

Ειδικό άρθρο

Θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη: Προκλήσεις και θεραπευτικές επιλογές

Χαράλαμπος Τουλούμης

Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Χαϊδάρη, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από σοβαρή και επιμένουσα συμπτωματολογία, χρόνια πορεία, αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής του πάσχοντα, υψηλή συννόηση με παθολογικές ή άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, αυξημένο έμμεσο κόστος, αυξημένη αυτοκτονικότητα ή ενδεχόμενο νοσηλείας, αρνητική επίδραση στη λειτουργικότητα ή απασχόληση του ασθενούς και γενικά πτωχές θεραπευτικές εκβάσεις. Η έννοια της θεραπευτικά ανθιστάμενης κατάθλιψης άρχισε να εμφανίζεται τη δεκαετία του '70 και αφορούσε στην περιγραφή ασθενών που έπασχαν από μείζονα κατάθλιψη και δεν εμφάνιζαν ύφεση των συμπτωμάτων τους μετά από δύο τουλάχιστον θεραπευτικές δοκιμές με αντικαταθλιπτικό (επαρκείς όσον αφορά στη δοσολογία, τη συμμόρφωση και τη διάρκεια εφαρμογής). Παρά την εισαγωγή στην πορεία του χρόνου πολλών αντικαταθλιπτικών ουσιών, ακόμα και σήμερα ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με μείζονα κατάθλιψη αποτυγχάνει στην επίτευξη ύφεσης, γεγονός που αποτελεί μια συνεχιζόμενη πρόκληση στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Θεραπευτική αντίσταση, κατάθλιψη, αντικαταθλιπτικά, ενίσχυση της αγωγής, ύφεση.

Εισαγωγή

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) και οι συναφείς με αυτήν διαταραχές της διάθεσης είναι από τις πλέον επιπολάζουσες ψυχικές διαταραχές που απασχολούν τον ειδικό ή τον ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Για τη ΜΚΔ αναφέρεται διά βίου επικράτηση της τάξης του 16,6% (12,7% για τους άνδρες και 21,3% για τις γυναίκες) και ετήσια επικράτηση 6,7%.¹ Οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται καθόλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής και αποτελούν ένα κράμα σωματικών, ψυχικών και νοητικών συμπτωμάτων. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος «πρωτεύουσα» εικόνα για να αποδοθεί η ποικιλομορφία της κλινικής εικόνας, η οποία (όπως ο μυθικός Πρωτέας ήταν σε θέση να λαμβάνει οποιαδήποτε μορφή, ακόμη και αυτή της φωτιάς) ποικίλλει κατά περίπτωση. Ενώ τα καταθλιπτικά συμπτώματα συχνά χαρακτηρίζουν την ανθρώπινη συ-

μπεριφορά και θεωρούνται φυσιολογικό συστατικό της, η μείζων κατάθλιψη συνεπάγεται συχνά ουσιαστικό περιορισμό της λειτουργικότητας (10% των DALYs),² κοστίζει (210 δις \$ σε ετήσια βάση για τις ΗΠΑ, το 60% του οποίου αφορά σε έμμεσο κόστος),³ συνεπάγεται αυτοκτονικότητα (το 10–15% των σοβαρά πασχόντων από κατάθλιψη καταλήγουν από απόπειρα αυτοκτονίας, το 60% των αυτοκτονιών έχουν σαν υποκείμενη διαταραχή την κατάθλιψη, ενώ έχει περιγραφεί πλήθος προδιαθεσικών παραγόντων για αυτοκτονική συμπεριφορά στην κατάθλιψη, μεταξύ των οποίων οικογενειακό αναμνηστικό ψυχικής διαταραχής, πρώιμη ηλικία εμφάνισης της διαταραχής, πολλαπλά καταθλιπτικά επεισόδια, αναμνηστικό πολλαπλών νοσηλείων, συννόηση με αγχώδεις διαταραχές),⁴ είναι νευροτοξική (συχνά προκαλεί ατροφία του ιπποκάμπου)⁵ και περιορίζει το προσδόκιμο της επιβίωσης (κατά

14 έτη στους άνδρες και 10 έτη στις γυναίκες).⁶ Πέραν του μέτριου ή σοβαρού επηρεασμού της λειτουργικότητας, η μείζων κατάθλιψη επηρεάζει την κοινωνική λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα τον περιορισμό των διαπροσωπικών σχέσεων και την απόσυρση.

Η διάγνωση της ΜΚΔ τίθεται όταν τουλάχιστον 5 από τα ακόλουθα συμπτώματα υφίστανται εν τη απουσία σωματικής νόσου, κανονικού πένθους ή κατάχρησης αλκοόλ/ ουσιών:⁷

- Καταθλιπτική διάθεση
- Ανηδονία (απώλεια ενδιαφέροντος/ευχαρίστησης από σχεδόν όλες τις δραστηριότητες)
- Μεταβολή όρεξης/σωματικού βάρους
- Υπνικές διαταραχές
- Ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση
- Καταβολή ή απώλεια της ενεργητικότητας
- Απρόσφορη ενοχή ή αυτομομφή
- Διαταραχή της συγκέντρωσης ή αναποφασιστικότητα
- Αυτοκτονικότητα (ευχές θανάτου, απόπειρα).

Τουλάχιστον ένα από τα υφιστάμενα συμπτώματα θα πρέπει να είναι η καταθλιπτική διάθεση ή η ανηδονία (πυρηνικά συμπτώματα), τα οποία συμπτώματα θα πρέπει να υφίστανται για το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας σχεδόν καθημερινά, για διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων και να επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα και την καθημερινή ζωή του ασθενούς. Αν τα συμπτώματα είναι λιγότερα των πέντε η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται ως ήσων (minor, ένα από τα συμπτώματα είναι πυρηνικό) ή υποουδική (subthreshold, κανένα από τα υφιστάμενα συμπτώματα δεν είναι πυρηνικό). Ως επιμέρους καταθλιπτική διαταραχή (δυσθυμία) ορίζεται η διαταραχή κατά την οποία 3 τουλάχιστον συμπτώματα (από τα ανωτέρω αναφερθέντα) –ένα εκ των οποίων είναι η καταθλιπτική διάθεση– υφίστανται επί μακρόν (τουλάχιστον δύο έτη, χωρίς διάστημα πέραν του διμήνου χωρίς συμπτώματα).

Φαρμακοθεραπεία της κατάθλιψης

Η καλύτερη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της ΜΚΔ είναι ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικής αγωγής (φαρμακοθεραπεία) με ψυχοθεραπεία (κυρίως γνωσιακή-συμπεριφορική – CBT – ή διαπροσωπική – Interpersonal Psychotherapy). Η επιλογή της θεραπευτικής παρέμβασης και του τύπου εφαρμογής της γίνεται με βάση τη σοβαρότητα της κατάστασης, τη συνύπαρξη άλλης διαταραχής ή σοβαρού ψυχοκοινωνικού στρεσογόνου παράγοντα. Αν και η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών είναι μεγαλύτερη σε μέτρια ή σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, οι σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες προτείνουν χορήγησή τους και σε ήπια πάσχοντες ασθενείς.⁸ Η επιλογή του αρχικά χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού βασίζεται στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα/περίγραμμα ανεπιθύμητων ενεργειών, το κόστος και το

απλό δοσολογικό σχήμα (π.χ. άπαξ της ημέρας χορήγηση, με στόχο τη βελτίωση της συμμόρφωσης). Η ακροστιχίδα STEPS (Safety, Tolerability, Efficacy, Payment & Simplicity of use) –βήματα– είναι πολύ χρήσιμη. Επειδή η αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών δεν διαφοροποιείται ουσιαστικά μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων, ο κλινικός επιλέγει (σε εξατομικευμένη βάση) στηριζόμενος στην ανεκτικότητα της ουσίας ή τους υπόλοιπους προαναφερθέντες παράγοντες. Στα προηγούμενα, προτείνεται στη διαδικασία της επιλογής να λαμβάνονται υπόψη και τα εξής: προτίμηση του ασθενούς (patient preference) και αναμνηστικό θετικής ανταπόκρισης σε συγκεκριμένη παρέμβαση (past response) (σε ατομική ή οικογενειακή βάση). Στόχος κατά την εφαρμογή του αντικαταθλιπτικού είναι η επίτευξη της ύφεσης (remission).

Ως ύφεση ορίζεται η σχεδόν πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων και σημείων του τρέχοντος επεισοδίου.⁹ Ιδεωδώς ο ασθενής δεν έχει περισσότερα συμπτώματα από κάποιον που δεν υπήρξε ποτέ καταθλιπτικός και 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. 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 όμως φθάσει στο επίπεδο αυτό ακόμη. Με χρήση των κλιμάκων εκτίμησης της κατάθλιψης ως ύφεση ορίζεται η βαθμολογία ≤ 7 στην κλίμακα HAMD (όλα τα υγιή, φυσιολογικά άτομα έχουν βαθμολογία κάτω του 7 στην κλίμακα αυτή, ενώ τα άτομα με κατάθλιψη έχουν συνήθως βαθμολογίες που κυμαίνονται από 15 έως 25) ή ≤ 10 στην κλίμακα MADRS.¹⁰ Για την επίτευξη των βαθμολογιών αυτών απαιτείται βελτίωση κατά 70% τουλάχιστον των συμπτωμάτων και η διάρκειά της θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη των τριών εβδομάδων. Η ύφεση θα πρέπει να αποτελεί στόχο της θεραπείας της κατάθλιψης αφού οι ασθενείς με ατελή υποχώρηση των συμπτωμάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, αυξημένη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων (τάση για χρονιότητα) με βραχύτερες φάσεις νορμοθυμίας, επηρεασμένη εργασιακή και κοινωνική λειτουργικότητα, αυξημένη θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτία), αυξημένη αυτοκτονικότητα, αυξημένη νοσηρότητα από παθολογικά νοσήματα (ΑΕΕ ή καρδιαγγειακή νόσο κ.ά.) και μεγαλύτερο ενδεχόμενο «νευροτοξικότητας».¹¹

Η πλήρης εκρίζωση των συμπτωμάτων είναι ανέφικτη και αφορά σε ποσοστό μικρότερο του 10% του συνόλου των ασθενών που πέτυχαν ύφεση (στη μελέτη STAR*D το 90% από αυτούς που εμφάνισαν ύφεση μετά την αρχική θεραπευτική παρέμβαση είχαν ≥ 1 υπολειμματικά συμπτώματα).¹² Απόρροια του προηγούμενου είναι η χρήση

του όρου ασυμπτωματικός για τους ασθενείς σε ύφεση, αν και έχουν υπολειμματικά συμπτώματα, αλλά και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, σοβαρότερη πορεία της διαταραχής, χειρότερη κοινωνική λειτουργικότητα, μεγαλύτερο κίνδυνο για απόπειρα αυτοκτονίας και σοβαρότερη ψυχική ή σωματική συννόηση (σε σύγκριση με εκείνους που πέτυχαν πλήρη εκρίζωση των συμπτωμάτων).¹³ Τα συνηθέστερα υπολειμματικά συμπτώματα είναι η αϋπνία, η καταβολή, το άλγος, η διαταραχή της συγκέντρωσης και η έλλειψη ενδιαφερόντων, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται καταθλιπτική διάθεση, αυτοκτονικός ιδεασμός και ψυχοκινητική αναστολή/επιβράδυνση.

Αν και στόχος μας είναι η επίτευξη της ύφεσης κατά τη χορήγηση ενός αντικαταθλιπτικού, αυτό επιτυγχάνεται μόνο στο 30–40% των ασθενών κατά την πρώτη αντικαταθλιπτική δοκιμή.¹⁴ Οι ασθενείς κατά κανόνα απλώς ανταποκρίνονται (response) στα αντικαταθλιπτικά. Ως ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή ορίζεται η κατά τουλάχιστον 50% ελάττωση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής με ανταπόκριση είναι καλύτερα, αλλά όχι καλά. Η ανταπόκριση αποτελούσε παλαιότερα (όπως σήμερα η ύφεση) τον στόχο της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Σαν μερική ανταπόκριση (partial response) ορίζεται η ελάττωση των συμπτωμάτων κατά τουλάχιστον 25%, όχι όμως μεγαλύτερη του 49% (αντιστοιχεί στο minimally improved της κλίμακας CGI). Σαν απουσία ανταπόκρισης (no response) ορίζεται η αποτυχία επίτευξης μερικής ανταπόκρισης (βελτίωση των συμπτωμάτων $\leq$ του 25%). Σε μια μετα-ανάλυση¹⁵ που μελετούσε την ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά και περιέλαβε διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo, PLC) μελέτες αντικαταθλιπτικών σε ενηλίκους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (182 μελέτες, 36.385 ασθενείς), τα συγκεντρωτικά ποσοστά ανταπόκρισης για το αντικαταθλιπτικό και το PLC ήταν 53,8% και 37,3% αντιστοίχως. Η διαφορά αυτή (υπέρ του φαρμάκου) είναι μικρή αφού στις σύγχρονες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών το αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου είναι διογκωμένο (και διαχρονικά βαίνει αυξανόμενο) για μια σειρά από λόγους. Αυτό δίνει λαβή στην, εκ του προχείρου και από άτομα χωρίς κλινική εμπειρία, αντιμετώπιση της κατάθλιψης, κριτική της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών.

Η αντικαταθλιπτική αγωγή (όπως άλλωστε και οποιαδήποτε φαρμακοθεραπεία ψυχικής διαταραχής) περιλαμβάνει 3 φάσεις (χωρίς σαφή όρια μετάπτωσης της μίας στην άλλη): την αγωγή οξείας φάσης (acute treatment), τη συνεχιζόμενη αγωγή (continuation treatment) και την αγωγή συντήρησης (maintenance treatment). Στην αγωγή οξείας φάσης (διάρκειας 8–12 εβδομάδων) πραγματοποιείται πλήρης διαγνωστική εκτίμηση, εκτιμάται ο κίνδυνος βλάβης του εαυτού ή τρίτων, όπως και η ύπαρξη στρεσογόνων παραγόντων ή συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων, επιλέγεται ο κατάλληλος τόπος θεραπείας,

εξατομικεύεται το θεραπευτικό σχέδιο, χρησιμοποιούνται επαρκείς δόσεις αντικαταθλιπτικού και για επαρκή χρόνο, εξασφαλίζεται φροντίδα βασισμένη σε μετρήσεις (χρήση κλιμάκων) και, φυσικά, τίθεται ως στόχος η ύφεση. Στη συνεχιζόμενη αγωγή (διάρκειας 6–9 μηνών) σχεδιάζονται οι επανεκτιμήσεις του ασθενούς, ανιχνεύονται συμπτώματα/σημεία υποτροπής και σχολαστικά διερευνάται η συμμόρφωση του ασθενούς (compliance, adherence). Η συνεχιζόμενη αγωγή στοχεύει στην αποφυγή της υποτροπής (relapse) του τρέχοντος επεισοδίου και στη διατήρηση και περαιτέρω βελτίωση της ήδη επιτευχθείσας ανταπόκρισης/ύφεσης. Ο κίνδυνος της υποτροπής είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την επίτευξη ύφεσης, εξ ου και η ανάγκη για συνεχιζόμενη αγωγή.¹⁶ Η αγωγή συντήρησης (maintenance treatment) στοχεύει στην αποφυγή εμφάνισης νέου καταθλιπτικού επεισοδίου, όταν η αγωγή οξείας φάσης και η συνεχιζόμενη αγωγή έχουν περατωθεί και οι ασθενείς έχουν επιτύχει ύφεση. Η αγωγή συντήρησης εφαρμόζεται όταν το καταθλιπτικό επεισόδιο ήταν σοβαρό, η αυτοκτονικότητα ουσιαστική, υφίσταται συννόηση – π.χ. με αγχώδεις διαταραχές, εξάρτηση από ουσίες ή σωματικό νόσημα, υπάρχει αναμνηστικό τουλάχιστον δύο καταθλιπτικών επεισοδίων σε μερικά έτη ή τριών για διά βίου ορίζοντα, διαγιγνώσκεται διπλή κατάθλιψη – μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο επικάθεται σε έδαφος δυσθυμικής διαταραχής, υφίσταται διαρκής ψυχοκοινωνικός στρεσογόνος παράγοντας ή εποχική κατάθλιψη (seasonal affective disorder).¹⁷

Απουσία ανταπόκρισης στην αντικαταθλιπτική αγωγή

Αφού στόχος της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι η ύφεση (our mission is remission), αν υφίστανται υπολειμματικά συμπτώματα επιχειρούνται τα ακόλουθα:

- Επανεκτίμηση διάγνωσης και στόχευση τυχόν συννοσηρώσεων
- Βελτιστοποίηση δόσης (dose optimization)
- Άγρυπνη αναμονή (watchful waiting), συνέχιση του αντικαταθλιπτικού για 4–8 εβδομάδες επιπλέον)
- Αλλαγή αντικαταθλιπτικού (switching)
- Ενίσχυση της αγωγής με μη αντικαταθλιπτικό παράγοντα (augmentation, add on therapy)
- Συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών (combination treatment).

Η αύξηση της δόσης (στο πλαίσιο της βελτιστοποίησης του δοσολογικού σχήματος) δεν αποδίδει πάντα, αφού πολλά αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν επιπέδωση της καμπύλης δόσης/ανταπόκρισης μετά από μία δοσολογία. Η τρέχουσα πρακτική προτείνει τη χορήγηση της ελάχιστης θεραπευτικής δόσης (MED, minimum effective dose), αφού η αύξηση της δόσης κατά κανόνα μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες θα προσθέσει (οι οποίες θα μειώσουν τη συνο-

λική αποτελεσματικότητα). Η χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) στη MED συνεπάγεται αποκλεισμό του 70% τουλάχιστον των αντλιών/θέσεων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα και αποτελεσματικότητα οριακά χαμηλότερη εκείνης με μέση θεραπευτική δόση. Έτσι, η αύξηση της δόσης πέραν της MED επιφυλάσσεται για τους ασθενείς εκείνους που οι υπόλοιπες πρακτικές (π.χ. add on treatment) δεν απέδωσαν. Για τη βενλαφαξίνη έχει προταθεί σαφώς δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα, άρα μια αύξηση της δοσολογίας δεν αποτελεί κακή πρακτική (κάποτε μάλιστα και σε δόσεις πέραν εκείνων που προτείνει το src της ουσίας).¹⁸ Φυσικά, γενετικοί παράγοντες (π.χ. πολυμορφισμός στο CYP450 2D6) και άλλοι μεταβολικοί παράγοντες που συντελούν σε πτωχή ανταπόκριση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η αλλαγή του αντικαταθλιπτικού έχει κάποια πλεονεκτήματα (αποφυγή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, βελτιωμένη συμμόρφωση έναντι ενίσχυσης/συνδυασμού αντικαταθλιπτικών, αφού το σχήμα είναι απλούστερο, μικρότερο κόστος) και διακρίνεται σε δύο τύπους: αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό της ίδιας κατηγορίας με το χορηγούμενο (within class, π.χ. από SSRI σε SSRI) ή σε άλλης κατηγορίας (across class, π.χ. από SSRI σε αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης – SNRI). Η αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό της ίδιας κατηγορίας σπάνια προσφέρει (αν και το περίγραμμα δράσης των SSRIs σε επίπεδο υποδοχέων δεν είναι πανομοιότυπο – π.χ. η σερτραλίνη δρα ανταγωνιστικά στους σ υποδοχείς, ενώ η φλουβοξαμίνη αγωνιστικά), ενώ η αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό με διαφορετικό μηχανισμό δράσης έχει αποδειχθεί πλέον επωφελής. Σε μία μετανάλυση που συνέκρινε τις δύο αυτές πρακτικές (within και across class switch) σε ασθενείς με ανθεκτική στους SSRIs κατάθλιψη, φάνηκε μια μικρή (αλλά στατιστικά σημαντική) υπεροχή στα ποσοστά ύφεσης της αλλαγής σε άλλη κατηγορία από εκείνη της αλλαγής στην ίδια κατηγορία.¹⁹ Πρόβλημα που ανακύπτει κατά την αλλαγή του αντικαταθλιπτικού, είναι τα φαινόμενα απόσυρσης και η απώλεια του όποιου θεραπευτικού αποτελέσματος είχε εμφανισθεί (ο ασθενής θα πρέπει να αναμένει για την εκδήλωση του αποτελέσματος του νέου αντικαταθλιπτικού). Κάποτε η αλλαγή είναι επιβεβλημένη, όπως για παράδειγμα σε συμπτώματα ατυπίας (υπερφαγία, υπερυπνία), τα οποία φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα σε αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs).

Ο συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών (συνδυαστική αγωγή) περιλαμβάνει τη χορήγηση δύο αντικαταθλιπτικών από διαφορετικές κατηγορίες (π.χ. SSRI + μιρταζαπίνη, SSRI + NRI, SNRI + μιρταζαπίνη, SSRI + βουπροπίνη). Με την πρακτική αυτή επηρεάζονται περισσότερα νευροδιαβαστικά συστήματα και αμοιβαία εξουδετερώνονται κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) (π.χ. η υπερβολική

κινητοποίηση από τη χορήγηση φλουοξετίνης αίρεται από τις κατασταλτικές ιδιότητες της μιρταζαπίνης και το αντίστροφο ή η προκαλούμενη από έναν SSRI σεξουαλική δυσλειτουργία αντιμετωπίζεται με την προσθήκη βουπροπίνης). Το θεραπευτικό όμως σχήμα είναι πολύπλοκο, αρνητικά επηρεάζεται η συμμόρφωση και οι προκαλούμενες από ένα έκαστο αντικαταθλιπτικό ΑΕ αθροίζονται. Επίσης, είναι πιθανές οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Κάποτε συνδυάζονται δύο αντικαταθλιπτικά που επηρεάζουν και τα τρία μονοαμινεργικά συστήματα, η υπολειτουργία των οποίων συνιστά το ανατομικό υπόστρωμα της κατάθλιψης (π.χ. βενλαφαξίνη και μιρταζαπίνη – California rocket fuel, δουλοξετίνη και μιρταζαπίνη – Limerick rocket fuel).²⁰ Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η συνδυαστική πρακτική θα πρέπει να έχει μια εσωτερική λογική, δηλαδή σκόπιμο είναι να συνδυάζονται αντικαταθλιπτικά που επηρεάζουν διαφορετικά νευροδιαβαστικά συστήματα έκαστο. Αν και η συγχορήγηση για παράδειγμα δύο SSRIs δεν έχει κάποια λογική βάση (και οπωσδήποτε πτωχή τεκμηρίωση) είναι μια πρακτική που συναντάται στην κλινική πράξη, ευτυχώς σπάνια. Όσον αφορά στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στο πλαίσιο της συνδυαστικής αγωγής, είναι γνωστό ότι η συγχορήγηση τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού (TCA) με MAOI πιθανόν προκαλεί *σύνδρομο σεροτονίνης*.²¹ Επίσης, ο συνδυασμός TCA με SSRI, είναι πιθανό να επιτείνει τις ΑΕ του TCA (κάποιες από τις οποίες είναι επικίνδυνες, όπως η καρδιοτοξικότητα) λόγω αναστολής του CYP₄₅₀ 2D6 (η παροξετίνη και η φλουοξετίνη είναι ισχυροί αναστολείς), το οποίο χρησιμοποιείται στον μεταβολισμό του TCA.

Η ενίσχυση της δράσης ενός αντικαταθλιπτικού με μια ουσία μη αντικαταθλιπτική κατά κύριο λόγο, περιλαμβάνει την προσθήκη ουσιών όπως το λίθιο, τη βουπροπίνη, την T3, τα άτυπα αντιψυχωτικά (ΑΨ), τα ω3 λιπαρά, τα αντιεπιληπτικά κ.ά. Τα πλεονεκτήματα της στρατηγικής αυτής (όπως άλλωστε και της συνδυαστικής αγωγής) είναι η διατήρηση του όποιου επιτευχθέντος θεραπευτικού αποτελέσματος, η αποφυγή των φαινομένων απόσυρσης (από τη διακοπή του αναποτελεσματικού αντικαταθλιπτικού) και η στόχευση ενδεχόμενων ΑΕ του ήδη χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού (π.χ. καταστολής, αν η προστιθέμενη ουσία έχει διεγερτικές ιδιότητες). Στα μειονεκτήματα αυτής της πρακτικής είναι η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος (με αποτέλεσμα ελάττωση της συμμόρφωσης) και η άθροιση ΑΕ.

Όσον αφορά στην ενίσχυση με λίθιο είναι γνωστό ότι το ιόν αυτό (κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούμενο ως αντιμανικό ή σταθεροποιητικό της διάθεσης) πέραν της όδωσης της σεροτονινεργικής νευρομεταβίβασης, επηρεάζει και άλλα νευροδιαβαστικά ή νευροτροποποιητικά συστήματα, έχει αντιαυτοκτονικές και οδωτικές στην πλαστικότητα του ΚΝΣ δράσεις. Το λίθιο έχει μικρό θεραπευτικό εύρος (τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα λίγο απέχουν

από τα τοξικά), γεγονός που αποτρέπει χρήσεις πέραν των απολύτων ενδείξεων (π.χ. ευφορική μανία), αφού απαιτεί σχολαστική παρακολούθηση (the art of lithium therapy). Υφίσταται καλή τεκμηρίωση όσον αφορά στην ενίσχυση TCA (7 τυχαιοποιημένης κατανομής, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με PLC μελέτες²² εκ των οποίων τρεις έδειξαν υπεροχή του λιθίου έναντι του PLC και 4 ισοδυναμία – ίδιο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα μεταξύ της ενίσχυσης με λίθιο και PLC. Οι τρεις μελέτες που έδειξαν υπεροχή του λιθίου, ήταν βραχείας διάρκειας και συνεπώς τίθεται εν αμφιβόλω η υπεροχή του λιθίου. Μετα-αναλυτικά υπήρξε υπεροχή και Number Needed to Treat (NNT)=3,7.²³ Υπάρχει σχετική σπανιότητα μελετών ενίσχυσης νεότερων αντικαταθλιπτικών, μόνο δύο τυχαιοποιημένης κατανομής, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με PLC μελέτες, ενίσχυσης σχήματος με SSRI. Η πρώτη ήταν με 24 ασθενείς και διάρκεια 1 εβδομάδα, προσθήκη του λιθίου σε σιταλοπράμη (υπερείχε σημαντικά το λίθιο του PLC).²⁴ Η δεύτερη, 6 εβδομάδων, 62 ασθενών, προσθήκη του λιθίου σε φλουοξετίνη ή λοφεπραμίνη δεν έδειξε διαφοροποίηση.²⁵ Θετικό στοιχείο της ενίσχυσης με λίθιο, πέραν της βελτίωσης του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος, είναι η γρήγορη εμφάνιση της όποιας δράσης (γεγονός που επιτρέπει στον κλινικό την πραγματοποίηση μιας βραχείας προσθήκης, την οποία συνεχίζει αν το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό). Μειονεκτήματα της πρακτικής αυτής είναι ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας/νεφροτοξικότητας, η αρνητική επίδραση στη θυρεοειδική λειτουργία, η αύξηση βάρους και η ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων του λιθίου στο πλάσμα (μικρό θεραπευτικό εύρος).

Η ενίσχυση με *πινδολόλη* (β-αποκλειστής και 5HT_{1A} ανταγωνιστής) έχει τουλάχιστον 4 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με PLC μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι ίσως επιταχύνεται η εμφάνιση του αποτελέσματος, χωρίς όμως να ενισχύεται ουσιαστικά.²⁶ ΑΕ που συνοδεύουν την πρακτική αυτή είναι η υπνηλία, η ορθοστατική υπόταση, η ναυτία, η εφίδρωση και η ξηροστομία.

Για την ενίσχυση με *ω3 λιπαρά οξέα* (EPA και DHA, απαραίτητα λιπαρά, τα οποία δεν συντίθενται από τον οργανισμό, άρα θα πρέπει διαιτητικά να προσλαμβάνονται) έχουν υπάρξει μερικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) με θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά.²⁷ Πρόβλημα στην ενίσχυση αυτή είναι ότι δεν υφίσταται ομοφωνία στην προτεινόμενη δοσολογία, αλλά και το κόστος της (το οποίο δεν καλύπτεται από τους ασφαλιστικούς φορείς). Μια «οικολογική» προσέγγιση στην πρακτική αυτή είναι η προσθήκη στη δίαιτα τροφών πλούσιων σε ω3 λιπαρά (τόνος, σαρδέλα, κ.λπ.).

Η ενίσχυση με *T₃* (δραστική μορφή της θυρεοειδικής ορμόνης) έχει μελετηθεί κυρίως σε πεδίο πτωχής ανταπόκρισης σε TCAs. Έχουν υπάρξει τρεις RCTs, δύο από

τις οποίες έδειξαν υπεροχή έναντι του PLC (εικονικού φαρμάκου). Μειονεκτήματα των μελετών αυτών (όπως και εκείνων της ενίσχυσης με λίθιο) η βραχεία διάρκεια και η ενίσχυση παλαιών αντικαταθλιπτικών (τα οποία σήμερα θεωρούνται «ρυπαρά» –dirty drugs– και σπάνια χρησιμοποιούνται, π.χ. επί προηγηθείσας ανταπόκρισης, επί θετικού αποτελέσματος με ανεκτές ΑΕ, ή επί θεραπευτικής αντοχής). Μετα-ανάλυση της ενίσχυσης αυτής²⁸ δεν έδειξε υπεροχή έναντι του PLC. Στο επίπεδο 3 της μελέτης STAR*D έγινε σύγκριση της ενίσχυσης με *T₃* έναντι εκείνης με λίθιο σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση μετά από δύο (optimal) αντικαταθλιπτικές δοκιμές. Στο επίπεδο της αποτελεσματικότητας υπήρξε απλώς αριθμητική (μεγάλη) υπεροχή της *T₃*, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική στο πεδίο της ανεκτικότητας. Πράγματι, η δοσολογία της *T₃* που χρησιμοποιήθηκε (25 ή 50 μg) ήταν καλά ανεκτή σε οξεία φάση, υπάρχουν κάποιες επιφυλάξεις όμως για τη μακροχρόνια χρήση (κυρίως αναφορικά με την επίδρασή της στην οστική πυκνότητα γυναικών).

Η *μοδαφιλίνη* έχει χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση αντικαταθλιπτικής αγωγής της ΜΚΔ επί ύπαρξης υπνηλίας ή αδυναμίας/καταβολής (σαν ΑΕ της αγωγής ή υπολειπόμενα συμπτώματα). Σε δύο RCTs, αν και αρχικά υπήρξε υπεροχή στην καταβολή και την ημερήσια υπνηλία/καταστολή, δεν υπήρξε διαφοροποίηση στο καταληκτικό σημείο των μελετών στα καταθλιπτικά συμπτώματα, την καταβολή και την υπνηλία. Μετα-ανάλυση (συγκεντρωτική επεξεργασία) των δύο αυτών μελετών²⁹ έδειξε υπεροχή της μοδαφιλίνης στην ενίσχυση αγωγής με SSRI όσον αφορά στην εγρήγορση και τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Η μοδαφιλίνη, μια ουσία χρησιμοποιούμενη για την αντιμετώπιση της ημερήσιας υπνηλίας (εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ναρκοληψίας) και τη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών (smart drug), ακόμη και σήμερα δεν έχει αποκωδικοποιημένο ακριβή μηχανισμό δράσης (*in vitro* αναστέλλει την αντλία επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα την αύξησή της στο συναπτικό χάσμα). Έχει μικρότερο ενδεχόμενο κατάχρησης σε σύγκριση με τα ψυχοδιεγερτικά και είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση υπολειμματικών συμπτωμάτων του τύπου της υπνηλίας/καταστολής. Ελέγχεται όμως η αποτελεσματικότητά της αν τα συμπτώματα αυτά απουσιάζουν. ΑΕ της ενισχυτικής αυτής στρατηγικής είναι κεφαλαλγία, νευρική, ευερεθιστότητα, ναυτία, αύπνια, διάρροια, ζάλη και ξηροστομία.

Η *βουσπιρόνη*, ένα αγχολυτικό χρήσιμο σε χρόνιο άγχος, καταστάσεις όπου η καταστολή ή ο επηρεασμός της ψυχοκινητικής δραστηριότητας ίσως είναι επικίνδυνες (ηλικιωμένοι, πνευμονικά νοσήματα) και ασθενείς με αναμνηστικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικό της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Είναι ουσία εγκεκριμένη από τον FDA για τη διαταραχή του γενικευμένου άγχους, δεν προκαλεί καταστολή ή μυ-

οχάλαση και δρα ως πλήρης αγωνιστής των $5HT_{1A}$ υποδοχέων προσυναπτικά (προκαλώντας αγχώλυση) και μερικούς των υποδοχέων αυτών σε μετασυναπτικό επίπεδο (επιφέροντας αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα). Δύο RCTs ενίσχυσης αντικαταθλιπτικού³⁰ δεν έδειξαν θετικό αποτέλεσμα. Στη μελέτη STAR*D, στο 2ο επίπεδο υπήρχε θεραπευτικός βραχίονας που συνέκρινε την προσθήκη βουπροπρόνης ή βουπροπρόνης σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε σιταλοπράμη. Υπήρξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της βουπροπρόνης στη συνολική βαθμολογία του QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report) στο καταληκτικό σημείο, όπως και στην ανεκτικότητα, ενώ η βουπροπρόνη υπερείχε αριθμητικά στο ποσοστό ύφεσης. Χρήσιμη για την άρση της επαγόμενης από SSRIs σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ιδία επί γυναικών).

Μια άλλη πρακτική ενίσχυσης είναι η προσθήκη μεθυλφαινυδάτης, ουσίας εγκεκριμένης για την αντιμετώπιση της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ADHD), η οποία δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης και ενισχυτικός της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης. Έχουν υπάρξει δύο RCTs ενίσχυσης αντικαταθλιπτικού με μεθυλφαινυδάτη (OROS technology) χωρίς αποτέλεσμα.³¹ Κάποια συμπτώματα (απάθεια, καταβολή) φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στην ουσία αυτή. Επειδή η κατάθλιψη συχνά συνυπάρχει με ADHD, κρίνεται σκόπιμη μια τέτοια ενίσχυση στο πεδίο αυτό. ΑΕ που συνοδεύουν τη λήψη ψυχοδιεγερτικών είναι η καταστολή της όρεξης, η αύπνια, η ευερεθιστότητα και ο κίνδυνος κατάχρησης/εξάρτησης.

Η προσθήκη *λαμοτριγίνης* (η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για την αγωγή συντήρησης της διπολικής κατάθλιψης και σαν αντιεπιληπτικό) δεν έδειξε σε δύο RCTs προσθήκης της σε αντικαταθλιπτικό να προσφέρει κάτι το ουσιαστικό.³² Υπενθυμίζεται ότι η ουσία απαιτεί βραδεία τιτλοποίηση για την αποφυγή επικίνδυνου εξανθήματος (no rush, no rash).

Η *τεστοστερόνη* χορηγήθηκε ως ενισχυτική αγωγή σε άνδρες με υπογοναδισμό και ανθεκτική κατάθλιψη (RCT, διάρκειας 8 εβδομάδων και 22 ασθενών)³³ και έδειξε μεγαλύτερη υποχώρηση στα καταθλιπτικά συμπτώματα. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα σε καταθλιπτικούς άνδρες και οι άνδρες με υπογοναδισμό έχουν καταθλιπτικά συμπτώματα. Είναι πιθανή η πρόκληση ερυθροκυττάρωσης και ευερεθιστότητας από την ουσία όπως και υπερτρίχωσης στις γυναίκες.

Λίγα δεδομένα υφίστανται για την ενίσχυση με *μεκαμυλαμίνη* (ανταγωνιστή των νικοτινικών υποδοχέων). Σε μία RCT προσθήκη της ουσίας σε ασθενείς υπό σιταλοπράμη που δεν ανταποκρίθηκαν, υπήρξε σημαντική υπεροχή της (έναντι PLC) στα καταθλιπτικά συμπτώματα και την ανεκτικότητα.³⁴ Ο ιδιάζων μηχανισμός δράσης ίσως προσφέρει εναλλακτική προσέγγιση, τα δεδομένα όμως είναι πτωχά. Σαν ΑΕ αναφέρθηκαν η δυσκοιλιότητα και η ζάλη.

Όλες οι προαναφερθείσες στρατηγικές ενίσχυσης φαίνεται να έχουν εκτοπισθεί από το προσκήνιο της καθημερινής κλινικής πράξης μετά την εισαγωγή των *άτυπων αντιψυχωτικών* (ΑΨ) και τη διαπίστωση ότι έχουν να προσφέρουν πολλά στο πεδίο αυτό. Ήδη υφίστανται οι περισσότερες ενδείξεις από τις υπόλοιπες πρακτικές με πολλές RCTs. Μια μετα-ανάλυση των 10 πρώτων μελετών³⁵ ενίσχυσης με άτυπο ΑΨ (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και ρισπεριδόνη) έδειξε συγκεντρωτικό ποσοστό ύφεσης 47% (έναντι 22% για το PLC), όχι όμως καλή ανεκτικότητα (τα ποσοστά διακοπής της αγωγής λόγω ΑΕ τριπλασιάστηκαν). Μεταγενέστερη μετα-ανάλυση (network type, δηλαδή περιλαμβάνουσα άμεσες συγκρίσεις μεταξύ δύο ουσιών, αλλά και έμμεσες, από RCTs, αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας των άτυπων ΑΨ ως ενισχυτική αγωγή),³⁶ η οποία περιέλαβε περισσότερες μελέτες (18 RCTs, 4422 ασθενείς, 7 άτυπων ΑΨ σε διαφορετικές δοσολογίες), έδειξε ότι όλες οι τυπικές –καθιερωμένες– δόσεις των άτυπων ΑΨ ήταν σημαντικά πλέον αποτελεσματικές του PLC όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ουσιών. Επίσης, οι μικρές δόσεις των άτυπων δεν υπερείχαν του PLC. Όσον αφορά στην ανεκτικότητα, όλες οι τυπικές δόσεις των άτυπων ΑΨ –πλην της ρισπεριδόνης– είχαν σημαντικά περισσότερες διακοπές της αγωγής λόγω ΑΕ (έναντι PLC). Αναφορικά με την αποδοχή (acceptability) της αγωγής, μόνο η κουετιαπίνη (μέση δόση 250–350 mg/day) είχε σημαντικά περισσότερες διακοπές της αγωγής από οποιαδήποτε αιτία (έναντι PLC, OR=1,89). Τα άτυπα εμφανίζουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης, κάποιοι από τους οποίους επιφέρουν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Για το αποτέλεσμα αυτό έχουν προταθεί: ο α_2 αδρενεργικός αποκλεισμός (ρισπεριδόνη), ο $5HT_{2A}$ αποκλεισμός, η αγωνιστική δράση στους $5HT_{1A}$ υποδοχείς (αριπιπραζόλη), η αναστολή της μονοαμινοξικής επαναπρόσληψης – π.χ. από τον κύριο μεταβολίτη της κουετιαπίνης, τη νορκουετιαπίνη, αλλά και τη ζιπρασιδόνη αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, ο αποκλεισμός των $5HT_7$ υποδοχέων και οι επιδράσεις στη ντοπαμινεργική μεταβίβαση. Ήδη τρία άτυπα ΑΨ (αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη και ολανζαπίνη) έχουν εγκριθεί από τον FDA για ενίσχυση αντικαταθλιπτικού στη θεραπεία ανθεκτικών περιπτώσεων ενηλίκων. Κατά την προσθήκη των άτυπων ΑΨ σαν ενισχυτική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το περίγραμμα των ΑΕ αυτών. Τα άτυπα σπανιότερα των κλασικών (έως ποτέ αν χρησιμοποιούνται στις ελάχιστες θεραπευτικές δόσεις) προκαλούν εξωπυραμδικά συμπτώματα, δεν είναι απαλλαγμένα όμως από τον κίνδυνο πρόκλησης όψιμης δυσκινησίας, η οποία μετά μακροχρόνια χρήση εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 20% των ασθενών (το οποίο πόρρω απέχει από τις αρχικές αναφορές που υπολόγιζαν τον κίνδυνο αυτόν μικρότερο εκείνου του PLC). Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης είναι ευπαθέστεροι

στην ανάπτυξη όψιμης δυσκινησίας (state vulnerability). Οι μεταβολικού τύπου ΑΕ (αύξηση βάρους, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) προβληματίζουν και απαιτούν προληπτικές πρακτικές και στενή παρακολούθηση (όχι εκ των υστέρων ενέργειες σε έναν πληθυσμό με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και προβληματικό τρόπο ζωής –αδράνεια, συνυπάρχουσες διαταραχές πρόσληψης τροφής, κακή διαίτα, κάπνισμα).

Θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη

Ο όρος ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression, TRD) εμφανίζεται στη βιβλιογραφία στα μέσα της δεκαετίας του '70. Ευρύτερα, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν TRD η μείζων κατάθλιψη εκείνη που δεν ανταποκρίθηκε επαρκώς σε μία ή περισσότερες χορηγήσεις αντικαταθλιπτικού, επαρκείς αναφορικά με τη διάρκεια χορήγησης, τη δοσολογία, αλλά και τη συμμόρφωση. Από τις πρώτες αναφορές του όρου TRD μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει ομοφωνία στα κριτήρια ορισμού της (σε κλινικό και ερευνητικό πεδίο) και έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 10 διαφορετικοί ορισμοί. Επικρατέστερος ορισμός είναι εκείνος που θεωρεί τη μείζονα κατάθλιψη TRD αν δεν έχει υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση σε δύο τουλάχιστον επαρκείς θεραπευτικές δοκιμές από διαφορετικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών (με εξασφαλισμένη τη συμμόρφωση). Ο ορισμός αυτός, πέραν του ότι αναγνωρίζεται από πολλούς επίσημους φορείς, υποστηρίζεται από τη μελέτη STAR*D.¹⁴ Στη μελέτη αυτή, τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα προοπτική μελέτη για τη θεραπεία της κατάθλιψης που χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (με δείγμα 3.671 real world ασθενείς), φάνηκε ότι ενώ τα ποσοστά ύφεσης μετά την πρώτη και τη δεύτερη αντικαταθλιπτική δοκιμή ήταν περίπου τα ίδια (32,9% και 30,6% αντίστοιχα), κατακρημνίζονται στην τρίτη και τέταρτη (13,6–14,7). Ο ορισμός εξακολουθεί όμως να έχει αδυναμίες, αφού είναι φαρμακοκεντρικός (δεν αναφέρει την ανταπόκριση σε ειδικές ψυχοθεραπείες – γνωσιακή, διαπροσωπική) και θεωρεί ότι η ανταπόκριση μετά την αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό άλλης κατηγορίας

είναι μεγαλύτερη από εκείνη της αλλαγής στην ίδια κατηγορία, χωρίς αυτό να επιβεβαιώνεται απόλυτα από τις μελέτες. Επίσης είναι διχοτομικός, ενώ θα ήταν καλύτερη η καθιέρωση ενός συνεχούς φάσματος θεραπευτικής αντίστασης (από μια ήπια σε μια πλέον σοβαρή).

Πέραν του περιγραφικού αυτού ορισμού της θεραπευτικής αντίστασης επιχειρήθηκαν και μοντέλα σταδιοποίησης της. Οι Thase και Rash³⁷ ανέπτυξαν ένα μοντέλο 5 επιπέδων θεραπευτικής αντίστασης με βάση τις κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών (από τους SSRIs στα TCAs και τους MAOIs) και τον αριθμό των αποτυχημένων θεραπευτικών δοκιμών. Θεώρησαν ότι ο ασθενής είχε TRD μετά από μία αποτυχημένη αντικαταθλιπτική δοκιμή. Τα στάδια παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η σταδιοποίηση αυτή είναι εύκολη στην εφαρμογή της στην κλινική πράξη, αν και δεν αποσαφηνίζει την επάρκεια της δόσης ή της διάρκειας της αντικαταθλιπτικής δοκιμής. Επίσης, υιοθετεί μια ιεραρχία αποτελεσματικότητας MAOI>TCA>SSRI, η οποία δεν υποστηρίζεται απόλυτα από τη βιβλιογραφία. Τέλος, δεν περιέχει πρακτικές όπως η συνδυαστική αγωγή (συγχορήγηση δύο αντικαταθλιπτικών) ή η ενισχυτική αγωγή (προσθήκη στο αντικαταθλιπτικό άλλης ουσίας). Άλλο παράδειγμα σταδιοποίησης είναι το European Staging Model (ESM, 1999), το οποίο θεωρεί την TRD σαν αποτυχία ανταπόκρισης σε δύο αντικαταθλιπτικές δοκιμές από διαφορετική κατηγορία αντικαταθλιπτικού εκάστη και διάρκειας 6–8 εβδομάδων. Επίσης, καθορίζει ένα στάδιο προ της TRD, το non-response status, το οποίο αφορά στην απουσία ανταπόκρισης σε μία αντικαταθλιπτική δοκιμή –με TCA, SSRI, MAOI, SNRI, ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT), άλλο αντικαταθλιπτικό– διάρκειας 6–8 εβδομάδων. Τέλος, ορίζει τη χρόνια ανθιστάμενη κατάθλιψη (chronic resistant depression) ως εκείνη που επιμένει πέραν του έτους παρά τις επαρκείς παρεμβάσεις (μεταξύ των οποίων και η ενισχυτική πρακτική). Στο μοντέλο αυτό καθορίζεται η διάρκεια της αντικαταθλιπτικής δοκιμής και τα αντικαταθλιπτικά δεν κατηγοριοποιούνται αναφορικά με την αποτελεσματικότητα.³⁸ Άλλο μοντέλο είναι το Massachusetts

Πίνακας 1. Επίπεδα θεραπευτικής αντίστασης της μείζονος κατάθλιψης κατά Thase και Rash.³⁷

Stage 0	Οποιαδήποτε μέχρι σήμερα αντικαταθλιπτική δοκιμή κρίνεται ανεπαρκής
Stage I	Αποτυχία σε τουλάχιστον μία επαρκή αντικαταθλιπτική δοκιμή με αντικαταθλιπτικό από τις μείζονες κατηγορίες των ουσιών αυτών
Stage II	Αποτυχία σε τουλάχιστον δύο επαρκείς αντικαταθλιπτικές δοκιμές με τουλάχιστον δύο αντικαταθλιπτικά από διαφορετική κατηγορία
Stage III	Αντίσταση στο stage II συν αποτυχία σε μία επαρκή δοκιμή TCA
Stage IV	Αντίσταση στο stage III συν αποτυχία σε μία επαρκή δοκιμή MAOI
Stage V	Αντίσταση στο stage IV συν αποτυχία σε αμφοτερόπλευρη ECT

TCA: τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, MAOI: αναστολέας μονοαμινοξειδάσης, ECT: ηλεκτροσπασμοθεραπεία

General Hospital staging method (MGH-S, 2003), το οποίο αθροίζει 1 βαθμό για κάθε αποτυχημένη επαρκή αντικαταθλιπτική δοκιμή (διάρκειας τουλάχιστον 6 εβδομάδων και επαρκούς δόσης) με 0,5 βαθμό για βελτιστοποίηση της κάθε θεραπευτικής δοκιμής (δόσης, διάρκειας, συνδυαστικής ή ενισχυτικής πρακτικής) και 3 βαθμούς για ECT. Δεν καθορίζεται ανώτερο όριο θεραπευτικών δοκιμών και στο συνεχές φάσμα που προκύπτει, όσο μεγαλύτερη η βαθμολογία, τόσο σοβαρότερη είναι η αντίσταση.³⁹ Τέλος διατυπώθηκε και το Maudsley Staging Method (MSM, 2009), το οποίο περιλαμβάνει τρία πεδία, ένα κοινό με τις άλλες προσπάθειες σταδιοποίησης της TRD (θεραπευτικές αποτυχίες με αντικαταθλιπτικά, ενισχυτική αγωγή ή ECT), αλλά και δύο άλλα: τη διάρκεια του επεισοδίου (<12, 13–24, >24 μήνες, με διαφορετική βαθμολογία για κάθε μία διάρκεια) και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατά την αρχική εκτίμηση (subsyndromal, syndromal – mild, moderate, severe no psychosis, severe psychosis, με διαφορετική βαθμολογία για κάθε επίπεδο σοβαρότητας).⁴⁰

Μη παραδοσιακές θεραπείες για την TRD

Επειδή τα εγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά και οι άλλες πρώτης γραμμής θεραπευτικές στρατηγικές (συνδυαστική αγωγή, ενισχυτικές πρακτικές) δεν αποδίδουν εξαιρετικά στο πεδίο της TRD και ταυτόχρονα προκύπτουν θέματα ασφάλειας και ανεκτικότητας, συχνά προστίθενται άλλες ουσίες/πρακτικές για την επίτευξη της ύφεσης. Αυτές περιλαμβάνουν off label φάρμακα, βότανα/διατροφικούς παράγοντες (nutraceuticals), αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, πρακτικές με χρήση συσκευών.

A. Off label φάρμακα

1. Πιμαβανσερίνη

Η ουσία έχει FDA έγκριση για την αντιμετώπιση της ψύχωσης στο πλαίσιο της νόσου Parkinson και έχει χρησιμοποιηθεί σαν ενίσχυση (add on) της κλοζαπίνης για τη θεραπευτικά ανθιστάμενη ψύχωση. Είναι ένα άτυπο ΑΨ και δρα ως ανάστροφος αγωνιστής/ανταγωνιστής των 5HT_{2A} υποδοχέων, κυρίως και λιγότερο των 5HT_{2C} (χωρίς να εμφανίζει καμία αξία λόγου συγγένειας για υποδοχείς ντοπαμίνης, ισταμίνης, αδρενεργικούς κ.λπ.). Μια μελέτη φάσης II, ελεγχόμενη με PLC, διάρκειας 5 εβδομάδων, έδειξε ότι η προσθήκη πιμαβανσερίνης (34 mg/d) επέφερε ένα ισχυρό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα (έναντι PLC) σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε SSRI ή SNRI.⁴¹ Επιπλέον, μια δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων έδειξε βελτίωση του ύπνου και της ημερήσιας λειτουργικότητας. Η συνέχεια όμως δεν υπήρξε ικανοποιητική, αφού δύο RCTs φάσης III δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του φαρμάκου και του PLC. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με TRD και πτωχή ανταπόκριση σε SSRI ή SNRI έλαβαν ενίσχυση με πιμαβανσερίνη (34 mg/d) ή PLC και δεν εμφάνισαν αξία λόγου διαφοροποίηση στην

HAMD.⁴² Η διαφοροποίηση όμως στη CGI-Severity score υπήρξε σημαντική. Στις μελέτες αυτές η πιμαβανσερίνη ήταν γενικά καλά ανεκτή, ενώ οι συνηθέστερες ΑΕ ήταν ξηροστομία, ναυτία και κεφαλαλγία. Εντέλει, με βάση τα προηγούμενα, φαίνεται να απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διαπιστωθεί η δράση της ουσίας στην TRD.

2. Αντιυπερτασικά

Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιοι β-αποκλειστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αποκλειστές της αγγειοτενσίνης σχετίζονται με ελάττωση της επίπτωσης της ΜΚΔ. Μια μεγάλη μελέτη του 2020 (N=3.747.190) με χρήση αρχείων πληθυσμού της Δανίας (2005-2015) εκτίμησε αν κάποιο από τα 41 πλέον συνταγογραφούμενα αντιυπερτασικά σχετιζόταν με τη διάγνωση της κατάθλιψης ή τη λήψη αντικαταθλιπτικού.⁴³ Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η λήψη των αντιυπερτασικών enalapril, ramipril, amlodipine, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol και verapamil ισχυρά συσχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου για κατάθλιψη. Οι ΑΕ των ουσιών αυτών είναι σαφώς καθορισμένες και αφορούν στο καρδιαγγειακό (υπόταση). Οι ουσίες αυτές ενδεχομένως έχουν να προσφέρουν σε ασθενείς με TRD και αρτηριακή υπέρταση (η επιλογή της όποιας προσθήκης θα πρέπει να αποφασίζεται σε συνεργασία με τον παθολόγο ή τον ειδικό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης).

3. Κεταμίνη (επιδράσεις στη γλουταμινεργική μεταβίβαση)

Η δράση της κεταμίνης (μιας αναισθητικής και αναλγητικής ουσίας) στην κατάθλιψη φαίνεται να απορρέει κυρίως από ανταγωνισμό των NMDA υποδοχέα του γλουταμινικού (αν και άλλες ουσίες με ανάλογη δράση –όπως η μεμαντίνη– δεν έχουν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα) με αποτέλεσμα αύξηση του γλουταμινικού στον προμετωπιαίο φλοιό. Ίσως μια επίδραση στους οπιοειδείς υποδοχείς ή τους AMPA συντελεί στη δράση της στην κατάθλιψη και την αυτοκτονικότητα. Πολλές μελέτες και μετα-ανάλυσεις αναφέρουν ότι χαμηλές (υποαναισθητικές) δόσεις (0,5 mg/kg) σε ενδοφλέβια έγχυση γρήγορα βελτιώνουν τη διάθεση και τη συνοδό αυτοκτονικότητα. Για παράδειγμα, μια μετα-ανάλυση 9 RCTs (N=368) σύγκρισης της κεταμίνης με το PLC για την οξεία αντιμετώπιση μονοπολικής και διπολικής κατάθλιψης έδειξε υπερέχον αποτέλεσμα στο 24ωρο, τις 72 ώρες και την 7η ημέρα.⁴⁴ Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης για την κεταμίνη ήσαν 52% και 21% στις 24 ώρες, 48% και 24% στις 72 ώρες και 40% και 26% την 7η ημέρα, αντίστοιχα. Οι συνηθέστερες ΑΕ κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων ωρών μετά την έγχυση ήταν υπνηλία, ζάλη, δυσσυνέργεια, θάμβος όρασης, αίσθηση ξένου/μη πραγματικού, αιμοδυναμικές μεταβολές (περίπου 33%) και αποσυνδεδετικά φαινόμενα. Επειδή υπάρχει πιθανότητα κατάχρησης της ουσίας, η επιλογή των ασθενών θα πρέπει να είναι προσεκτική (αν και δεν υπάρχουν αυστηρά καθορισμένα κριτήρια, θα πρέπει να γίνεται με

βάση το όφελος προς τον ενδεχόμενο κίνδυνο). Η κεταμίνη μπορεί, πέραν της ενδοφλέβιας χορήγησης, να χορηγηθεί *per os*, ενδομυϊκά κ.λπ., αφού όμως υφίσταται η ήδη εγκεκριμένη διαρρινικά χορηγούμενη το 5 εναντιομερές της (3/2019 FDA approval, για TRD σε συνδυασμό με από του στόματος αντικαταθλιπτικό, με περιορισμένο σύστημα διανομής και Risk Evaluation & Mitigation Strategy πρόγραμμα), θα πρέπει να προτιμάται.

4. Σκοπολαμίνη

Αποτελεί ισχυρό ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων της ACh (εκλεκτικό, όλων των υποτύπων M_1 - M_5 , με ταχεία είσοδο στο ΚΝΣ), ο οποίος χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών ή εκείνης που προκαλείται από ουσίες που χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά. Στο πεδίο της κατάθλιψης χρησιμοποιείται αφού έχει υποτεθεί ότι υφίσταται μια υπερευαίσθησία των μουσκαρινικών υποδοχέων (Η χορήγηση του αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης φυσοστιγμίνη προκαλεί επιδείνωση ή πρόκληση καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΜΚΔ και αναστροφή των μανιακών εκδηλώσεων σε διπολική κατάθλιψη. Επίσης, οι νευροενδοκρινικές και κορικές απαντήσεις στη φυσοστιγμίνη είναι αυξημένες σε καταθλιπτικούς). Έχουν υπάρξει μερικές RCTs ασθενών με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη στους οποίους γίνονται 3 ενδοφλέβιες εγχύσεις (0,4 mcg/kg εντός 15 min), στις οποίες διαπιστώθηκε ισχυρό και ταχέως εμφανιζόμενο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.^{45,46} Οι 3 συνεδρίες της έγχυσης απέχουν 3-5 ημέρες μεταξύ των. ΑΕ της μεθόδου είναι ξηροστομία, κατακράτηση ούρων, διέγερση, γνωσιακή επισκόπιση, θάμβος όρασης, ζάλη. Δεν αναφέρεται η μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών αυτών. Έχει υπάρξει RCT μελέτη ενίσχυσης αγωγής σιταλοπράμης με 1 mg/d σκοπολαμίνη *per os* ασθενών με TRD, όπου διαπιστώθηκαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης στον βραχίονα προσθήκης της δραστικής ουσίας.⁴⁷ Επίσης, είναι σε εξέλιξη μελέτη με ενδομυϊκή χορήγηση σκοπολαμίνης ως ενισχυτική αγωγή σε εσιταλοπράμη.⁴⁸

5. Botulinum toxin (BTA, τοξίνη της αλλαντίασης)

Η νευροτοξίνη αυτή, η οποία παράγεται από το *Clostridium botulinum*, αναστέλλει την απελευθέρωση της ACh από τον κινητικό νευρώνα. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών μυϊκών συσπάσεων (βλεφαρόσπασμος, σπαστικότητα από ΑΕΕ ή κάκωση του νωτιαίου μυελού), του στραβισμού, της ημικρανίας, του νευροπαθητικού άλγους, αλλά και καλλυντικά (ελάττωση των ρυτίδων του προσώπου). Ο μηχανισμός δράσης στην κατάθλιψη αποδίδεται σε τροποποιητική δράση της ουσίας σε νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη διαταραχή αυτή της διάθεσης (π.χ. αύξηση σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης σε περιοχές του ΚΝΣ) ή στην παραλυτική της επίδραση στους μύες του μεσόφρουου

(facial feedback hypothesis). Η υπόθεση αυτή αρχικά διατυπώθηκε από τον Δαρβίνο (1872) και αναπτύχθηκε από τον William James. Σύμφωνα με αυτήν, περιφερικές σωματικές μεταβολές (που απορρέουν από διέγερση της αντίληψης) είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη διάθεση. Για παράδειγμα, οι συσπάσεις των μιμικών μυών του προσώπου στο γέλιο (απόρροια ευχάριστου ακούσματος) δεν επηρεάζουν τη συναισθηματική κατάσταση αυτών που μας περιβάλλουν μόνο, αλλά και τη δική μας. Περισσότερο από έναν αιώνα μετά την αρχική διατύπωση της υπόθεσης από τον Δαρβίνο, οι Wollmer et al⁴⁹ χορήγησαν ενδομυϊκά (σε 5 περιοχές του μεσοφρύου) BTA ή φυσιολογικό ορό σε ασθενείς με κατάθλιψη (οι οποίοι ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά και δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση - HAMD17>15-) ως *add on* αγωγή. Την 6η εβδομάδα μετά τη χορήγηση υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά ανταπόκρισης (με χρήση της κλίμακας HAMD₁₇) μεταξύ BTA και PLC, ιδιαίτερα επί γυναικών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώθηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα από τους Finzi et al⁵⁰ σε νέα RCT (N=74) με χρήση της κλίμακας MADRS. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης (MADRS<10) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους υπό BTA ασθενείς την 6η εβδομάδα μετά τη χορήγηση. Δοκιμάστηκε και η μονοθεραπεία της κατάθλιψης με χορήγηση BTA.⁵¹ Σε καταθλιπτικούς ασθενείς χορηγήθηκαν 30 ή 50 μονάδες BTA και έγινε εκτίμηση με την κλίμακα MADRS την 3η, την 6η και την 9η εβδομάδα. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή στη μικρή δόση τις εβδομάδες 3 και 9. Έχουν αναφερθεί και άλλες ψυχιατρικές χρήσεις της BTA (μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας, σιαλόρροια από ΑΨ, στοματοπροσωπική δυσκινησία). Αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για μια παγιωμένη αντίληψη αναφορικά με τη χρήση της BTA στην ανθεκτική κατάθλιψη, τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν ένα ικανοποιητικό και με διάρκεια αποτέλεσμα (το οποίο είναι ανεξάρτητο των καλαιοθητικών επιδράσεων), αλλά και ασφάλεια όσον αφορά στην ανεκτικότητα στην ουσία (οι συνηθέστερα αναφερόμενες ΑΕ είναι τοπικός ερεθισμός στο σημείο της χορήγησης και παροδική κεφαλαλγία). Πρόβλημα των μελετών με τη BTA αποτελεί το υψηλό ποσοστό άρσης των συνθηκών τυφλότητας (unblinding), αφού το καλλυντικό αποτέλεσμα των εγχύσεων δραστικής ουσίας είναι άμεσα αντιληπτό από τους ασθενείς.

6. Μεφιπριστόνη (RU486)

Η ουσία είναι ανταγωνιστής των δράσεων της προγεστερόνης (με αποτέλεσμα χάλαση του τραχηλικού στομίου) και χρησιμοποιείται (κατά κανόνα σε συνδυασμό με τη μισοπροστόλη) για την πρόκληση άμβλωσης σε πρώιμα στάδια της κύησης (έως 70 ημέρες). Με βάση τη θεωρία ότι η υπερδραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA axis) εμπλέκεται στην πα-

θοφυσιολογία της ψυχωτικής κατάθλιψης, η μεφιπριστόνη έχει μελετηθεί για την ένδειξη αυτή. Ανάλυση 5 RCTs (N=1460) έδειξε ότι 7ήμερη αγωγή με μεφιπριστόνη 1200 mg/d υπερέχει του PLC στην ελάττωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Πιο λεπτομερειακά, οι ασθενείς ελάμβαναν μονοθεραπεία με μεφιπριστόνη (300, 600 ή 1200 mg/d) ή PLC για 7 ημέρες και στη συνέχεια αντικαταθλιπτικό για 7 εβδομάδες. Τα επίπεδα πλάσματος της ουσίας θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 1600 ng/mL για την επίτευξη καλύτερου αποτελέσματος.⁵² Η ψυχωτική κατάθλιψη αποτελεί σοβαρό υπότυπο ΜΚΔ, χαρακτηριζόμενο –πέραν των ψευδαισθήσεων/παραληρητικών ιδεών– από άγχος, ανησυχία, διέγερση, δυσκοιλιότητα, υποχονδριακές αιτιάσεις, σοβαρή αυτοκτονικότητα κ.λπ., είναι συνηθέστερη σε ηλικιωμένα άτομα με αναμνηστικό τραύματος στην παιδική ηλικία και αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό (συνήθως συγχωρηγούνται αντικαταθλιπτικά με αντιψυχωτικά, ενώ αποτελεσματική είναι και η ECT). Αν το 3–11% του πληθυσμού εμφανίζει σοβαρή κατάθλιψη, το 14,7–18,5% από αυτούς εμφανίζει ψυχωτική κατάθλιψη.⁵³ Στην κατάθλιψη αυτή, συνηθέστερα από άλλους υποτύπους, υφίσταται αύξηση της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων, αύξηση ACTH και κορτιζόλης πλάσματος, αλλά και απουσία καταστολής (non suppression) στη δοκιμασία DST (dexamethasone suppression test). Η υπερκορτιζολαιμική αυτή κατάσταση οδηγεί σε υπερδιέγερση των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GR), με αποτέλεσμα τη διέγερση πεδίων που ανταποκρίνονται στα γλυκοκορτικοειδή και επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική και γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση (εξ ου και τα ψυχωτικά συμπτώματα). Συνήθεις ΑΕ κατά τη χορήγηση της μεφιπριστόνης είναι η κεφαλαλγία και η ζάλη (πολύ καλή ανεκτικότητα, ποσοστά dropout λόγω ΑΕ 1,4% για την ουσία και 1,6% για το PLC). Εντούτοις, στο πλαίσιο των ανωτέρω 5 RCTs, αναφέρθηκαν τρεις θάνατοι (δύο ασθενών που έλαβαν μεφιπριστόνη και ενός στον βραχίονα του PLC). Επειδή αναφέρθηκε το ενδεχόμενο της μοιραίας έκβασης, η πρακτική αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν αποτύχει η συγχωρήγηση αντικαταθλιπτικού με ΑΨ ή η ECT.

7. Οιστρογόνα

Οι ορμόνες αυτές, ουσιαστικές για τη σεξουαλική και αναπαραγωγική ζωή, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αντίστοιχων διαταραχών, κυρίως στις γυναίκες. Ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης απορρέει από τον αυξημένο κίνδυνο για καταθλιπτικό επεισόδιο (νέο ή υποτροπή υφιστάμενης κατάθλιψης) περιεμμηνοπαυσιακά (τότε που φθίνει η ωοθηκική λειτουργία). Υπάρχουν ενδείξεις υποστηρικτικές της διαδερμικής χορήγησης οιστραδιόλης με προγεστερόνη για την περιεμμηνοπαυσιακή, όχι όμως τη μετεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.⁵⁴ Εντούτοις, τα οιστρογόνα συνεπάγονται ση-

μαντικούς κινδύνους, οι οποίοι προσεκτικά δέον να εκτιμώνται σε σύγκριση με το προσδοκώμενο όφελος από τη χρήση τους. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι κολλική αιμορραγία, δυσμηνόρροια, ινώδης διόγκωση της μήτρας, γαλακτόρροια, CA -ωοθήκης, μαστού, ενδομητρίου, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή, ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή υπέρταση, θωρακικό άλγος. Άρα, η συγχωρήγηση οιστρογόνων με αντικαταθλιπτικά σε γυναίκες με TRD θα πρέπει να χορηγείται μόνο όταν οι κλασικές θεραπείες ενίσχυσης έχουν αποτύχει και πάντα σε συνεργασία με ενδοκρινολόγο.

8. Οπιοειδή

Η βουπρενορφίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (OUD) αλλά και του χρόνιου άλγους. Το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών εμπλέκεται στη ρύθμιση της διάθεσης, ενώ στη ΜΚΔ είναι δυσλειτουργικό, άρα ίσως αποτελεί έναν δόκιμο στόχο για νέα αντικαταθλιπτικά. Η συγχωρήγηση βουπρενορφίνης με σαμιδορφάνη (ALKS 5461) έδειξε μια αρχική υπόσχεση για την TRD, μειώνοντας ταυτόχρονα το ενδεχόμενο κατάχρησης. Η βουπρενορφίνη είναι μερικός αγωνιστής των μ υποδοχέων και ανταγωνιστής των κ υποδοχέων, ενώ η σαμιδορφάνη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των μ υποδοχέων, χρησιμοποιείται δε ο συνδυασμός για την αποφυγή του ενδεχόμενου κατάχρησης/εξάρτησης της βουπρενορφίνης ενώ θα διατηρείται το αντικαταθλιπτικό της αποτέλεσμα. Αν και τα παλαιότερα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα, συγκεντρωτική ανάλυση δύο πρόσφατων, μεγάλων RCTs (N=760) ασθενών με ΜΚΔ και απουσία ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτικά, έδειξε ότι η προσθήκη βουπρενορφίνης/σαμιδορφάνης (2 mg/2 mg) στην αντικαταθλιπτική αγωγή προκάλεσε μεγαλύτερες μειώσεις στην κλίμακα MADRS έναντι PLC σε πολλές ενδιάμεσες, αλλά και την καταληκτική εκτίμηση.⁵⁵ Οι συνηθέστερες ΑΕ της προσθήκης ήταν ναυτία, δυσκοιλιότητα, ζάλη, έμετος, υπνηλία, καταβολή και καταστολή. Με δεδομένα την κρίση των οπιοειδών (τουλάχιστον στις ΗΠΑ, όπου καταγράφηκαν σχεδόν 50.000 θάνατοι από υπερδοσολογία οπιοειδών το 2019, υφίσταται κατάχρηση/εξάρτηση οπιοειδών αναλγητικών, ηρωίνης και fentanyl), τη χαλάρωση των συνταγογραφικών μέτρων για τη βουπρενορφίνη (στις ΗΠΑ) και τα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης σε ασθενείς με OUD, ο ανωτέρω συνδυασμός (ερευνητικό ακόμη φάρμακο, χωρίς έγκριση από τον FDA) ίσως αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμος για ασθενείς με TRD και OUD.

9. Αντιοξειδωτικά/N acetylcysteine (NAC)

Η NAC είναι αμινοξύ, το οποίο παραδοσιακά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης (αποφυγή ηπατικής βλάβης). Πέραν αυτής της από μακρού χορηγούμενης πρακτικής, η ουσία χρησιμοποιείται κυρίως σαν βλεννολυτικό (στο πλαίσιο ΧΑΠ), στη

λοίμωξη από HIV και στην αντιμετώπιση της νεφροτοξικότητας από σκιαγραφικά. Η από του στόματος χορηγούμενη NAC αυξάνει τα επίπεδα της κυστεΐνης του πλάσματος και εν τέλει τα επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH) (εκ τούτου θεωρείται πρόδρομη ουσία της GSH). Η τελευταία είναι η σημαντικότερη ενδογενής αντιοξειδωτική ουσία (σε κυτταρικό επίπεδο) και συντίθεται από τα αμινοξέα L γλουταμινικό, L γλυκίνη και L κυστεΐνη. Η κυστεΐνη, πέραν της αύξησης των επιπέδων της γλουταθειόνης, επηρεάζει και τη γλουταμινεργική και τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Η GSH αν χορηγηθεί *per os*, άμεσα υδρολύεται στο ήπαρ, αλλά και δύσκολα διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συνολικά ως επιδράσεις της NAC –πέραν της αντιοξειδωτικής– αναφέρονται η αντιφλεγμονώδης δράση, η προφυλακτική της δράση έναντι της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, η αντιαποπτωτική της επίδραση, η όδωση της νευρογένεσης και η χηλοποίηση βαρέων μετάλλων (που συντελεί στην αποβολή τους). Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης. Στην ψυχιατρική η ουσία ερευνάται ως θεραπευτικός παράγοντας στις εξαρτήσεις (κοκαΐνης, κάνναβης, νικοτίνης), στην παθολογική στοιχηματοπαιξία, στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, στην τριχοτιλλομανία, τη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση περιέλαβε 5 RCTs (N=574) ασθενών με καταθλιπτικά συμπτώματα στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής, MKΔ ή άλλης ψυχιατρικής διάγνωσης (τριχοτιλλομανία ή σοβαρή εξάρτηση από νικοτίνη), οι οποίοι τυχαίοποιημένα κατανεμήθηκαν σε συγχορήγηση (add on) NAC ή PLC. Διαπιστώθηκε βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (χωρίς μεταβολή των μανιακών ή αγχωδών συμπτωμάτων) και βελτίωση της λειτουργικότητας, σε μια περίοδο παρακολούθησης 12–24 εβδομάδων. Η ανεκτικότητα της ουσίας υπήρξε καλή και οι συνηθέστερα αναφερθείσες ΑΕ ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, μυοσκελετικές ενοχλήσεις, κεφαλαλγία και μειωμένη ενέργεια. Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκή, αφού η ανεκτικότητα είναι καλή και η ουσία διατίθεται σαν μη υποχρεωτικώς συνταγογραφούμενο σκεύασμα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επιλεκτικά στο πεδίο της TRD.

B. Βότανα/διατροφικοί παράγοντες – nutraceuticals

1. Φυλλικό οξύ (βιταμίνη B₉)

Το φυλλικό προσλαμβάνεται διαιτητικά σαν διυδροφυλλικό (πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αυγά, ήπαρ, νεφρός, σπαράγγια) ή σαν φυλλικό οξύ (συνθετική μορφή, περιέχεται σε βιταμινούχα σκευάσματα ή τεχνητά εμπλουτισμένες τροφές, π.χ. άρτος). Με τη δράση μιας αναγωγάσης (Methylene Tetrahydrofolate Reductase, MTHFR) μετατρέπεται σε L μεθυλοφολικό, τη δραστική μορφή του φυλλικού, η οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επηρεάζει τη σύνθεση των μονοαμινών στον εγκέφαλο.

Πλέον λεπτομερειακά, το L μεθυλοφολικό βοηθά στον σχηματισμό του συμπαράγοντα tetrahydrobiopterine (BH4), ο οποίος ενεργοποιεί την υδροξυλάση της τυροσίνης (rate-limiting ένζυμο στη βιοσύνθεση ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης), αλλά και την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (rate-limiting ένζυμο στη βιοσύνθεση της σεροτονίνης). Επίσης, το φυλλικό εμπλέκεται στον καταβολισμό της ομοκυστεΐνης, ενός μεταβολικού προϊόντος το οποίο ανευρίσκεται αυξημένο σε καρδιοπάθειες, νόσο Alzheimer, αλλά και μείζονα κατάθλιψη. Τα επίπεδα του φυλλικού είναι ελαττωμένα στην κατάθλιψη και η ελάττωση αυτή σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή.⁵⁶ Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προσθήκη L μεθυλοφολικού σε ασθενείς υπό SSRI ή SNRI βελτιώνει το αποτέλεσμα και επιταχύνει την εμφάνισή του. Σε RCT μελέτη ασθενών με MKΔ που ανταποκρίθηκαν μερικώς ή δεν ανταποκρίθηκαν σε αγωγή με SSRI, συγκρίθηκε η προσθήκη μεθυλοφολικού 15 mg/d με εκείνη του PLC.⁵⁷ Υπήρξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της προσθήκης L μεθυλοφολικού έναντι εκείνης του PLC στα ποσοστά των ανταποκριθέντων. Το περίγραμμα των ΑΕ της προσθήκης φυλλικού είναι πολύ ευνοϊκό. Ασθενείς με MKΔ που θα εμφάνιζαν θετική ανταπόκριση στην προσθήκη φυλλικού είναι αυτοί που εμφανίζουν επιβεβαιωμένα χαμηλά επίπεδα φυλλικού ή L μεθυλοφολικού, οι ανεπαρκώς ανταποκριθέντες στα αντικαταθλιπτικά, αυτοί που έχουν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλά επίπεδα φυλλικού (εξάρτηση αλκοολική, διαταραχή πρόσληψης τροφής, κύηση, νοσήματα του γαστρεντερικού, πιστοποιημένα χαμηλά επίπεδα MTHFR ή Ισπανική/Μεσογειακή προέλευση, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, φάρμακα που παρεμβαίνουν στη μετατροπή του φυλλικού στη δραστική του μορφή – λαμοτριγίνη, βαλπροϊκό), αλλά και οι ασθενείς εκείνοι που προτιμούν την προσθήκη ενός φυσικού προϊόντος με ελάχιστες ή καθόλου ΑΕ.

2. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D (sunshine vitamin) είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία κυρίως συντίθεται στο δέρμα με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVB), προσλαμβάνεται διαιτητικά (τροφές πλούσιες στη βιταμίνη αυτή είναι ο σολομός και άλλα λιπαρά ψάρια, το μωρουνέλαιο, τα μανιτάρια – ιδιαίτερα εκείνα που εκτέθηκαν σε UVB, το ζωικό λίπος, ο κρόκος του αυγού και τα γαλακτοκομικά) και είναι απαραίτητη για τη μετάλλωση και ανάπτυξη των οστών. Στο δέρμα η 7 δεϋδροχοληστερόλη με την επίδραση της UVB ακτινοβολίας μετατρέπεται σε βιταμίνη D₃, η οποία στο ήπαρ μετατρέπεται σε 25(OH)D₃ και στη συνέχεια στους νεφρούς σε 1,25(OH)₂D₃, η οποία αποτελεί και τη βιολογικά δραστική μορφή της εν λόγω βιταμίνης (με μια ημιπερίοδο ζωής 3–21 ώρες). Η βιταμίνη D₂ δομικά ομοιάζει με τη D₃ και απαντάται στους μύκητες, τη μαγιά και κάποια ασπόνδυλα. Ένδεια υφίσταται όταν τα επίπεδα της

25(OH)D είναι <12 ngr/mL (άλλοι ορίζουν ως ανεπάρκεια τα επίπεδα από 21–29 ngr/mL και ως ένδεια τα επίπεδα κάτω των 20 ngr/mL), ενώ τοξικά θεωρούνται τα επίπεδα >150 –200 ngr/mL. Παράγοντες κινδύνου για ένδεια βιταμίνης D είναι η μεγάλη ηλικία (>65 ετών), το σκοτεινόχρωμο δέρμα (η μελανίνη ελαττώνει τη σύνθεση βιταμίνης D), η διαβίωση σε περιοχές μακράν του Ισημερινού (μειωμένη ηλιοφάνεια), η παχυσαρκία ($BMI >30$), η μειωμένη έκθεση στον ήλιο (η διάρκεια της έκθεσης ποικίλλει ανάλογα με την εποχή του έτους, του κλίματος, της ώρας της ημέρας, αλλά και του χρώματος του δέρματος, και είναι από 15 λεπτά έως 3 ώρες), οι ηπατικές διαταραχές, οι νεφρικές διαταραχές και η δυσσπορόφιση που προκύπτει από παθήσεις του γαστρεντερικού. Το αν η χρήση αντηλιακών με υψηλό δείκτη προστασίας επηρεάζει τη βιοσύνθεση της βιταμίνης D είναι ακόμη και σήμερα ένα αμφιλεγόμενο θέμα.

Ο ρόλος της βιταμίνης D στα ψυχικά νοσήματα υποδηλώνεται από την ύπαρξη υποδοχέων για αυτήν (VDR) σε πολλές περιοχές του ΚΝΣ (ιππόκαμπος, προμετωπιαίος φλοιός, θάλαμος, υποθάλαμος, μέλαινα ουσία κ.ά.), οι οποίες έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια των νοσημάτων αυτών. Οι υποδοχείς εντοπίζονται σε νευρογλοιακά, αλλά και νευρικά κύτταρα. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις περιοχές αυτές περιέχουν υδρολάσες, ένζυμα μεταβολισμού της $1,25(\text{HO})_2\text{D}_3$, γεγονός δηλωτικό παρακρινούς ή αυτοκρινούς ρόλου της βιταμίνης D για τα κύτταρα των περιοχών αυτών.⁵⁸ Η βιταμίνη D ρυθμίζει την έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης, ενζύμου κρίσιμου στη βιοσυνθετική σειρά της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης (rate-limiting enzyme). Επίσης, προωθεί την επιβίωση των μονοαμινεργικών νευρώνων ενισχύοντας την παραγωγή από τα νευρογλοιακά κύτταρα νευροτροφικού παράγοντα που υποστηρίζει την επιβίωση ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου και αυξάνει την αντίστασή τους σε νευροτοξικούς παράγοντες (η δράση των οποίων προκαλεί τη νόσο Parkinson). Ακόμη, η βιταμίνη D ενισχύει τη νευρωνική επιβίωση αναστέλλοντας οξειδωτικά μονοπάτια του εγκεφάλου, μέσω αναστολής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (με αποτέλεσμα ελάττωση στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών) ή επαγωγής της γ -glutamyl transeptidase (αυξάνοντας την παραγωγή αντιοξειδωτικών). Τέλος η νευροπροστασία από τη βιταμίνη D ίσως απορρέει από ρυθμιστικές επιδράσεις της σε κανάλια ασβεστίου.

Οι επιδημιολογικές μελέτες εκτίμησης της ένδειας βιταμίνης D στην κατάθλιψη έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η 3η National Health & Nutritional Examination Survey, σε δείγμα 7.970 μη ιδρυματοποιημένων κατοίκων των ΗΠΑ, ηλικίας 15–39 ετών, έδειξε ότι άτομα με βιταμίνη D ορού ≤ 50 nmol/L είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης από εκείνους με επίπεδα ≥ 75 nmol/L.⁵⁹ Μελέτη 1.282 ενηλίκων Ολλανδών (65–95 ετών) έδειξε ότι τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν 14% χα-

μηλότερα σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.⁶⁰ Εντούτοις, μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από την Κίνα δεν διαπίστωσε σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της κατάθλιψης σε 3.262 άνδρες και γυναίκες 50–70 ετών.⁶¹ Έχουν υπάρξει όμως μελέτες προοπτικής χορήγησης βιταμίνης D σε καταστάσεις ένδειας, στις οποίες παρατηρήθηκε βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Σε RCT μελέτη 441 άτομα ηλικίας 21–70 ετών τυχαίοποιημένα κατανεμήθηκαν σε βιταμίνη D 20.000 IU/week, βιταμίνη D 40.000 IU/week ή PLC για ένα έτος.⁶² Άτομα με επίπεδα βιταμίνης D στον ορό <40 nmol/L είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες σε κλίμακες για την κατάθλιψη από εκείνους με επίπεδα >40 nmol/L στο τέλος του έτους, ενώ δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον βραχίονα του PLC. Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε άτομα με εποχική διαταραχή της διάθεσης και χορήγηση βιταμίνης D. Πέραν της κατάθλιψης έχουν υπάρξει επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης ψυχωτικού τύπου διαταραχών, αλλά και νοητικής δυσλειτουργίας με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ενώ έχει φανεί ότι $>50\%$ των ψυχιατρικά νοσηλευόμενων στις ΗΠΑ έχουν ένδεια βιταμίνης D. Για την πρόληψη ένδειας βιταμίνης D προτείνεται η χορήγηση (Institute of Medicine of the National Academies) 400 IU/d για άτομα <70 ετών, 800 IU/d για άτομα >70 ετών, 400 IU/d για εγκύους ή θηλάζουσες, με ανώτερο όριο τις 4.000 IU/d.⁶³

Αντενδείξεις στη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D είναι οι κοκκιωματώδεις νόσοι, η σαρκοειδωση, οι οστικές μεταστάσεις και το σύνδρομο Williams. Συμπτώματα τοξίκωσης είναι η κεφαλαλγία, η μεταλλική γεύση, η ναυτία, ο έμετος, η παγκρεατίτιδα, η νεφρασβέσωση και η εναπόθεση ασβεστίου στα οστά, και παρατηρούνται σε δόσεις έως 2000 IU/d.

3. SAmE (S-Αδενοσυλομεθειονίνη)

Η SAmE είναι ουσία του οργανισμού (μη προσλαμβανόμενη διά της τροφής), η οποία βοηθά στην παραγωγή και ρύθμιση ορμονών, και τη διατήρηση των κυτταρικών μεμβρανών. Συνθετική της μορφή διατίθεται ως συμπλήρωμα διατροφής (στις ΗΠΑ) ή συνταγογραφούμενη ουσία (σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες). Λαμβάνεται per os, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια και χρησιμοποιείται σε πλήθος νοσολογικών οντοτήτων, παθολογικών (οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία, χολόσταση, αλκοολική ηπατοπάθεια, συμπτωματολογία της εμμηνόπαυσης, ημικρανία, πολλαπλή σκλήρυνση, ινομυαλγία, χολόσταση, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, διακοπή καπνίσματος), αλλά και ψυχιατρικών (κατάθλιψη, σχιζοφρένεια – ιδία επί επιθετικότητας, ADHD, νόσος Alzheimer, σεξουαλική δυσλειτουργία από αντικαταθλιπτικά). Η τεκμηρίωση για την πληθώρα αυτών των χρήσεων δεν είναι πάντοτε επαρκής.

Στο πεδίο της κατάθλιψης υπάρχουν μελέτες σύγκρισης της ουσίας με PLC και αντικαταθλιπτικά, αλλά και

συγχορήγησης με αντικαταθλιπτικά.⁶⁴ Από τις μελέτες αυτές προκύπτει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, απαιτείται όμως περαιτέρω τεκμηρίωση. Επί του παρόντος, προτείνεται χρήση της ουσίας όταν οι άλλες παρεμβάσεις κρίθηκαν αναποτελεσματικές ή υπάρχουν θέματα ασφάλειας/ανεκτικότητας (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια). Αφού τα αντικαταθλιπτικά μειώνουν τα επίπεδα της SAME, η προσεκτική συμπληρωματική χορήγησή της ίσως είναι χρήσιμη. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της SAME στην κατάθλιψη είναι άγνωστος, αν και φαίνεται να αυξάνει την ανακύκλωση (turnover) της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Οι γενικότερες δράσεις της ουσίας εμπλέκονται στη σύνθεση της γλουταθειόνης, στη δημιουργία πολυαμινών στη σύνθεση σαρκοσίνης, στη μετατροπή της νοραδρεναλίνης σε αδρεναλίνη και στον αναβολισμό και καταβολισμό των μονοαμινοεργικών νευρομεταβιβατών.^{65,66} Επίσης, φαίνεται να δρα οδωτικά στην έκφραση του γονιδίου του BDNF. Είναι άγνωστη ακόμη η βέλτιστη δόση για την κατάθλιψη, αν και χρησιμοποιούνται δόσεις της τάξης των 1.600 mg/d. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση στη δόση αυτή, κρίνεται σκόπιμος ο διπλασιασμός της. Το περίγραμμα ΑΕ της ουσίας είναι καλό (ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ήπια αυπνία, άγχος, ευερεθιστότητα, εφίδρωση), απαιτείται όμως προσοχή στο ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Σε συγχορήγηση με αντικαταθλιπτικά (αλλά και ΑΨ, ψυχοδιεγερτικά, ναρκωτικά - μεπεριδίνη, τραμαδόλη) υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης, ενώ σε συγχορήγηση με L-Dopa μειώνεται το αντιπαρκινσονικό αποτέλεσμα. Η ουσία επάγει συμπτώματα μανίας και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Τέλος, σε άτομα με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού, υπάρχει η πιθανότητα λοίμωξης από πνευμονοκύστη (η SAME ενισχύει την ανάπτυξη του βακτηριδίου αυτού).

4. *Hypericum perforatum* (St. John's wort)

Το υπερικό το διάτρητο (σπαθόχορτο) είναι ανθοφόρο φυτό γνωστό από παλιά για τις ιαματικές ιδιότητες των εκχυλισμάτων του. Η ονομασία του υπερικό (υπέρ + εικόνα), αν και η ορθογραφία δεν την επιβεβαιώνει, από την εθιμική συνήθεια να τοποθετούν άνθη πάνω από τις εικόνες του σπιτιού κατά την εορτή του Αγίου Ιωάννη για να αποφεύγεται το κακό (επιπλέον, υπήρχε ευρεία προχριστιανική χρήση του φυτού). Ο προσδιορισμός διάτρητο από τα στίγματα των φύλλων του, τα οποία αναδεικνύονται ιδιαίτερα όταν τοποθετηθούν μπροστά στο φως (διάτρητη όψη). Αναφέρεται από τον Γαληνό και τον Διοσκουρίδη σαν διουρητικό, επουλωτικό (π.χ. των πληγών από σπαθί, εξ ου και σπαθόχορτο), εμμηναγωγό και αιμοστατικό. Ευρέως συνταγογραφείται σε Κίνα και Ευρώπη για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας κατάθλιψης, αλλά και των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (hot flashes). Πολύ δημοφιλής ουσία θεωρείται συχνά

“nature's Prozac”. Δραστικές ουσίες του βοτάνου (το εκχύλισμα του οποίου περιέχει περισσότερες από 20 ουσίες) είναι η *υπερφορίνη* και η *υπερισίνη*, με την πρώτη να αναστέλλει τη μονοαμινική επαναπρόσληψη (και των τριών αμινών). Οι προτεινόμενες δόσεις είναι 500–900 mg/d και η δραστηριότητα της ουσίας σαφώς σχετίζεται με το περιεχόμενό της σε υπερφορίνη. Μετα-ανάλυση 7 κλινικών δοκιμών (N=3.808) έναντι SSRIs, έδειξε συγκρίσιμο ποσοστό ανταπόκρισης και ύφεσης, ενώ οι διακοπές της αγωγής λόγω ΑΕ ήταν λιγότερες για το St. John's wort.⁶⁷ Η διάρκεια των μελετών της μετα-ανάλυσης ήταν από 4–12 εβδομάδες, άρα, υπάρχει προβληματισμός για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (όπως και για την αποτελεσματικότητα του St. John's wort στη σοβαρή κατάθλιψη). Ανεπιθύμητες ενέργειες του βοτάνου είναι: αϋπνία, ζηρόρα όνειρα, ακαθής, ευερεθιστότητα, γαστρική δυσφορία, διάρροια, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροστομία, κόπωση, εξάνθημα. Αναφέρεται αντίδραση φωτοευαισθησίας (κυρίως σε μεγάλες δόσεις) ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται τοπικά. Δεν ενδείκνυται για τη διπολική κατάθλιψη (κίνδυνος επαγωγής μανίας), ούτε για τη νόσο Alzheimer (την επιδεινώνει). Προτείνεται η διακοπή της (15η προ) προεγχειρητικά. Το St. John's wort επάγει το CYP₄₅₀ 3A4, άρα ενισχύει τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων (υπενθυμίζεται ότι το ισοένζυμο 3A4 συμμετέχει στον οξειδωτικό μεταβολισμό του 50% και πλέον των φαρμάκων), και επί γυναικών το CYP₄₅₀ 1A2. Η συγχορήγηση του St. John's wort με σεροτονινεργικές ουσίες (SSRIs, SNRIs, τριπτάνες, οπιοειδή, ψυχοδελωτικά) είναι πιθανό να προκαλέσει σύνδρομο σεροτονίνης. Με βάση το προηγούμενο, το St. John's wort χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ήπια/μέτρια κατάθλιψη.

5. *ω3 λιπαρά οξέα*

Η χρήση τους περιγράφηκε ήδη προηγουμένως (στο πεδίο των συγχορηγούμενων ουσιών).

Γ. Αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φαρμάκων

Στην εξέλιξη της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που υπόκεινται της κατάθλιψης, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ αυτής και των φλεγμονωδών διεργασιών. Αρχικά, φάνηκε ότι η κατάθλιψη συχνά συνυπάρχει με πλειάδα φλεγμονωδών νόσων (20% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο έχουν ΜΚΔ, ο σακχαρώδης διαβήτης διπλασιάζει τον κίνδυνο για κατάθλιψη, έως και 70% των πασχόντων από αυτοάνοσα νοσήματα – ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα – έχουν κατάθλιψη, 15–20% των καρκινοπαθών έχουν κατάθλιψη). Επίσης, στο πλαίσιο της κατάθλιψης υπάρχει αύξηση βιοδεικτών φλεγμονής (περιφερικοί δείκτες φλεγμονής – όπως IL-6, IL-1β, CRP και TNFα – είναι αυξημένοι σε κατά τα άλλα υγιή άτομα με ΜΚΔ, ενώ μετα-ανάλυση 24

μελετών προσδιορισμού κυτταροκινών σε ασθενείς με κατάθλιψη έδειξε σημαντικά υψηλότερες τιμές TNFα και IL6 σε σύγκριση με μάρτυρες).⁶⁸

Επιπλέον, έχει φανεί ότι έκθεση σε ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο για κατάθλιψη (χορήγηση ιντερφερόνης α για ηπατίτιδα C, μελάνωμα, CA νεφρών, αιματολογικές κακοήθειες ή κονδυλώματα: το 16–58% των ασθενών αναπτύσσουν κατάθλιψη),⁶⁹ ενώ το στρες κινητοποιεί προφλεγμονώδεις οδούς (το οξύ και το χρόνιο στρες συνοδεύεται από αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ελάττωση των αντιφλεγμονωδών). Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν την IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase, εξωηπατικό ένζυμο), η οποία αποδομεί την τρυπτοφάνη προς την πλευρά της παραγωγής κυνουρενίνης (και όχι, όπως η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, προς την παραγωγή σεροτονίνης). Η κυνουρενίνη κατά προτίμηση διεγείρει τα μικρογλοιακά κύτταρα (έναντι των αστροκυττάρων), εντός των οποίων μετατρέπεται σε κινολινικό οξύ, το οποίο διεγείρει τους NMDA υποδοχείς. Δηλαδή, στο πλαίσιο προφλεγμονωδών καταστάσεων (οι οποίες κινητοποιούνται από το οξύ ή το χρόνιο στρες), υπάρχει μια γλουταμινεργική υπερπάρκεια και μια σεροτονινεργική ένδεια, που αποτελούν το υπέδαφος της κατάθλιψης. Τα αντικαταθλιπτικά, πέραν της βελτίωσης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (άσχετα αν αυτή προκλήθηκε μέσω κινητοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών ή όχι), μειώνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-, IL-6, TNF-α, INF-γ). Σε μετα-ανάλυση των επιδράσεων των αντικαταθλιπτικών στα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών⁷⁰ διαπιστώθηκε επίδραση στα επίπεδα της IL-1b και πιθανώς σε εκείνα της IL-6.

1. Αντιφλεγμονώδη - cyclooxygenase-2 (COX-2) αναστολείς, ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) αναστέλλουν τις κυκλοοξεγενάσες (COX1 και COX2), ένζυμα απαραίτητα στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών (ουσιών που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση). Οι COX2 αναστολείς επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα τη σεροτονινεργική νευρομεταβίβαση (αυξάνουν για παράδειγμα

τη σεροτονίνη στον προμετωπιαίο φλοιό). Σε άτομα με MKΔ, RCT προσθήκης celecoxib σε ρεμποξετίνη (NRI ουσία) έδειξε ενίσχυση του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος.⁷¹ Επίσης, καλά αποτελέσματα υπήρξαν από την προσθήκη celecoxib σε φλουοξετίνη ή σερτραλίνη. Μετα-ανάλυση 4 μελετών της celecoxib (N=150) επιβεβαίωσε τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, αν και οι ερευνητές ανέφεραν ότι απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση.⁷² Άλλη μετα-ανάλυση 14 μελετών (10 με ΜΣΑΦ και N=4.258 και 4 με αναστολείς κυτταροκινών και N=2.004) επίσης έδειξε θετικά αποτελέσματα.⁷³ Και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) έχει μελετηθεί. Σε RCT 8 ετών σε ασθενείς με MKΔ (N=100) έγινε προσθήκη ASA ή PLC σε αγωγή με σερτραλίνη. Το αποτέλεσμα στον βραχίονα σερτραλίνη + ASA υπήρξε σημαντικά καλύτερο.⁷⁴

2. Statins

Οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση (π.χ. μειώνουν τα επίπεδα της CRP), μάλλον λόγω ελάττωσης της LDL, η οποία ισχυρά κινητοποιεί τη φλεγμονή. Σε μετα-ανάλυση τριών RCT τριών στατινών (λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις κλίμακες για την κατάθλιψη όταν συγχρηγήθηκαν με φλουοξετίνη ή σιταλοπράμη.⁷⁵ ΑΕ της αγωγής με στατίνες είναι: κεφαλαλγία, μυαλγίες (σπάνια ραβδομυόλυση), αδυναμία, ζάλη, εξάνθημα, ηπατική βλάβη, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα. Σπάνια έχουν αναφερθεί διαταραχές μνήμης και σύγχυση. Επίσης, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με άλλα συγχρηγούμενα φάρμακα (π.χ. ουσίες που αναστέλλουν το CYP⁴⁵⁰ 3A4). Με δεδομένη τη μικρή αποτελεσματικότητα των στατινών στη συγκεκριμένη χρήση, αλλά και του ενδεχόμενου ΑΕ ή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, η χρήση τους περιορίζεται (σαν add on treatment) σε ασθενείς με TRD και δυσλιπιδαιμία.

Δ. Πρακτικές με χρήση συσκευών (ECT, rTMS, φωτοθεραπεία)

Όσον αφορά σε αυτές τις θεραπείες γίνεται εκτενής αναφορά σε άλλα άρθρα του παρόντος τεύχους.

Βιβλιογραφία

- Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004, 13:60–68, doi: 10.1002/mp.166
- Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR et al. No health without mental health. *Lancet* 2007, 370:859–877, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61238-0
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015, 76:155–162, doi: 10.4088/JCP.14m09298
- Li-Min Xin, Chen L, Su YA, Yang FD, Wang G, Fang YR et al. Risk Factors for Recent Suicide Attempts in Major Depressive Disorder Patients in China: Results from a National Study. *Front Psychiatry* 2018, 9:300, doi: 10.3389/fpsy.2018.00300
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157:115–118, doi: 10.1176/ajp.157.1.115
- Nasrallah HA. Premature Mortality Across Most Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry* 2019, 18:9–10,12,34
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596

8. American Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines>
9. Thase ME. Introduction: defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(Supp 22):3–6, PMID: 10634348
10. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006, 163:148–150, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.148
11. Mendlewicz J. Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008, 10:371–375, doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/jmendlewicz
12. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med* 2010, 40:41–50, doi: 10.1017/S0033291709006011
13. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Baroka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995, 25:1171–1180, doi: 10.1017/s0033291700033146
14. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003, 160:237, doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.237
15. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, 19:34–40, doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.009
16. Keller MB, Boland RJ. Implication of failing to achieve successful long term maintenance treatment of acute unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1998, 44:348–360, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00110-3
17. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:e06, PMID: 17388700
18. Tran AN, Ishino R. Antidepressants: Is a higher dose always better? *Current Psychiatry* 2021, 20:39–42, doi: 10.12788/cp.0102
19. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008, 63:699–704, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.08.010
20. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment Resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273
21. Si T, Wang P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? *Shanghai Arch Psychiatry* 2014, 26:357–359, doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.214152
22. Papakostas GI. Managing Partial Response or Nonresponse: Switching, Augmentation and Combination Strategies. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:16–25, doi: 10.4088/JCP.8133su1c.03
23. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19:427–434, doi: 10.1097/00004714-199910000-00006
24. Bauman P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baetting D, Lambert S et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16:307–314, doi: 10.1097/00004714-199608000-00006
25. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995, 166:80–86, doi: 10.1192/bjpp.166.1.80
26. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from RCTs. *J Affect Disorders* 2004, 79:137–147, doi: 10.1016/S0165-0327(02)00404-4
27. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003, 69:477–485, doi: 10.1016/j.plefa.2003.08.020
28. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:842–848, doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830090090013
29. Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes R. Modafinil augmentation of SSRI therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007, 19:153–159, doi: 10.1080/10401230701464858
30. Landén M, Björling G, Agren H, Fahlén T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:664–668, PMID: 9921700
31. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:87–94, doi: 10.4088/jcp.v69n0112
32. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:403–407, doi: 10.4088/jcp.v64n0407
33. Pope Jr HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JL. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003, 160:105–111, doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.105
34. Dunbar G, Kuchibhatla R, Kumar R. Mecamylamine as an augmentation treatment for depressive patients who were non-responders to citalopram. Poster presented at 19th ECNP Congress. September 16–20 2006, Paris
35. Papakostas G, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:826–831, doi: 10.4088/jcp.v68n0602
36. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Giovane CD et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015, 18:pyv060, doi: 10.1093/ijnp/pyv060
37. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997, 58(Suppl 13): 23–29, PMID:9402916
38. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999, 9:83–91, doi: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2
39. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:649–659, doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2
40. Fava M, Dirks B, Freeman MP, Papakostas GI, Shelton R, Thase ME et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adjunctive Pimavanserin in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Therapy (CLARITY). *J Clin Psychiatry* 2019, 80:19m12928, doi: 10.4088/JCP.19m12928
41. Acadia Pharmaceuticals Inc. ACADIA Pharmaceuticals announces top-line results from the Phase 3 CLARITY study evaluating pimavanserin for the adjunctive treatment of major depressive disorder. News release. Published July 20, 2020. Available from: <https://ir.acadia-pharm.com/news-releases/news-releasedetails/acadia-pharmaceuticals-announces-top-line-resultsphase-3-0>
42. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrom CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive Drugs and Risk of Depression: A Nationwide

- Population-Based Study. *Hypertension* 2020, 76:1263–1279, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605
43. Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 12:2859–2867, doi: 10.2147/NDT.S117146
 44. Hasselmann H. Scopolamine and depression: a role for muscarinic antagonism? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014, 13:673–683, doi: 10.2174/1871527313666140618105710
 45. Drevets WC, Zarate CA Jr, Furey ML. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. *Biol Psychiatry* 2013, 73:1156–1163, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.031
 46. Khajavi D, Farokhnia M, Modabbernia A, Ashrafi M, Abbasi SH, Tabrizi M et al. Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:1428–1433, doi: 10.4088/JCP.12m07706
 47. Zhou J, Wang W, Yang J, Zhu X, Feng L, Xiao L et al. Scopolamine augmentation of a newly initiated escitalopram treatment for major depressive disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019, 20:33, doi: 10.1186/s13063-018-3132-3
 48. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2012, 46:574–581, doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.027
 49. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxin-A; a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatry Res* 2014, 52:1–6, doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.11.006
 50. Allergan. OnabotulinumtoxinA as treatment for major depressive disorder in adult females (Cited October 26, 2018). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116361>
 51. Block TS, Kushner H, Kalin N, Nelson C, Belanoff J, Schatzberg A. Combined analysis of mifepristone for psychotic depression: plasma levels associated with clinical response. *Biol Psychiatry* 2018, 84:46–54, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.01.008
 52. Rothschild AJ. Challenges in the Treatment of Major Depressive Disorder With Psychotic Features. *Schizophr Bull* 2013;39:787–796, doi: 10.1093/schbul/sbt046
 53. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:149–157, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998
 54. Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Ehrlich E, Martin WF, Memisoglu A et al. Opioid system modulation with buprenorphine/samidorphan combination for major depressive disorder: two randomized controlled studies. *Mol Psychiatry* 2020, 25:1580–1591, doi: 10.1038/s41380-018-0284-1
 55. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016, 77:e457–466, doi: 10.4088/JCP.15r09984
 56. Ginsberg LD, Oubre AY, Daoud YA. L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode. *Innov Clin Neurosci* 2011, 8:19–28, PMID: 21311704
 57. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012, 169:1267–1274, doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114
 58. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005, 29:21–30, doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
 59. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010, 3:29, doi: 10.1186/1755-7682-3-29
 60. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:508–512, doi: 10.1001/archpsyc.65.5.508
 61. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009, 11:240–243, doi: 10.1016/j.jad.2009.02.002
 62. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008, 264:599–609, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x
 63. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1080S–1086S, doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S
 64. Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Bolognesi S, Goracci A, Koukouna D, Rossi R, Fagioli A. S-Adenosylmethionine (SAME) in major depressive disorder (MDD): a clinician-oriented systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2020, 19:50, doi: 10.1186/s12991-020-00298-z
 65. Gao J, Cahill CM, Huang X, Roffman JL, Lamón-Fava S, Fava M et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics* 2018, 15:156–175, doi: 10.1007/s13311-017-0593-0
 66. De Berardis D, Orsolini L, Serroni N, Girinelli G, Iasevoli F, Tomassetti C et al. A comprehensive review on the efficacy of S-Adenosyl-L-methionine in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016, 15:35–44, doi: 10.2174/1871527314666150821103825
 67. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017, 210:211–221, doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048
 68. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83:495–502, doi: 10.1136/jnnp-2011-301779
 69. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:41–48, doi: 10.4088/jcp.v66n0106
 70. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:2452–2459, doi: 10.1038/npp.2011.132
 71. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecky A, Goldstein-Müller B et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006, 11:680–684, doi: 10.1038/sj.mp.4001805
 72. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014, 48:79–85, doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.006
 73. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014, 71:1381–1391, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1611
 74. Sepehrmanesh Z, Fahimi H, Akasheh G, Davoudi M, Gilasi H, Ghaderi A. The effects of combined sertraline and aspirin therapy on depression severity among patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Electron Physician* 2017, 9:5770–5777, doi: 10.19082/5770
 75. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016, 200:235–242, doi: 10.1016/j.jad.2016.04.047

Special article

Treatment resistant depression: Challenges and therapeutic choices

Charalampos Touloumis

Psychiatric Hospital of Attica, Haidari, Athens, Greece

ABSTRACT

Treatment resistant depression is associated with serious and persistent symptomatology, chronic course, reduced quality of life, high rates of comorbidity with medical conditions or other mental disorders, increased indirect health care cost, increased suicidality and risk for hospitalization, negative impact to patients' functioning and occupation and poor treatment outcomes in general. The concept of treatment resistant depression emerged in the 1970s to describe a group of patients suffering from major depressive disorder who failed to reach remission of symptoms after at least two trials with antidepressant (efficient regarding dosage, compliance, and duration). Despite the introduction of many antidepressants over the following years, a large proportion of depressed patients fail to respond to available treatments, and this constitutes a continuing therapeutic challenge.

KEYWORDS: Treatment resistance, depression, antidepressants, augmentation, remission.