



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο Αμβούργου  
Κέντρο Ψυχοκοινωνικής Ιατρικής  
Εργαστήριο Βιολογικής Ψυχιατρικής

Αγοραστός Αγοραστός, MD, PhD, MSc  
Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής και  
Ψυχοθεραπείας



# ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΓΧΩΔΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ – ΛΑΘΗ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ



# THE GLOBAL CRISIS OF DEPRESSION

## THE LOW OF THE 21ST CENTURY?



”

“Depression is the leading cause of disability worldwide, and is a major contributor to the overall global burden of disease”

---

WHO Fact Sheet No. 369 - Reviewed April 2016

# ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Του χρόνου ζωής βιώνεται με περιορισμένη υγεία

Χρόνια μειωμένο προσδόκιμο ζωής

Αιτία αναπηρίας παγκοσμίως

**16-26%** Επιπολασμός ζωής

Εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με κατάθλιψη το 2015 (33 εκατ. στην Ευρώπη)

**350**

Αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονίας

**21x**

**1.6x**

Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας

**50%**

**10**

**#1**

**60%**

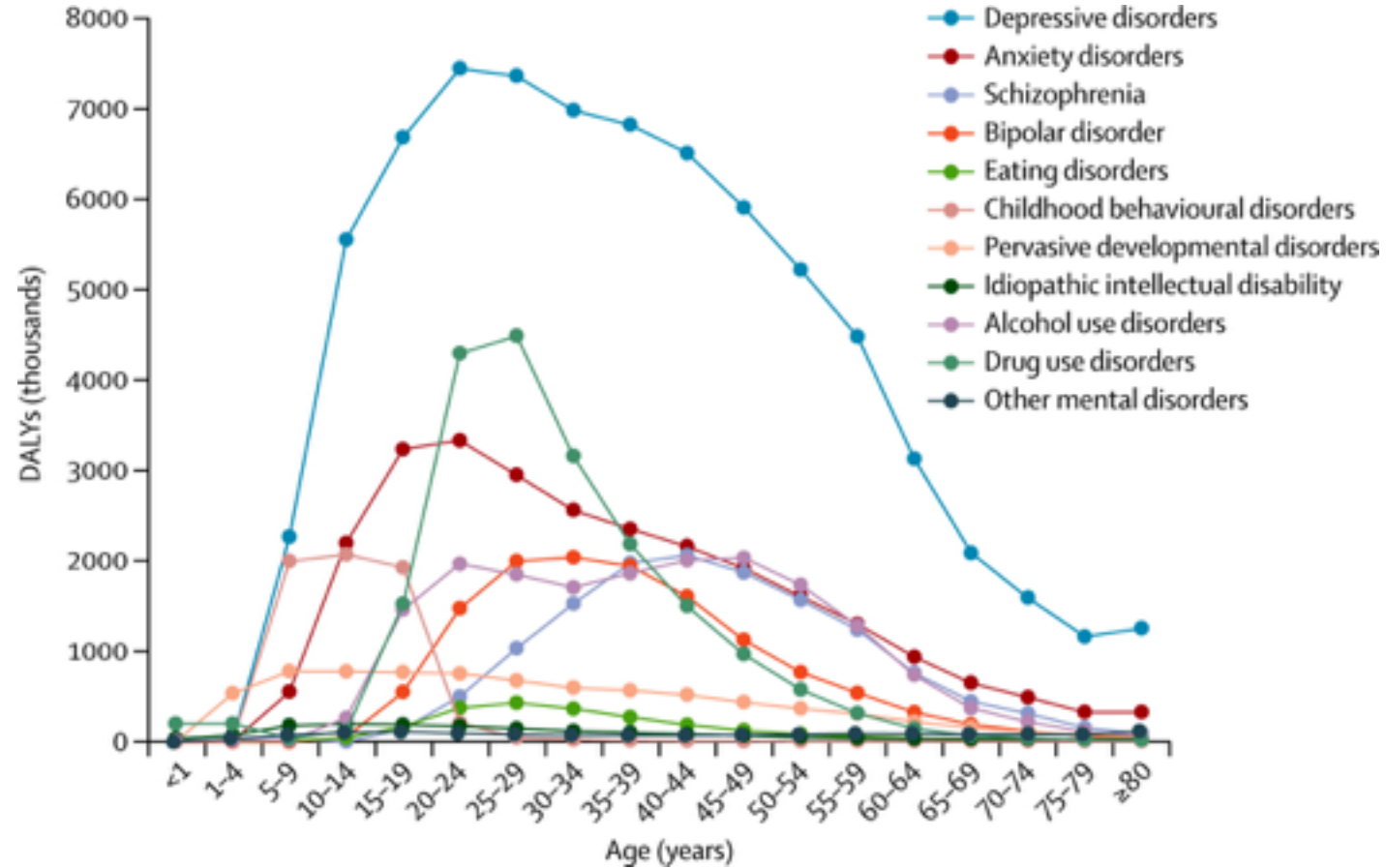
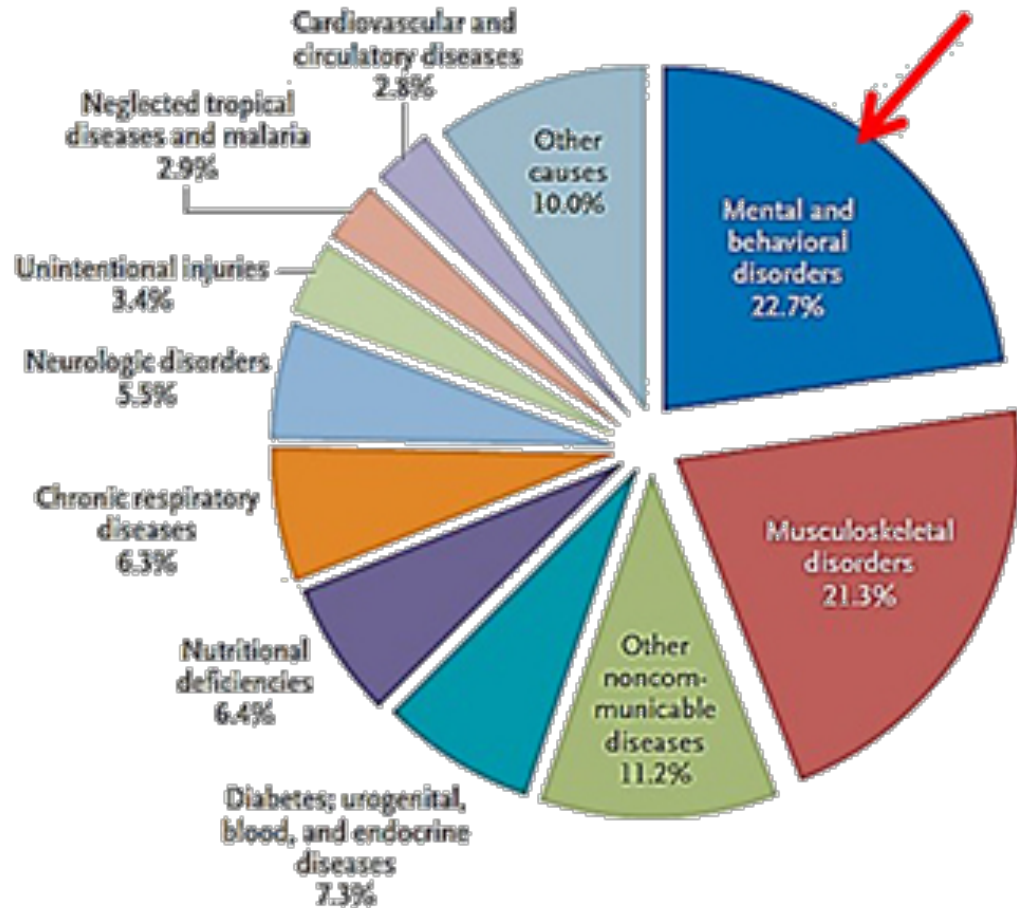
Μέση αύξηση αναπηρίας από κατάθλιψη από το 1990

**70%**

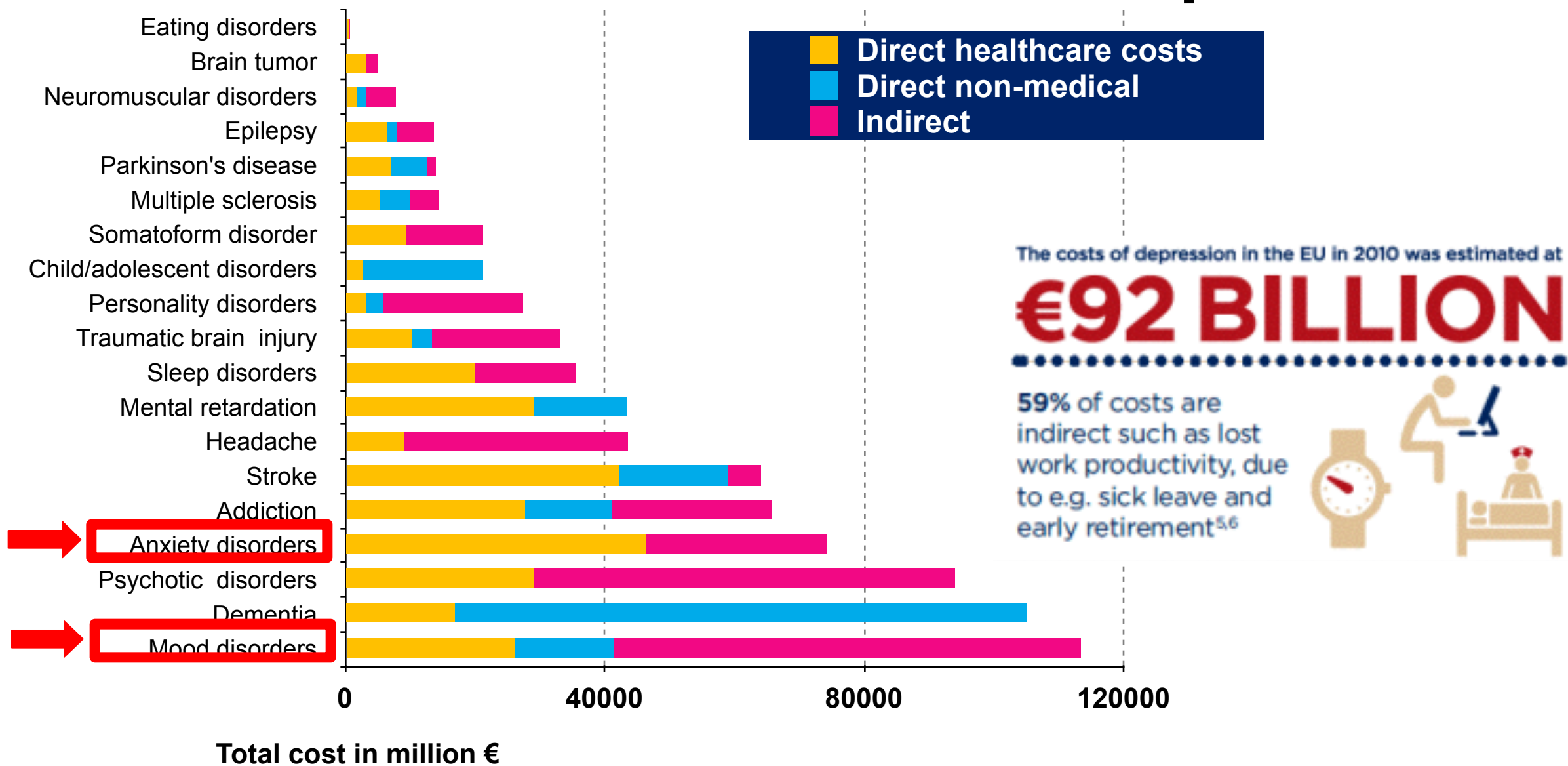
Συννοσηρότητα με άλλες παθήσεις

# Findings from the Global Burden of Disease Study 2010

2010



# Total Cost of Brain Disorders in Europe 2010



The costs of depression in the EU in 2010 was estimated at

**€92 BILLION**

59% of costs are indirect such as lost work productivity, due to e.g. sick leave and early retirement<sup>5,6</sup>



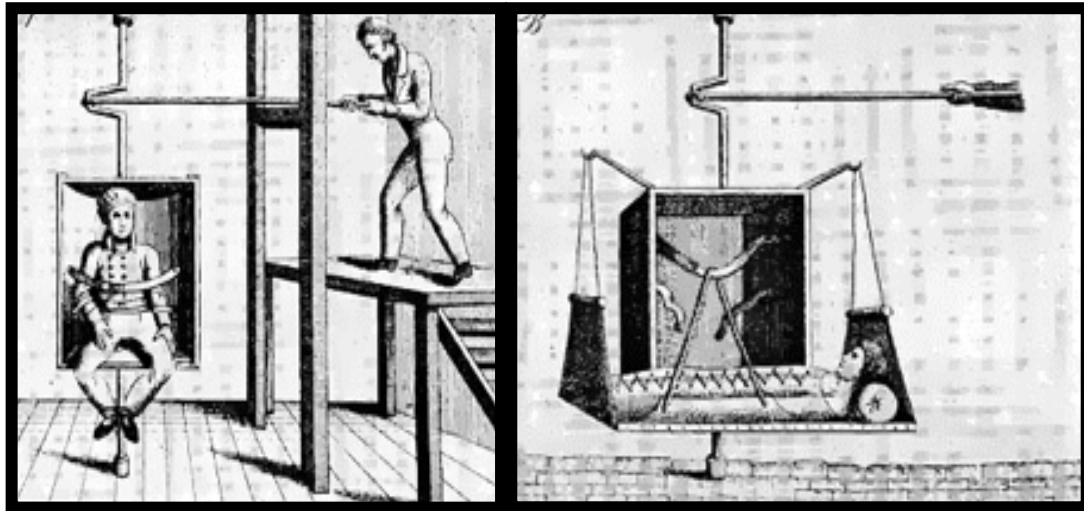
# **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**



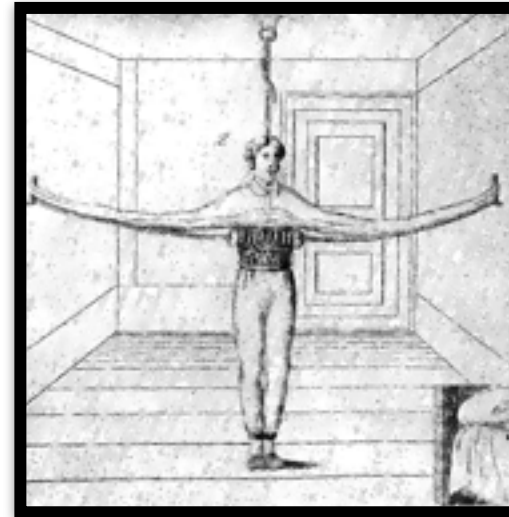
Francisco de Goya (1746-1828), *Casa de Loco*

# Πρώτες μορφές θεραπείας

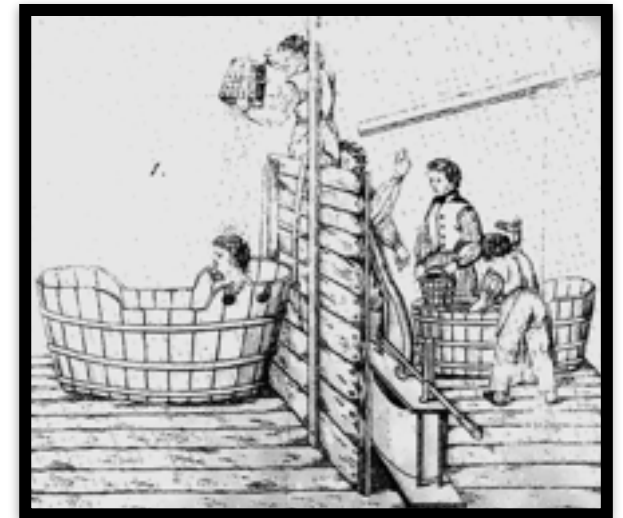
## Η Κούνια του Cox-Hallaransch



## Υποχρεωτική Ορθοστασία



## Υδροθεραπεία



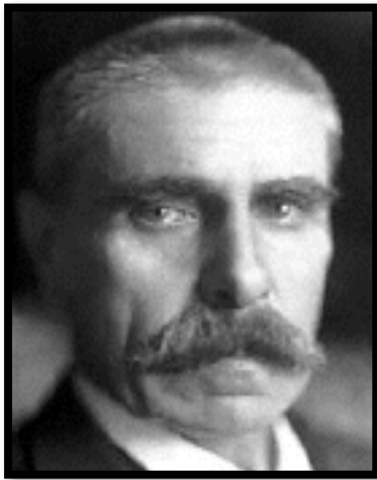




# The Nobel Prize in Physiology or Medicine



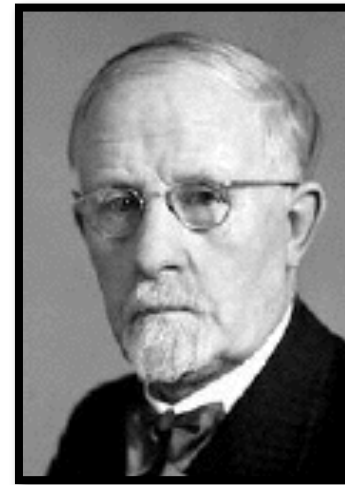
1927



**Julius Wagner-Jauregg**

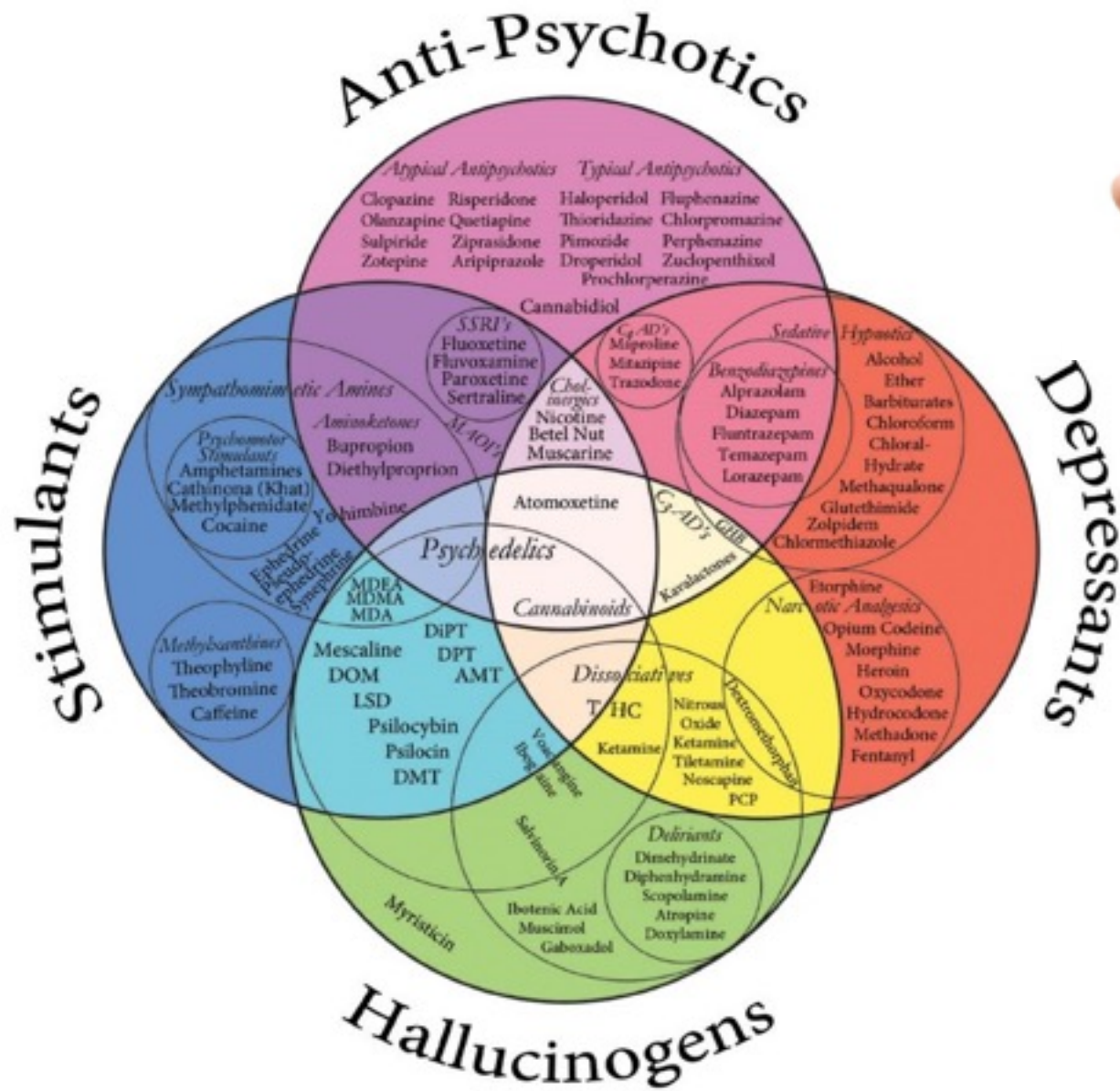
**Θεραπεία έκλησης πυρετού  
σε ψυχιατρικές νόσους**

1949



**Walter Hess & Egaz Moniz**

**Θεραπεία λευκοτομής σε  
ψυχιατρικές νόσους**



Fresher! Cleaner!

NEW IMPROVED LIFE!

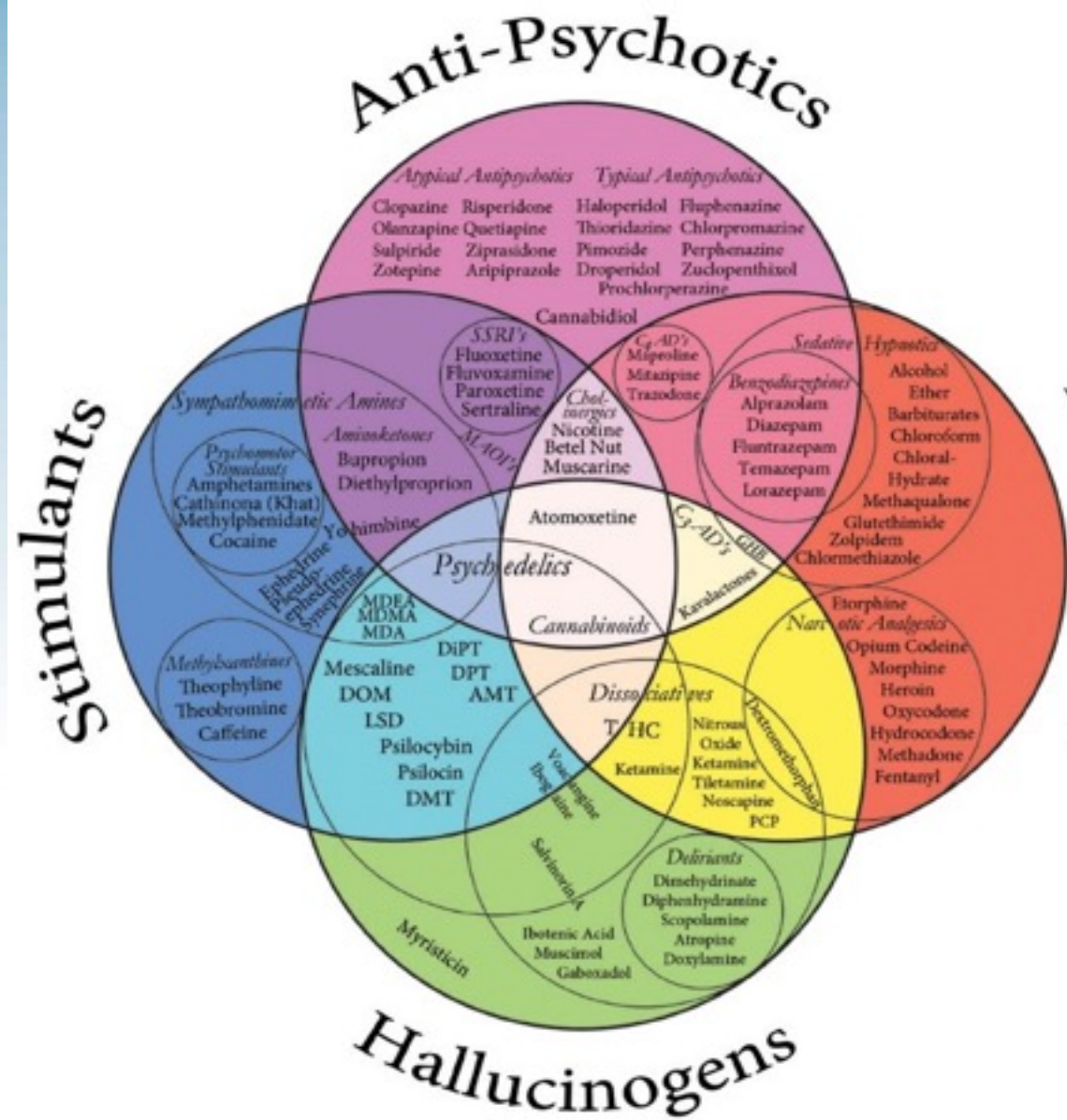
Bestes Than Ever!

#1 America's Best Selling Detergent

# Prozac

MOOD BRIGHTENER

Wash Your Blues Away!



It's true, Zoloft has made me so much less of a bitch

# ZOLOFT

DOES EVERYTHING

Fresher! Cleaner!

NEW IMPROVED LIFE!

Better Than Ever!

#1

**Prozac**  
MOOD BRIGHTENER

Wash Your Blues Away!

**TIME**

**PILLS FOR THE MIND**

How new drugs that treat MENTAL ILLNESS are helping people like Kevin Buchberger come out from the darkness



It's true, Zoloft has made me so much less of a bitch

**ZOLOFT**  
DOES EVERYTHING

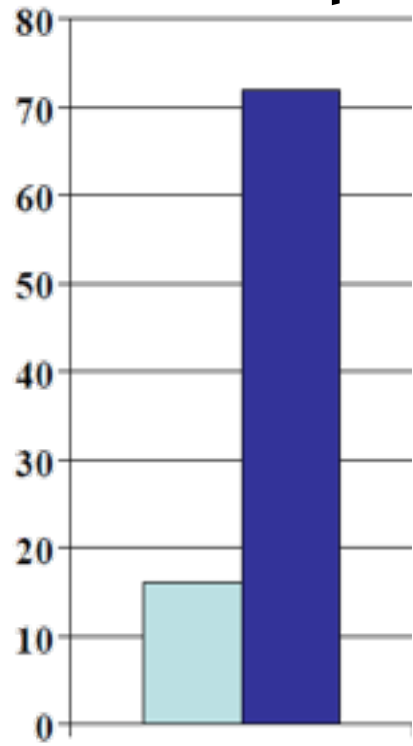
# Σημερινές Πεποιθήσεις...

## Τα ψυχοφάρμακα...

- Θέτουν τους ασθενείς σε καταστολή (65%)
- Έχουν ισχυρές παρενέργειες (74%)
- Αλλοιώνουν την προσωπικότητα (69%)
- Προκαλούν εθισμό (82%)
- Δεν επιδεικνύουν δραστικότητα (85%)
- Συνταγογραφούνται επιπόλαια (75%)



## Εκτίμηση γενικού πληθυσμού



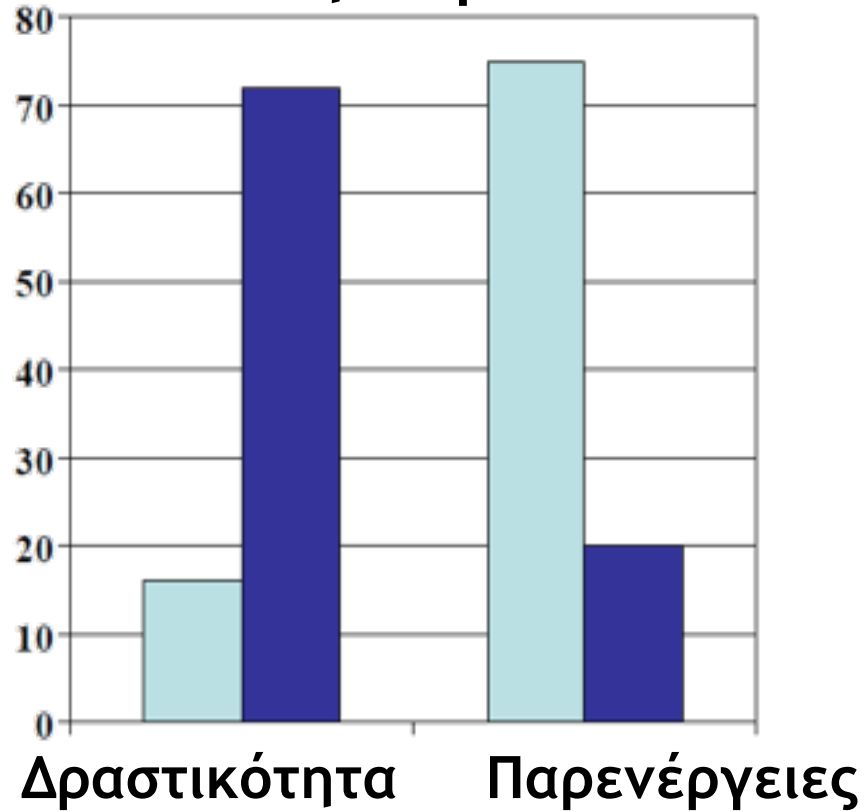
Δραστικότητα

Παρενέργειες

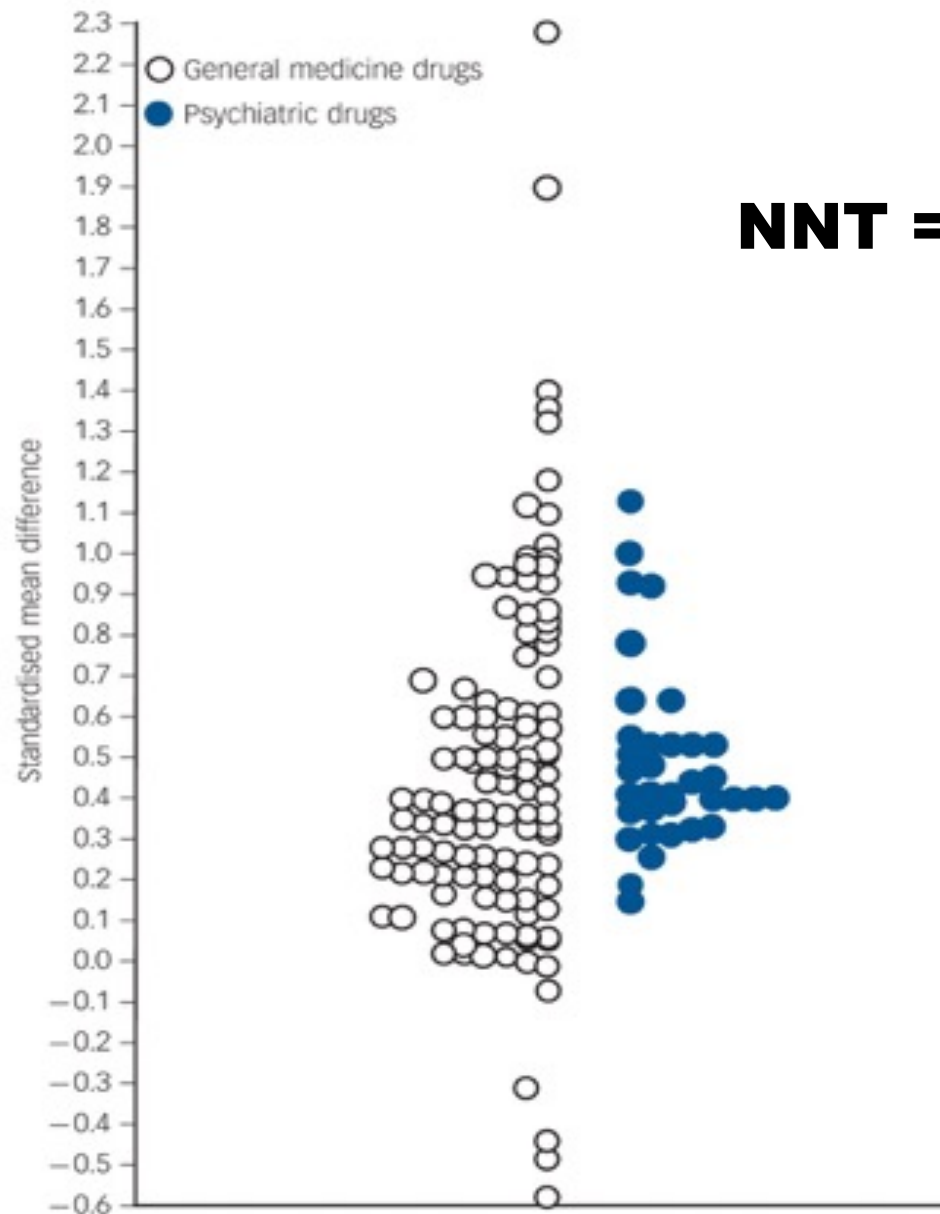
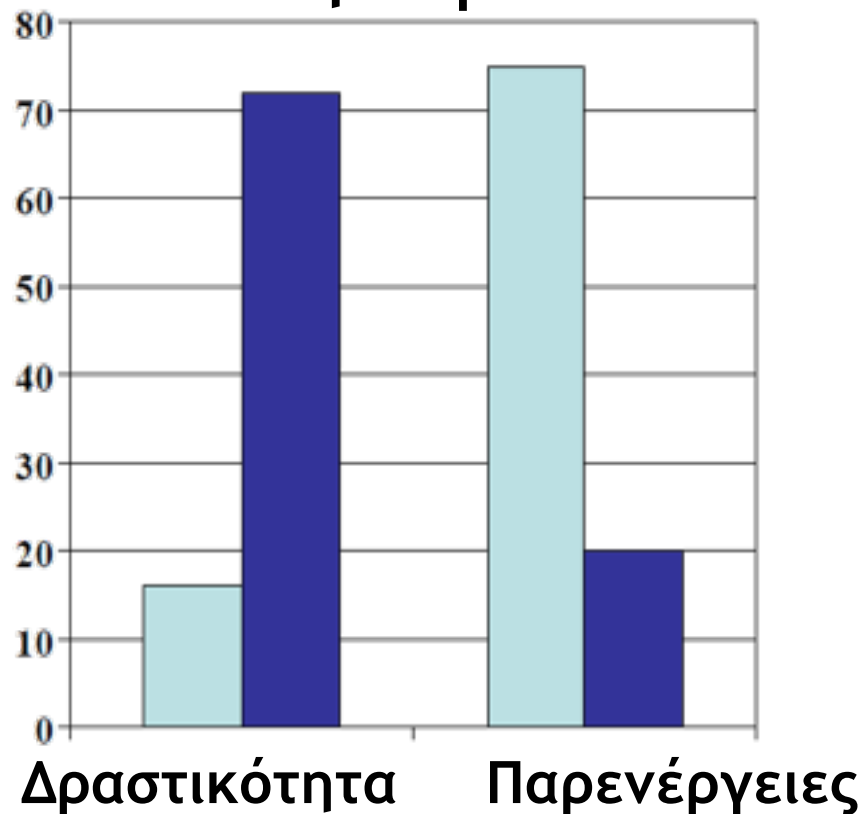
Ψυχοφάρμακα

Φάρμακα για καρδιαγγειακές νόσους

## Εκτίμηση γενικού πληθυσμού

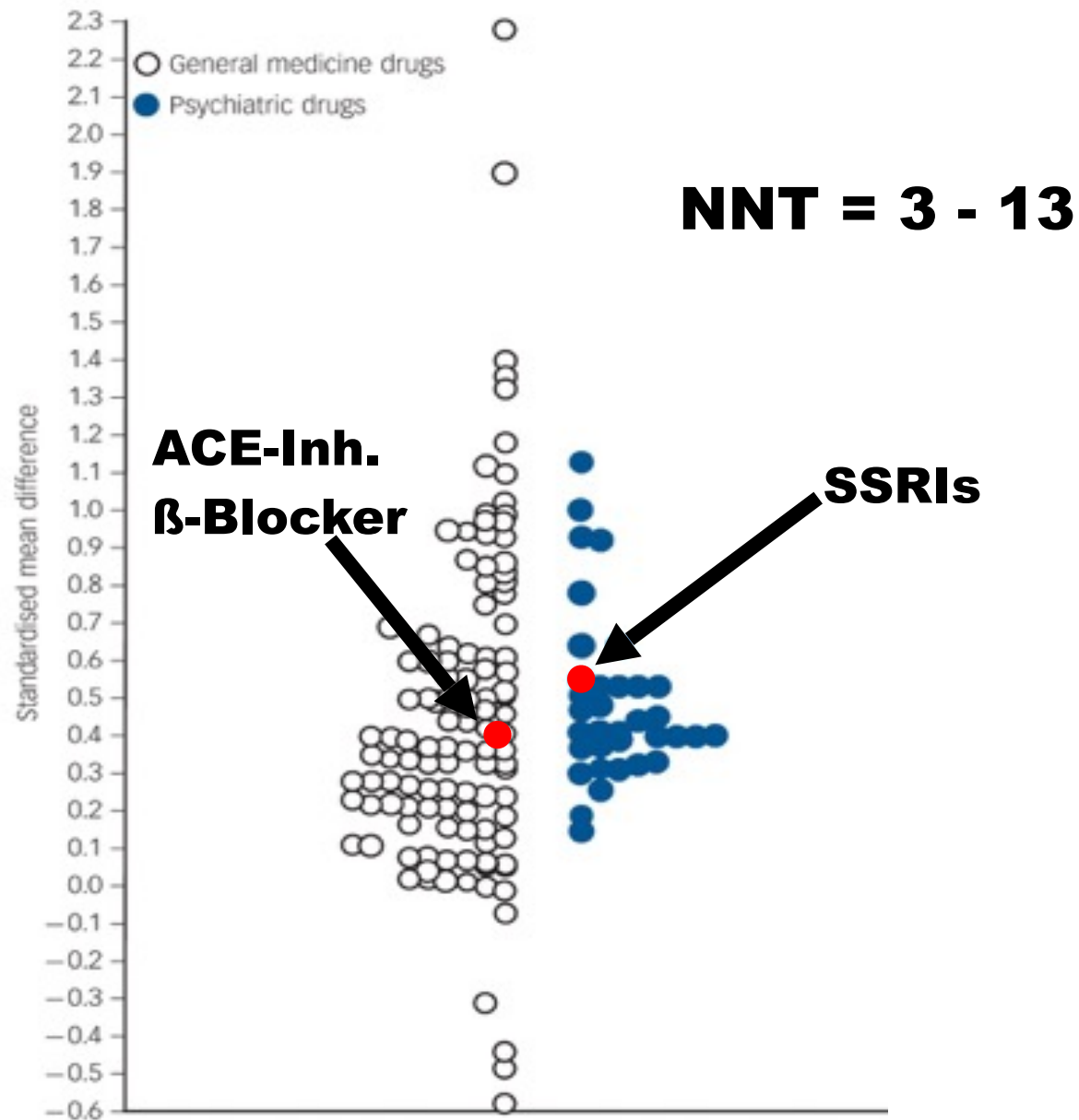
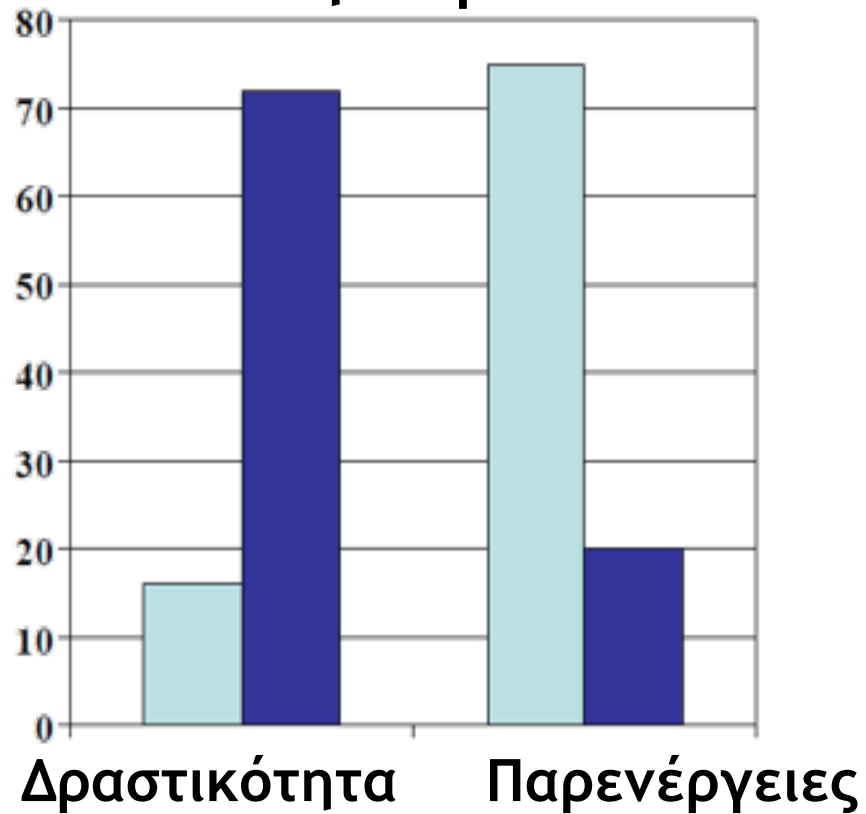


# Εκτίμηση γενικού πληθυσμού

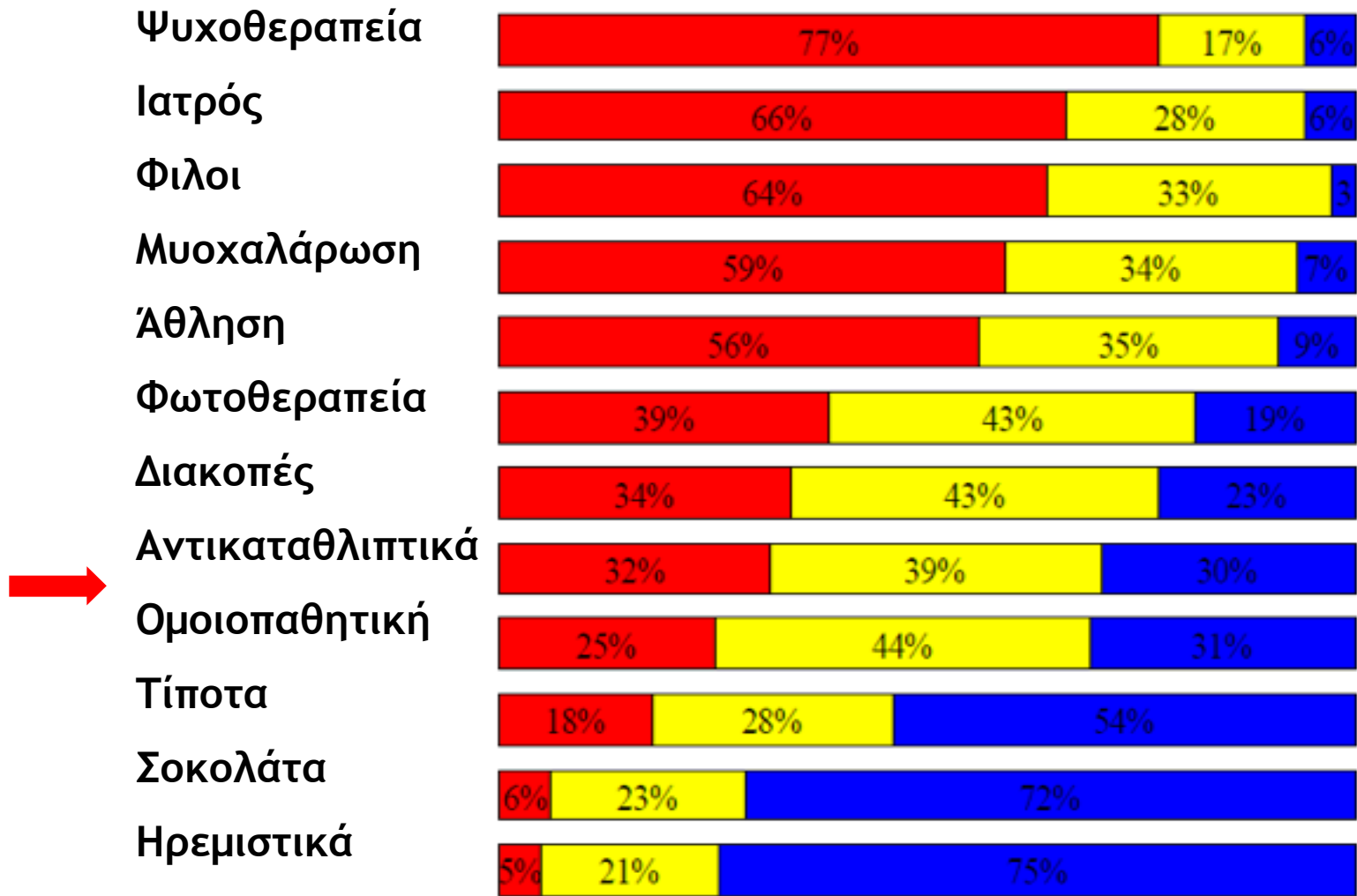




## Εκτίμηση γενικού πληθυσμού



# Θεραπεία κατάθλιψης



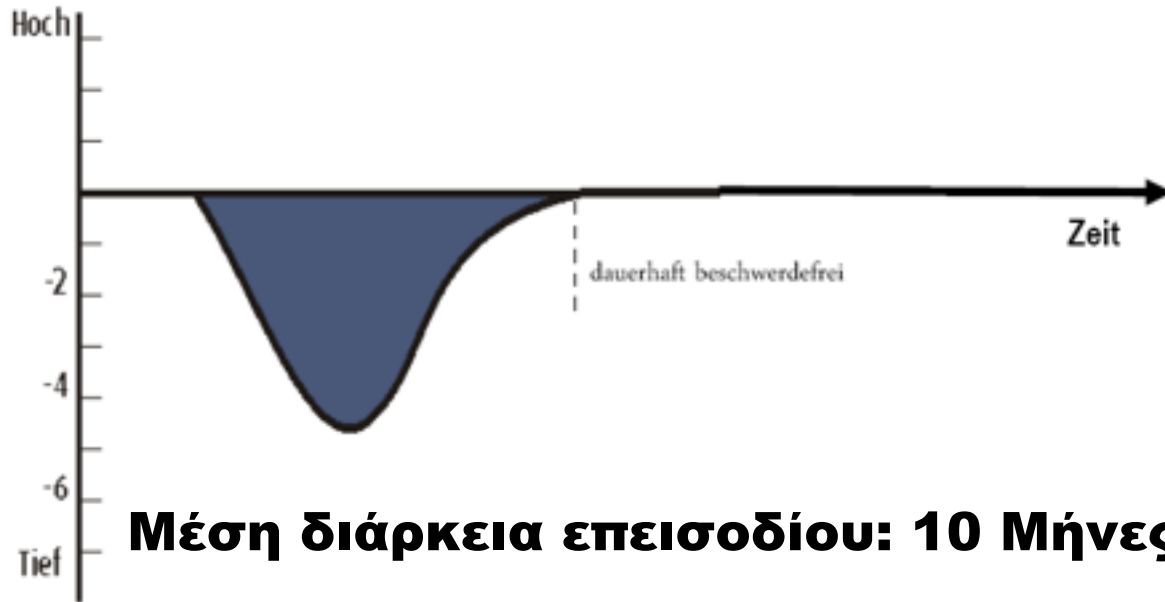
■ = Πολύ κατάλληλο   
 ■ = Σχεδόν κατάλληλο   
 ■ = Ακατάλληλο

**ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ**



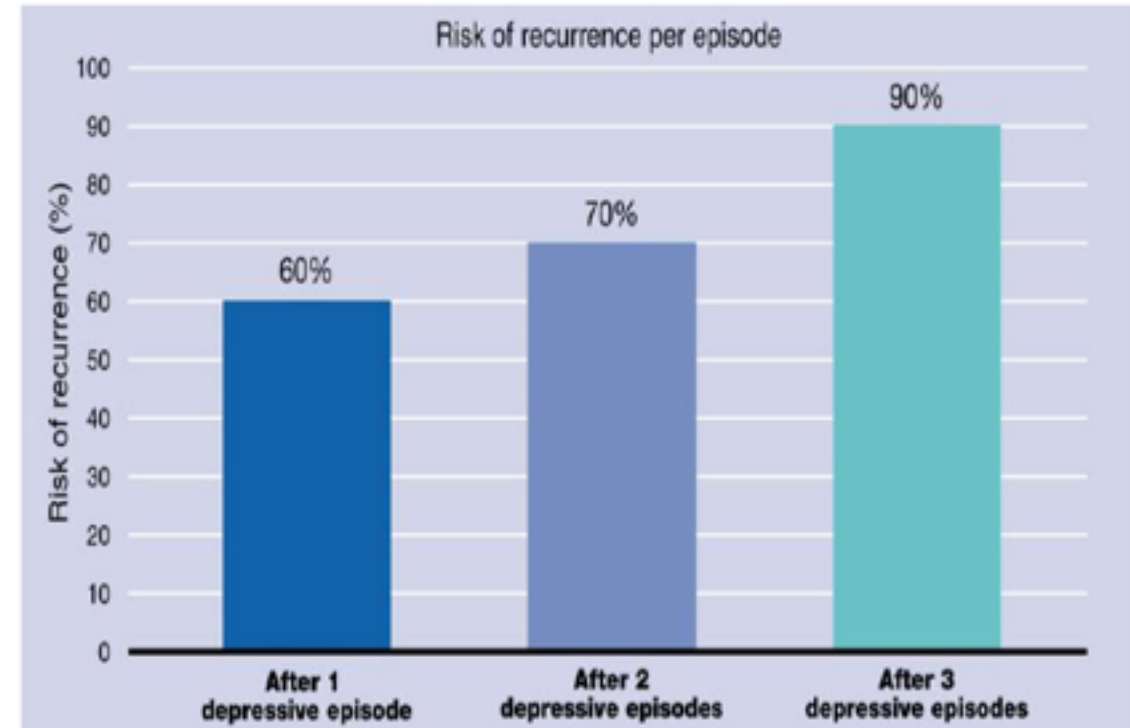
# ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ



**Μέση διάρκεια επεισοδίου: 10 Μήνες**

**Ποσοστό υποτροπής > 70%**

**Μέσος όρος επεισοδίων: 5**



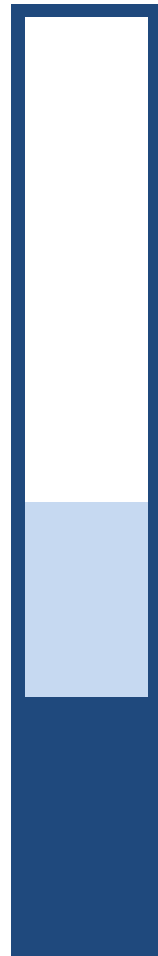


**ΣΥΝΟΛΟ  
ΑΣΘΕΝΩΝ**



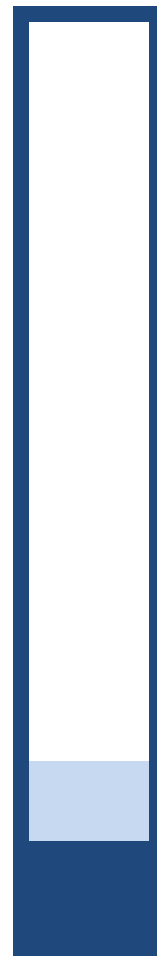
**100%**

**ΕΠΑΦΗ ΜΕ  
ΕΠΑΓΓΕΛΜ.  
ΥΓΕΙΑΣ**



**30-50%**

**ΕΠΑΦΗ ΜΕ  
ΕΠΑΓΓΕΛΜ.  
ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**



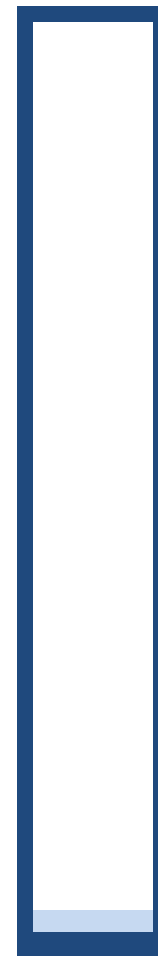
**15-30%**

**ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ  
ΙΚΑΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ**



**6-9%**

**ΣΥΝΕΧΙΖΟΥΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
ΜΕΤΑ 3-ΜΗΝΟΥ**



**2-4%**

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- **Ψυχοθεραπεία**
- **Βιολογικές Μέθοδοι**
  - **Φαρμακοθεραπεία**
  - **Θεραπεία στέρησης ύπνου**
  - **Φωτοθεραπεία**
  - **VNS, rTMS, ECT**
- **Συνοδευτικές Θεραπείες**
  - **Τεχνικές Χαλάρωσης**
  - **Άθληση / Φυσιοθεραπεία**
  - **Βελονισμός**
  - **κ.α.**

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

- **Ψυχοθεραπεία**
- **Βιολογικές Μέθοδοι**
  - **– Φαρμακοθεραπεία**
  - **Θεραπεία στέρησης ύπνου**
  - **Φωτοθεραπεία**
  - **VNS, rTMS, ECT**
- **Συνοδευτικές Θεραπείες**
  - **Τεχνικές Χαλάρωσης**
  - **Άθληση / Φυσιοθεραπεία**
  - **Βελονισμός**
  - **κ.α.**



# ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ



**IPROZIANID - 1951 - ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ**

# **ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**



## **I**PROZIANID - 1951 - ANTIΦYMATIKO

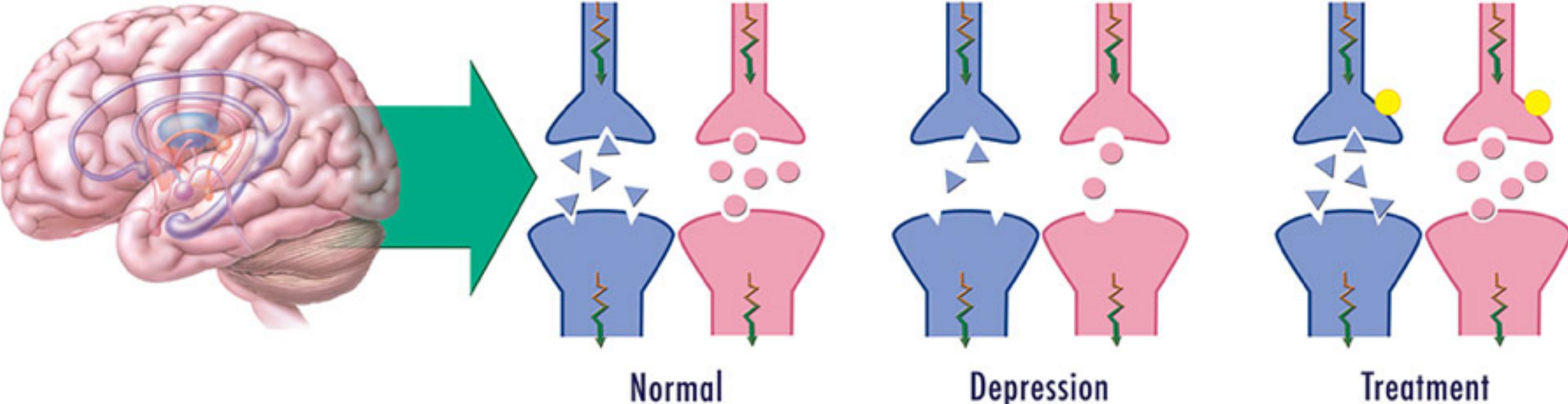
<b>IMIPRAMINE</b>	<b>1957</b>
<b>AMITRIPTYLINE</b>	<b>1957</b>
<b>CLOMIPRAMINE</b>	<b>1968</b>
<b>TRANLYCYPROMINE</b>	<b>1965</b>
<b>MIANSERINE</b>	<b>1973</b>
<b>FLUOXETINE</b>	<b>1988</b>
<b>BUPROPION</b>	<b>1989</b>
<b>MOCLOBEMID</b>	<b>1991</b>
<b>PAROXETINE</b>	<b>1992</b>
<b>FLUVOXAMINE</b>	<b>1994</b>
<b>CITALOPRAM</b>	<b>1996</b>
<b>SERTRALINE</b>	<b>1997</b>
<b>VENLAFAXINE</b>	<b>1997</b>
<b>MIRTAZAPINE</b>	<b>1997</b>
<b>REBOXETINE</b>	<b>1998</b>




**I PROZIANID - 1951 - ANTIΦYMATIKO**

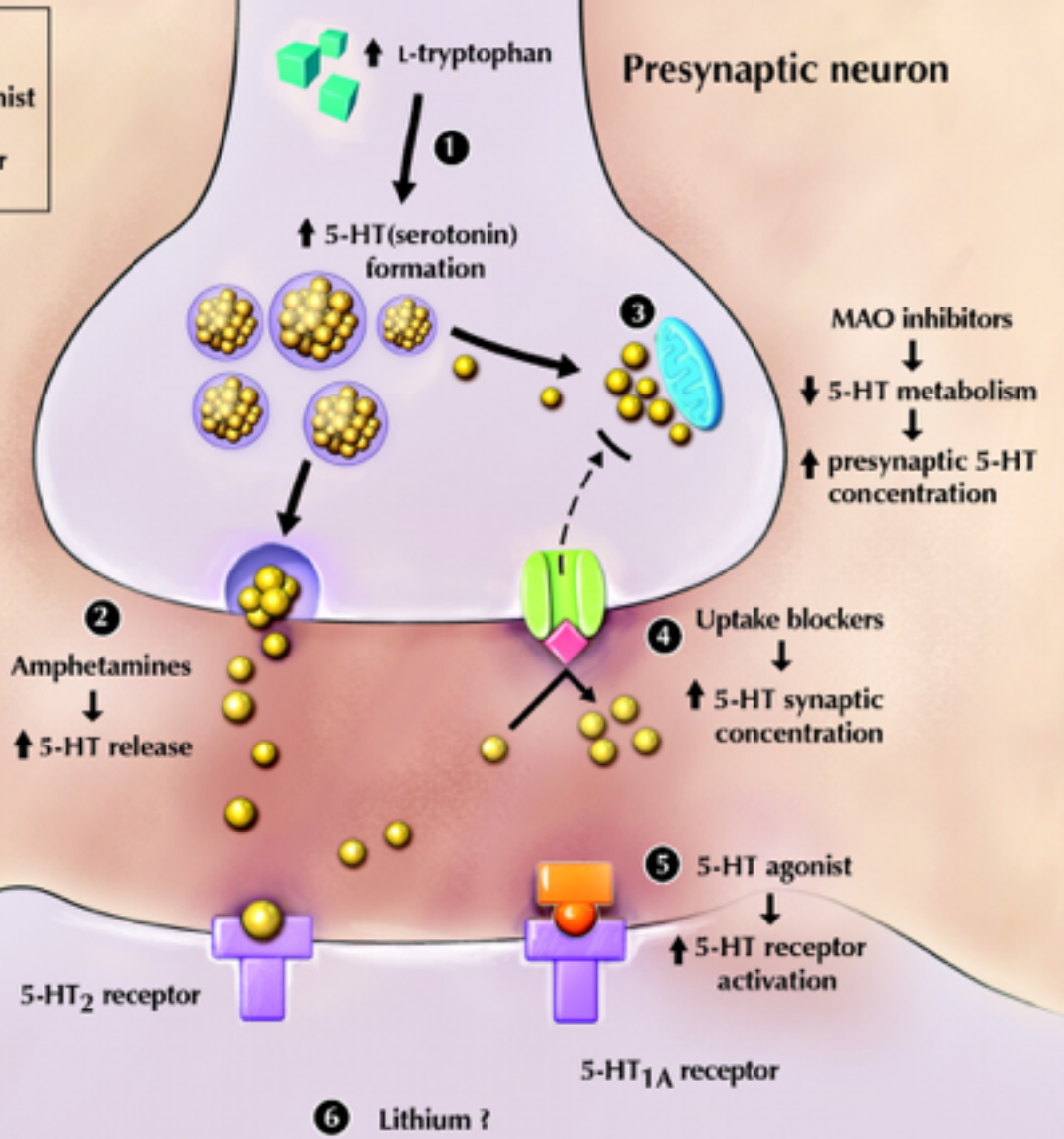
<b>IMIPRAMINE</b>	<b>1957</b>
<b>AMITRIPTYLINE</b>	<b>1957</b>
<b>CLOMIPRAMINE</b>	<b>1968</b>
<b>TRANLYCYPROMINE</b>	<b>1965</b>
<b>MIANSERINE</b>	<b>1973</b>
<b>FLUOXETINE</b>	<b>1988</b>
<b>BUPROPION</b>	<b>1989</b>
<b>MOCLOBEMID</b>	<b>1991</b>
<b>PAROXETINE</b>	<b>1992</b>
<b>FLUVOXAMINE</b>	<b>1994</b>
<b>CITALOPRAM</b>	<b>1996</b>
<b>SERTRALINE</b>	<b>1997</b>
<b>VENLAFAXINE</b>	<b>1997</b>
<b>MIRTAZAPINE</b>	<b>1997</b>
<b>REBOXETINE</b>	<b>1998</b>

<b>ESCITALOPRAM</b>	<b>2003</b>
<b>DULOXETINE</b>	<b>2005</b>
<b>DESVENLAFAXINE</b>	<b>2008</b>
<b>AGOMELATINE</b>	<b>2009</b>
<b>VORTIOXETINE</b>	<b>2015</b>

# MECHANISM OF DEPRESSION






-  = serotonin
-  = serotonin agonist
-  = uptake blocker

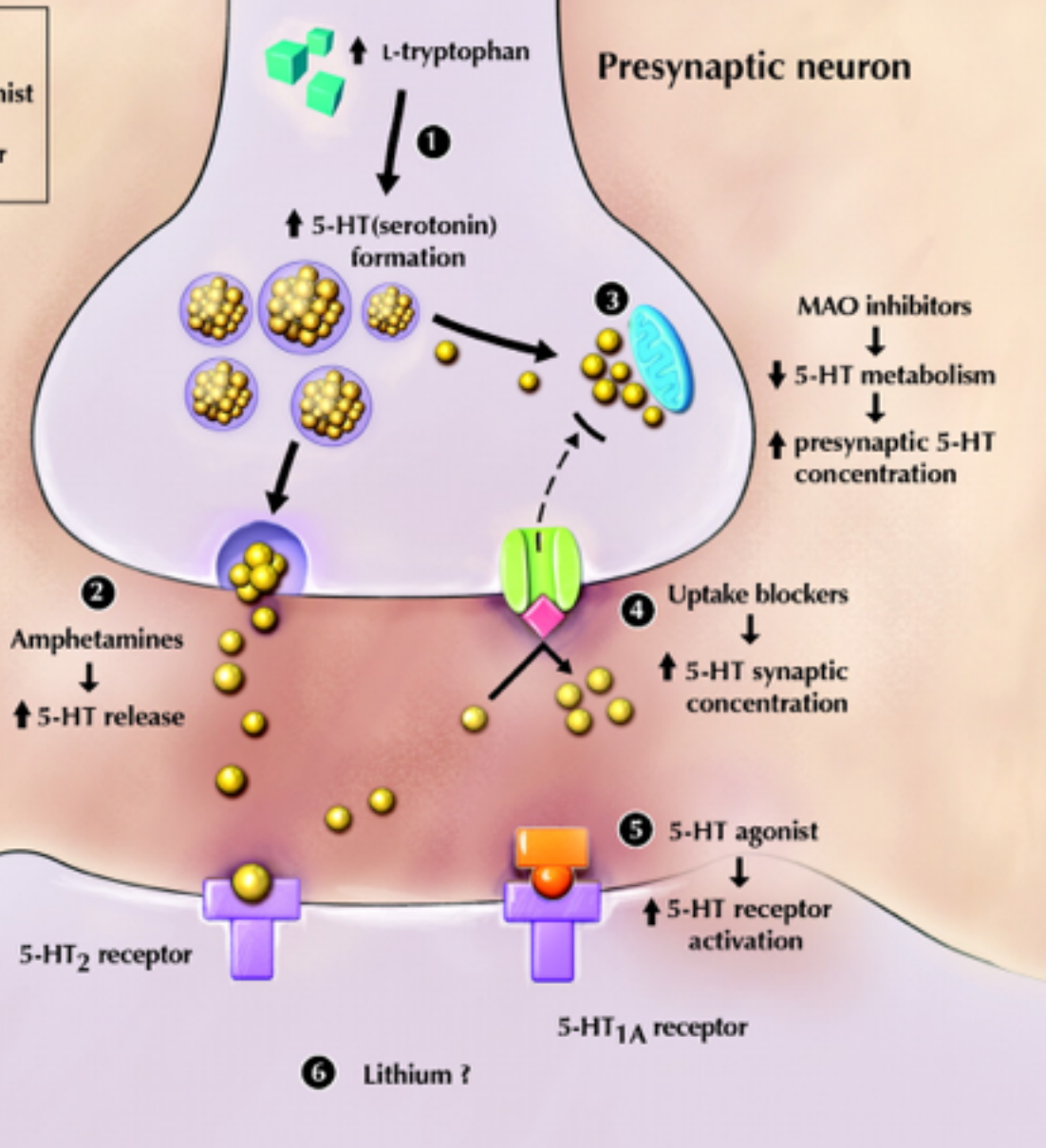


5-HT<sub>2</sub> receptor

5-HT<sub>1A</sub> receptor

Postsynaptic neuron

-  = serotonin
-  = serotonin agonist
-  = uptake blocker



DOPAMINE

SEROTONINE

NOREPINEPHRINE

1. ΓΕΝΙΑΣ		2. ΓΕΝΙΑΣ	3. ΓΕΝΙΑΣ						4. ΓΕΝΙΑΣ
<i>TCA</i>	<i>MAOI</i>	<i>SSRI</i>	<i>SSNRI</i>	<i>NDRI</i>	<i>NaSSA</i>	<i>SARI</i>	<i>NaRI</i>	<i>Melato-</i>	<i>Multi-</i>
Imipramine Amitriptylin Trimipramine Clomipramine Doxepine	Tranylcypromin e Moclobemid	Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetine Sertralin Citalopram Escitalopram	Venlafaxine Duloxetine	Bupropion	Mirtazapine	Trazodon	Reboxetine	Agomelatine	Vortioxetine

Hypericum perforatum



# Antidepressants

SSRI

SSNRI

SNDRI

NaSSA

TCA

MAOI

Melatonergic

Multimodal

Phytotherapeutics

**Mood Stabilizer**

**Antipsychotics**

**Benzodiazepines**

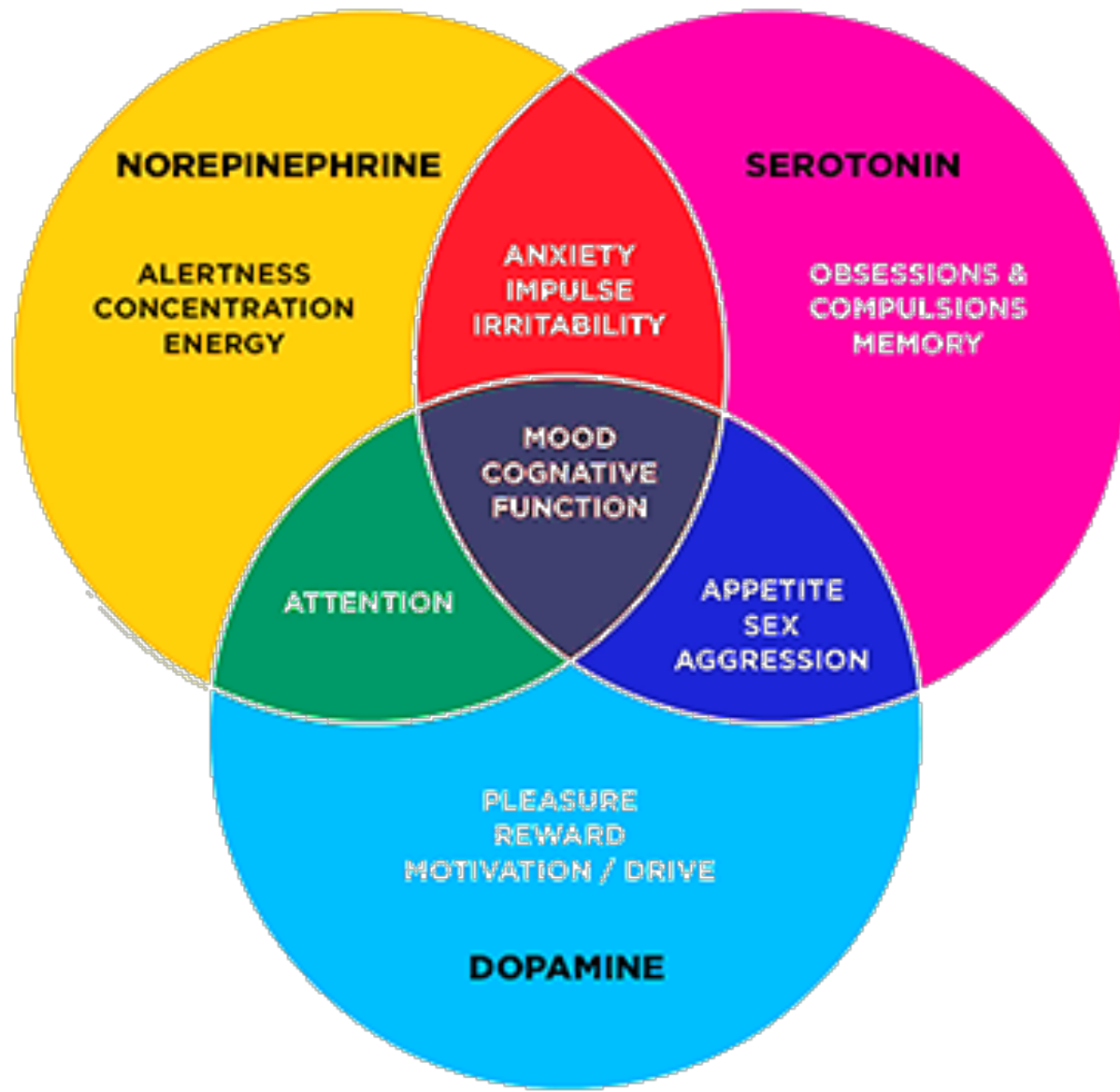
**Psychostimulants**

**Psychedelics**

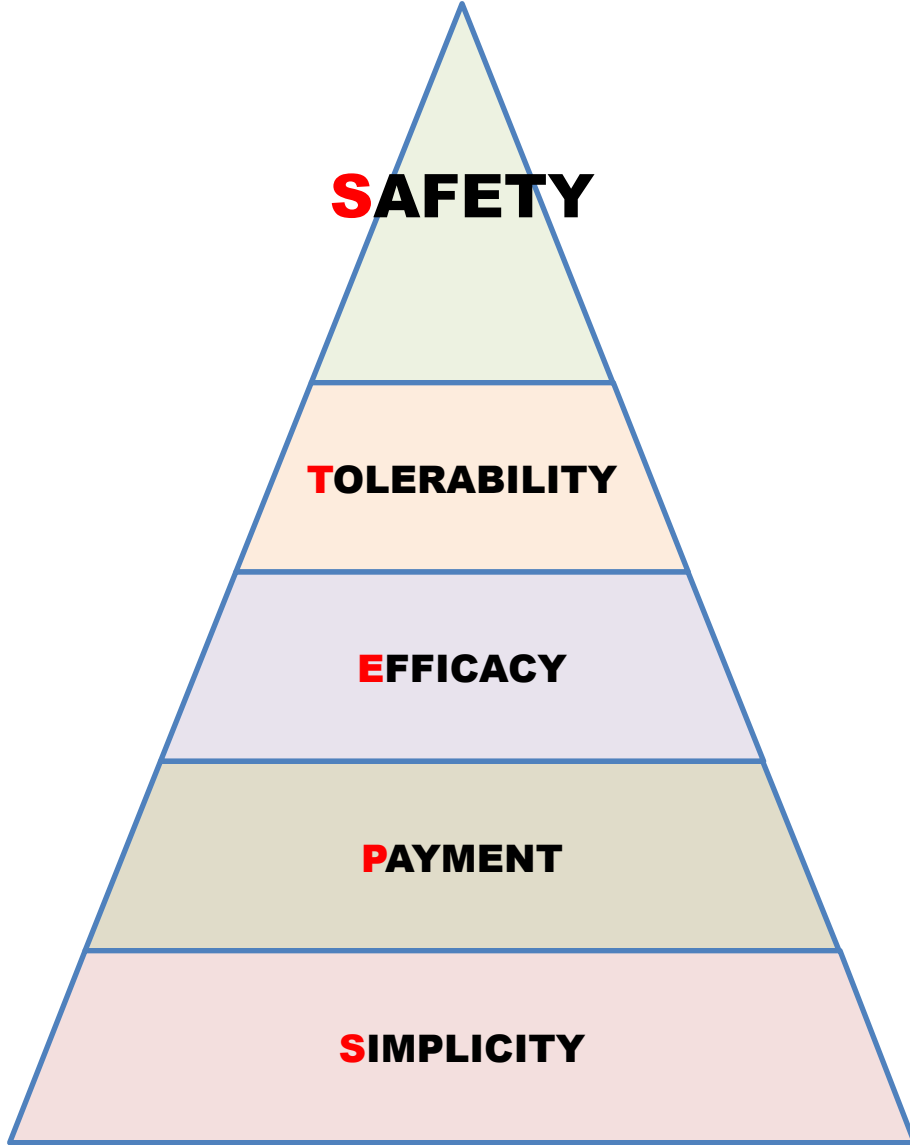
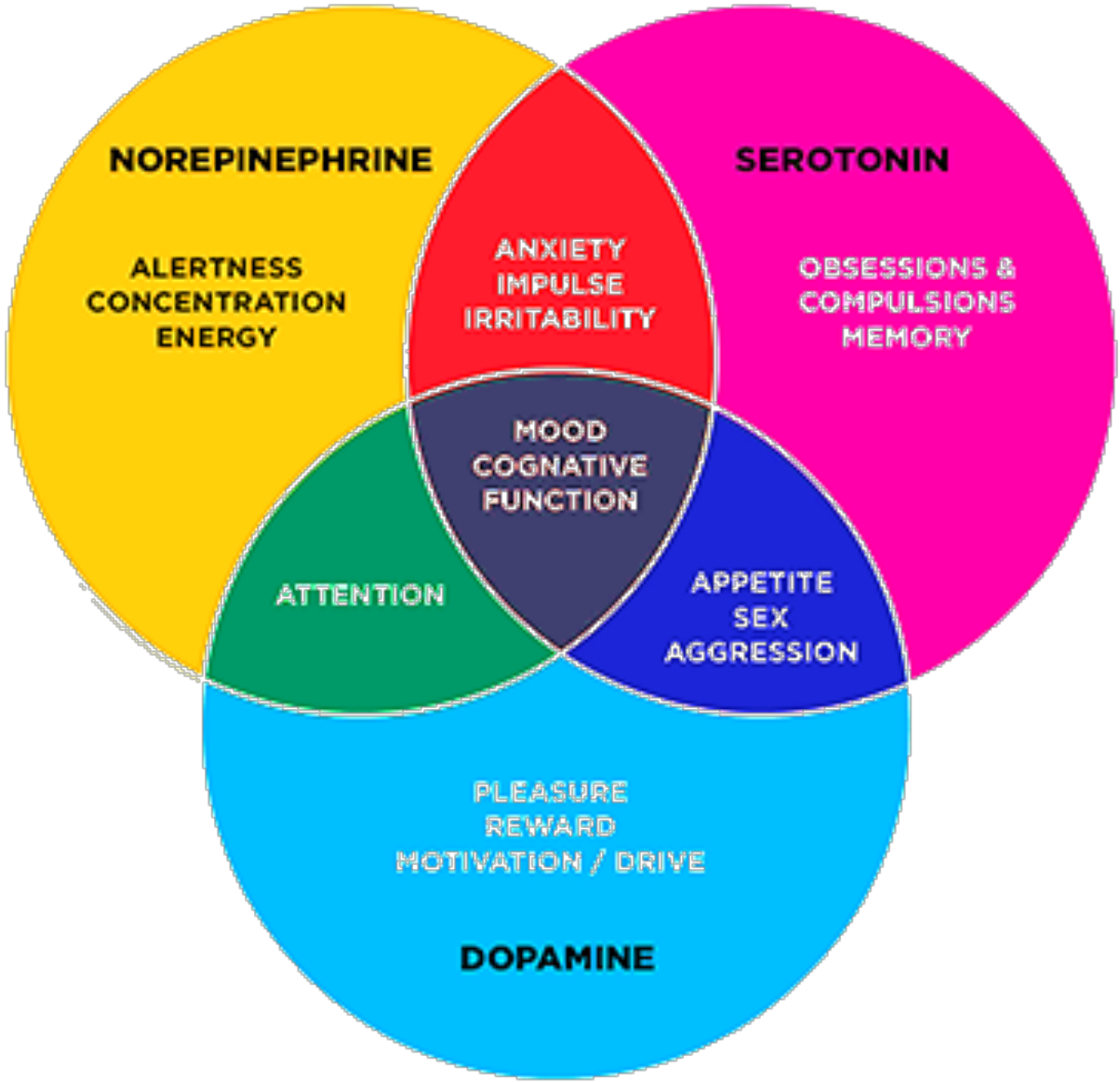


# ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ





# STEPS - Model



# 1<sup>ns</sup> Γενιάς ΑΚ

## TCA



## MAOI



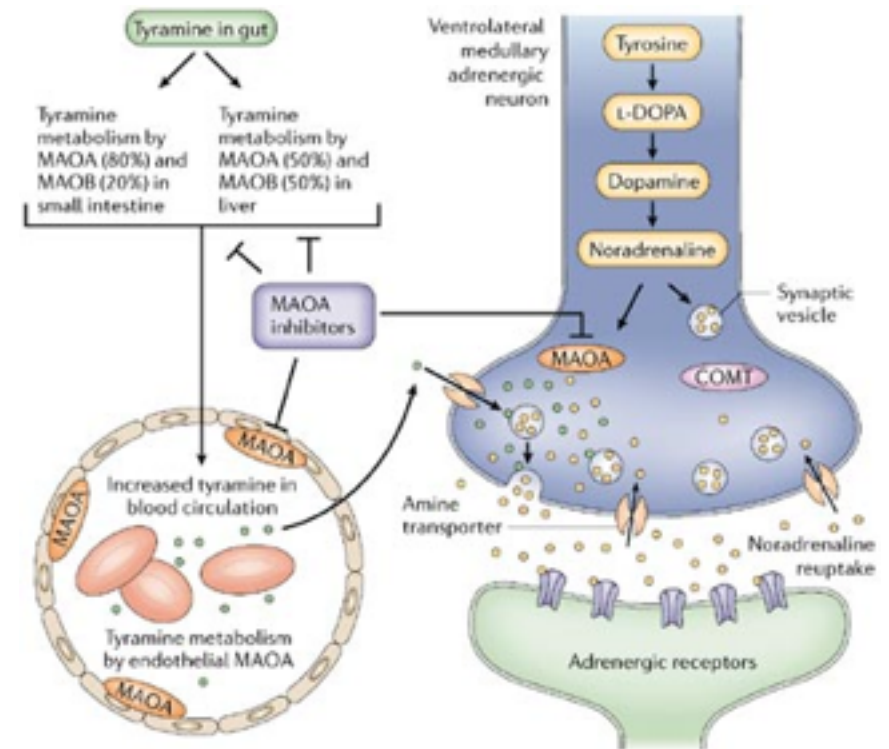
# 1<sup>ns</sup> Γενιάς ΑΚ

## TCA

Compound	SERT	NET	DAT	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
Amitriptyline	20	35	3,250	320	24

α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	mACh
26	815	1,230	1,03	13.8

## MAOI



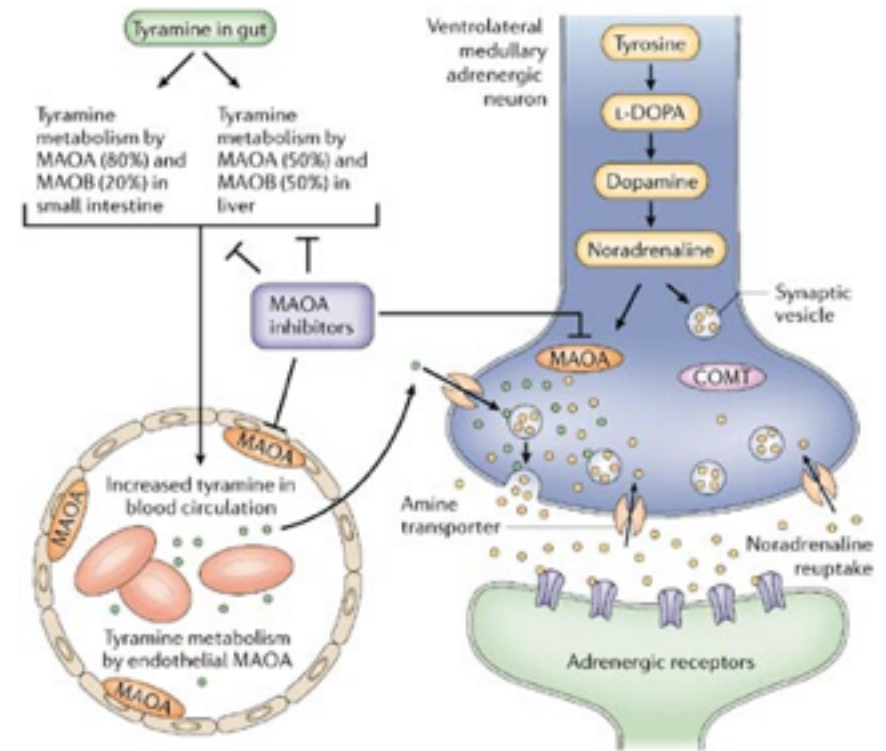
Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

# 1<sup>η</sup>ς Γενιάς ΑΚ

## TCA

Υπνηλία, Ναυτία  
Καρδιολογικές Παρενέργειες  
(π.χ. Αρρυθμίες, υπόταση)  
Αύξηση Βάρους  
Προβλήματα Εστίασης, Γλαύκωμα  
Μείωση ικανότητας οδήγησης  
Επιληπτικές κρίσεις  
Δυσκολία στην ούρηση  
Διαταραχή σεξουαλικής λειτουργίας  
Δυσκοιλιότητα  
Ξηροστομία  
Εφίδρωση  
Αιμοποιητικές παρενέργειες

## ΜΑΟΙ



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

# 1<sup>ης</sup> Γενιάς ΑΚ

## **TCA**

**Υπνηλία, Ναυτία**  
**Καρδιολογικές Παρενέργειες**  
**(π.χ. Αρρυθμίες, υπόταση)**  
**Αύξηση Βάρους**  
**Προβλήματα Εστίασης, Γλαύκωμα**  
**Μείωση ικανότητας οδήγησης**  
**Επιληπτικές κρίσεις**  
**Δυσκολία στην ούρηση**  
**Διαταραχή σεξουαλικής λειτουργίας**  
**Δυσκοιλιότητα**  
**Ξηροστομία**  
**Εφίδρωση**  
**Αιμοποιητικές παρενέργειες**

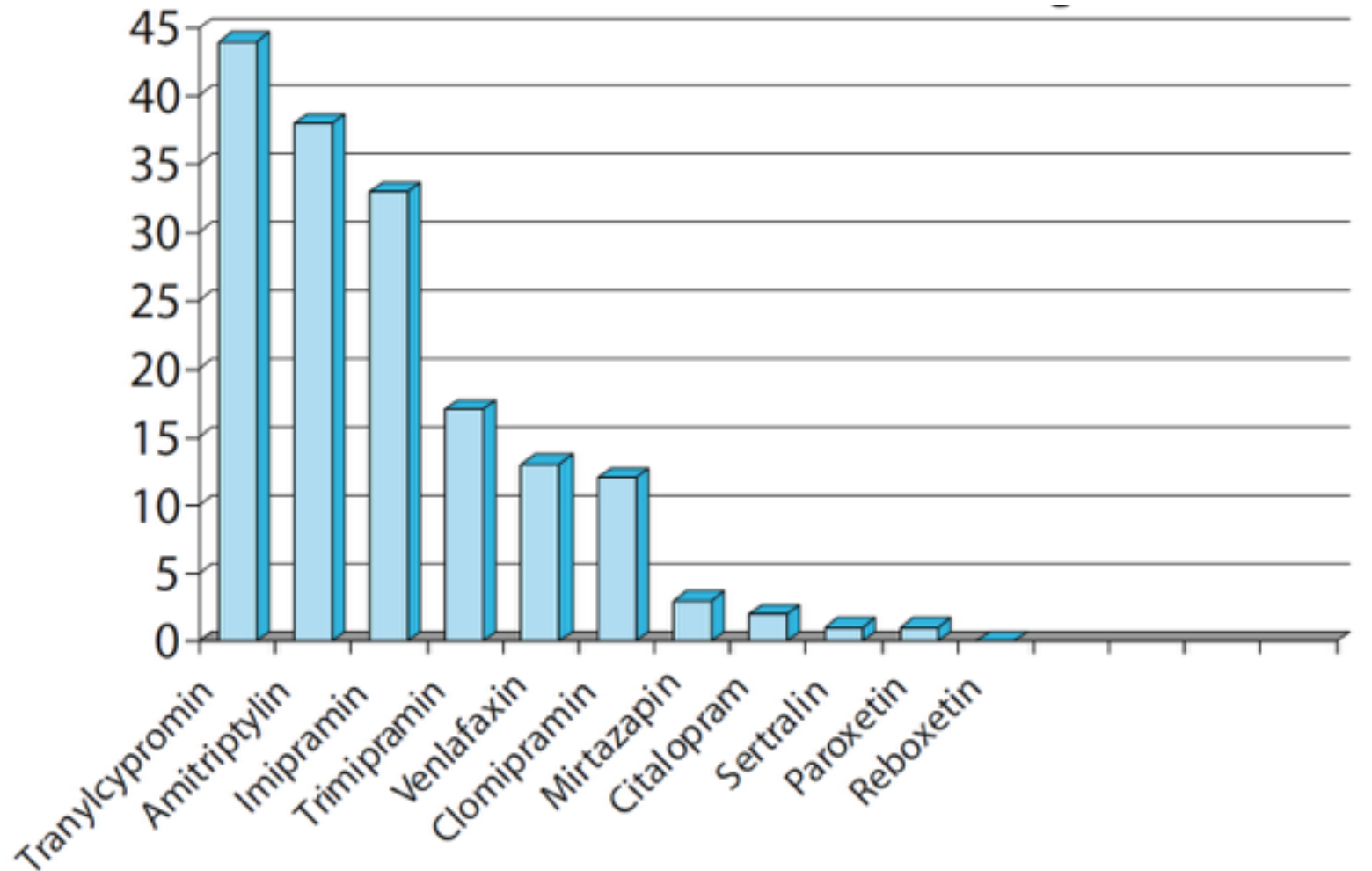
## **ΜΑΟΙ**

**Υπερτασικές κρίσης**  
**Κεντρικό σεροτονεργικό σύνδρομο**  
**Ανησυχία**  
**Τρόμος**  
**Υποτονία**  
**Διαταραχές Ύπνου**  
**Προβλήμα φαρμακευτικών συνδυασμών**  
**Περιορισμός στο είδος τροφών (τυραμίνη)**

Π.χ. Παλαιωμένα τυριά, σαλάμια, παστά  
Σόγια, φάβα, παλαιωμένο κρασί, μπανάνες

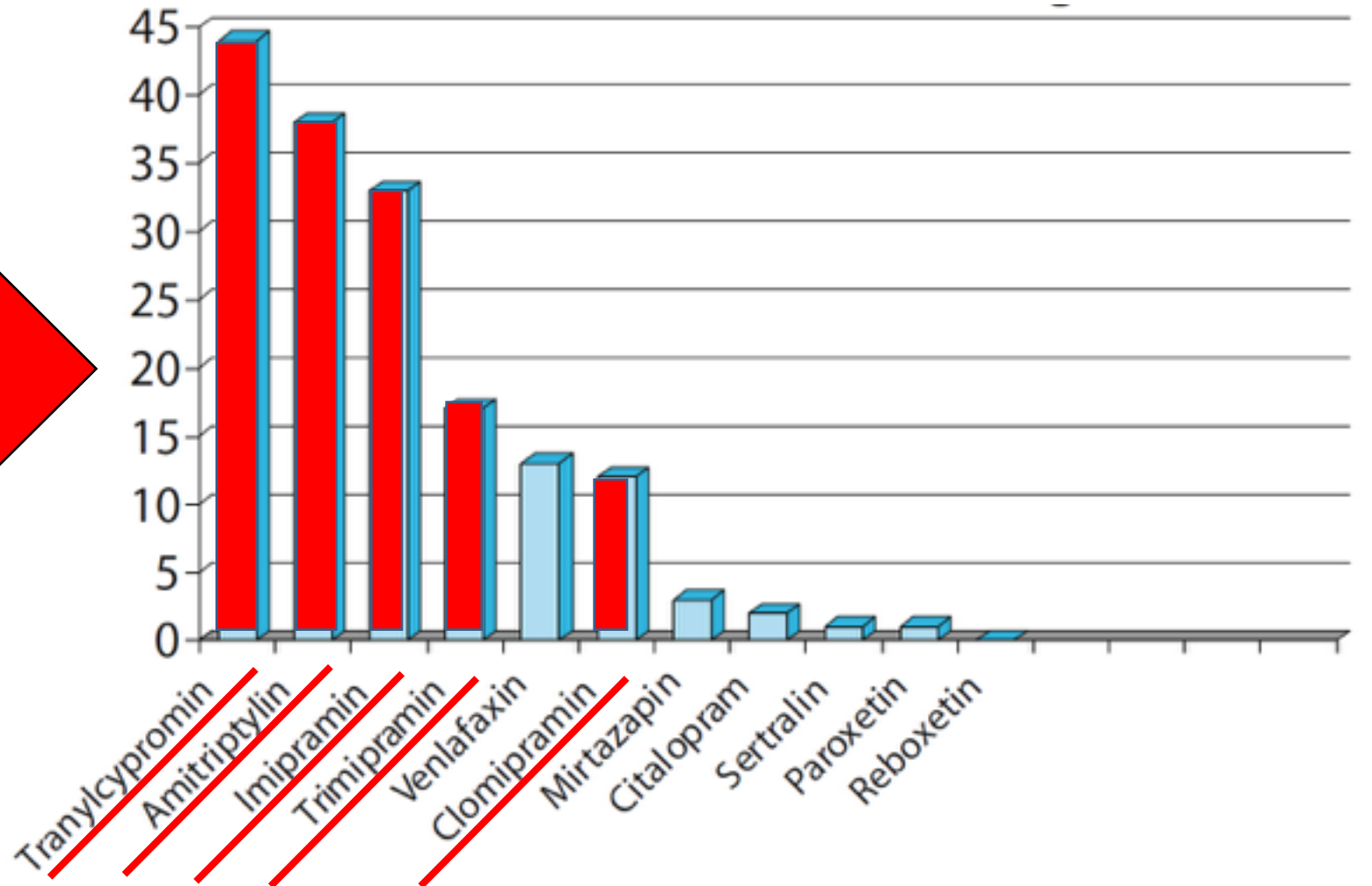


# ΘΑΝΑΤΟΙ / 1 ΕΚΑΤ. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ



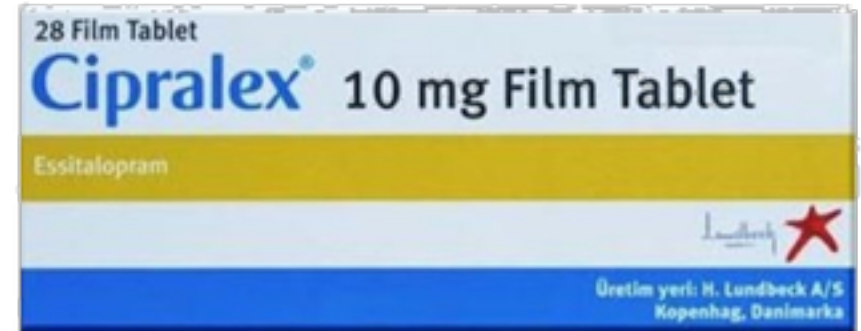
# ΘΑΝΑΤΟΙ / 1 ΕΚΑΤ. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ

**1<sup>ης</sup>  
Γενιάς  
ΑΚ**



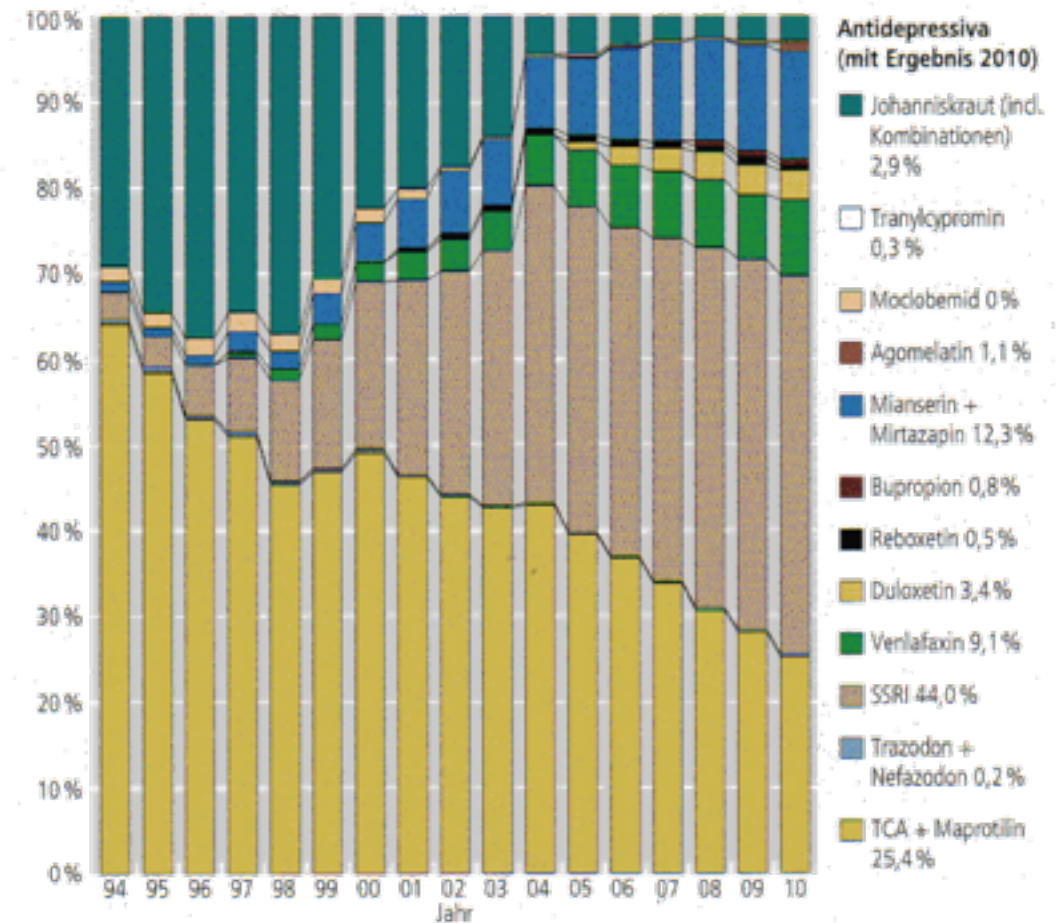
# 2<sup>ns</sup> Γενιάς ΑΚ

## SSRI



# SSRIs

- **50-60 % των νέων συνταγογραφήσεων**
- **Εύκολος χειρισμός και δοσολογία**
- **Υψηλός θεραπευτικός συντελεστής**
- **Συγκριτικά λιγότερες παρενέργειες**
- **Μεγάλο εύρος διαταραχών**
  - Κατάθλιψη
  - Διαταραχή πανικού
  - Αγοραφοβία
  - Κοινωνική φοβία
  - Γενικευμένη διαταραχή άγχους
  - Καταναγκαστικά σύνδρομα
  - Βουλιμία
  - Χρόνιο σύνδρομο πόνου
  - Προεμμηνορρυσιακό δυσφορικό σύνδρομο
  - Μετατραυματική διαταραχή στρες



# 3<sup>ns</sup> Γενιάς AK

## SNRI



## DNRI



## NaSSA



## Melatonergic



	Year	Half-life	Interaction	Inhibition	Ach AW	Sexual AW	Sedation	Weight Gain	Agitation	GI	Kardio-vascular	Central
<b>FLUOXETINE</b>	1988	4-6d (7-15d)		CYP-2C9 CYP-2C19 CYP-2D6 CYP-3A4	0	+++	0	(+)	++	++	0	↑↑
<b>PAROXETINE</b>	1992	21h		CYP-2D6	(+)	+++	(+)	(+)	++	++	(+)	↑
<b>FLUVOXAMINE</b>	1994	15-26h		CYP-1A2 CYP-2C9 CYP-2C19 CYP-3A4	0	(+)	0	0	(+)	++	0	↑
<b>CITALOPRAM</b>	1996	35h			0	++	0	0	+	++	0	↑
<b>SERTRALINE</b>	1997	26h		CYP-2D6	0	+++	0	(+)	+	++	0	↑
<b>ESCITALOPRAM</b>	2003	27-33h			0	+	0	0	(+)	+	0	↑
<b>MIRTAZAPINE</b>	1997	20-40h			(+)	(+)	+++	+++	0	++	0	↓↓
<b>VENLAFAXINE</b>	1997	4h			0	+++	0	0	++	++	++	0
<b>DULOXETINE</b>	2005	12h		CYP-2D6	+	+	0	0	+	++	+	↑↑

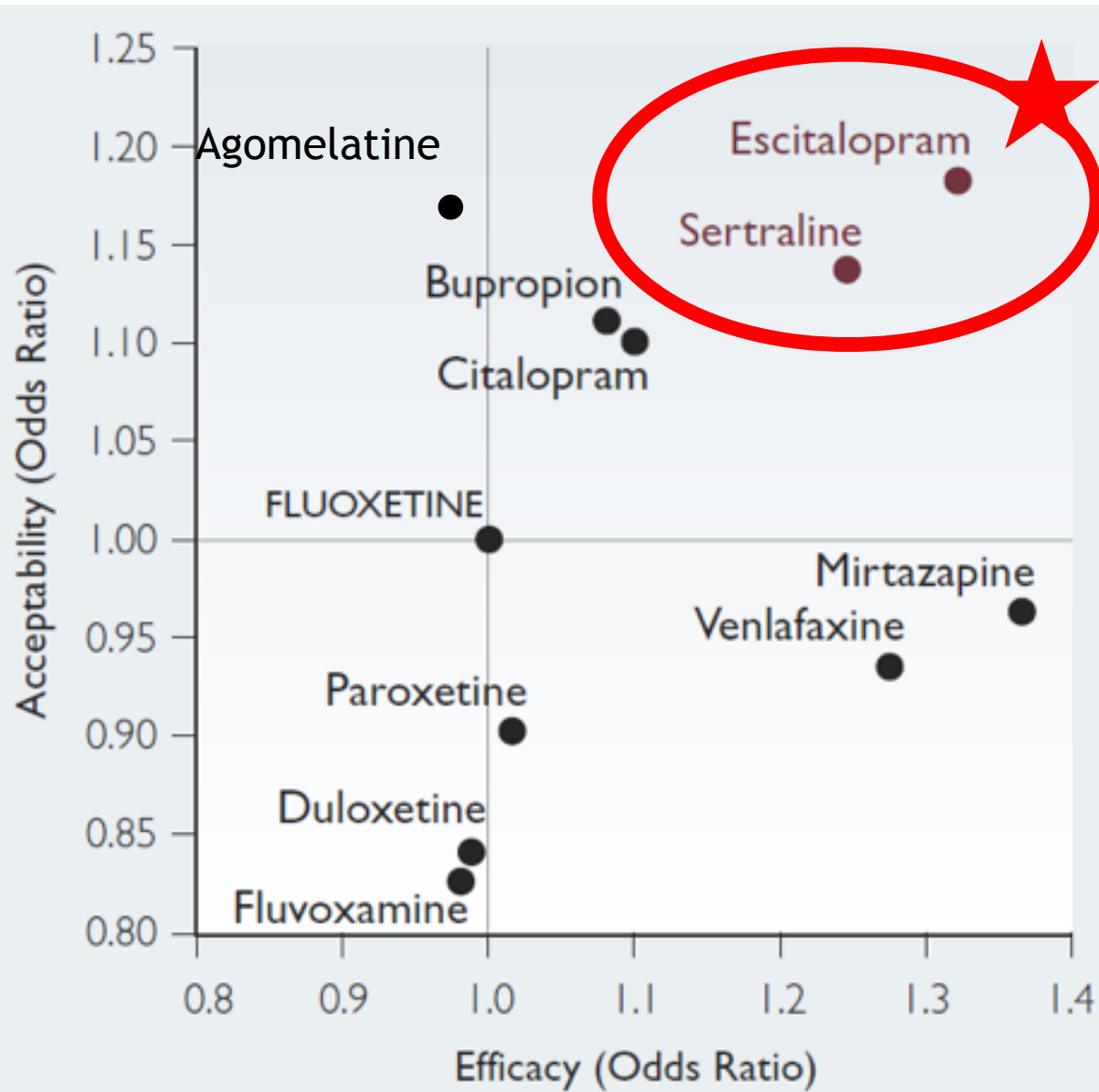


FIGURE 1 Comparative Efficacy and Acceptability of Newer Antidepressants (vs. Fluoxetine)<sup>18</sup>

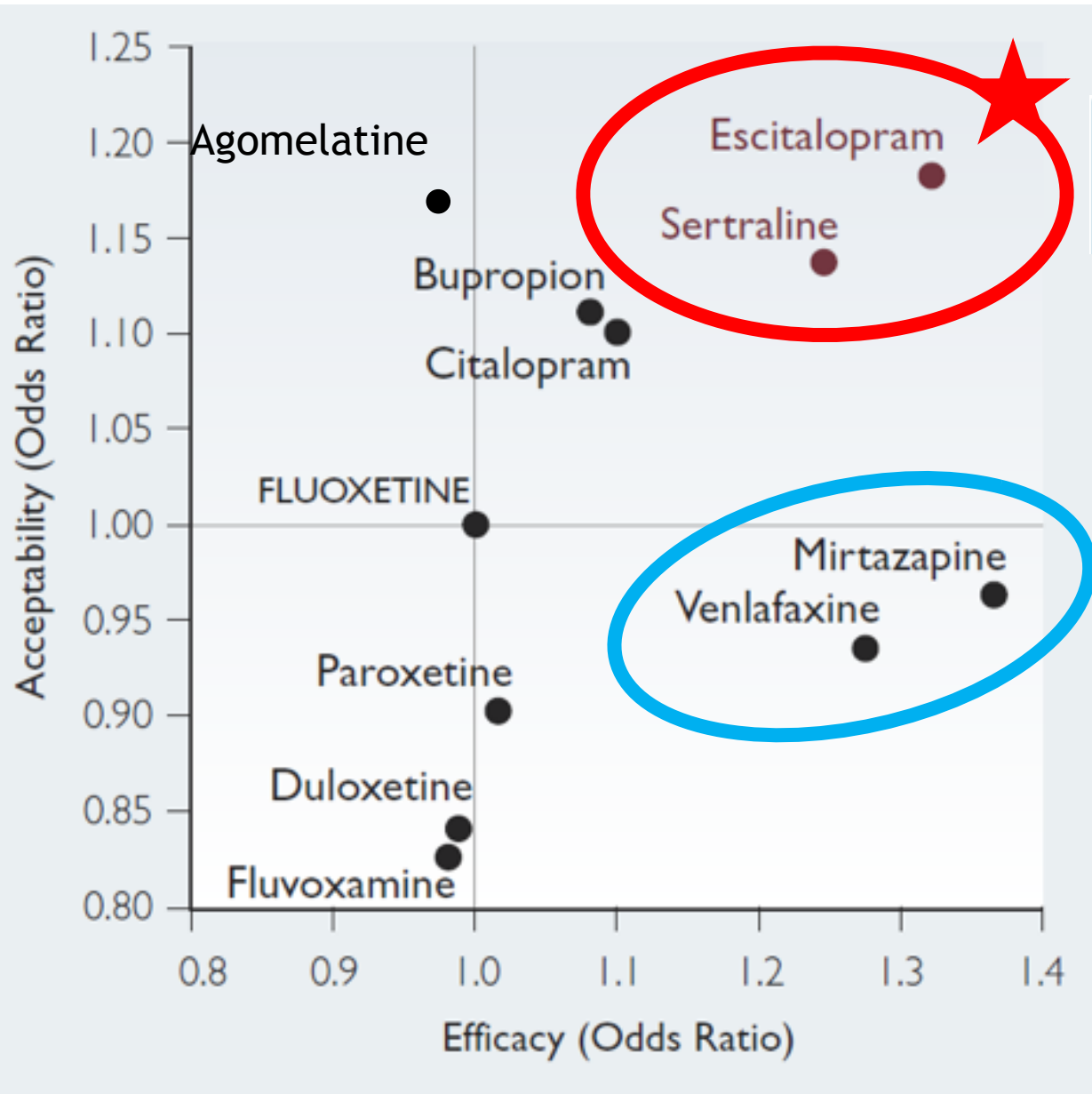


FIGURE 1 Comparative Efficacy and Acceptability of Newer Antidepressants (vs. Fluoxetine)<sup>18</sup>



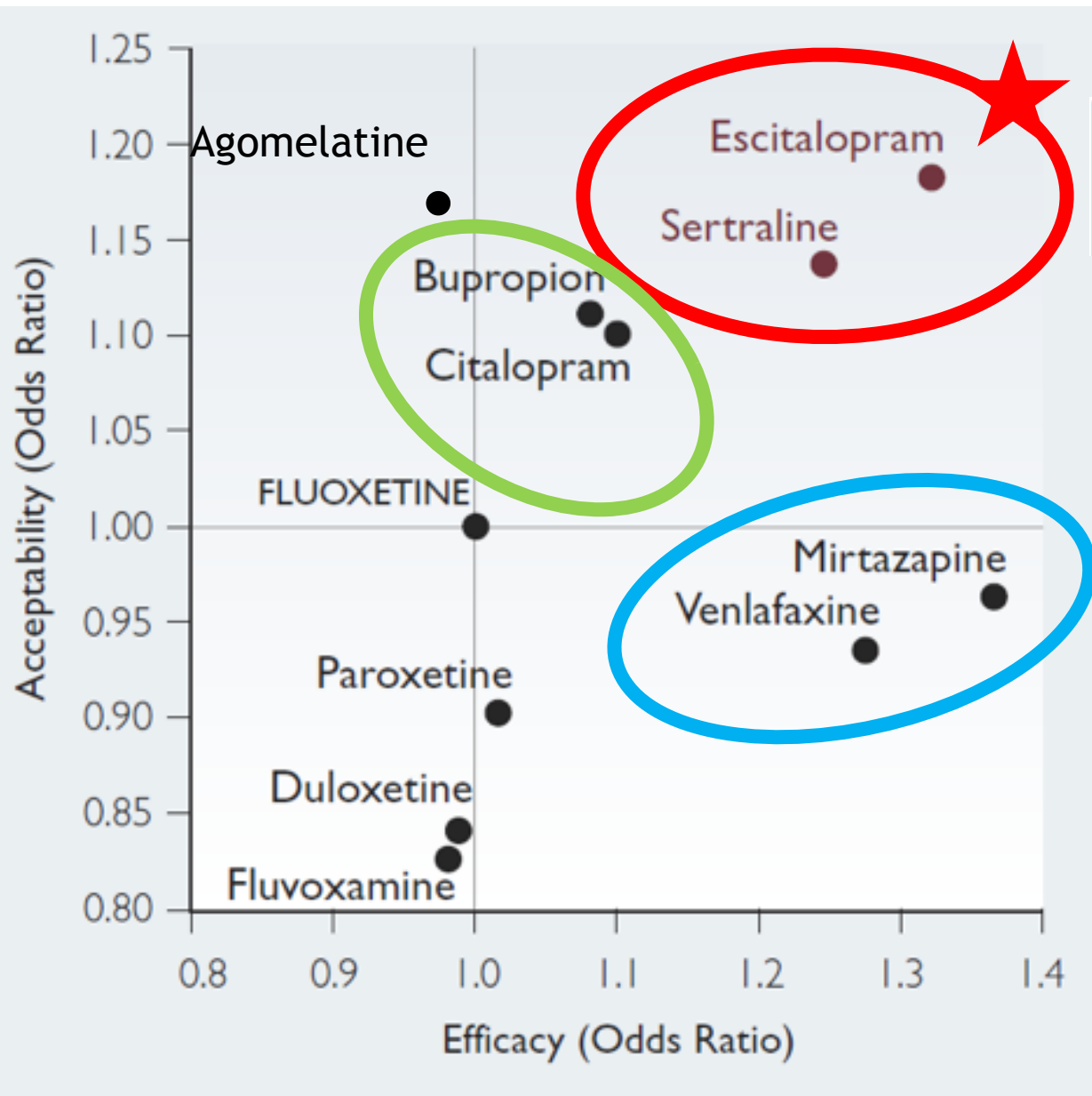


FIGURE 1 Comparative Efficacy and Acceptability of Newer Antidepressants (vs. Fluoxetine)<sup>18</sup>

**Table 3.** Estimated probability of remission

	All studies
Amitriptyline	0.362 (0.293–0.436)
Citalopram	0.380 (0.332–0.430)
Dosulepine	0.401 (0.249–0.569)
Duloxetine	0.427 (0.384–0.471)
Escitalopram	0.456 (0.416–0.497)
Fluoxetine	0.371 (0.338–0.405)
Fluvoxamine	0.326 (0.242–0.420)
Imipramine	0.396 (0.332–0.464)
Lofepamine	0.408 (0.257–0.575)
Maprotiline	0.378 (0.183–0.604)
Milnacipran	0.395 (0.293–0.503)
Mirtazapine	0.423 (0.371–0.476)
Nortriptyline	0.441 (0.275–0.617)
Paroxetine	0.410 (0.374–0.445)
Reboxetine	0.404 (0.252–0.566)
Sertraline	0.400 (0.359–0.443)
Venlafaxine	0.433 (0.401–0.465)

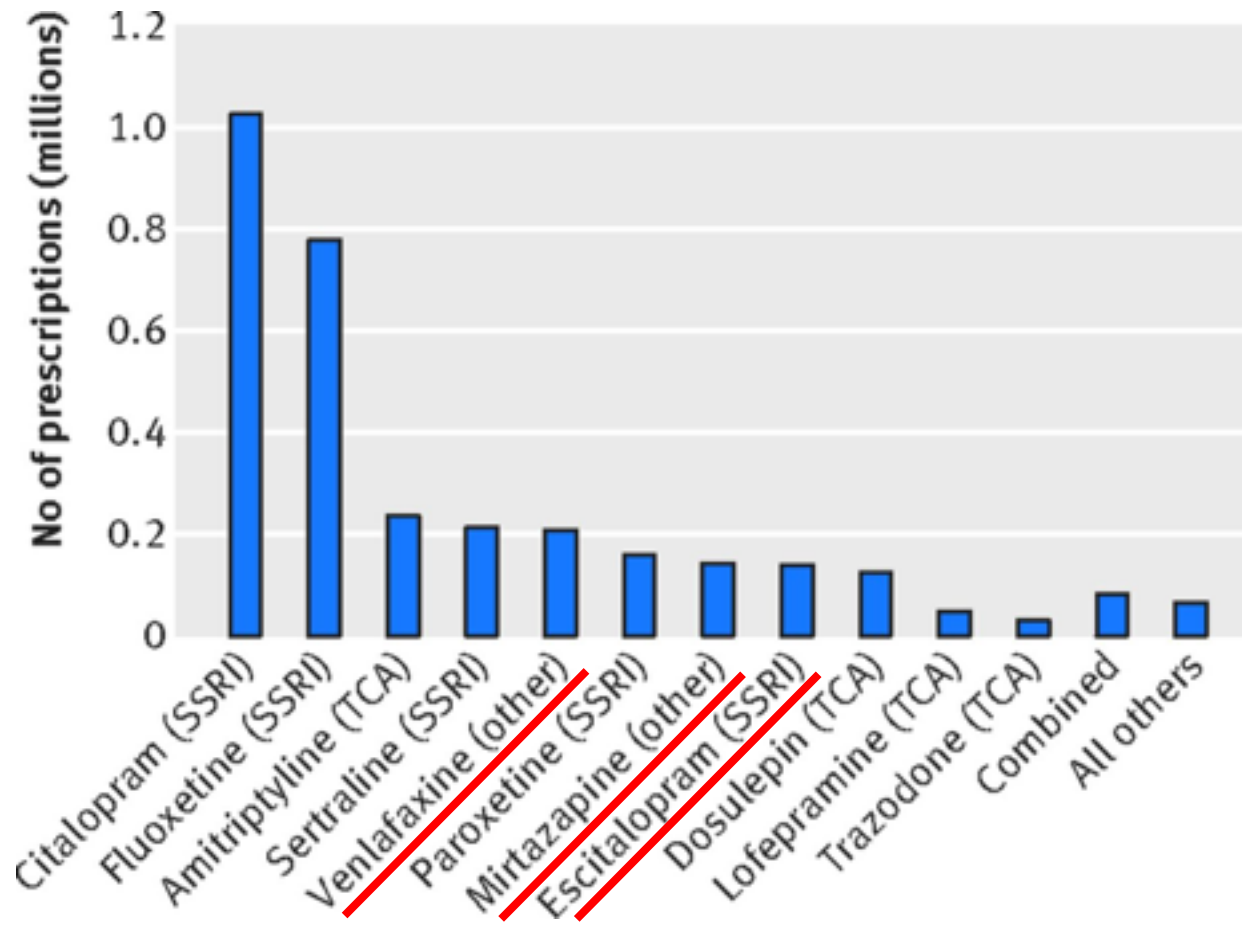
## Escitalopram

- μεγαλύτερη πιθανότητα πλήρους ανταπόκρισης
- πιο δραστική ουσία
- καλύτερη σχέση κόστους-δράσης για περίοδο 1 έτους

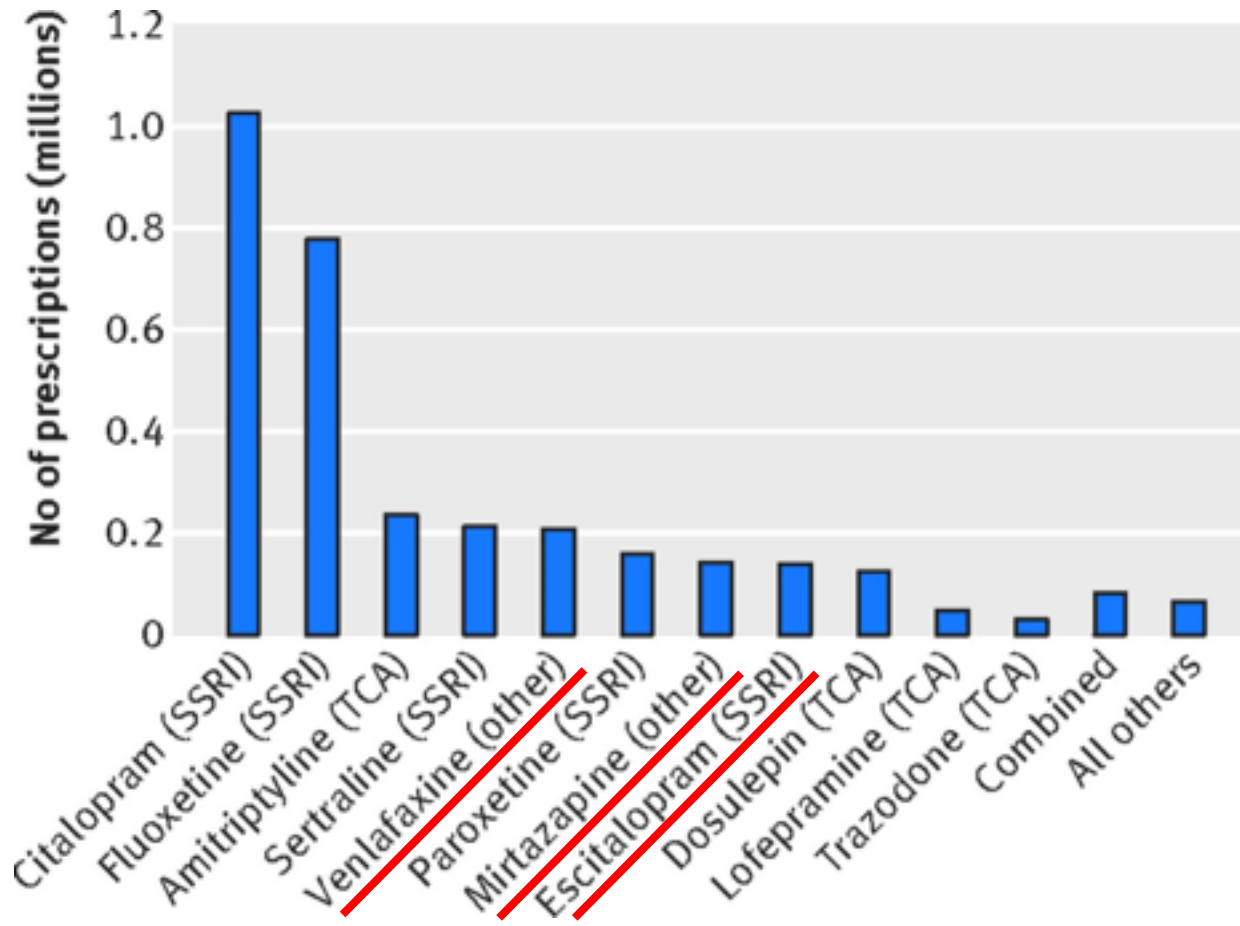


# ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ?

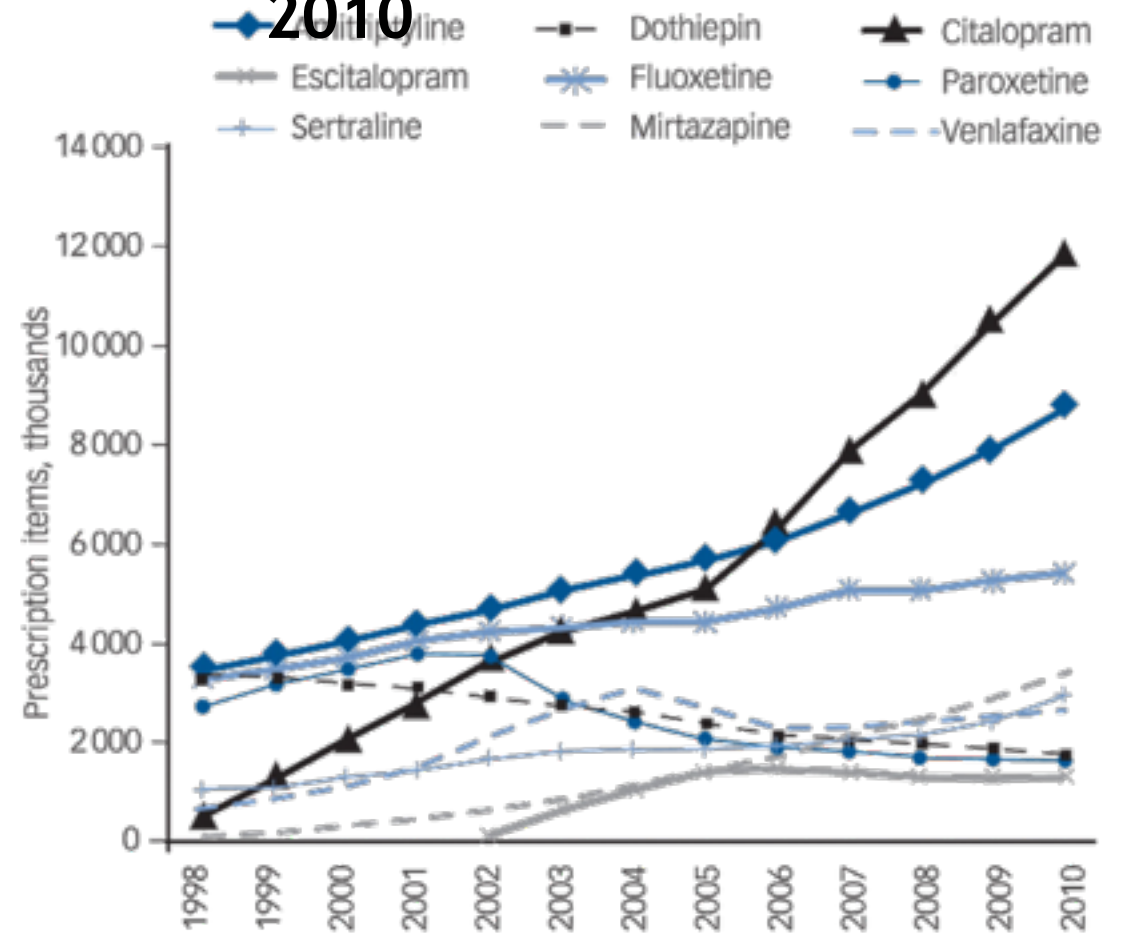
# 2014



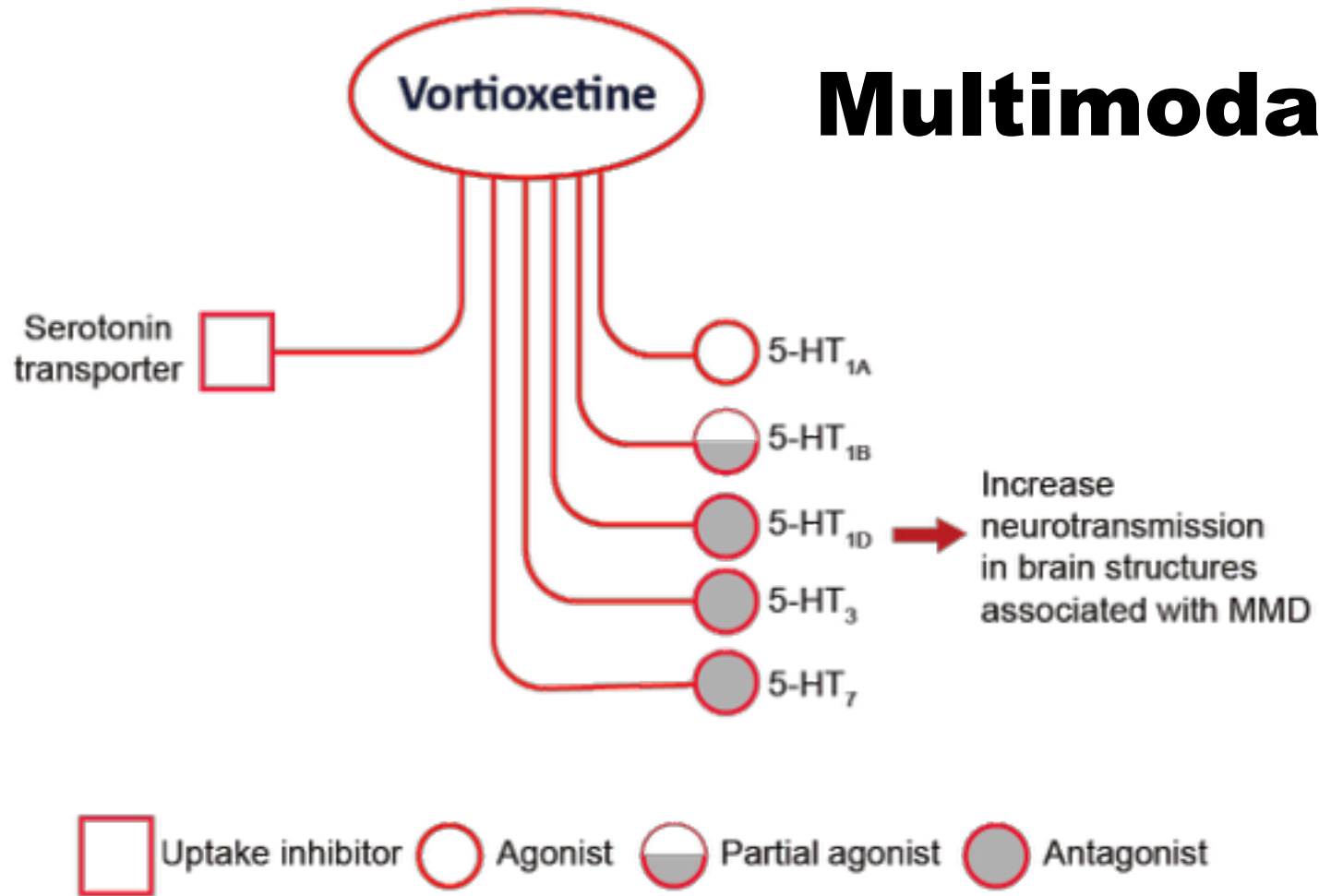
2014



## Trends in the U.K. 1998-2010



# 4<sup>th</sup> Γενιάς ΑΚ



# Υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*)

= βαλσαμόχορτο/σπαθόχορτο

Μικρότερες έρευνες στη σύντομης διάρκειας αντιμετώπιση ενός ελαφράς ή μέτριας βαρύτητας καταθλιπτικού επεισοδίου:

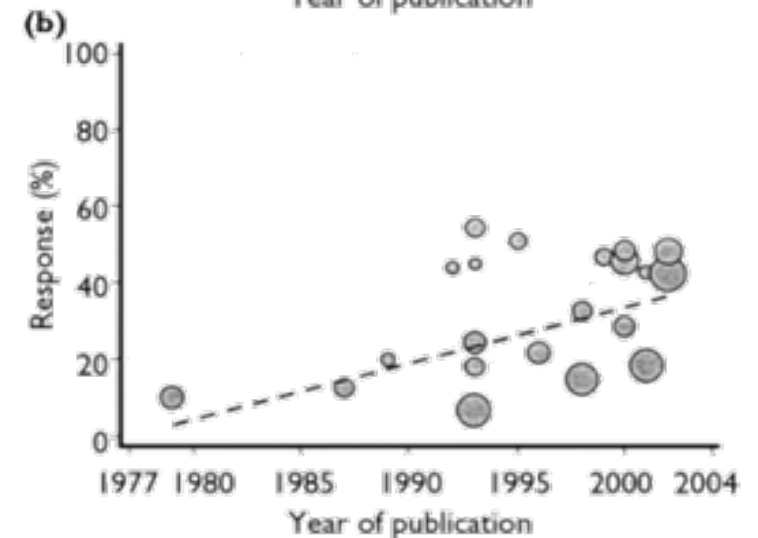
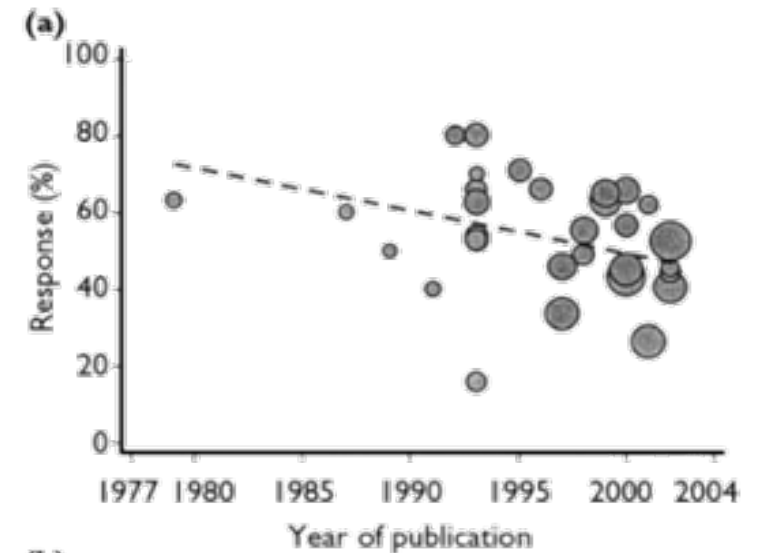
- Πιθανώς ελαφρώς πιο δραστικό απο PLA
- Ανάλογο με χαμηλής δοσολογίας TCA

Kim et al. (1999) J Nerv Ment Dis

Μεγαλύτερες RTCs σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή:

**-Οριακή δραστικότητα.**

Linde et al. (2005) Br J Psychiatry



**Fig. 4** Response rates over time to (a) *Hypericum perforatum* extracts and (b) placebo, from 34 active and 22 placebo trial arms.

# Υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*)

= βαλσαμόχορτο/σπαθόχορτο

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

### *Pharmacokinetic interactions*

Warfarin and phenprocoumon

Cyclosporin

Oral contraceptives

Theophylline

Digoxin

HIV protease inhibitors

HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

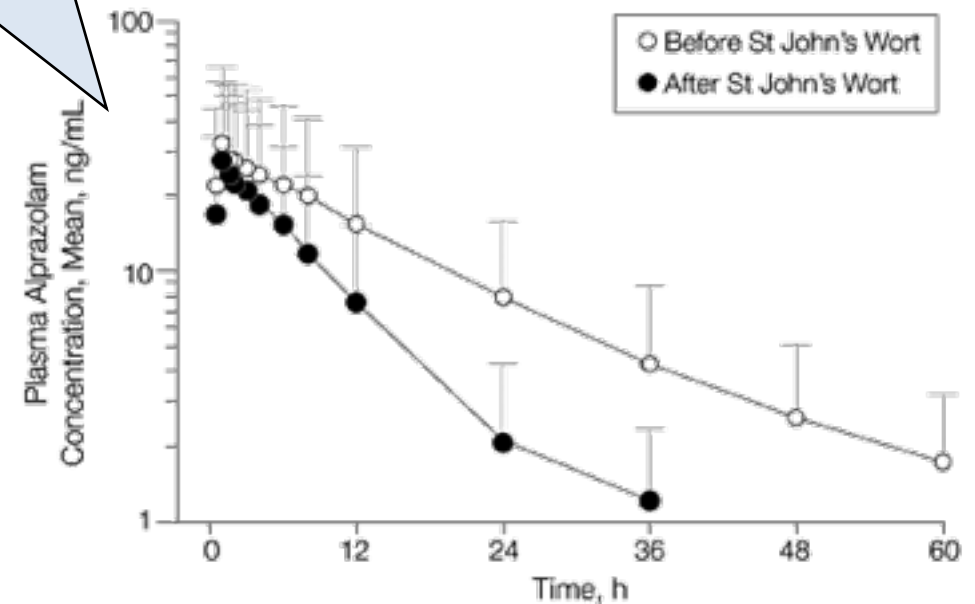
Anticonvulsants (carbamazepine, phenobarbitone and phenytoin)

### *Pharmacodynamic interactions*

SSRIs

Triptans

CYP2C9 ↑  
CYP3A4 ↑  
CYP1A1 ↑





## <<Φυσικά>> αντικαταθλιπτικά

- Κρόκος (Σαφράν)
- Ω-3 PUFA (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα)
- S-adenosyl-L-methionine [SAM-e]
- Acetyl-L-carnitine
- Dehydroepiandrosterone (DHEA)
- Φυλικό οξύ
- Vit. D
- Τρυπτοφάνη
- Αμινοξέα (mix)

## <<Φυσικά>> αντικαταθλιπτικά

- Κρόκος (Σαφράν)
- Ω-3 PUFA (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα)
- S-adenosyl-L-methionine [SAM-e]
- Acetyl-L-carnitine
- Dehydroepiandrosterone (DHEA)
- Φυλικό οξύ
- Vit. D
- Τρυπτοφάνη
- Αμινοξέα (mix)



## <<Φυσικά>> αντικαταθλιπτικά

- Κρόκος (Σαφράν)
- Ω-3 PUFA (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) ✓
- S-adenosyl-L-methionine [SAM-e]
- Acetyl-L-carnitine
- Dehydroepiandrosterone (DHEA)
- Φυλικό οξύ
- Vit. D
- Τρυπτοφάνη
- Αμινοξέα (mix)



# **ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ**

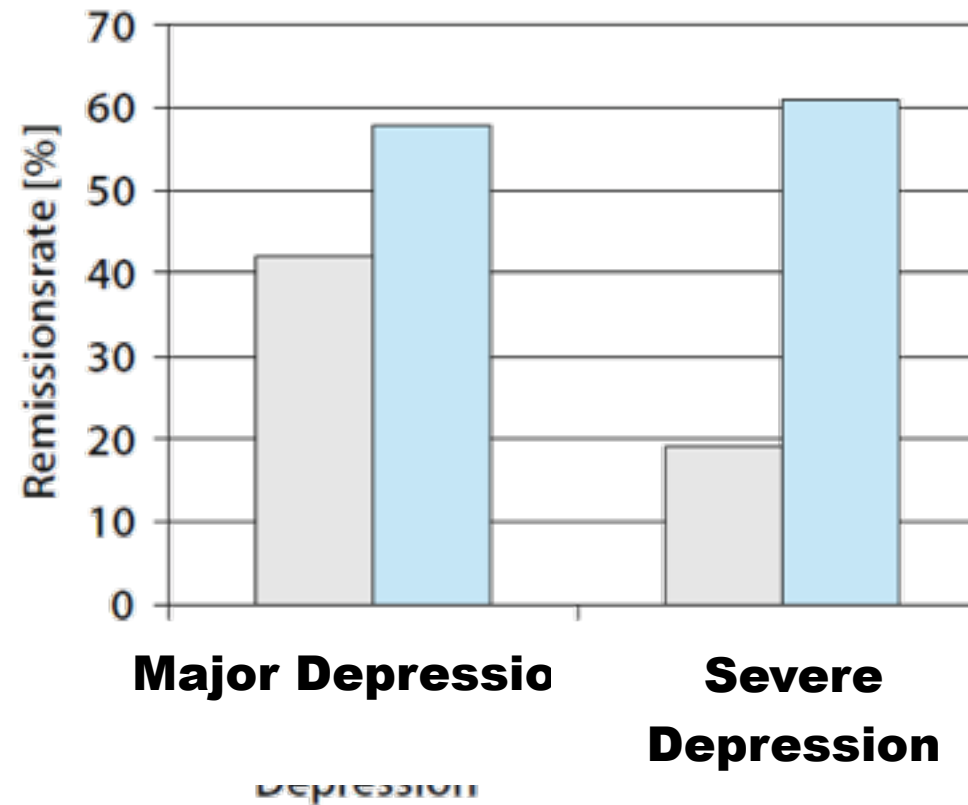
- **50-60%** ανταπόκριση σε οποιαδήποτε φ.α.
- **80-90%** ανταπόκριση σε συνδυασμό ουσιών, μετά από διαδοχικές αλλαγές φ.α.
- **50%** πλήρης ανταπόκριση σε διάστημα 6 μηνών και **75%** σε 2 χρόνια
- **20-30%** αποτυχία πλήρους ανταπόκρισης μετά από 4 συνεχόμενες φ.α. ή συνδυασμό

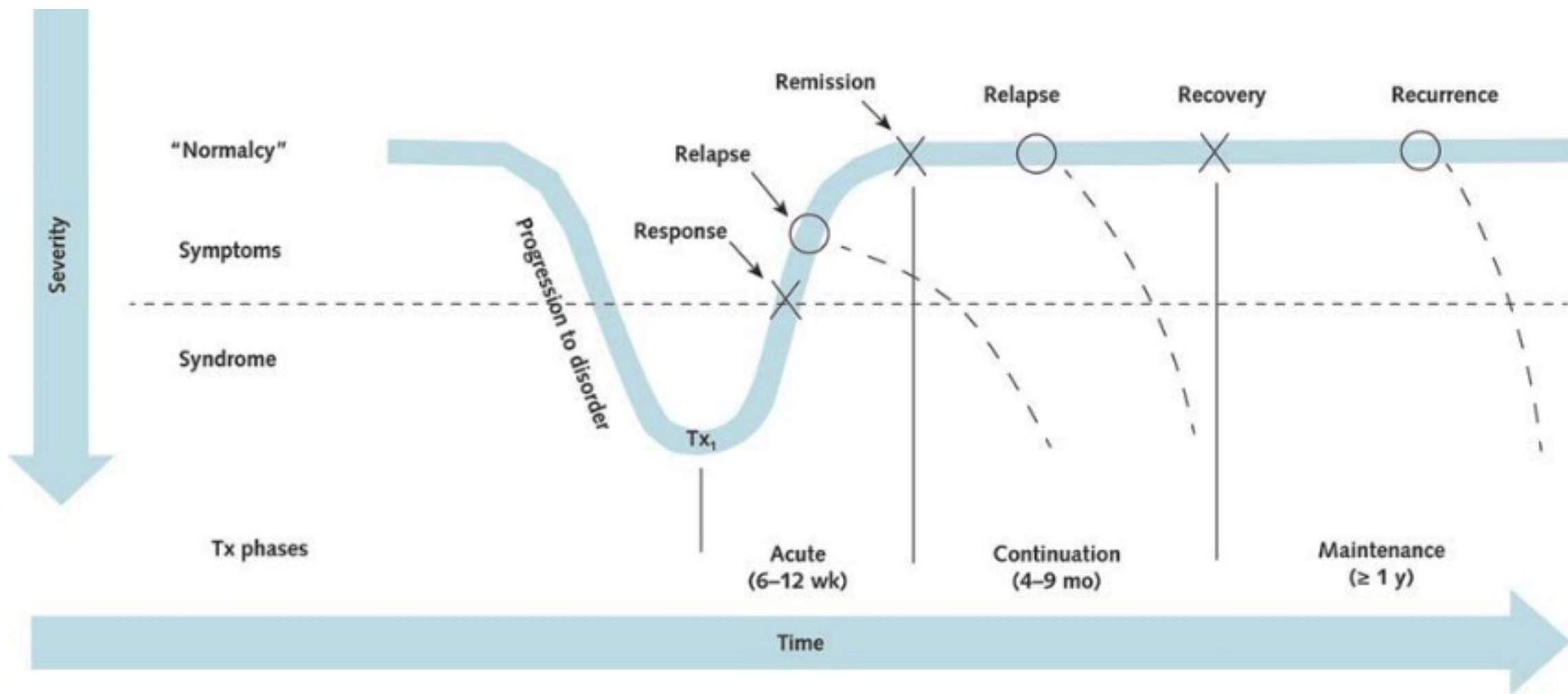
■ **Ψυχοθεραπεία**

n = 243

■ **Ψυχοθεραπεία + Φ.Α.**

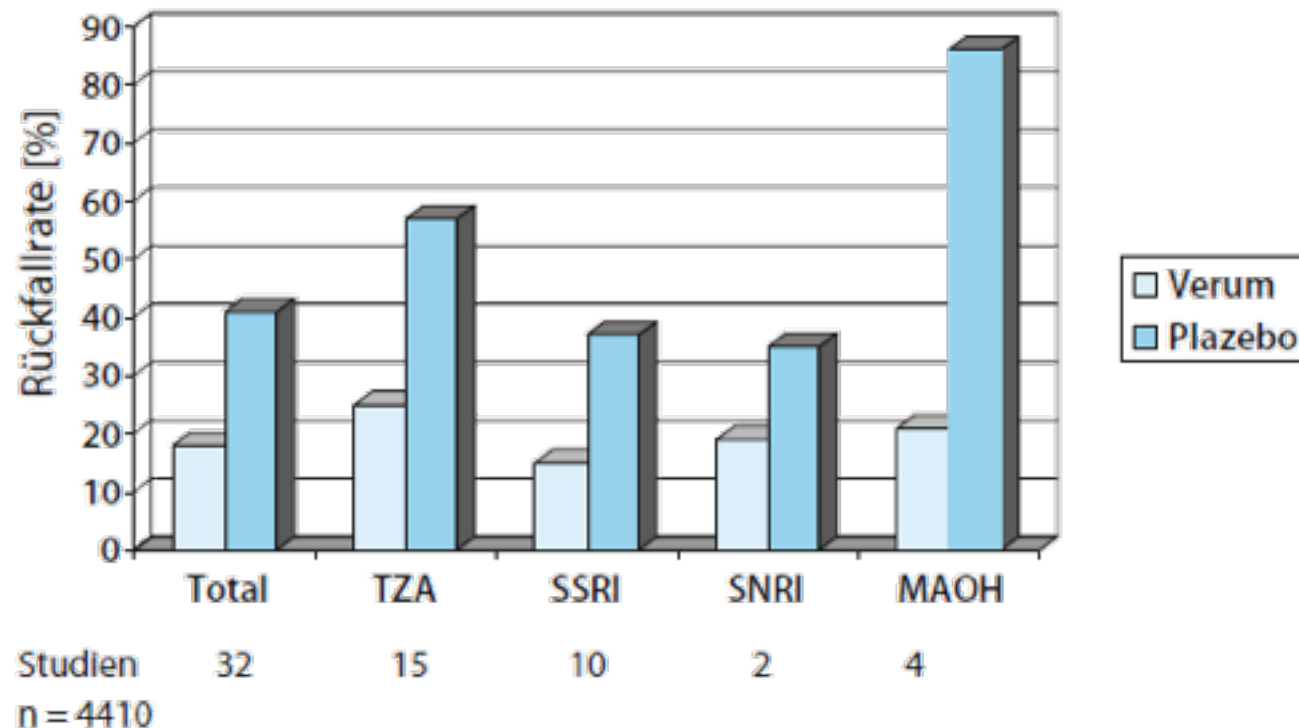
n = 352





**30-50% των ασθενών με κατάθλιψη υποτροπιάζουν σε περίοδο 4 μηνών μετά την παύση της φ.α.**

**Ο κίνδυνος υποτροπής στους πρώτους 18 μήνες είναι 15-25% υπό συνεχιζόμενη ΑΚ αγωγή και 35-60% με PLA**





# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

▪ ΟΥΣΙΑ ?

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- ΟΥΣΙΑ ?
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ?

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- ΟΥΣΙΑ ?
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ?
- ΔΙΑΡΚΕΙΑ ?

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- ΟΥΣΙΑ ?
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ?
- ΔΙΑΡΚΕΙΑ ?
- ΑΛΛΑΓΗ ?
- ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ?

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

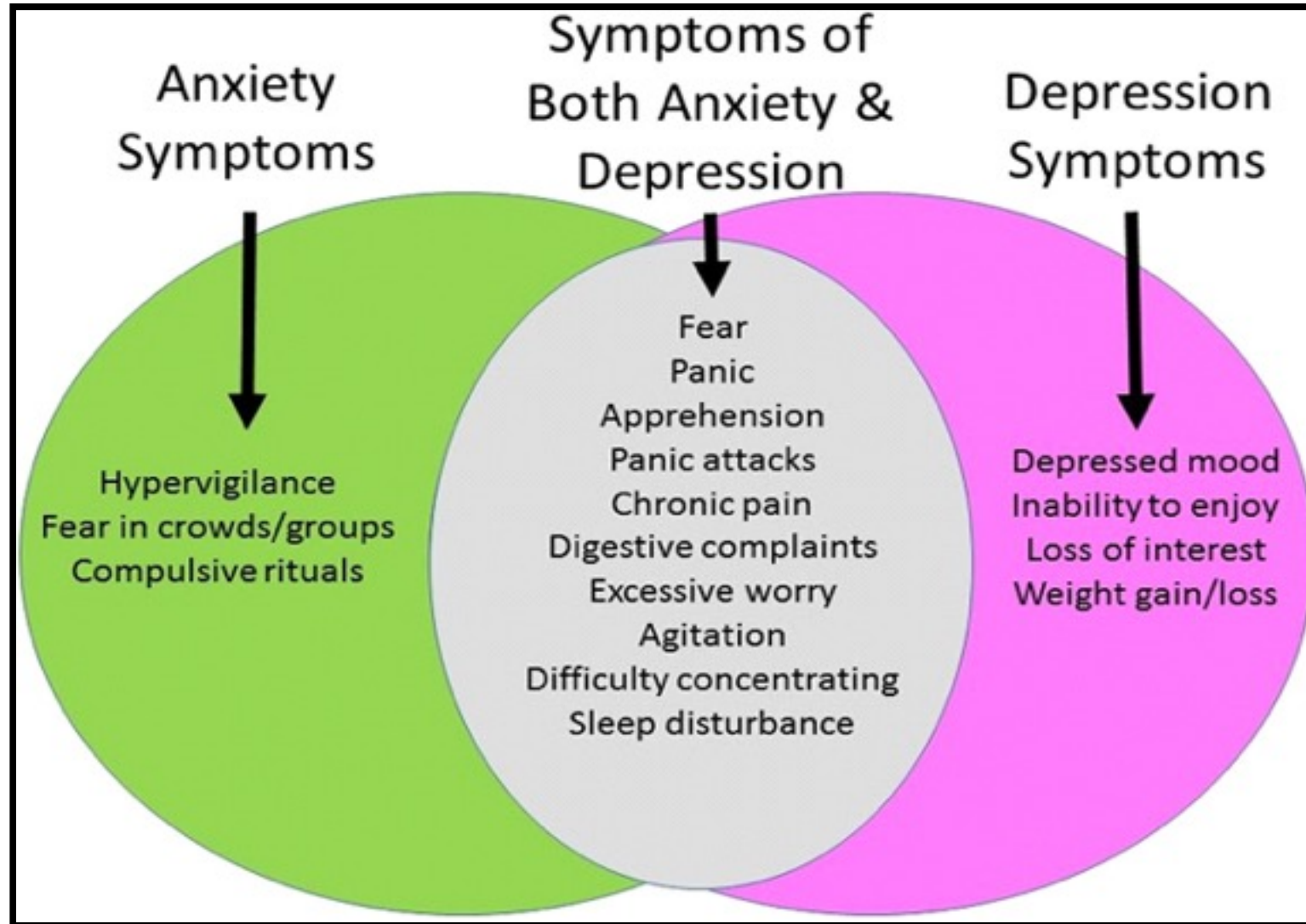
- ΟΥΣΙΑ ?
- ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ?
- ΔΙΑΡΚΕΙΑ ?
- ΑΛΛΑΓΗ ?
- ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ?
- ΔΙΑΓΝΩΣΗ ?

# **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- **ΟΥΣΙΑ ?**
- **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ?**
- **ΔΙΑΡΚΕΙΑ ?**
- **ΑΛΛΑΓΗ ?**
- **ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ?**
- **ΔΙΑΓΝΩΣΗ ?**
- **ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ?**

# **ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

## **ΑΓΧΩΔΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ**





# Mergers and Acquisitions Among Psychotropics: Antidepressant Takeover of Anxiety May Now Be Complete

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.

---

**Issue:** *Antidepressants are taking over the treatment of anxiety disorders. Essentially all forms of anxiety can now be treated with a variety of agents first introduced for the treatment of depression.*

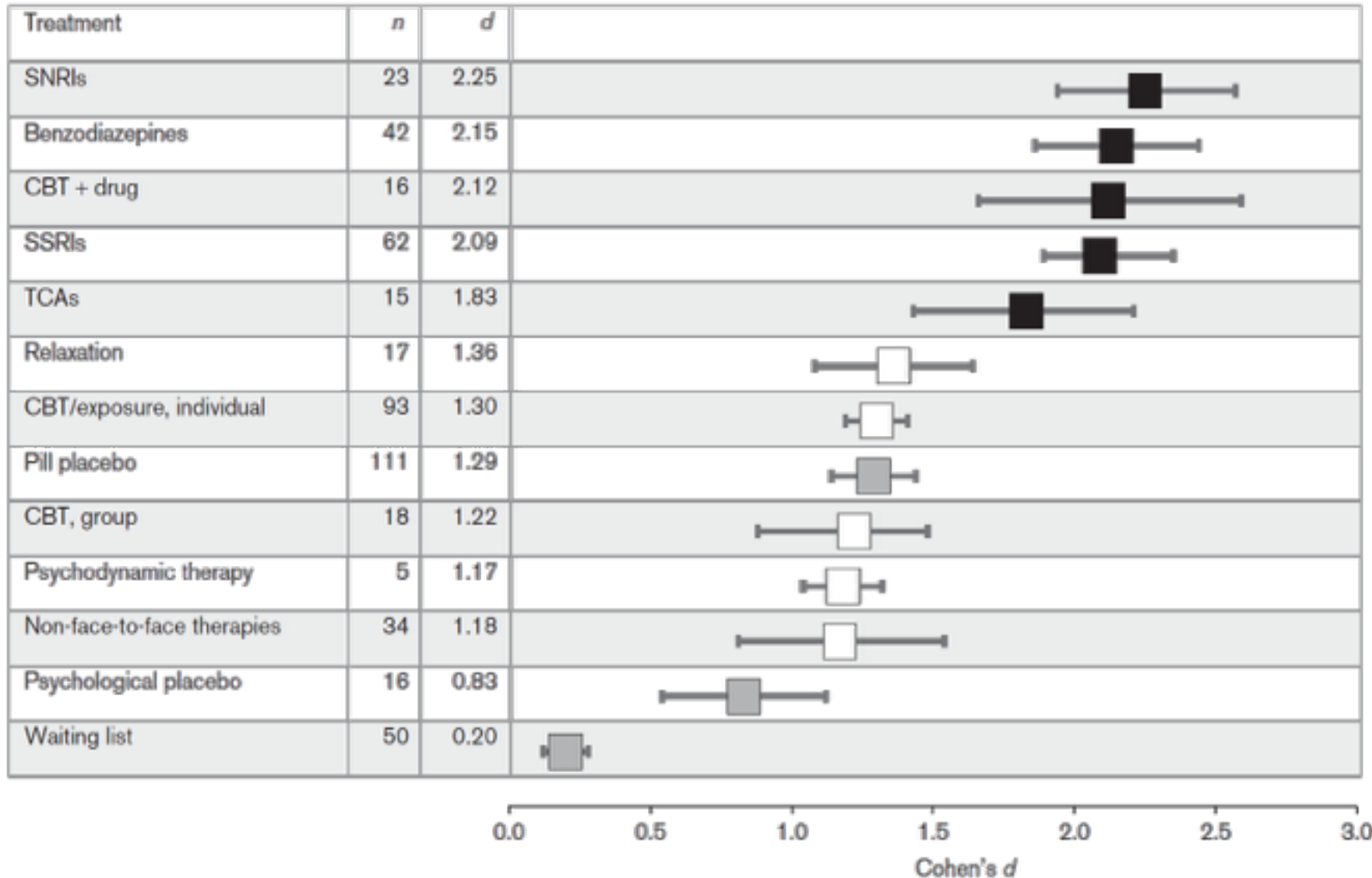
---

# Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis

**234 studies**  
**37.333 patients**

# Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis

**234 studies**  
**37.333 patients**



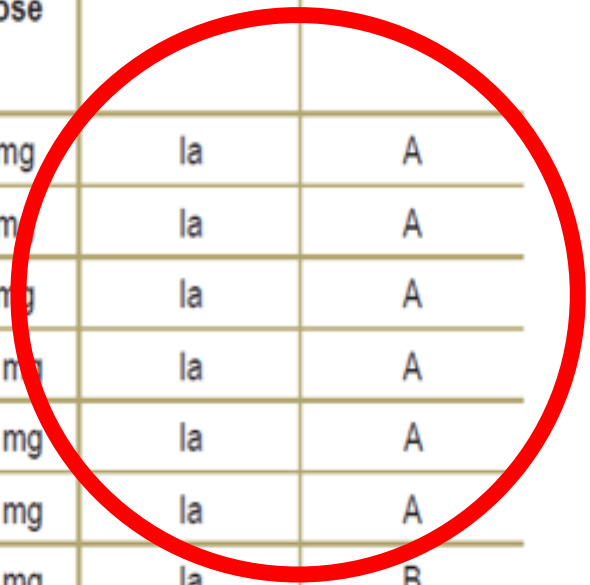
	Drug	Anxiety disorder			Daily dose		
		P/A	GAD	SPh			
SSRI/SSNRI	Citalopram* <sup>1</sup>	x			20–40 mg	1a	A
	Escitalopram* <sup>2</sup>	x	x	x	10–20 mg	1a	A
	Paroxetine	x	x	x	20–50 mg	1a	A
	Sertraline	x		x	50–150 mg	1a	A
	Duloxetine		x		60–120 mg	1a	A
	Venlafaxine	x	x	x	75–225 mg	1a	A
	Tricyclic antidepressants	Clomipramine (if drugs with a grade A recommendation are ineffective or poorly tolerated)	x			75–250 mg	1a
Calcium modulators	Pregabalin		x		150–600 mg	1a	B
Tricyclic anxiolytics	Opipramol (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		50–300 mg	1b	0
Azapirones	Buspirone (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		15–60 mg	1b	0
RIMA	Moclobemide (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)			x	300–600 mg	Expert consensus	CCP

SSRI/SSNRI #1

Drug	Anxiety disorder			Daily dose		
	P/A	GAD	SPh			
Citalopram* <sup>1</sup>	x			20–40 mg	la	A
Escitalopram* <sup>2</sup>	x	x	x	10–20 mg	la	A
Paroxetine	x	x	x	20–50 mg	la	A
Sertraline	x		x	50–150 mg	la	A
Duloxetine		x		60–120 mg	la	A
Venlafaxine	x	x	x	75–225 mg	la	A
Tricyclic antidepressants Clomipramine (if drugs with a grade A recommendation are ineffective or poorly tolerated)	x			75–250 mg	la	B
Calcium modulators Pregabalin		x		150–600 mg	la	B
Tricyclic anxiolytics Opipramol (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		50–300 mg	lb	0
Azapirones Buspirone (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		15–60 mg	lb	0
RIMA Moclobemide (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)			x	300–600 mg	Expert consensus	CCP

SSRI/SSNRI **#1**

Drug	Anxiety disorder			Daily dose		
	P/A	GAD	SPh			
Citalopram* <sup>1</sup>	x			20–40 mg	la	A
Escitalopram* <sup>2</sup>	x	x	x	10–20 mg	la	A
Paroxetine	x	x	x	20–50 mg	la	A
Sertraline	x		x	50–150 mg	la	A
Duloxetine		x		60–120 mg	la	A
Venlafaxine	x	x	x	75–225 mg	la	A
Tricyclic antidepressants Clomipramine (if drugs with a grade A recommendation are ineffective or poorly tolerated)	x			75–250 mg	la	B
Calcium modulators Pregabalin		x		150–600 mg	la	B
Tricyclic anxiolytics <u>Opipramol</u> <b>?</b> (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		50–300 mg	lb	0
Azapirones <u>Buspiron</u> <b>?</b> (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		15–60 mg	lb	0
RIMA Moclobemide (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)			x	300–600 mg	Expert consensus	CCP



	Drug	Anxiety disorder			Daily dose		
		P/A	GAD	SPh			
<b>SSRI/SSNRI #1</b>	Citalopram* <sup>1</sup>	x			20–40 mg	la	A
	Escitalopram* <sup>2</sup>	x	x	x	10–20 mg	la	A
	Paroxetine	x	x	x	20–50 mg	la	A
	Sertraline	x		x	50–150 mg	la	A
	Duloxetine		x		60–120 mg	la	A
	Venlafaxine	x	x	x	75–225 mg	la	A
	Tricyclic antidepressants	Clomipramine (if drugs with a grade A recommendation are ineffective or poorly tolerated)	x			75–250 mg	la
Calcium modulators →	<u>Pregabalin</u>		x		150–600 mg	la	B
Tricyclic anxiolytics	<u>Opipramol</u> ? (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		50–300 mg	lb	0
Azapirones	<u>Buspirone</u> ? (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)		x		15–60 mg	lb	0
RIMA	Moclobemide (if drugs with a grade A or B recommendation are ineffective or poorly tolerated)			x	300–600 mg	Expert consensus	CCP



# BENZODIAZEPINES







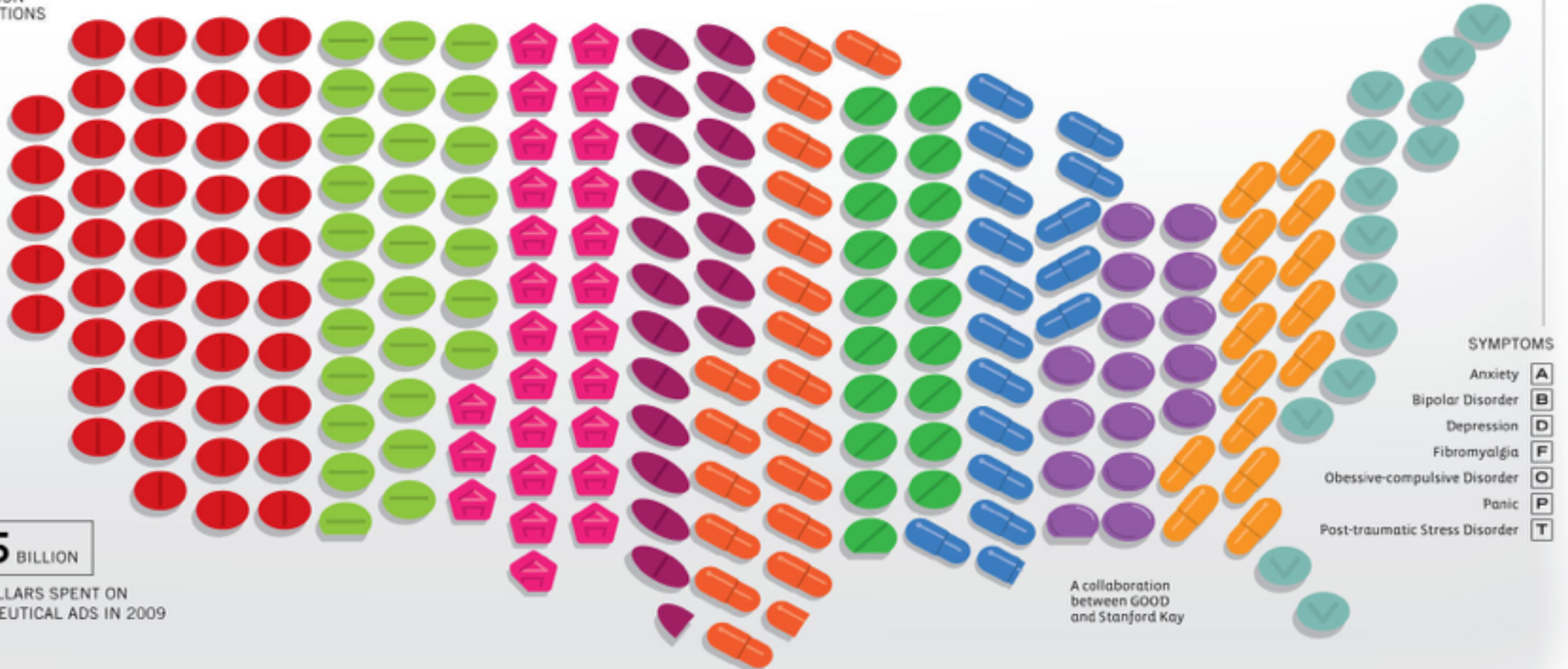
# DRUGGED CULTURE

The pharmaceutical industry spends a lot of money marketing their newest psychiatric drugs to Americans. And we take a lot of them. In fact, in 2009 alone, U.S. doctors wrote more psychiatric prescriptions than there are people in this country. This is a look at 2009's 10 most prescribed psychiatric drugs. Don't worry, there's a pill for that.

## AMERICA'S MOST PRESCRIBED PSYCHIATRIC DRUGS

In both their brand-name and generic forms

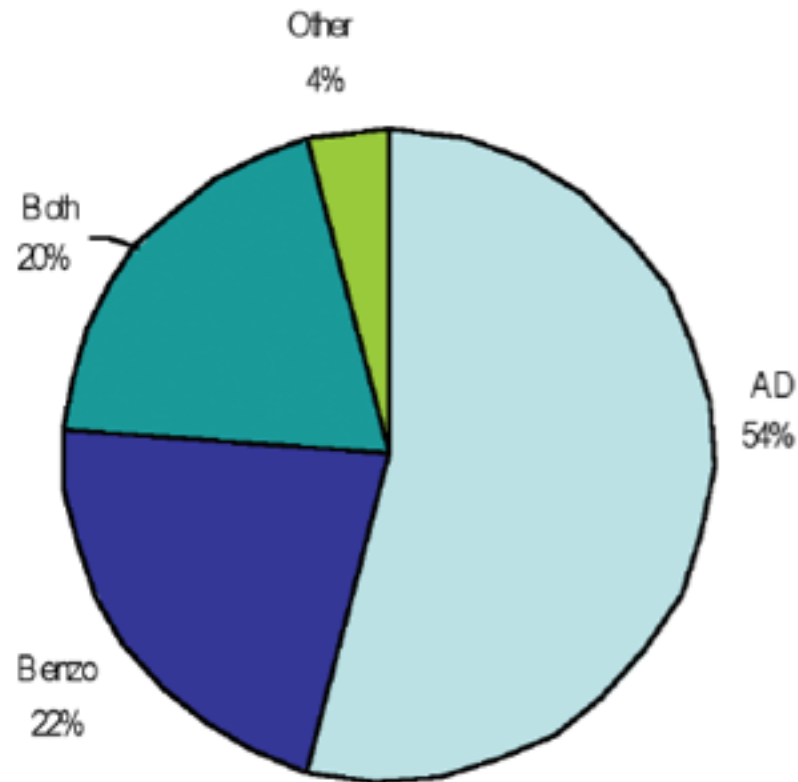
DRUG	Xanax	Lexapro	Ativan	Zoloft	Prozac	Desyrel	Cymbalta	Seroquel	Effexor XR	Valium
SYMPTOMS	A	A D	A P	A D O T	A D	A D	A D F	B D	A D P	A P
ONE PILL = ONE MILLION PRESCRIPTIONS	44	27.7	25.9	19.5	19.5	18.9	16.6	15.8	15	14



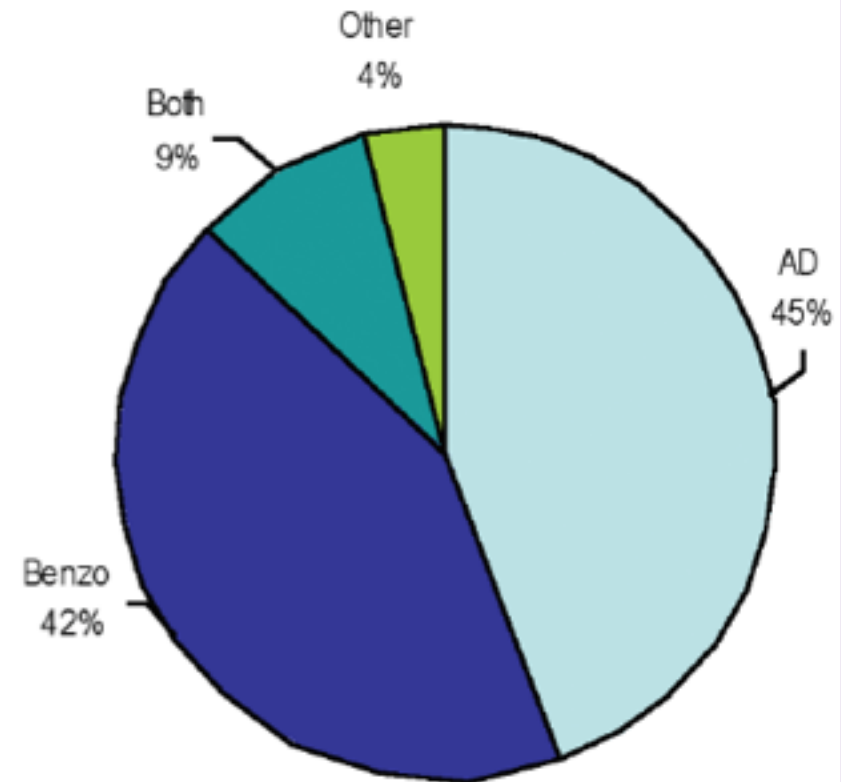
**\$4.5** BILLION  
TOTAL DOLLARS SPENT ON PHARMACEUTICAL ADS IN 2009

A collaboration between GOOD and Stanford Kay

## Psychiatrists



## Primary Care Physicians



**FIGURE 2.** Treatment of anxiety with antidepressants and benzodiazepines; regimens may also include antipsychotics, other anxiety agents (e.g., buspirone), mood stabilizers, or sleep aids.

KEY: AD: antidepressant; Benzo: benzodiazepines

Source: SDI Health PDDA, Anxiety (ICD-9 diagnosis 300) July 2007 to June 2008.

# Benzodiazepines



**55.2%**

Who misused benzodiazepines got them from prescription



**40%**

Who take benzodiazepines every day for six wks or more will develop a dependence to them



Chemicals decrease brain activity



Effects last 6-24 hours

## Why Prescribe Benzodiazepines?

### Anxiety disorders

- Generalized anxiety disorder
- Phobias
- Post-traumatic stress disorder
- Obsessive-compulsive disorder



### Convulsive disorders

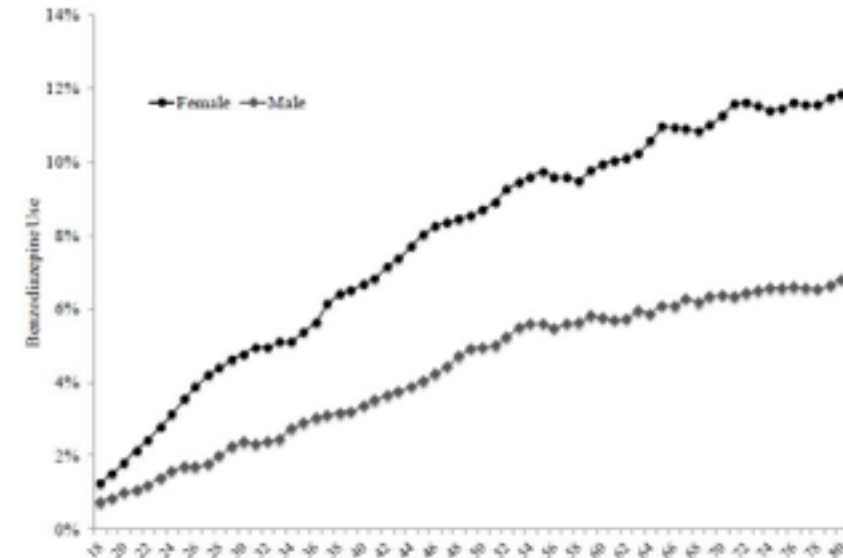
- Epilepsy
- Cerebral palsy
- Multiple sclerosis

### Insomnia/Sleep disorders

### Impulse control disorders

Detoxification from other substances

**5% όλων των συνταγ. φαρμάκων**



**Ηλικία**  
**50% >60**

Immediate side effects can include:



Confusion



Euphoria



Severe drowsiness  
or coma



Irregular  
heartbeat



Vertigo



Memory loss



Nausea



Depression



Slurred speech

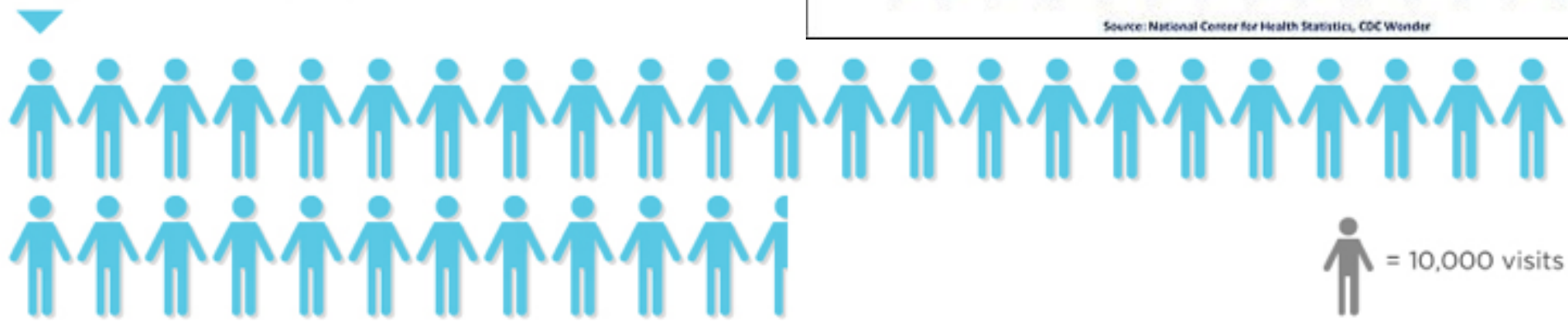


Severe weakness



50% increased risk of developing dementia in the long term

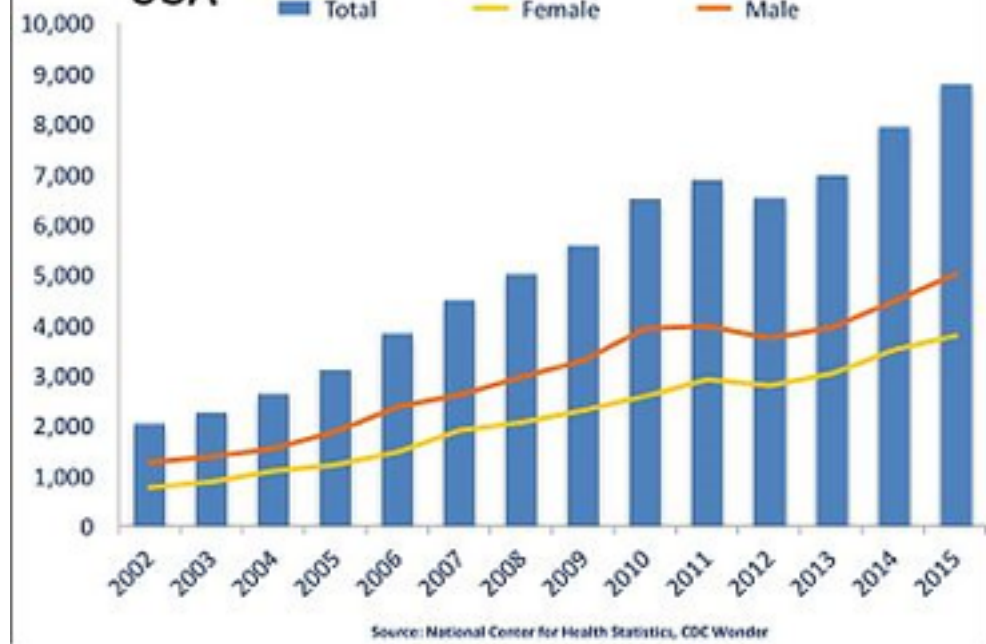
345,691 related emergency room visits in 2010



95% of US hospital admissions for benzodiazepines reported abusing additional substances

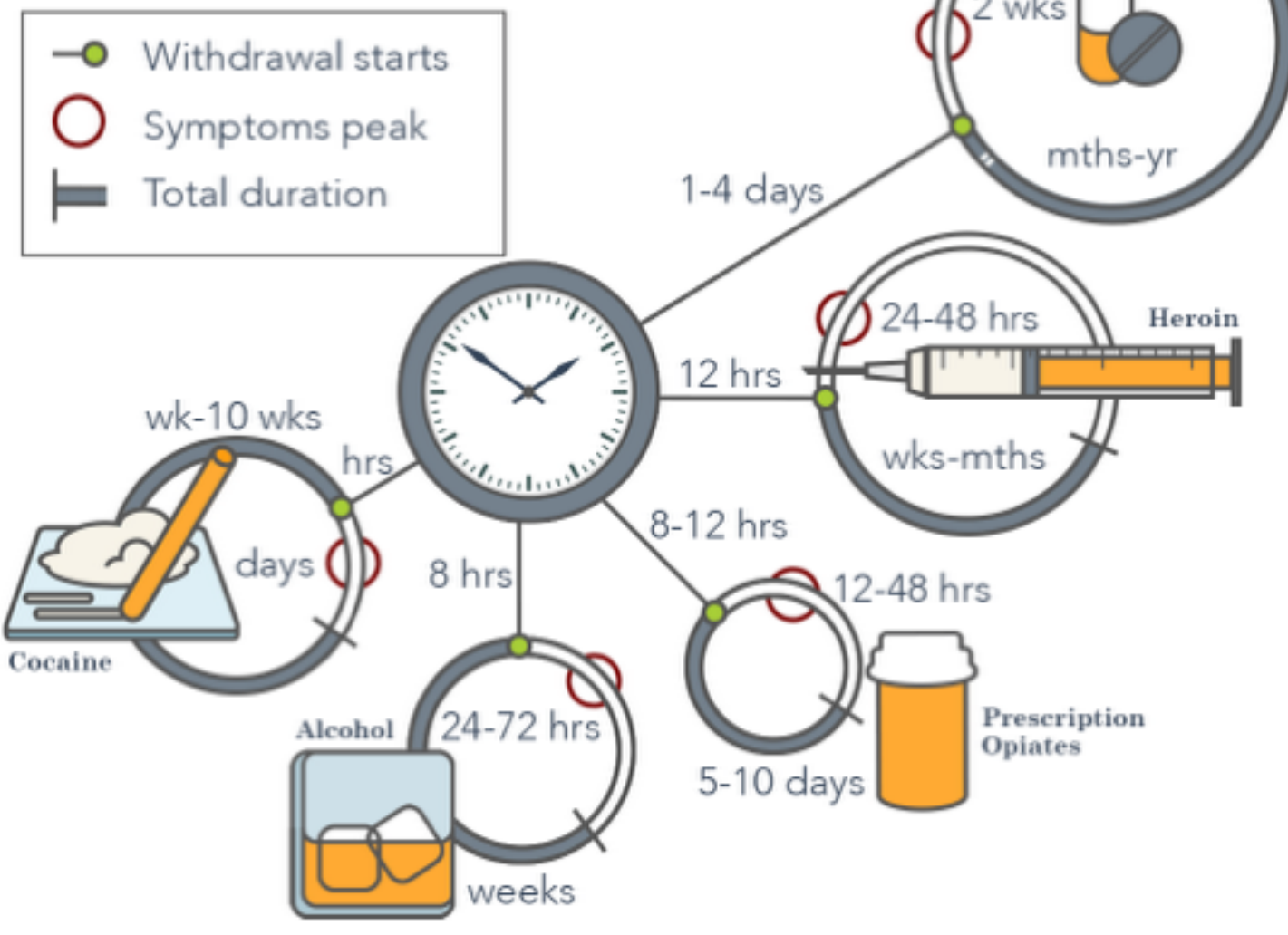
## Number of Deaths from Benzodiazepines

### USA



Generic name	Absorption time p.o. (t max) h	Elimination half-life (h)	Active metabolite with the longest t 1/2	Half-life (h)
Alprazolam	1 - 2	10 - 12		
Bromazepam	0,5 - 1,5	8 - 20		
Brotizolam		3-6	methylhydroxy brotizolam	2-4
Chlordiazepoxide	2 - 5	5 - 30	desmethyldiazepam	30 - 90
Clobazam	2 - 4	10 - 30	desmethyloclobazam	36 - 46
Clonazepam	3-12	18-50		
Clorazepate	1 - 2		desmethyldiazepam	30 - 90
Clotiazepam	0,5 - 1,5	2 - 6		
Desmethyldiazepam	2	30 - 90		
Diazepam	0,5 - 1,5	15 - 60	desmethyldiazepam	30 - 90
Estazolam	1 - 1,5	18 - 24	numerous metabolites	
Flunitrazepam	1 - 1,5	20 - 30		
Halazepam			desmethyldiazepam	30 - 90
Loflazepate	1 - 2		desmethyflurazepam	70 - 120
Loprazolam	2 - 3	8 - 10		
Lorazepam	1 - 2	10 - 12		
Lormetazepam	1 - 1,2	10 - 12		
Nitrazepam	1,5 - 2	18 - 25		
Oxazepam	1 - 2	8 - 10		
Prazepam	3 - 6		desmethyldiazepam	30 - 90
Quazepam	1-1,5	40-60	N-desmethyflurazepam	70-120
Temazepam	0,3 - 0,7	5 - 15		
Tofizopam	?	6-8		
Triazolam	0,5 - 1	3 - 4	OH-triazolam	3 - 4

## Drug Withdrawal Timelines



Generic name	Absorption time p.o. (t max) h	Elimination half-life (h)	Active metabolite with the longest t 1/2	Half-life (h)
Alprazolam	1 - 2	10 - 12		
Bromazepam	0,5 - 1,5	8 - 20		
Brotizolam		3-6	methylhydroxy brotizolam	2-4
Chlordiazepoxide	2 - 5	5 - 30	desmethyldiazepam	30 - 90
Clobazam	2 - 4	10 - 30	desmethyloclobazam	36 - 46
Clonazepam	3-12	18-50		
Clorazepate	1 - 2		desmethyldiazepam	30 - 90
Clotiazepam	0,5 - 1,5	2 - 6		
Desmethyldiazepam	2	30 - 90		
Diazepam	0,5 - 1,5	15 - 60	desmethyldiazepam	30 - 90
Estazolam	1 - 1,5	18 - 24	numerous metabolites	
Flunitrazepam	1 - 1,5	20 - 30		
Halazepam			desmethyldiazepam	30 - 90
Loflazepate	1 - 2		desmethylflurazepam	70 - 120
Loprazolam	2 - 3	8 - 10		
Lorazepam	1 - 2	10 - 12		
Lormetazepam	1 - 1,2	10 - 12		
Nitrazepam	1,5 - 2	18 - 25		
Oxazepam	1 - 2	8 - 10		
Prazepam	3 - 6		desmethyldiazepam	30 - 90
Quazepam	1-1,5	40-60	N-desmethylflurazepam	70-120
Temazepam	0,3 - 0,7	5 - 15		
Tofizopam	?	6-8		
Triazolam	0,5 - 1	3 - 4	OH-triazolam	3 - 4

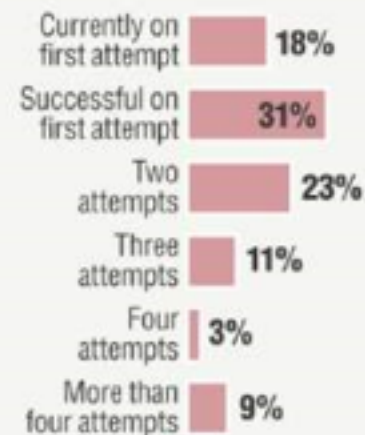
## Benzo withdrawal survey

In an unscientific survey of U.S. members of a benzodiazepine support website, 493 participants provided information on their symptoms and experiences. Below is a selection of their responses.

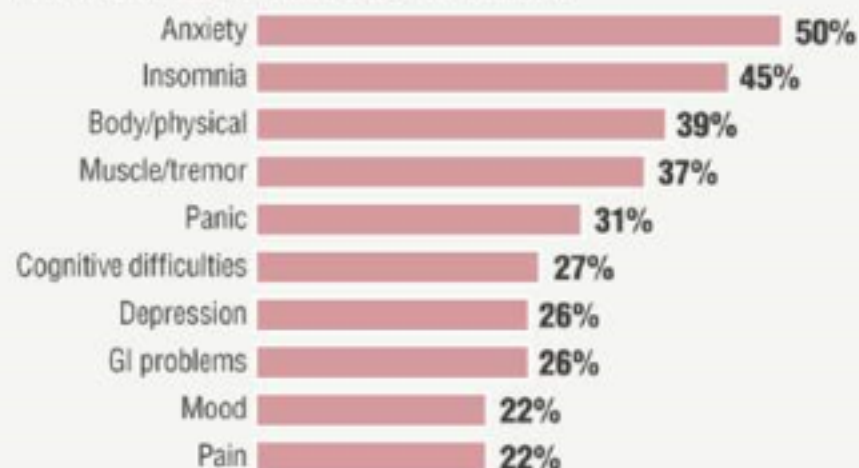
### WITHDRAWAL STATUS



### NUMBER OF ATTEMPTS



### WITHDRAWAL SYMPTOMS REPORTED







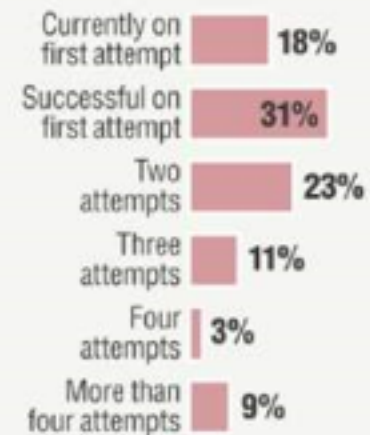
## Benzo withdrawal survey

In an unscientific survey of U.S. members of a benzodiazepine support website, 493 participants provided information on their symptoms and experiences. Below is a selection of their responses.

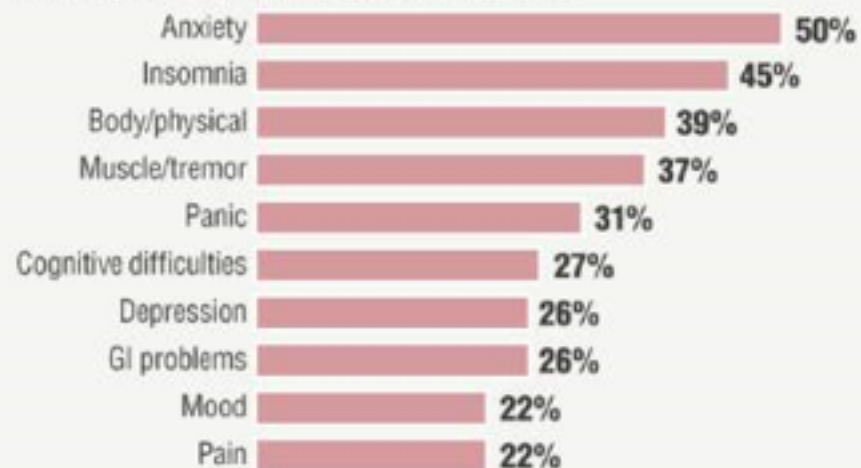
### WITHDRAWAL STATUS



### NUMBER OF ATTEMPTS



### WITHDRAWAL SYMPTOMS REPORTED



**OH, YOU BELIEVED YOUR DOCTOR WHEN HE SAID  
BENZOS WEREN'T ADDICTIVE?**

**THAT'S SO CUTE**



**ΣΥΝΟΨΗ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΓΧΩΔΩΝ**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ**



**Στην πρωτοβάθμια περίθαλψη ασθενών με καταθλιπτική ή  
αγχώδη διαταραχή, οι SSRIs παρουσιάζουν κατα 40%  
καλύτερη σχέση κόστους-οφέλους και προτείνονται ως  
ουσίες πρώτης επιλογής.**

# Antidepressants

SSRI

SSNRI

SNDRI

NaSSA

TCA

MAOI

Melatonergic

Multimodal

Phytotherapeutics

Mood Stabilizer

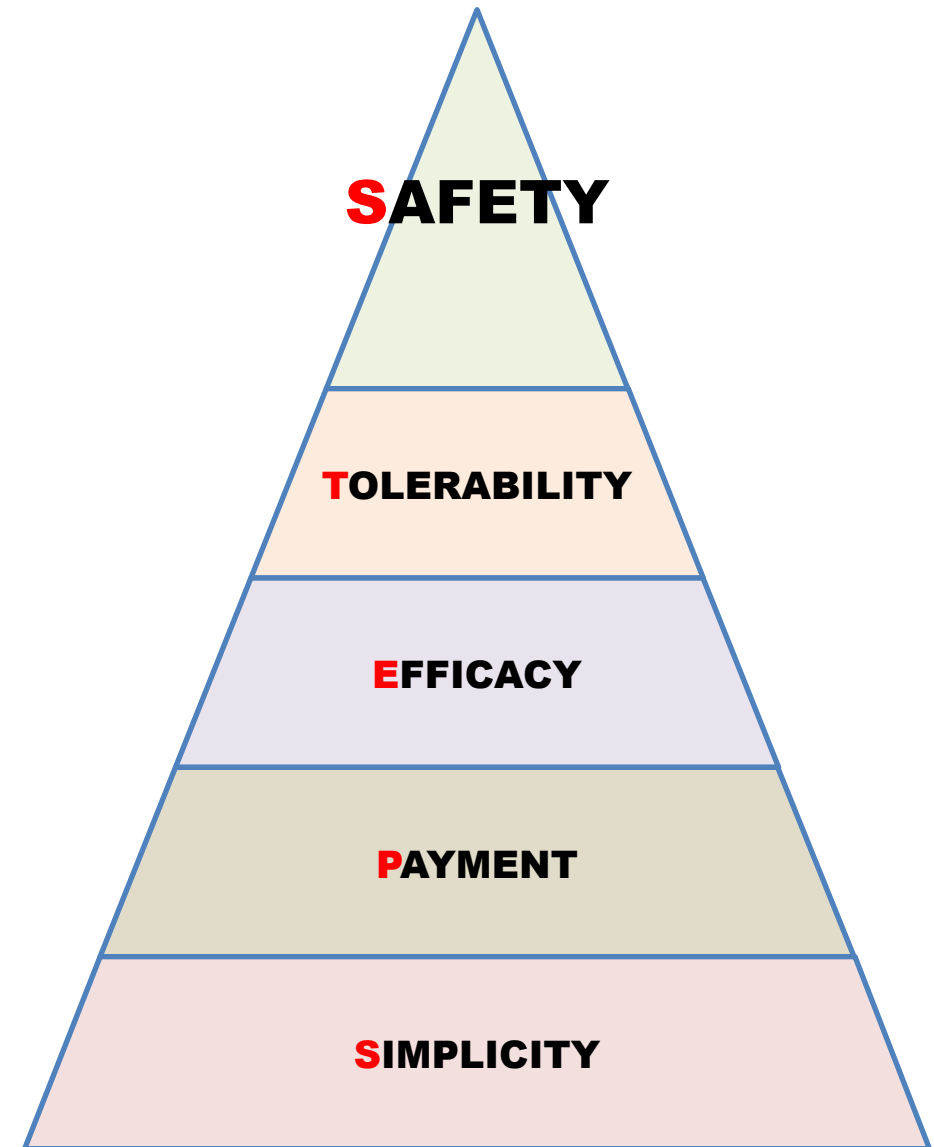
Antipsychotics

Benzodiazepines

Psychostimulants

Psychedelics

# STEPS - Model

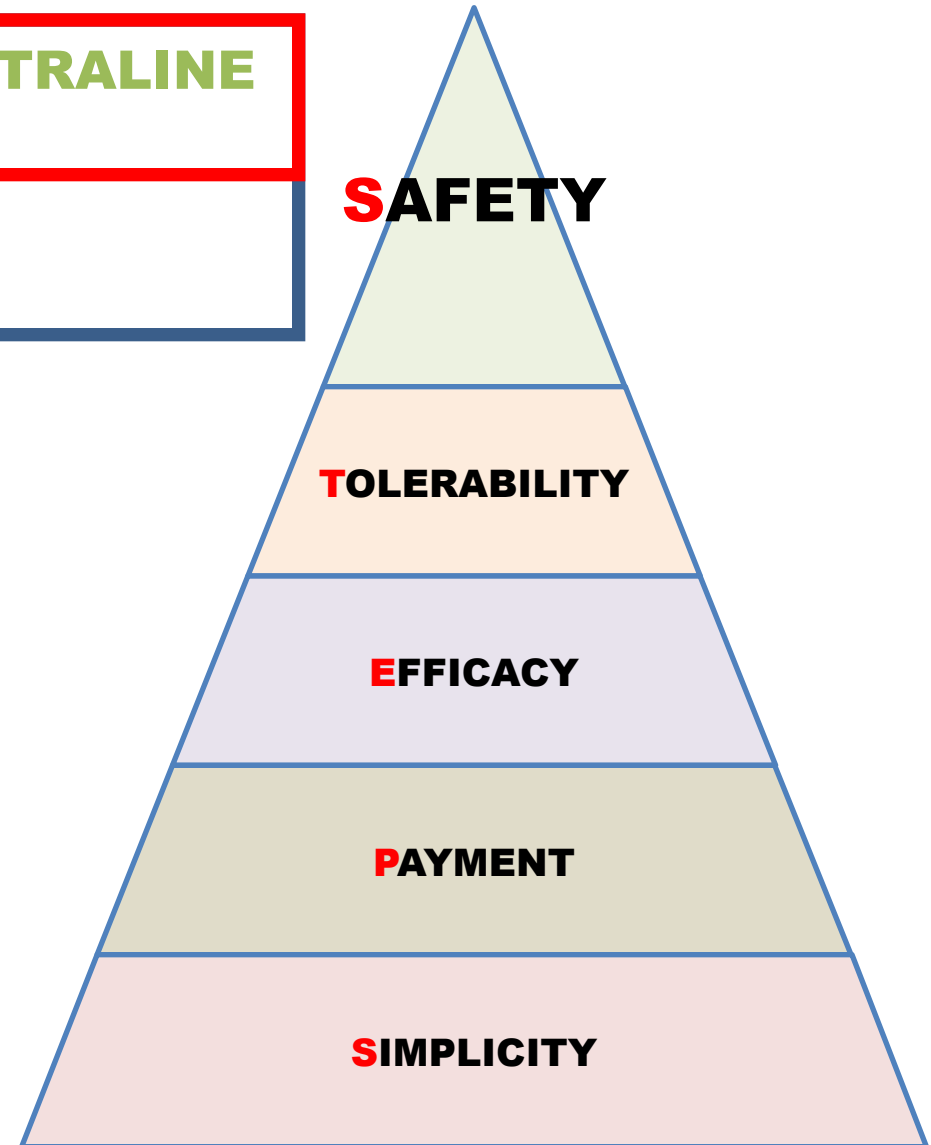


# Antidepressants

SSRI	←	<u>ESCITALOPRAM, SERTRALINE</u>
SSNRI	←	<u>VENLAFAXINE</u>
SNDRI	←	<b>BUPROPION</b>
NaSSA	←	<u>MIRTAZAPINE</u>

- TCA
- MAOI
- Melatonergic
- Multimodal
- Phytotherapeutics
- Mood Stabilizer**
- Antipsychotics**
- Benzodiazepines**
- Psychostimulants**
- Psychedelics**

# STEPS - Model

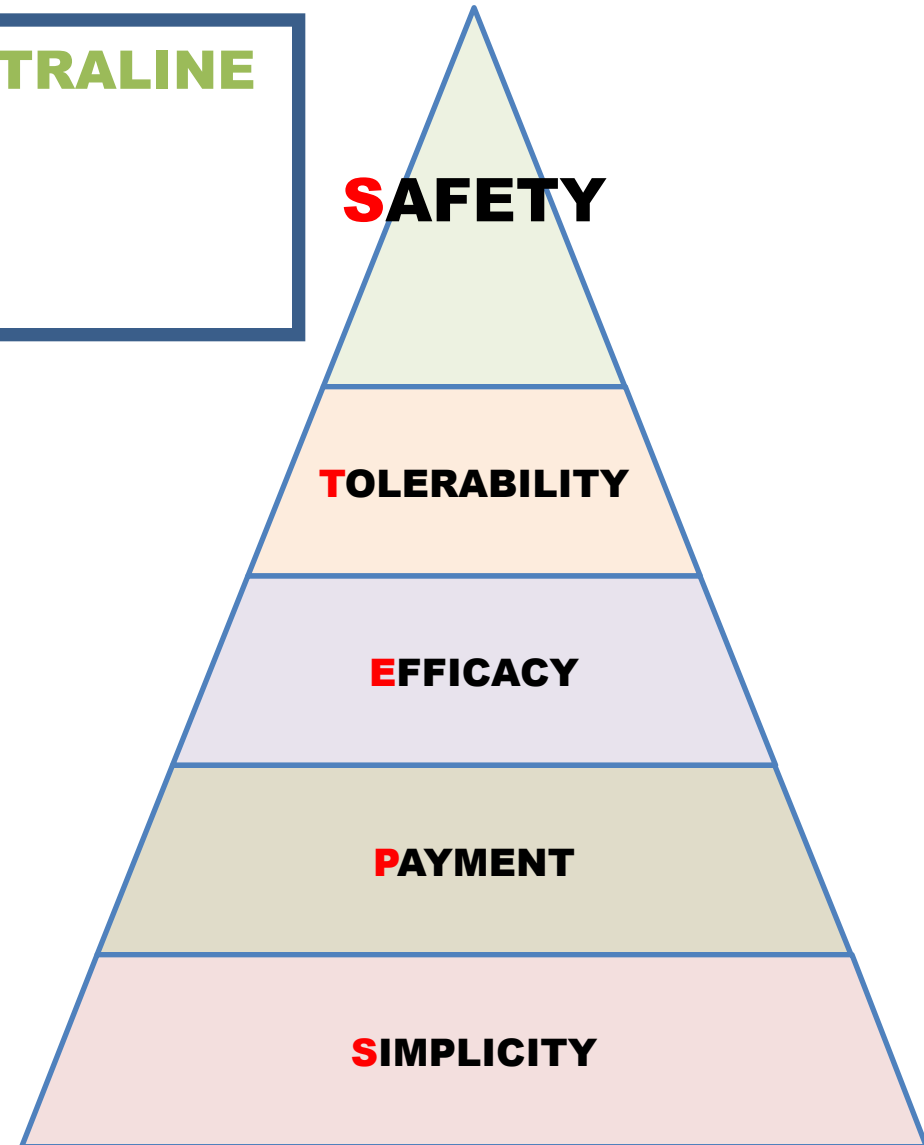


# Antidepressants

SSRI	←	<u>ESCITALOPRAM, SERTRALINE</u>
SSNRI	←	VENLAFAXINE
SNDRI	←	BUPROPION
NaSSA	←	MIRTAZAPINE

- TCA
- MAOI
- Melatonergic
- Multimodal
- Phytotherapeutics
- Mood Stabilizer
- Antipsychotics
- Benzodiazepines
- Psychostimulants
- Psychedelics

# STEPS - Model



# STEPS - Model

## Antidepressants

SSRI	←	<u>ESCITALOPRAM, SERTRALINE</u>
SSNRI	←	<u>VENLAFAXINE</u>
SNDRI	←	<u>BUPROPION</u>
NaSSA	←	<u>MIRTAZAPINE</u>

TCA

MAOI

Melatonergic

Multimodal

VORTIOXETINE ??

Phytotherapeutics

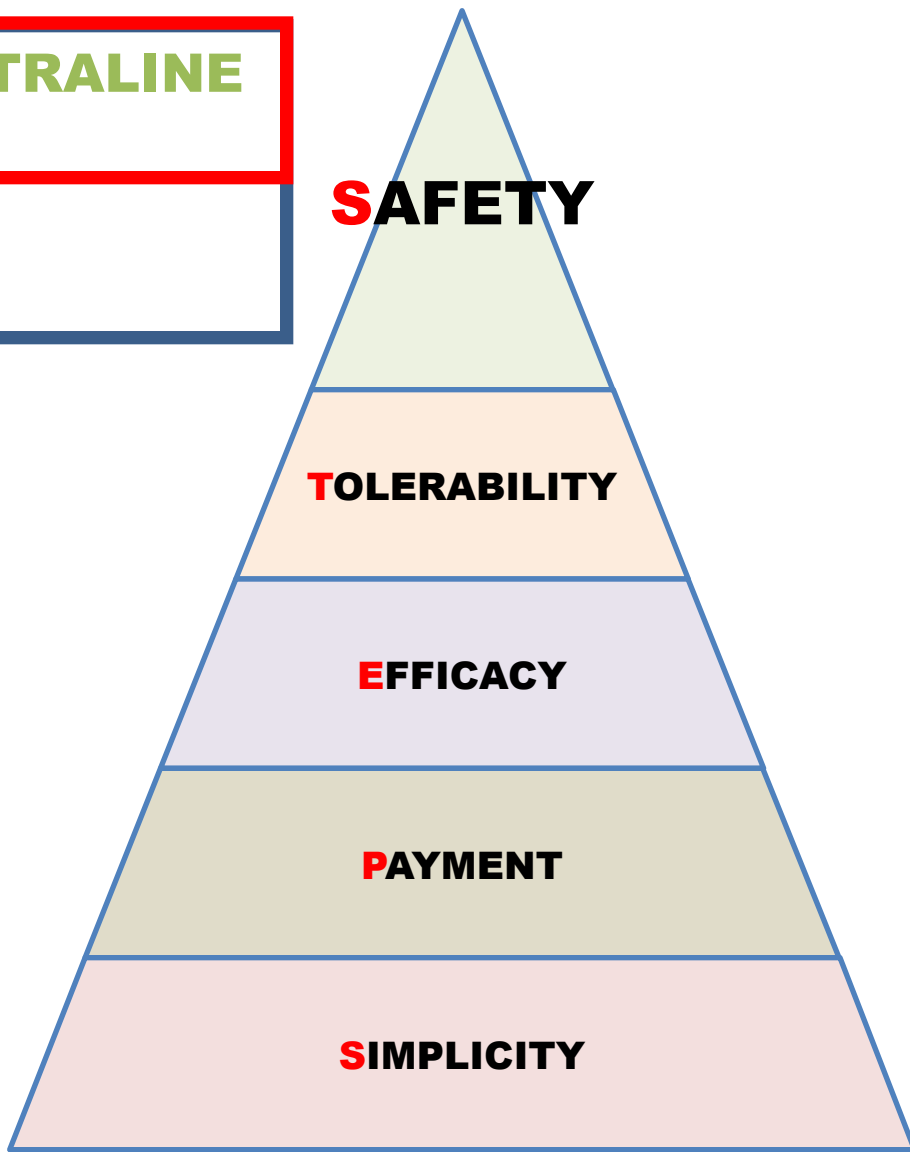
**Mood Stabilizer**

**Antipsychotics**

**Benzodiazepines**

**Psychostimulants**

**Psychedelics**







**Σας ευχαριστώ θερμά για την προσοχή σας**

**[aagorastos@uke.uni-hamburg.de](mailto:aagorastos@uke.uni-hamburg.de)**