

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Γαρούφαλλος Γ.

B' Ψυχιατρική Κλινική του Α.Π.Θ

Εισήγηση στην στρογγύλη τράπεζα: «Μείζων κατάθλιψη», στα πλαίσια του 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ψυχιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη 8-11 Μαρτίου, 2007

Η κατάθλιψη είναι μια νοσολογική οντότητα που εμφανίζει υψηλή συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 60-76%. Όσον αφορά τις επιμέρους διαγνωστικές κατηγορίες, συνυπάρχει συχνά με αγχώδεις διαταραχές και κυρίως με τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (ΓΑΔ), αλλά και με σωματόμορφες διαταραχές, διαταραχές πρόσληψης τροφής, κυρίως τη βουλιμία, αλκοολισμό, κατάχρηση ουσιών και εξάρτηση από ουσίες. Υψηλή συννοσηρότητα εμφανίζουν επίσης οι καταθλιπτικές διαταραχές, και κυρίως η δυσθυμία, με διαταραχές προσωπικότητας.

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το αν οι καταθλιπτικοί ασθενείς με ή χωρίς συννοσηρότητα θα πρέπει ν' αντιμετωπίζονται διαφορετικά. Στην περίπτωση συννοσηρότητας με αγχώδεις διαταραχές ή θεραπεία εκλογής είναι κάποιο αντικαταθλιπτικό, με προτίμηση στα νεότερα φάρμακα και την υποσημείωση για έναρξη με μικρή δόση και σταδιακή αύξηση αν επιλεγεί αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει ν' αποφεύγονται. Στις περιπτώσεις συννοσηρότητας με αλκοόλ και ουσίες η πρώτη προτεραιότητα είναι η ένταξη του ασθενή σε πρόγραμμα απεξάρτησης και στην συνέχεια η έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής. Στην περίπτωση συνύπαρξης με διαταραχές προσωπικότητας η πρόταση είναι εφαρμογή ψυχοθεραπείας μόνης ή σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία.

Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συννοσηρότητα της κατάθλιψης με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές συνεπάγεται λιγότερο εννοϊκή απάντηση στη θεραπεία

Λέξεις ενρευτηρίου: Κατάθλιψη, Συννοσηρότητα, Θεραπευτικές Οδηγίες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα και πιο πεστικά προβλήματα στον τομέα της δημόσιας υγείας¹. Είναι μία νόσος σοβαρή, με επιπτώσεις στην σωματική και κοινωνική λειτουργικότητα του ατόμου, χειρότερες από τις επιπτώσεις πολλών χρόνιων σωματικών παθήσεων. Σύμφωνα με την Π.Ο.Υ. υπάρχει πρόβλεψη ότι η κατάθλιψη το 2020 θα αποτελεί τη δεύτερη αιτία αναπηρίας μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια². Είναι νόσος συχνή και υποτροπιάζουσα. Η πιθανότητα εμφάνισης 2^{ου} μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου μετά το 1^ο είναι 50-60%, 3^{ου} μετά το 2^ο 70% και 4^{ου} μετά το 3^ο, 90%³. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορες χώρες ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης κυμαίνεται για διάρκεια 12 μηνών από 5,2-10,7%, ενώ για όλη την διάρκεια της ζωής από 13,3%-17,1%^{1,4-9}.

Εκτός από τη μείζονα κατάθλιψη, στο φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών ανήκει και η δυσθυμία. Ο επιπολασμός της στην κοινότητα είναι περίπου 1,5% σε ετήσια βάση και 2,5% ως διάγνωση για όλη την ζωή^{8,9}. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθούν και η ελάσσων κατάθλιψη και η υποτροπιάζουσα βραχεία καταθλιπτική διαταραχή, που δεν υπάρχουν ως επίσημες διαγνώσεις στο DSM-IV αλλά περιέχονται στο παράρτημα του εγχει-

ριδίου, στις διαγνωστικές εκείνες κατηγορίες που είναι υπό διερεύνηση για την ένταξή τους ή όχι σε μελλοντικές διαγνωστικές κατατάξεις. Για να τεθεί η διάγνωση της ελάσσονος καταθλιπτικής διαταραχής θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 2, αλλά λιγότερα από 5 συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης, με την προϋπόθεση όμως ένα τουλάχιστον να είναι από τα «βασικά» συμπτώματα, δηλαδή καταθλιπτική διάθεση ή απώλεια ευχαρίστησης/ ενδιαφέροντος και με διάρκεια όπως η μείζων κατάθλιψη (\geq από 2 εβδομάδες). Ο επιπολασμός της στην κοινότητα κυμαίνεται από 1,5% έως 1,8% και μέχρι 10% ως διάγνωση για όλη τη ζωή^{10,11}. Για να τεθεί η διάγνωση της υποτροπιάζουσας βραχείας καταθλιπτικής διαταραχής θα πρέπει να πληρούνται όλα τα κριτήρια της μείζονος κατάθλιψης πλην της διάρκειας. Η διάρκεια είναι τουλάχιστον 2 μέρες αλλά λιγότερο από 2 εβδομάδες και τα καταθλιπτικά επεισόδια θα πρέπει να εμφανίζονται τουλάχιστον 1 φορά το μήνα για 12 συνεχείς μήνες χωρίς να υπάρχει σύνδεση με τον καταμηνίο κύκλο. Ο επιπολασμός στην κοινότητα κυμαίνεται μεταξύ 5% - 7%^{12,13}.

Σημαντικά είναι τα ποσοστά καταθλιπτικών διαταραχών σε ασθενείς που προσέρχονται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και κυμαίνονται μεταξύ 20-30%¹⁴⁻¹⁶, με τη μείζονα κατά-

θλιψη να εμφανίζεται ως τρέχουσα διάγνωση σε ποσοστό 2-13%, τη δυσθυμία σε ποσοστό 2-4%, την ελάσσονα κατάθλιψη μεταξύ 3,4-5,4%. Οι καταθλιπτικές διαταραχές αποτελούν επίσης, μαζί με τις αγχώδεις, την πλειοψηφία των κλινικών συνδρόμων σε δείγματα εξωτερικών ψυχιατρικών ασθενών με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 35-55%¹⁷⁻¹⁸. Σε παλαιότερη έρευνά μας σε εξωτερικούς ασθενείς που προσήλθαν σε Κ.Ψ.Υ. το 33% είχε κάποια καταθλιπτική διαταραχή και το 27% κάποια αγχώδη¹⁹.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Η εμφάνιση του DSM-III το 1980 αποτελεί τομή όσον αφορά τα ψυχιατρικά διαγνωστικά συστήματα. Ένας από τους νεωτερισμούς που προσέφερε είναι ότι λόγω του πολυαξονικού συστήματος μας εισήγαγε στην «εποχή» της συννοσηρότητας. Εν τούτοις αρκετά αργότερα και προς το τέλος της δεκαετίας του '80, με την αναθεώρηση του DSM-III και την καθιέρωση του DSM-III-R, άρχισαν οι ερευνητές να μελετούν εντονότερα το φαινόμενο της συννοσηρότητας. Ο βασικός λόγος για την καθυστέρηση αυτή ήταν ότι το DSM-III είχε ιεραρχικό σύστημα ταξινόμησης και πολλά κριτήρια αποκλεισμού σύμφωνα με τα οποία η παρουσία για παράδειγμα ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου απέκλειε την δυνατότητα καταγραφής ταυτόχρονα μιας αγχώδους διαταραχής π.χ. διαταραχής πανικού.

Η συνύπαρξη περισσότερων του ενός κλινικών συνδρόμων στο ίδιο άτομο έχει σημαντικές κλινικές προεκτάσεις, ως προς τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας, την πορεία, την πρόγνωση, την απάντηση στη θεραπεία, ενώ παράλληλα δίνει χρήσιμες πληροφορίες και ανοίγει προοπτικές έρευνας ως προς τη φύση και την αιτιολογία των κλινικών συνδρόμων.

Ένα άλλο πεδίο ενδιαφέροντος αποτελεί η σχέση κλινικών συνδρόμων και διαταραχών προσωπικότητας. Και το πεδίο αυτό δεν έχει απλά θεωρητικό ενδιαφέρον αλλά κυρίως πρακτικό μιας και η παρουσία διαταραχής προσωπικότητας συνεπάγεται βαρύτερη συμπτωματολογία, περισσότερες υποτροπές, φτωχότερη πρόγνωση και λιγότερο ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η κατάθλιψη είναι μια νοσολογική οντότητα που εμφανίζει υψηλή συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Σε επιδημιολογική έρευνα στο γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ οι Kessler και συν.²⁰ βρίσκουν ότι περίπου το 60% των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, ως διάγνωση σ' όλη τη διάρκεια της ζωής, εμφάνιζαν επίσης κάποια άλλη ψυχιατρική διαταραχή. Σε νεότερη έρευνα και σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων οι ίδιοι ερευνητές βρίσκουν ποσοστό συννοσηρότητας για τη μείζονα κατάθλιψη σε διάρκεια 12 μηνών 76%⁸. Σε έρευνα σε δείγμα εξωνοσοκομειακών και ενδονοσοκομειακών ασθενών με πρόσφατο επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης βρέθηκε ποσοστό συνύπαρξης με

άλλα κλινικά σύνδρομα 79%²¹, ενώ σε άλλη μελέτη το ποσοστό ήταν κάπως μικρότερο, 64%²².

Σε πρόσφατη επίσης επιδημιολογική μελέτη σε πολύ μεγάλο (43.093) αριθμό ασθενών προκύπτει υψηλή συννοσηρότητα της μείζονος κατάθλιψης με διάφορες διαγνωστικές κατηγορίες¹. Για παράδειγμα το 41,4% των καταθλιπτικών εμφανίζει κάποια αγχώδη διαταραχή ως διάγνωση για όλη τη ζωή, ενώ για περίοδο 12 μηνών η αναλογία ήταν 36,1%. Από τις επιμέρους αγχώδεις διαταραχές η συννοσηρότητα με τη διαταραχή πανικού ± αγοραφοβία ήταν 13,9% και 10,4%, για την κοινωνική φοβία 12,8% και 10,4% για την ειδική φοβία 20,4% και 17,5% και για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (ΓΑΔ) 15% και 13,5% αντίστοιχα. Πέρα από τα παραπάνω ποσοστά, επεξεργασία των δεδομένων σε σχέση και με την αναλογία εμφάνισης των επιμέρους αγχώδων διαταραχών στο γενικό πληθυσμό, δείχνει ότι η μεγαλύτερη σύνδεση της μείζονος κατάθλιψης είναι με τη ΓΑΔ και η μικρότερη με την ειδική φοβία, με την κοινωνική φοβία και την διαταραχή πανικού να βρίσκονται σε ενδιάμεση θέση. Παρόμοια δεδομένα προκύπτουν και από την άλλη επιδημιολογική μελέτη των Kessler και συν⁹, με την προσθήκη ότι μαζί με την ειδική φοβία ή μικρότερη σύνδεση υπήρχε με την ψυχαναγκαστική – καταναγκαστική διαταραχή (ΨΚΔ). Τα παραπάνω στοιχεία καταδεικνύουν ότι θα πρέπει η συννοσηρότητα της κατάθλιψης να εξετάζεται με κάθε αγχώδη διαταραχή ξεχωριστά και όχι με όλες συνολικά¹. Υψηλή συννοσηρότητα με τις αγχώδεις διαταραχές παρουσιάζει και η δυσθυμία όπου και στην περίπτωση αυτή η μεγαλύτερη συσχέτιση αφορά στη ΓΑΔ⁹. Η μεγάλη συννοσηρότητα κατάθλιψης και ΓΑΔ έχει οδηγήσει σε υποθέσεις ότι οι δύο διαταραχές μπορεί να μοιράζονται μια κοινή γενετικά καθοριζόμενη νευροβιολογική προδιάθεση. Τα στοιχεία αυτά προκύπτουν από οικογενειακές μελέτες και μελέτες με δίδυμους²³⁻²⁵.

Και σε ασθενείς προσερχόμενους στην πρωτοβάθμια περίθαλψη η κατάθλιψη συνυπάρχει συχνά με αγχώδεις διαταραχές. Σύμφωνα με μεγάλη πολυκεντρική μελέτη της Π.Ο.Υ. το 40% των ασθενών με κατάθλιψη είχαν και κάποια αγχώδη διαταραχή, ενώ η ύπαρξη κατάθλιψης εμφανιζόταν στο 45% των ασθενών με αγχώδη διαταραχή²⁶.

Αντίστοιχα είναι τα δεδομένα που προκύπτουν και από έρευνες που αναφέρονται σε ασθενείς που προσέρχονται σε ψυχιατρικές υπηρεσίες. Η ύπαρξη οποιασδήποτε αγχώδους διαταραχής σε καταθλιπτικούς ασθενείς κυμαίνονταν από 42-57%^{18,21,27,28}. Σε μια παλαιότερη έρευνά μας βρέθηκε ότι το ποσοστό αγχώδους διαταραχής σε καταθλιπτικούς ήταν 33% ενώ αντίστροφα το ποσοστό κατάθλιψης σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές 40%²⁹. Από τις επιμέρους διαγνωστικές κατηγορίες η διαταραχή πανικού συνυπάρχει σε αναλογία 8-17%, η κοινωνική φοβία σε

ποσοστό 15-33%, η ΓΑΔ σε ποσοστό 15-20%, η ΨΚΔ σε 4-10% και η διαταραχή μετά ψυχοτραυματικό στρες 11-13%, ενώ η ειδική φοβία στο 2-25%^{18,21,27,28}. Η υψηλή συνοσηρότητα κατάθλιψης και αγχώδων διαταραχών φαίνεται και από το αν διερευνήσει κανείς το θέμα, όπως ήδη προαναφέρθηκε, και από την αντίστροφη οπτική γωνία. Για παράδειγμα στη διαταραχή πανικού ή συνύπαρξη κατάθλιψης κυμαίνεται από 16-54%³⁰⁻³². Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στην κοινότητα τα ποσοστά μείζονος κατάθλιψης σε άτομα με διαταραχή πανικού ήταν 34% και 38% όταν υπήρχε αγοραφοβία για διαγνώσεις σ' όλη τη ζωή, ενώ τα αντίστοιχα της δυσθυμίας 9% και 14% αντίστοιχα³³. Αντίστοιχα για την κοινωνική φοβία τα ποσοστά, ως διάγνωση σ' όλη την ζωή, κυμαίνονται από 33%-70%. Οι ασθενείς με ΓΑΔ εμφάνιζαν δυσθυμία σε ποσοστό 8-47% και μείζονα κατάθλιψη σε ποσοστό 23-62% ως διαγνώσεις σ' όλη τη ζωή³⁶⁻³⁸. Τέλος όσον αφορά την ΨΚΔ τα ποσοστά της κατάθλιψης είναι 19-43% ως τρέχουσα διάγνωση³⁹⁻⁴¹ και 24-70% ως διάγνωση σ' όλη τη ζωή^{41,42}. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έναρξη της κατάθλιψης έπεται της έναρξης των αγχώδων διαταραχών. Για παράδειγμα ο πανικός ή και άλλες αγχώδεις διαταραχές οδηγούν σε κατάθλιψη μέσω βιολογικών ή/και ψυχολογικών μηχανισμών⁴³.

Η κατάθλιψη συχνά συνδυάζεται και με τις σωματόμορφες διαταραχές με ποσοστά που κυμαίνονται από 61-87%, ως διαγνώσεις σ' όλη τη ζωή^{44,45}. Η μεγαλύτερη συνύπαρξη είναι με τη σωματοποιητική διαταραχή και η μικρότερη με την διαταραχή μετατροπής⁴⁵. Μεγάλα ποσοστά κατάθλιψης εμφανίζουν επίσης ασθενείς με διαταραχή πρόσληψης τροφής που κυμαίνονται από 57% για τη νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου, σε 66% για εκείνη με τύπο υπερφαγίας/κάθαρσης μέχρι το 100% στα άτομα με βουλιμία⁴⁶.

Στενή σχέση υπάρχει επίσης μεταξύ κατάθλιψης και αλκοολισμού. Σε παλαιότερη επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ, αναφέρεται ότι το 30% των ατόμων με διάγνωση κατάθλιψης σ' όλη τη ζωή είχαν επίσης διάγνωση αλκοολισμού σ' όλη τη ζωή, και ότι αντίστροφα το 40% των ατόμων με διάγνωση εξάρτησης από αλκοόλ είχαν διάγνωση κατάθλιψης σ' όλη τη ζωή⁴⁷. Δεδομένα από νεότερη επιδημιολογική μελέτη αναφέρουν ότι σε βάση 12 μηνών, ο επιπολασμός του αλκοολισμού σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ήταν 14%, 6% για την κατάχρηση και 8% για την εξάρτηση, ενώ σε βάση για όλη τη διάρκεια της ζωής 40%, 19% για κατάχρηση και 21% για εξάρτηση¹. Από άλλη μελέτη, σε εθνικό επίπεδο, στον Καναδά, προκύπτει ότι άτομα που κατανάλωσαν πάνω από 5 ποτά τουλάχιστον για μια φορά τον προηγούμενο χρόνο, είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μείζονος κατάθλιψης σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν καταναλώσει καθόλου ή είχαν καταναλώσει λιγότερο αλκοόλ⁴⁸. Σε μελέτες σε κλι-

νικά δείγματα τα ποσοστά αλκοολισμού σε καταθλιπτικούς ασθενείς κυμαίνονται από 8-25%^{18,21,49}.

Αυξημένη είναι και η συνοσηρότητα της κατάθλιψης με τη χρήση ουσιών. Σε παλαιότερη μελέτη αναφέρεται ότι σε χρήστες κοκαΐνης που ζήτησαν βοήθεια, το 5% περίπου είχε μείζονα κατάθλιψη ως τρέχουσα διάγνωση και το 31% ως διάγνωση σ' όλη τη ζωή. Στο 1/3 η κατάθλιψη προηγούνταν της χρήσης κοκαΐνης και στα 2/3 έπονταν⁵⁰. Σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη που αναφέρθηκε παραπάνω η χρήση ουσιών, σε βάση 12 μηνών, ήταν περίπου 4,5%, 2% για την κατάχρηση και 2,5% για την εξάρτηση, ενώ σε βάση για όλη τη διάρκεια της ζωής 17%, 11,5% για την κατάχρηση και 5,5% για την εξάρτηση¹. Μετά από επεξεργασία των δεδομένων σε σχέση με την αναλογία εμφάνισης της χρήσης ουσιών στο γενικό πληθυσμό, η μείζονα κατάθλιψη συνδέεται περισσότερο με την εξάρτηση παρά με την κατάχρηση ουσιών κάτι το οποίο ισχύει και για τον αλκοολισμό¹. Σε πρακτικό επίπεδο τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν την ανάγκη ενδελεχούς διερεύνησης για ανίχνευση συνοσηρότητας αλκοολισμού και χρήσης ουσιών, ιδίως εξάρτησης, σε ασθενείς που παρουσιάζονται με κατάθλιψη¹.

Συχνή είναι η συνοσηρότητα της κατάθλιψης και με διαταραχές προσωπικότητας. Στην επιδημιολογική μελέτη που αναφέρθηκε προηγούμενα, το ποσοστό διαταραχών προσωπικότητας σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ήταν 38%, με πιο συχνές την εξαρτημένη, αποφευκτική, παρανοειδή, σχιζοειδή και δραματική. Στην μόνη άλλη επιδημιολογική μελέτη που υπάρχει αναφέρεται απλώς ότι υπάρχει υψηλή συσχέτιση διαταραχών προσωπικότητας και συναισθηματικών διαταραχών γενικά⁵¹.

Μελέτες σε κλινικά δείγματα αναφέρουν ποσοστά συνοσηρότητας μείζονος κατάθλιψης και διαταραχών προσωπικότητας 39%-50%^{21,52-54} και συχνότερες διαταραχές προσωπικότητας την εξαρτημένη αποφευκτική, παθητική - επιθετική, δραματική και σχιζότυπη. Όπως προκύπτει από διάφορες έρευνες η δυσθυμία συνδυάζεται πιο συχνά με διαταραχές προσωπικότητας σε σύγκριση με τη μείζονα κατάθλιψη, σε ποσοστά που φθάνουν και το 70%⁵²⁻⁵⁴. Τα ευρήματα επικυρώνονται και από αντίστοιχα οικογενειακών μελετών, που αναφέρουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη οικογενής προδιάθεση για την σύνδεση διαταραχών προσωπικότητας με δυσθυμία απ' ό,τι με τη μείζονα κατάθλιψη⁵⁵. Σε μια μελέτη μας⁵⁴, το ποσοστό διαταραχών προσωπικότητας στη μείζονα κατάθλιψη ήταν 41% παρόμοιο με το 38% της επιδημιολογικής μελέτης των Hasin και συν.¹, ενώ της δυσθυμίας 70%. Αξίζει να σημειωθεί όμως, ότι υπήρχε διαφορά μεγάλη μεταξύ δυσθυμικών με πρώιμη έναρξη (83%) και εκείνων με όψιμη έναρξη (54%) κάτι το οποίο επικυρώνεται και από άλλες αναφορές⁵⁶. Οι πιο συχνές διαταραχές προσωπικότητας ήταν η μεταιχμιακή και η δραματική, εύρημα σύμφωνο με άλλες έρευ-

νες⁵³ αλλά και με οικογενειακές μελέτες που βρίσκουν ότι η δυσθυμία με πρώιμη έναρξη και η μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας καθώς και οι προσωπικότητες της ομάδας Β συνολικά μοιράζονται κοινούς οικογενείς αιτιολογικούς παράγοντες^{56,57}.

Όπως προαναφέρθηκε, η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων κλινικών συνδρόμων έχει σημαντικές επιπτώσεις σε πολλά επίπεδα. Το ίδιο ισχύει και για την κατάθλιψη. Η συννοσηρότητα στην κατάθλιψη συνεπάγεται βαρύτερη συμπτωματολογία, χειρότερη πρόγνωση, χρονιότερη πορεία, λιγότερο καλή κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα, μεγαλύτερο κίνδυνο για απόπειρα αυτοκτονίας, μεγαλύτερη πιθανότητα για νοσοκομειακή νοσηλεία, πιο παρατεταμένο χρόνο ανάρρωσης^{58,61}. Σημαντικές είναι οι επιπτώσεις και από την ύπαρξη διαταραχών προσωπικότητας σε καταθλιπτικούς ασθενείς.

Η συνύπαρξη συνεπάγεται βαρύτερη συμπτωματολογία, χειρότερη πρόγνωση, χειρότερη επαγγελματική και κοινωνική λειτουργικότητα, περισσότερες υποτροπές, λιγότερο καλή απάντηση στην θεραπεία^{52,62,63}. Για την τελευταία παράμετρο όμως, πλέον πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η αρνητική επίδραση των διαταραχών προσωπικότητας στο αποτέλεσμα της φαρμακοθεραπείας είναι μικρή⁶⁴. Σε μια ανασκόπηση⁶⁵ αναφέρεται ότι η ύπαρξη διαταραχής προσωπικότητας δεν αποτελεί εμπόδιο για καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα ενώ σε μια πιο πρόσφατη μεταανάλυση έξι τυχαιοποιημένων μελετών με ομάδα ελέγχου, η διαφορά ύφεσης μεταξύ καταθλιπτικών με και χωρίς διαταραχή προσωπικότητας που ελάμβαναν φαρμακοθεραπεία ήταν μόνο 3%⁶⁶.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Δεν υπάρχουν μελέτες και οδηγίες για το αν οι ασθενείς με κατάθλιψη και ή χωρίς συννοσηρότητα, κυρίως όσον αφορά τις αγχώδεις διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται διαφορετικά⁶¹.

Αγχώδεις διαταραχές

Οι οδηγίες της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας⁶⁷ αναφέρουν ότι και στις περιπτώσεις συνύπαρξης κατάθλιψης με αγχώδεις διαταραχές, η θεραπεία εκλογής είναι κάποιο αντικαταθλιπτικό φάρμακο, κάνουν όμως κάποιες επισημάνσεις:

- 1) Παρότι υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι οι αναστολείς της MAO είναι πιο αποτελεσματικοί από άλλες ομάδες αντικαταθλιπτικών, εντούτοις, λόγω των γνωστών περιπλοκών προτείνουν να μην ξεκινά κανείς με τα φάρμακα αυτά
- 2) Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και τα τρικυκλικά μπορεί αρχικά αντί να βελτιώνουν, να επιδεινώνουν τα συμπτώματα πανικού και τα αγχώδη συμπτώματα γενικά. Για το λόγο αυτό προτείνονται

αρχικά μικρές δόσεις με σταδιακή αύξησή τους.

- 3) Η μπουπροπρόνη δεν συστήνεται διότι είναι αναποτελεσματική τουλάχιστον στη διαταραχή πανικού.
- 4) Η αλπραζολάμη μπορεί κάποιες φορές να βοηθά σε συνδυασμό με κάποιο αντικαταθλιπτικό. Γενικά όμως οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να χορηγούνται, ειδικά στους ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη και ως πρώτη θεραπευτική αντιμετώπιση.
- 5) Για τη συννοσηρότητα με ψυχαναγκαστική – καταναγκαστική διαταραχή προτείνονται αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και χλωριμιπραμίνη.

Στις πιο πρόσφατες συμπληρωματικές οδηγίες προστίθεται στην φαρμακευτική φαρέτρα και η ντουλοξετίνη ως κατάλληλο φάρμακο για ασθενείς με κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές⁶⁸.

Ανάλογες είναι και οι οδηγίες της Καναδικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁶⁸, που τονίζουν την προτίμηση στα νεότερα αντικαταθλιπτικά σε σχέση με τα τρικυκλικά και τους αναστολείς της MAO. Η διαφορά είναι ότι προτείνουν αρχικά τον συνδυασμό αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης με βενζοδιαζεπίνες διότι μειώνεται έτσι η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας και βελτιώνεται η θεραπευτική απάντηση. Η πρόταση αυτή ενισχύεται και από άλλη σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση⁶⁰. Η Καναδική Εταιρεία προτείνει επίσης την εφαρμογή, εναλλακτικά, της Γνωστικής – Συμπεριφορικής Θεραπείας για ασθενείς που δεν προτιμούν το φάρμακο ή έχουν ιστορικό παρενεργειών από τη λήψη του παρότι σημειώνουν ότι τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι απόλυτα πειστικά. Στο θέμα αυτό υπάρχουν και άλλες αναφορές που επισημαίνουν ότι στις περιπτώσεις συννοσηρότητας κατάθλιψης και αγχώδων διαταραχών χρειάζεται εφαρμογή της ψυχοθεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα⁵⁹.

Πέρα από τις οδηγίες υπάρχουν δεδομένα από πιο πρόσφατες μελέτες. Η εσιταλοπράμη βελτιώνει σημαντικά τόσο το άγχος όσο και την κατάθλιψη σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και ΓΑΔ μετά 12 εβδομάδες⁶⁹. Η βενλαφαξίνη, σε διπλή-τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων σε ασθενείς με κατάθλιψη, ΓΑΔ ή κοινωνική φοβία και σωματόμορφη διαταραχή, βελτιώνει επίσης το άγχος, την κατάθλιψη και σε ένα βαθμό τα σωματικά συμπτώματα, κυρίως τον πόνο⁷⁰. Η σερτραλίνη έχει ίση αποτελεσματικότητα με την μιπραμίνη, σε ασθενείς με κατάθλιψη και διαταραχή πανικού, αλλά καλύτερη συμμόρφωση και λιγότερες παρενέργειες⁷¹. Η φλουοξετίνη, σε μελέτη 8 εβδομάδων, επιφέρει πλήρη ύφεση της κατάθλιψης σε ποσοστό 46% και των αγχώδων διαταραχών σε ποσοστό 49%. Οι ασθενείς με ΨΚΔ ήταν εκείνοι που παρουσίαζαν το λιγότερο ευνοϊκό αποτέλεσμα. Η παροξετίνη και η μοκλοπεμίδη βελτιώνουν στους 4 μήνες το άγχος και την κατάθλιψη σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές, με την παροξετίνη να είναι πολύ πιο αποτελεσματική στη διαταραχή πανικού⁷³.

Ενδιαφέρουσες είναι δύο άλλες μελέτες από τις οποίες φαίνεται ότι οι αγχώδεις διαταραχές, τουλάχιστον αυτές στις οποίες αναφέρονται, υφίστανται αργότερα από την κατάθλιψη. Στη μία από αυτές φαίνεται ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης υποχώρησαν πολύ πιο γρήγορα από εκείνα της κοινωνικής φοβίας γενικευμένου τύπου με τη λήψη σιταλιπράμης⁷⁴. Από τη δεύτερη προκύπτει ότι σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και ΓΑΔ, μετά από τη λήψη βενλαφαξίνης, τα καταθλιπτικά συμπτώματα υποχώρησαν σημαντικά στις 8 εβδομάδες, ενώ τα αγχώδη στις 24⁷⁵.

Αηκόοη και ουσίες

Παρότι τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της συννοσηρότητας χρήσης ουσιών ή αλκοόλ και κατάθλιψης, εντούτοις και σήμερα ακόμη δεν υπάρχει επαρκής γνώση για το ποιες θεραπευτικές προσεγγίσεις και πότε είναι οι καλύτερες για την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τη μείωση της χρήσης ουσιών ή αλκοόλ και την αποφυγή των υποτροπών^{58,76}.

Στις οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁶⁷, γίνονται κάποιες επισημάνσεις. Κατ' αρχήν τονίζεται, λόγω της συχνής συνύπαρξης των δύο καταστάσεων, η ανάγκη σε κάθε ασθενή που προσέρχεται με κατάθλιψη να διερευνάται ενδελεχώς μέσω και συγγενών αν χρειάζεται, η πιθανότητα χρήσης ουσιών ή αλκοόλ. Αυτό διότι οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται συχνότερα νοσοκομειακή νοσηλεία, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας και μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία από τους ασθενείς που η κατάθλιψή τους δεν συνδυάζεται με τις παραπάνω διαταραχές. Η πρόταση που δίνεται είναι ότι στις περιπτώσεις συννοσηρότητας η πρώτη προτεραιότητα είναι να βρεθεί ένα πρόγραμμα απεξάρτησης στο οποίο να ενταχθεί ο ασθενής και η αντικαταθλιπτική αγωγή ν' αρχίζει αργότερα. Είναι δύσκολο να ανιχνευθεί ποιοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά νωρίτερα. Ενδείξεις προς την κατεύθυνση αυτή αποτελούν: η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού κατάθλιψης, η έναρξη της κατάθλιψης πριν από την έναρξη χρήσης ουσιών ή αλκοόλ καθώς και ιστορικό καταθλιπτικών επεισοδίων σε περιόδους αποχής. Για τους ασθενείς αυτούς η έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής νωρίς έχει σημασία διότι η ύφεση της κατάθλιψης επιφέρει μείωση στην κατανάλωση των ουσιών. Άλλες επισημάνσεις που γίνονται είναι η αποφυγή συγχρόνησης αναστολέων της ΜΑΟ με ψυχοδιεγερτικά φάρμακα διότι προκαλούνται τοξικές αλληλεπιδράσεις. Επίσης δεν συνιστάται η χορήγηση βενζοδιαζεπινών, εκτός αν δίνεται στα πλαίσια της απεξάρτησης. Οι βενζοδιαζεπίνες εξάλλου έχει αναφερθεί ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τέλος επισημαίνεται ότι επειδή οι αλκοολικοί και οι ασθενείς με

κατάχρηση ουσιών έχουν μεγάλες πιθανότητα να πάσχουν από ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση ώστε να αποφευχθεί είτε τοξίκωση είτε ανεπαρκής θεραπεία.

Σε ανάλογο μοτίβο κινούνται και οι επισημάνσεις μέσα από τις οδηγίες της Καναδικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁵⁸. Κάποιες επιπρόσθετες ειδικές επισημάνσεις αποτελούν, η αποφυγή χορήγησης αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης σε άτομα που λαμβάνουν Ecstasy, διότι αυξάνει ο κίνδυνος για σεροτονινεργικό σύνδρομο. Επίσης, η κάνναβις μέσω των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P450 μειώνει τα επίπεδα των αντικαταθλιπτικών. Η φλουοξετίνη και παροξετίνη είναι ισχυροί αναστολείς του ισοενζύμου CYP2D6. Η συγχρόνηση με κωδεΐνη έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της μετατροπής της κωδεΐνης στον ενεργό μεταβολίτη της την μορφίνη, και εμφάνιση οξέος στερητικού συνδρόμου οπιοειδών. Τέλος, δεν συνιστάται η χορήγηση μπουπροπionης διότι ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων αυξάνει στους ασθενείς με χρήση ουσιών.

Πέρα από τις οδηγίες θα αναφερθούμε και σ' ορισμένες μελέτες οι περισσότερες από τις οποίες έχουν δημοσιευθεί μετά τη δημοσίευση των οδηγιών. Όσον αφορά κατ' αρχάς τον αλκοολισμό, αναφέρεται θετική επίδραση της φλουοξετίνης, τόσο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και στην μείωση κατανάλωσης αλκοόλ, σε σχέση με το placebo μετά 12 εβδομάδες⁷⁷. Αντίστοιχα καλά αποτελέσματα αναφέρονται και για την μιρταζαπίνη σε ανοιχτή μελέτη 8 εβδομάδων σε μεγάλο αριθμό ασθενών⁷⁸, καθώς και για την βενλαφαξίνη σε ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη 24 εβδομάδων όπου επιπρόσθετα αναφέρεται και βελτίωση στις οικογενειακές και κοινωνικές σχέσεις⁷⁹. Σε διπλή-τυφλή μελέτη 6 εβδομάδων σε αλκοολικούς που είχαν απεξαρτηθεί, βρέθηκε θετική επίδραση της σερτραλίνης σε σχέση με το placebo, στη μείωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων⁸⁰. Από την άλλη μεριά βέβαια δύο άλλες μελέτες δεν βρίσκουν υπεροχή της σερτραλίνης έναντι του placebo, ούτε ως προς το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα ούτε ως προς εκείνο της χρήσης του αλκοόλ^{81,82}. Σχετικά πρόσφατα, υπάρχει αναφορά για θετική επίδραση της λαμοτριγίνης στα καταθλιπτικά συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια απόσυρσης από το αλκοόλ⁸³. Τέλος, αναφέρεται ότι προσθήκη ναλτρεξόνης σε αντικαταθλιπτική θεραπεία, σε ασθενείς που συνέχιζαν να πίνουν υπερβολικά, επέφερε σημαντική μείωση στην κατανάλωση ποτού και μικρή περαιτέρω βελτίωση της κατάθλιψης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες⁸⁴. Χρειάζεται προσοχή και περαιτέρω διερεύνηση διότι αναφέρεται ότι η ναλτρεξόνη μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά, συμπτώματα κατάθλιψης⁸⁵.

Πολύ λίγες μελέτες αναφέρονται στη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με εξάρτηση από οπιούχα. Σε μια από

αυτές, διπλή-τυφλή μελέτη με placebo, οι Nunes και συν.⁸⁶ αναφέρουν ότι η χορήγηση μιπραμίνης βελτιώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς υπό μεθαδόνη ενώ υπήρχε και μείωση της επιθυμίας για την ουσία σ' εκείνους στους οποίους η διάθεση είχε βελτιωθεί. Αντίθετα σε άλλη έρευνα, διπλή-τυφλή φλουοξετίνης- placebo, το αντικαταθλιπτικό δεν βελτιώνει ούτε τα καταθλιπτικά συμπτώματα ούτε τη χρήση της ουσίας⁸⁷.

Όσον αφορά την εξάρτηση από κοκαΐνη, δύο διπλές-τυφλές μελέτες με placebo, δε βρίσκουν βελτίωση από την φλουοξετίνη ούτε ως προς την κατάθλιψη, ούτε ως προς τη χρήση της κοκαΐνης⁸⁸⁻⁸⁹. Αντίθετα, σε μία μικρή «ανοιχτή» μελέτη, σε άτομα με κατάχρηση κοκαΐνης και μειζονα κατάθλιψη, αναφέρεται βελτίωση της κατάθλιψης και μείωση στη χρήση της ουσίας μετά χορήγηση βενλαφαξίνης⁹⁰. Παλαιότερη επίσης έρευνα υποστηρίζει τη θετική επίδραση της μιπραμίνης τόσο στην κατάθλιψη, 47% των ασθενών εμφάνιζε μείωση $\geq 50\%$ στην κλίμακα Hamilton της κατάθλιψης έναντι 26% του placebo, όσο και στην αποχή από την ουσία, 26% έναντι 13%, μετά από 12 εβδομάδες⁹¹.

Συμπερασματικά, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν μία μέτρια θετική επίδραση στους ασθενείς με κατάθλιψη και χρήση διαφόρων ουσιών. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση του θέματος, με καλύτερη μεθοδολογία, κυρίως όσον αφορά τη διάγνωση της κατάθλιψης σε τέτοιες περιπτώσεις, ούτως ώστε να διαχωρίζονται οι ασθενείς που θα επωφεληθούν από τη θεραπεία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση συστήνεται η διάγνωση και η απόφαση για θεραπεία να λαμβάνεται μετά από απόχλη για χρονικό διάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας⁷⁶.

Όσον αφορά τις διαταραχές πρόσληψης τροφής, γενικά τα τρικυκλικά και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (φλουοξετίνη) έχουν αποδειχθεί μέτρια αποτελεσματικά, σε μικρά δείγματα, για την νευρογενή ανορεξία με ή χωρίς κατάθλιψη, αλλά δεν έχει διερευνηθεί το θέμα συστηματικά σε μεγάλα δείγματα με συννοσηρότητα κατάθλιψης⁵⁸. Υπάρχουν επίσης αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων όπως για παράδειγμα μια πρόσφατη που καταγράφει θετικό αποτέλεσμα μετά από λήψη μιπραζαπίνης σε συνδυασμό με μικρές δόσεις ολανζαπίνης⁹². Βελτίωση βουλιμίας και κατάθλιψης αναφέρεται επίσης μετά από χορήγηση φλουοξετίνης ή αναστολέων της ΜΑΟ⁵⁸.

Στις περιπτώσεις συνύπαρξης κατάθλιψης και διαταραχών προσωπικότητας, οι επισημάνσεις της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας ως προς την φαρμακοθεραπεία, είναι η χρησιμοποίηση αναστολέων της ΜΑΟ ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και όχι τρικυκλικών σε ασθενείς με μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας με την αιτιολόγηση ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συχνότερα κατάθλιψη με άτυπα στοιχεία⁶⁷. Οι οδηγίες της Καναδικής Ψυχιατρικής Εταιρείας αναφέρονται επίσης

στη χρήση των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης για τους μεταιχμιακούς ασθενείς αλλά και στην χορήγηση κάποιων αντιψυχωσικών 2ης γενιάς για την αντιμετώπιση του θυμού και τις διαπροσωπικές ευαισθησίας⁵⁸. Σε ασθενείς με ελαφρά ή μέτρια κατάθλιψη η θεραπευτική πρόταση είναι η εφαρμογή ψυχοθεραπείας ιδίως αν συνυπάρχει διαταραχή προσωπικότητας⁶⁷. Οι ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις που προτείνονται είναι: Διαπροσωπική θεραπεία. Γνωστική Συμπεριφορική θεραπεία (ΓΣΘ), και τελευταία το Σύστημα – Γνωστικής Συμπεριφορικής Ανάλυσης που διαφέρει από την ΓΣΘ στο ότι δίνει πρωταρχική έμφαση στις διαπροσωπικές διαντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με τον θεραπευτή⁶⁸. Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμοσθεί και ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης και της ψυχανάλυσης σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁶⁷.

Σε μία μεγάλη μελέτη 662 ασθενών, η πλειονότητα των οποίων (59%) είχε και συνοδό διαταραχή προσωπικότητας, η Γνωστική – Συμπεριφορική Ανάλυση εμφάνιζε το ίδιο ποσοστό απάντησης με την νεφαζοδόνη⁹³. Σε μελέτη μας σε 137 καταθλιπτικούς ασθενείς, που οι περισσότεροι (55%) είχαν και διαταραχή προσωπικότητας, η Γνωστική – Αναλυτική Ψυχοθεραπεία είχε θετικά αποτελέσματα σε επανεκτίμηση 2 και 12 μηνών μετά το τέλος της θεραπείας όπως αυτά εκτιμήθηκαν με συνέντευξη, ειδικό ερωτηματολόγιο (PtQ) και ψυχομετρικές δοκιμασίες (MMPI, EPQ)⁹⁴. Ο συνδυασμός φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας μάλλον προκρίνεται τόσο από τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁶⁸ όσο και από σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση⁹⁵.

Στην περίπτωση ύπαρξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην σχιζοφρένεια οι οδηγίες της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας⁹⁶ είναι η αναμονή της δράσης των αντιψυχωσικών, και κυρίως εκείνων των 2ης γενιάς, που φαίνεται ότι δρουν ευνοϊκά και στην ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στην περίπτωση που υπάρχει ταυτόχρονα ένα πλήρες μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, που δεν βελτιούται με την αντιψυχωσική αγωγή, θα σκεφθεί κανείς να προσθέσει αντικαταθλιπτικό με προτίμηση στα νεότερα αντικαταθλιπτικά και κυρίως στους αναστολείς επανα-πρόσληψης σεροτονίνης⁹⁷. Στην περίπτωση αυτή χρειάζεται προσοχή λόγω φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων μιας και ορισμένοι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης όπως η φλουοξετίνη, παροξετίνη, και φλουβοξαμίνη, επειδή είναι αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, αυξάνουν τα επίπεδα των αντιψυχωσικών στο πλάσμα, π.χ. η φλουβοξαμίνη τα επίπεδα κλοζαπίνης μέχρι και 75%. Αυξημένος κίνδυνος υπάρχει επίσης για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων από την συγχορήγηση μπουπροπίνης και κλοζαπίνης⁵⁸.

Η συννοσηρότητα της κατάθλιψης με άλλα κλινικά σύνδρομα συνεπάγεται λιγότερο ευνοϊκή απάντηση στη θερα-

πεία. Πρόσφατη μεγάλη μελέτη (STAR*D) σε 4.000 ασθενείς με χρόνια ή υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, που οι περισσότεροι εμφάνιζαν συννοσηρότητα και που έλαβαν σιταλοπράμη, αναφέρει ότι οι ασθενείς που εμφάνιζαν συννοσηρότητα με άλλα κλινικά σύνδρομα και κυρίως με αγχώδεις διαταραχές και κατάχρηση ουσιών εμφάνιζαν μικρότερα ποσοστά ύφεσης μετά 12 εβδομάδες θεραπείας⁹⁸. Υπήρχε μάλιστα μια κλιμακούμενη μείωση των ποσοστών ύφεσης από το 34% σ' όσους δεν εμφάνιζαν συννοσηρότητα, στο 29% όταν συνυπήρχε μία ακόμη διάγνωση, στο 27% όταν υπήρχαν δύο, στο 17% για τις 3 και στο 15% για ≥ 4 διαγνώσεις. Στην προέκταση της ίδιας μελέτης, ο σχεδιασμός ήταν εάν οι ασθενείς δεν απαντούσαν ή δεν συνέχιζαν για διάφορους λόγους π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες από την σιταλοπράμη, να προχωρήσουν στη λήψη άλλων φαρμάκων μόνα τους ή σε συνδυασμό και αν πάλι δεν υπήρχε αποτέλεσμα σε επόμενο βήμα μέχρι την συμπλήρωση 4 «βημάτων». Τα άλλα φάρμακα ήταν π.χ. σερτραλίνη, βενλαφαξίνη, μιρταζαπίνη ή συνδυασμός τους, μπουπροπρόνη, νορτριπυλίνη, ενίσχυση με λίθιο ή T3 κλπ⁹⁹. Οι ασθενείς που χρειάστηκαν περισσότερα θεραπευτικά βήματα ήταν εκείνοι που εμφάνιζαν συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Από

άλλες μικρότερες έρευνες καταδεικνύεται επίσης ότι σε περιπτώσεις συννοσηρότητας π.χ. με αγχώδεις διαταραχές, υπάρχει καθυστερημένη απάντηση όπως για παράδειγμα φαίνεται από μία έρευνα συγκριτική μεταξύ φλουοξετίνης, βενλαφαξίνης και placebo¹⁰⁰ ή από παλαιότερη μελέτη από την οποία προκύπτει ότι ο χρόνος ανάρρωσης ήταν διπλάσιος σε καταθλιπτικούς με συνυπάρχουσα αγχώδη διαταραχή¹⁰¹. Υπάρχουν βέβαια και αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον όσον αφορά τη ΓΑΔ, η παρουσία της δεν επηρεάζει την απάντηση στην θεραπεία της κατάθλιψης⁶⁴.

Συνοψίζοντας, η κατάθλιψη εμφανίζει υψηλή συννοσηρότητα με άλλα κλινικά σύνδρομα, κυρίως αγχώδεις διαταραχές αλλά και με διαταραχές προσωπικότητας. Η συνύπαρξη αυτή έχει σημαντικές επιπτώσεις σε πολλά επίπεδα και επίσης παρουσιάζει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον. Οι θεραπευτικές οδηγίες που υπάρχουν είναι μάλλον αποσπασματικές. Χρειάζονται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες στο μέλλον, που θα οδηγήσουν στη δημιουργία πιο συγκροτημένων θεραπευτικών οδηγιών, για το ποιες είναι οι βέλτιστες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τους ασθενείς αυτούς.

Abstract

DEPRESSION AND COMORBIDITY. THERAPEUTIC GUIDELINES

Garyfallos G.

B' Psychiatric Department, Aristotle University of Thessaloniki

Depression manifests high comorbidity with other psychiatric disorders, ranging from 60-76%. It coexists frequently with anxiety disorders, mainly with generalized anxiety disorder (GAD), but also with somatoform disorders, eating disorders, mainly bulimia, alcohol and substance abuse and dependence. Additionally, depressive disorders, mainly dysthymia, highly comorbid with personality disorders.

There are not specific guidelines of whether the treatment of depressed patients with and without comorbidity should differ. In the case of comorbidity with any anxiety disorder, the treatment choice is an antidepressant drug preferably one of the newer agents. Selective-Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) may initially worsen rather alleviate anxiety symptoms; these medications should therefore be introduced at a low dose and slowly increased. Benzodiazepines should not be used, in general, especially in patients with more severe forms of depression. If the patient is found to have an alcohol or substance use disorder, a program to secure abstinence should be regarded as a principal priority in the treatment. It is advisable to detoxify patients before initiating antidepressant therapy. In the case of comorbidity with personality disorders, the treatment choice is psychotherapy alone or in combination with pharmacotherapy. Recent data indicate that comorbidity of depression with other psychiatric disorders is related to less favorable treatment response.

Key words: Depression, Comorbidity, Therapeutic Guidelines

Βιβλιογραφία

1. Hasin D, Goodwin R, Stinson F, Grant B Epidemiology of major depressive disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 2006; 62: 1097-1106.
2. Murray C, Lopez A, Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and morbidity from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Vol. I, Harvard, WHO, 1996.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed 4, Washington DC, American Psychiatric Press, 1994
4. Bijl R, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1998, 33: 587-595.
5. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. *J. Affect. Disord.* 1998, 50: 153-162.
6. Kessler R, McGonagle M, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51: 8-19.
7. Jacobi F, Wittchen H, Holting C et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health interview and examination Survey (GHS). *Psychol. Med.* 2004, 34: 597-611.
8. Kessler R, Chiu W, Demler O, Walters E, Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005, 62: 617-622.
9. Kessler R, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005, 62: 593-602.
10. Judd L, Akiskal H, Paulus M. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorder *J. Affect. Disord.* 1997, 45: 5-18.
11. Lepine J, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study. *DEPRES. Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12: 19-29.
12. Angst J, Merikangas K, Scheidegger R, Wicki W, Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder. *J. Affect. Disord.* 1990, 19: 87-98.
13. Maier W, Gänssicke, Weiffenbach O. The relationship between major and subthreshold variants of unipolar depression. *J. Affect. Disord.* 1997, 45: 41-51.
14. Üstun T, Sartorius N *Mental illness in General Health Care: an international study*, Chichester, Wiley, 1995.
15. Tiemens B, Ormel J, Simon G, Occurrence, recognition and outcome of psychological disorders in primary care. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153: 636-644.
16. Salokangas R, Poutanen O. Risk factors of depression in primary care. Findings of the TADEP project. *J. Affect. Disord.* 1998, 48:171-180.
17. Alnaes K, Torgersen S, DMS-III symptom disorders (Axis I) and personality disorders (Axis II) in an outpatient population. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988, 78: 348-355.
18. Sanderson W, Beck A, Beck J. Syndrome comorbidity with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. *Am J. Psychiatry* 1990, 147: 1025-1028.
19. Γαρύφαλλος Γ, Αδαμοπούλου Α, Αλεκτορίδης Π, Γκουζέπας Ι, Κλινικά σύνδρομα (άξονας I) και διαταραχές προσωπικότητας (άξονας II) κατά DSM-III-R σε πληθυσμό εξωτερικών ψυχιατρικών ασθενών. *Ελληνική Ιατρική*, 1991, 57: 384-393.
20. Kessler R, Nelson C, McGonagle K et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population *Br. J. Psychiatry*, 1996; 168: 17-30.
21. Melartin T, Rytysala H, Keskela U et al. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder in psychiatry care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry* 2002, 63: 126-134.
22. Zimmerman M, Chelminski I, McDermt W. Major depressive disorder and Axis I diagnostic comorbidity. *J. Clin. Psychiatry*, 2002; 63:187-193.
23. Kendler K, Neale M, Kessler R et al. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes (partly) different environments? *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 716-722.
24. Roy M, Neale M, Pedersen N et al. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. *Psychol. Med.* 1995, 25: 1037-1049.
25. Kendler K, Walters E, Neale M et al. The structure of the genetic and environmental risk factors fo six major psychiatric disorders in women. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 374-383.
26. Lecrubier Y, Üstun T. Panic and depression: a worldwide primary care perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 12 (suppl 4): 7-11
27. Fava M, Rankin M, Wright E et al. Anxiety disorders in major depression. *Compr. Psychiatry* 2000; 41: 97-102.
28. Zimmerman M, McDermt W, Mattia J. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder *Am J. Psychiatry* 2000, 157: 1337-1340.
29. Garyfallos G, Adamopoulou A, Voiki M, et al. DSM-III-R personality disorders among patients with depressive and/or anxiety disorders *J. Pers. Disord.* 1994; 8: 320-332.
30. Brown, T, Barlow D. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment and DSM-IV. *J Consult. Clin. Psychology* 1992, 60: 835-844.
31. Massion A, Warshaw M, Keller M, Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J. Psychiatry* 1993, 150: 600-607.
32. Γαρύφαλλος Γ, Αδαμοπούλου Α, Βογκλή Γ και συν. Διαταραχή πανικού: Συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. Ανακοίνωση στο 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Λήμνος, Απρίλιος 29-Μάιος 3, 1998.
33. Kessler R, Chiu W.T, Jin R et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; 63: 415-424.
34. Van Ameringen M, Mancini C, Styan G, Domison D, Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *J. Affect. Disord.* 1991, 21: 93-99.
35. Γαρύφαλλος Γ, Αδαμοπούλου Α, Ντώνιας Σ και συν. Κοινωνική φοβία; Συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. *Εγκέφαλος*, 1995; 32: 377-386.
36. Brawman-Mintzer O, Lydiard B, Emmanuel N et al. Psychiatric comorbidity in patientws with generalized anxiety disorder. *Am J. Psychiatry* 1993; 150: 1216-1218.
37. Scheibe G, Albus M. Differentiation of DSM-III-R anxiety disorder by severity of illness and symptom onset sequences. *Psychopathology* 1994; 25: 294-300.
38. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A et al. Psychiatric

- comorbidity in Greek patients with generalized anxiety disorder. *Psychopathology* 1999, 32: 308-318.
39. Lensi P, Cassano G, Correddu G et al. Obsessive compulsive disorder: familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169: 101-107.
 40. Nelson E, Rice J. Stability of diagnosis of obsessive - compulsive disorder in the epidemiologic catchment area study. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 154: 826-831.
 41. Γαρούφαλλος Γ, Αδαμοπούλου Α, Βοκλή Γ και συν. Ψυχαναγκαστική - καταναγκαστική διαταραχή: Συνοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. Ανακοίνωση στο 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής. Πάφος, Μάιος 5-9, 2000.
 42. Nestadt G, Bienvenue J, Cai G et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1998; 186: 401-406.
 43. Wittchen H. Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *Br. J. Psychiatry*, 1996; 168(suppl 30): 9-16.
 44. Rief W, Schaefer S, Hiller W, Fichter M. Lifetime diagnosis in patients with somatoform disorders: which care first? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1992, 241: 236-240.
 45. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A, et al. Somatoform disorders: Comorbidity with other DSM-III-R psychiatric diagnoses in Greece. *Compr. Psychiatry*, 1999; 40: 299-307.
 46. Andersen A, Yager J. Eating disorders. In: In Sadock B, Sadock V (eds) *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Eight th edition. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, p.p.: 2002-2021.
 47. Regier D, Farmer M, Rao D et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug use. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
 48. Patten S, Charney D, Alcohol consumption and major depression in the Canadian population. *Can. J. Psychiatry*, 1998; 43: 502-506.
 49. McDermut W, Mattia J, Zimmerman M. Comorbidity burden and its impact on psychosocial morbidity in depressed outpatients. *J. Affect. Disord.* 2001, 65:289-295.
 50. Rounsaville S, Anton K, Carrol D et al. Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991; 48: 43-51.
 51. Jackson H, Burgess P. Personality disorders in the community: Results from the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2002, 37: 251-260.
 52. Sanderson W, Wetzler S, Beck A, Betz F. Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia. *Psychiatry Res.* 1992, 42: 93-99.
 53. Pepper C, Klein D, Anderson R, et al. DSM-III-R Axis II comoridity in dysthymia and major depression. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152: 239-246.
 54. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A, et al. Personality disorders in dysthymia and major depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999, 99: 332-340.
 55. Klein D, Riso L, Donaldson S et al. Family study of early - onset dysthymia *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52: 487-497.
 56. Klein D, Hayden E. Dysthymic disorder: Current status and future directions. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2000; 13: 171-177.
 57. Riso L, Klein D, Ferro T et al. Understanding the comorbidity between early-onset dysthymia and cluster B personality disorders: a family study. *Am. J. Psychiatry*, 1996; 153: 900-906.
 58. Enns M, Swenson R, McIntyre R, et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII comorbidity. *Can. J. Psychiatry*, 2001; 46(suppl 1): 77-90.
 59. Stein D, Hollander E. *Anxiety disorders comorbid with depression*, London, M. Dunitz, 2002.
 60. Möller H. Anxiety association with comorbid depression. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63(suppl 14): 22-26.
 61. Zimmerman M, Anxiety disorders in depressed outpatients: prevalence, detection and clinical significance *J. Clin Psychiatry* 2006; 67: 482-485.
 62. Favarelli C, Arbonetti A, Pallonti S, Pazzagli A, Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143: 888-891.
 63. Shea T, Pilkonis P, Beckam E. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147: 711-718.
 64. Krishnan R. Comorbidity and depression treatment. *Biol. Psychiatry*, 2003; 53: 701-706.
 65. Mulder R. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159: 359-371.
 66. Kool S, Schoevers R, de Maat S et al. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2005; 88: 269-278.
 67. Karasu B, Gelenberg A, Merriam A, Wang P. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder* 2nd ed. A.P.A. 2000
 68. Fochtmann L, Gelenberg A. *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder* 2nd ed. A.P.A. 2005.
 69. Mohamed S, Osatuke K, Aslam M, Kasckow J. Escitalopram for comorbid depression and anxiety in elderly patients: A 12 week, open-label flexible dose, pilot trial. *Am J. Geriatr. Pharmacother.* 2006; 4: 201-209.
 70. Kroenke K, Messina N, Benattia I, et al. Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 72-80.
 71. Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J. Clin Psychiatry*, 2003; 64: 654-662.
 72. Sonawalla S, Farabaugh A, Johnson M et al. Fluoxetine treatment of depressed patients with comorbid anxiety disorders. *J. Psychopharmacol.* 2002, 16: 215-219.
 73. Pini S, Amador X, Dell' Osso L et al. Treatment of depression with comorbid anxiety disorders: differential efficacy of paroxetine versus moclobemide. *Int. Clin Psychopharmacol*, 2003; 18: 15-21.
 74. Schneider F, Blanco C, Campeas R et al. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression *Depress. Anxiety* 2003, 17: 191-196.
 75. Perugi G, Frare F, Toni C et al. Open-label evaluation of

- venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid major depression or dysthymia: effectiveness, tolerability and predictors of response. *Neuropsychobiology*, 2002; 46: 145-149.
76. Nunes E, Levin F. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence *JAMA*, 2004; 291: 1887-1896.
 77. Corneliussen J, Bukstein O, Birmaher B et al. Fluoxetine in adolescents with major depression and alcohol use disorder: an open-label trial. *Add. Behav.* 2001, 26: 735-739.
 78. Yoon S, Pae C, Kim D et al. Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: a multicentre open label study. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006; 30: 1196-1201.
 79. Garcia - Portilla M, Bascaran M, Saiz P et al. Effectiveness of venlafaxine in the treatment of alcohol dependence with comorbid depression. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2005, 33: 41-45 (summary in English)
 80. Roy A Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biol. Psychiatry*, 1998, 44: 633-637.
 81. Pettinati H, Volpicelli J, Luck G et al. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 21: 143-153.
 82. Moak D, Anton R, Latham R et al. Sertaline and cognitive behavioural therapy for depressed alcoholics: results of a placebo controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 553-562.
 83. Brady K, Verduin M. Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety and substance use disorders. *Subst. Use and Misuse*, 2005; 40: 2021-2041.
 84. Salloun I, Cornelius J, Thase M et al. Naltrexone utility in depressed alcoholics. *Psychopharmacol. Bull.* 1998, 34: 111-115.
 85. Kolodziej M, Weiss R. Comorbid alcohol dependence and depression. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2000, 13: 87-91.
 86. Nunes E, Quitkin F, Donovan S et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders: a placebo controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998; 55: 153-160.
 87. Petrakis I, Carrol K, Nich C et al. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opiate addicts. *Drug Alcohol Depend.* 1998; 50: 221-226.
 88. Cornelius J, Salloun I, Thase M et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. *Psychopharmacol. Bull.* 1998; 34: 117-121.
 89. Schmitz J, Averill, P. Stotts A. et al. Fluoxetine treatment of cocaine dependent patients with major depression. *Drug Alcohol Depend.* 2001, 63; 207-214.
 90. McDowell D, Levin F, Seracini A, Nunes E. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 2000; 26:25-31.
 91. Nunes E, McGrath F, Quitkin F, et al. Imipramine treatment of cocaine abuse : possible boundaries of efficacy. *Drug Alcohol Depend.* 1995; 39: 185-195.
 92. Wang T, Chou Y, Shiah I. Combined treatment of olanzapine and mirtazapine in anorexia nervosa associated with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006; 30: 306-309.
 93. Keller M, McCullough J, Klein D. et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral - analysis system of psychotherapy and their combination for the treatment of chronic depression, *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:1462-1479.
 94. Garyfallos G, Adamopoulou A, Karastergiou A. et al. Evaluation of CAT outcome in patients with depressive disorders. *Hell. Psychiatry Gen. Hosp.* 3: 34-29.
 95. Pampallona S, Ballini P, Tibaldi G. et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, 61:714-719.
 96. Lehman A, Lieberman J. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2004, 162 (suppl): 1-56.
 97. Kane J, Leucht S, Carpenter D, Docherty J. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, 64 (suppl 12): 1-100.
 98. Trivedi M, Rush J, Wisniewski S, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement - based care in STAR-D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry*, 2006, 163: 28-40.
 99. Rush J, Trivedi M, Wisniewski S et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR-D report. *Am. J. Psychiatry*, 2006, 163:1905-1917.
 100. Silverstone P, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 62:523-529.
 101. Clayton P, Grove W, Coryell W, et al. Follow-up and family study of anxious depression. *Am. J. Psychiatry*, 1991: 148:1512-1517.

 Αθήνα, 10/10/2008

Γαρυφαλλός Γεώργιος
 Σόλωνος 41
 546 44 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 647149
 Fax: 2310 655941