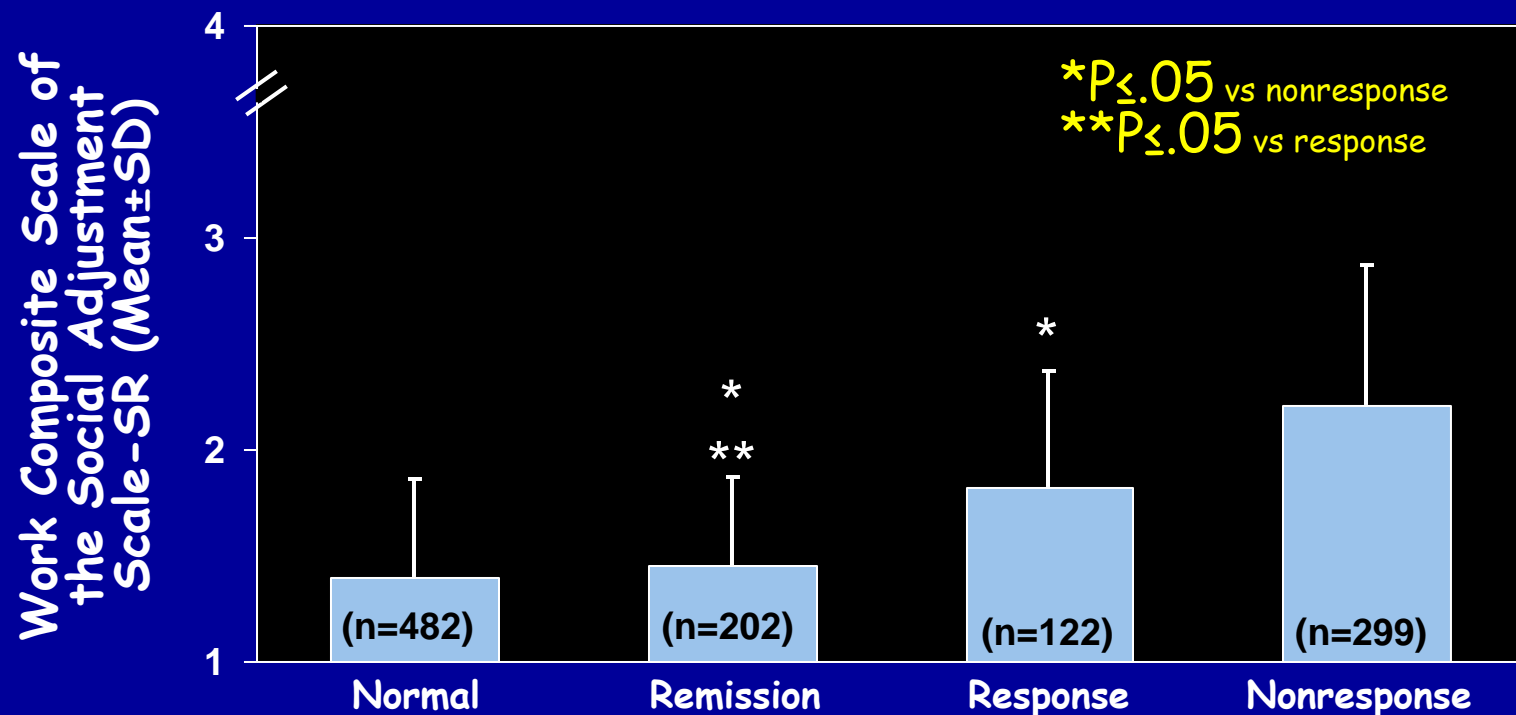
† $p < 0.09$.

Doraiswamy et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:4:423-428.

Δομικές διαφορές στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με ύφεση έναντι εκείνων χωρίς

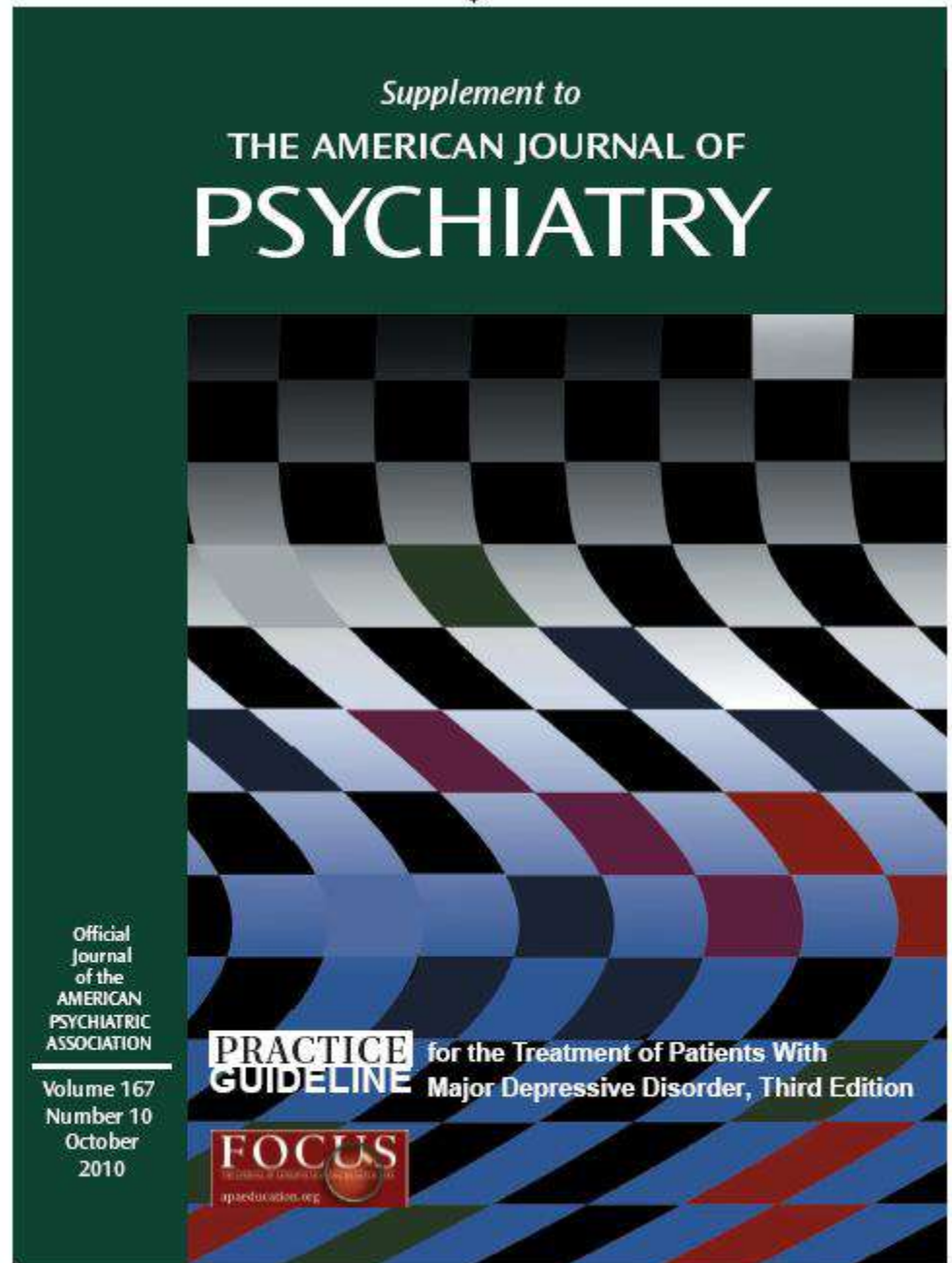


Functional Benefits of Remission



- ◆ Μόνο οι επιτυγχάνοντες ύφεση λειτουργούν σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των φυσιολογικών

MDD : New
APA Guidelines



MDD - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (APA Guidelines, 2010)

◆ Acute Treatment

- Θα πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης του MD Episode και την επάνοδο της λειτουργικότητας στο προνοσηρό επίπεδο
- Περιλαμβάνει
 - Φαρμακοθεραπεία
 - Depression focus psychotherapy
 - Συνδυασμό φαρμακοθεραπείας ψυχοθεραπείας
 - Άλλες σωματικές θεραπείες (ECT, light therapy, TMS)

MDD - Αντιμετώπιση (APA Guidelines, 2010)

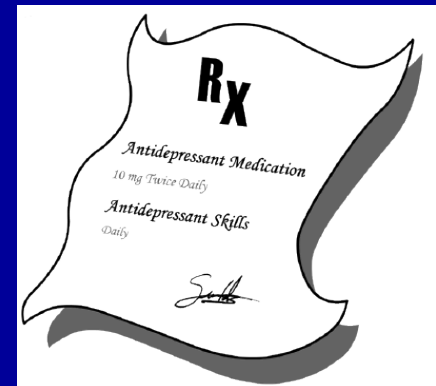
♦ Acute Treatment

- Η επιλογή της παρέμβασης θα πρέπει να βασίζεται σε
 - Κλινικά χαρακτηριστικά (σοβαρότητα συμπτωμάτων, συνύπαρξη άλλης διαταραχής, ψυχοκοινωνικός στρεσογόνος παράγοντας)
 - Άλλους παράγοντες
 - Patient preference
 - Prior treatment experience

MDD - Αντιμετώπιση (APA Guidelines, 2010)

♦ Φαρμακοθεραπεία

- Συνιστάται σαν αρχική θεραπεία επιλογής για ασθενείς με ήπια έως μέτρια MDD και σαφώς θα πρέπει να χορηγείται σε εκείνους με σοβαρή κατάθλιψη (εκτός και έχει σχεδιασθεί ECT)
- Επειδή η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών είναι γενικά συγκρίσιμη, η αρχική επιλογή θα βασίζεται σε παράγοντες όπως η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα



Characteristics of an "Ideal" Antidepressant

- Αποτελεσματικό σε ευρύ φάσμα καταθλιπτικών διαταραχών
- Αποτελεσματικό σε βραχύ και μακρό χρονικό ορίζοντα
- Ταχεία εμφάνιση του αποτελέσματος
- Δυνατότητα άπαξ της ημέρας χορήγησης
- Αποτελεσματικό σε όλο το ηλικιακό φάσμα
- Καλά ανεκτό
- Χωρίς behavioral toxicity
- Εφικτή η χορήγηση σε σωματικά πάσχοντες



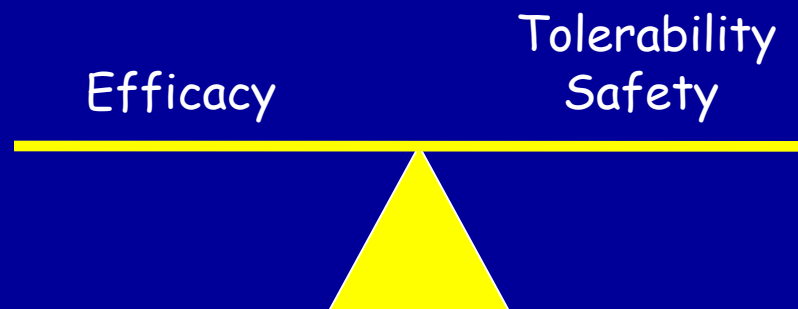
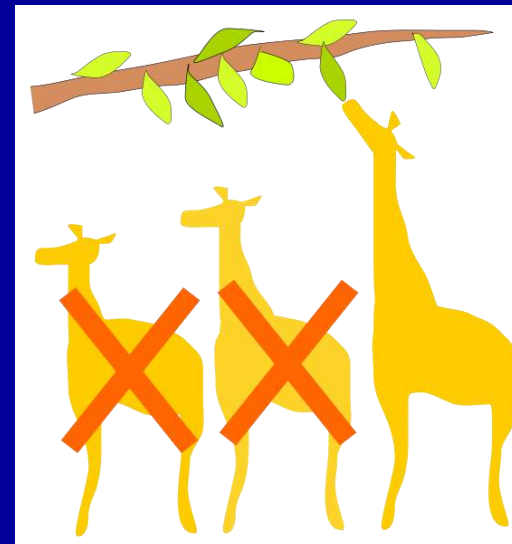
Characteristics of an "Ideal" Antidepressant

- Ελεύθερο αλληλεπιδράσεων με τροφή / άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα
- Ασφαλές σε υπερδοσολογία
- Όχι δαπανηρό



Επιλογή Αντικαταθλιπτικού

- ◆ **S**afety
- ◆ **T**olerability
- ◆ **E**fficacy
- ◆ **P**rice
- ◆ **S**implicity of Use



Επιλογή Αντικαταθλιπτικού

STEPS +

- Τρέχουσα συμπτωματολογία
- Συνυπάρχουσα κατάσταση/νόσος
- Αναμνηστικό θετικής ανταπόκρισης (ατομικό ή κληρονομικό)
- Προτίμηση του ασθενούς

Επιλογή Αντικαταθλιπτικού

◆ **S**afety

◆ **T**olerability

◆ **E**fficacy

◆ **P**rice

◆ **S**implicity of Use

- Θεραπευτικός δείκτης
- Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
 - Φαρμακοδυναμικού τύπου
 - Φαρμακοκινητικού τύπου

- Συνολική
- Μοναδικό φάσμα αποτελεσματικότητας
- Ταχύτητα εμφάνισης αποτελέσματος
- Μακροχρόνια διατήρηση

Παράγοντες που Επηρεάζουν την Επιλογή του Αντικαταθλιπτικού

◆ Patient factors

- Ηλικία, φύλο
- Σοβαρότητα
- Διαγνωστικός υπότυπος
- Συν νοσηρότητα
- Παρελθούσα ανταπόκριση
- Ευπάθεια σε ΑΕ
- Potential biomarkers

◆ Therapeutic factors

- Efficacy/tolerability/safety
- Real world effectiveness
- Ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
- Συμπτώματα απόσυρσης
- Κόστος
- Branded vs generic