

ABORDĂRI PSIHOFARMACOLOGICE ALE MANIFESTĂRILOR AFECTIVE DIN CADRUL SCHIZOFRENIEI

D. Vasile, Emilia Lungu***

REZUMAT

În evoluția schizofreniei, cea mai frecventă complicație este reprezentată de depresie, al cărui tablou clinic este foarte greu de diferențiat de cel indus de neuroleptice.

Două opțiuni terapeutice au fost cercetate în tratamentul acestei depresii: antidepresivele triciclice (Imipramina, Amitriptilina) și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetina, Floxyfral). Dintre acestea, Fluoxetina, datorită caracteristicilor sale farmacodinamice, este agentul antidepresiv de primă alegere în tratamentul manifestărilor depresive la schizofreni.

Cuvinte cheie: Depresie postpsihotică, Fluoxetina, Antidepresiv triciclic.

ABSTRACT

Psychopharmacologic approach of emotional manifestations in schizophrenia

The most frequent complication in the course of schizophrenia is depression which is very difficult to differentiate from neuroleptic - induced depressions.

Two therapeutic options were studied in the treatment of this kind of depression: TCA's (Imipramine, Amitriptyline) and selective serotonin - recapture inhibitors (Fluoxetine).

Fluoxetine, due to its pharmacodynamic actions, is the first choice antidepressant agent in the treatment of depressive mood to schizophrenic patients.

Key words: Postpsychotic depression, Fluoxetine, TCA's.

Depresiile postpsihotice au fost definite pentru prima dată în 1920 de Mayer-Gross iar mai târziu de Widroe (1966) ca fiind o tulburare de dispoziție care survine în decursul unui episod psihotic acut. Această stare este acompaniată de o sărăcie ideativă, insomnie și devalorizarea Eu-ului; frecvent ea se asociază și cu dificultăți de concentrare și efectuare a unor activități obișnuite, precum și cu comportament adeziv.

Aceste simptome depresive nu sunt întotdeauna recunoscute din cauza intricării lor atât cu simptomele sindroamelor deficitare (abulie, lentoare ideativă, tulburări de atenție, astenie), cât și cu simptomele sindromului akinetic generat de neuroleptice (facies fixat, scăderea spontaneității mișcărilor și a discursului). Pe de altă parte, în ciuda acestor dificultăți de diagnostic, se poate identifica autentică depresie (tristețe până la deznădejde) din cursul unui episod schizofrenic procesual. Farebow (1962) aprecia că 55% din cazurile de suicid întâlnite la schizofreni apar în aceste episoade depresive.

Din această perspectivă diagnosticul și tratamentul depresiilor postpsihotice sunt esențiale pentru realizarea unei mai bune profilaxii a acestor pacienți cu risc suicidar înalt (10% din schizofreni).

În funcție de autor, durata și frecvența acestor depresii, sunt apreciate diferit, de la trei săptămâni, șase luni până la un an.

Patogenia depresiilor postpsihotice

Unii autori (Sechar, 1963) consideră depresia postpsihotică ca fiind un episod observabil în special la pacienții tratați cu neuroleptice convenționale (NL), iar alții o apreciază ca făcând parte din evoluția schizofreniei. În plan psihopatologic ea ar corespunde fazei de estompare a delirului, de percepție a

defectului și fazei de conștientizare a unei realități afective și sociale devenită dificilă.

Nacht și Recamier au insistat în abordarea psihanalitică a depresiei a cărei origine ar consta în pierderea obiectului care constituie suportul delirului. Ca urmare, delirul ar reprezenta, pentru pacient, o soluție de compromis a angoasei psihotice, iar mecanismele proiective delirante ar permite restaurarea unei forme de relaționare cu lumea. Abandonul delirului ar impune o ruptură a echilibrului psihotic și ar fi însoțit de o triplă pierdere:

- a obiectului;
- a sistemului relațional;
- a unui mijloc de apărare contra angoasei.

Astfel, ameliorarea simptomatologiei psihotice ar face loc liber depresiei.

Melanie Klein, prin analogie cu faza schizo-paranoidă a copilului, consideră depresia schizofrenului ca o întoarcere la această etapă de dezvoltare neunitară (neintegrată) a aparatului psihic.

Pentru alți autori (Cohen, 1964; Hirsh, 1981; Lemperier, 1984) neurolepticele (NL) ar induce un efect depresogen, acesta constituind un veritabil efect secundar dar alte studii au infirmat această ipoteză. Acești ultimi autori, nu numai că nu au găsit neurolepticelor un efect depresogen ci, ei au constatat că o cură neuroleptică diminuează intensitatea și frecvența sindroamelor depresive. Alți autori consideră depresia ca fiind concomitentă, chiar prodromală, episodului schizofren dar simptomatologia, mult mai fulminantă, maschează la început tabloul depresiv. Aceasta nu se dezvoltă decât secundar când neurolepticele au estompat semnele acute ale psihozei.

Tratamentul stărilor depresive din schizofrenie a ridicat numeroase probleme, în centrul lor situându-se pe de o parte, interacțiunea medicamentoasă iar pe de altă parte, eventuala

*Dr. D. Vasile - medic primar psihiatrie SCMC

**Dr. Emilia Lungu - medic primar neurolog SCMC

recrudescență a delirului, ca efect dezinhibitor al antidepresivelor.

Antidepresivele triciclice

Au fost efectuate numeroase studii referitoare la eficacitatea antidepresivelor triciclice (ADT) în tratamentul episodului depresiv la pacienții schizofreni. Toate aceste studii au vizat evaluarea eficacității atât a ADT cât și a unuia sau mai multor NL.

Prusoff și colab. (1997) au studiat 40 de pacienți cu schizofrenie care prezentau o simptomatologie depresivă evaluată cu ajutorul scalei de depresie Raskin. Aceștia au fost tratați cu Amitriptilină (100 - 200 mg/zi) sau placebo pe o perioadă de 4 - 26 săptămâni. La sfârșitul studiului simptomele depresive severe constatate inițial s-au redus în mod semnificativ.

Wachrens și Gerlach (1980) au studiat și ei 20 de pacienți la care inițial s-a diagnosticat o stare de anergie (evaluată pe Brief Psychiatric Rating Scale) rezistentă la neuroleptice. Ei au administrat 50 - 200 mg/zi Maprotilină sau placebo, dar după 4 săptămâni de tratament nu s-a observat o diferență semnificativă. Totuși la un pacient simptomele psihotice s-au agravat.

Johnson (1981) a administrat 75 - 150 mg/zi Maprotilină sau placebo la 50 de pacienți diagnosticați ca fiind și depresivi; după 5 săptămâni de tratament, pe baza evaluărilor efectuate cu Beck Depression Inventory (BDI), el nu a constatat rezultate semnificative.

Siris și colab. (1982) au realizat un studiu retrospectiv pe 25 de pacienți schizofreni care au dezvoltat un episod depresiv major și care a fost tratat fie cu Imipramină (50 - 300 mg/zi) fie cu Amitriptilină (75 - 300 mg/zi). Ei au apreciat că simptomatologia s-a ameliorat la 48% din cazuri iar la 32% aceasta a fost influențată în mai mică măsură; agravarea stării disociative a fost observată la un singur pacient.

Beker (1983) studiind 52 de pacienți, din care 22 au fost considerați deprimați și 30 anergici, care au primit 50 - 250 mg/zi Imipramină, nu a observat rezultate semnificative după o lună de tratament. Totuși după 6 săptămâni de tratament scorurile pentru depresie pe Scala Hamilton și BPRS au avut tendința la ameliorare.

Siris și colab. (1987) au analizat un grup de 31 pacienți având caracteristicile clinice apropiate celor din primul lor studiu (1982) dar de data aceasta ei au fost tratați cu 150 - 200 mg/zi Imipramină sau placebo. La sfârșitul celor 6 săptămâni de tratament ei au observat la toți pacienții o ameliorare cu 20% a simptomelor depresive severe evaluate pe Scala Hamilton. Pe de altă parte, autorii au remarcat că unele simptome psihotice (delir, halucinații) s-au redus la pacienții tratați cu Imipramină.

Kramer și colab. (1989) au administrat Desipramine (240 mg/zi) sau Amitriptilină (230 mg/zi) sau placebo la 58 de pacienți schizofrenici deprimați. În acest studiu nu s-a observat nici un rezultat semnificativ.

Pe baza rezultatelor acestor studii s-ar putea nota câteva observații referitoare la administrarea ADT la schizofreni:

- nu determină agravarea, în ansamblu, a simptomelor psihotice decât cu rare excepții;
- ameliorează (conform unor studii) fie, simptomele depresive fie, pe cele psihotice;
- cel mai adesea nu s-a constatat o ameliorare semnificativă a simptomelor depresive.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei

Se consideră că Fluoxetina este agentul antidepresiv de primă alegere în tratamentul manifestărilor depresive la schizofreni. În acest sens literatura de specialitate menționează trei studii consacrate acțiunii terapeutice a utilizării concomitente a NL cu Fluoxetina în psihozele schizofrenice.

În 1989 Goff și colab. au realizat primii un studiu prospectiv al asocierii Fluoxetinei cu NL pentru a dovedi "teoria conform căreia simptomele negative ale schizofreniei ar putea fi ameliorate prin agonisți serotoninergici". În acest scop ei au recrutat 15 pacienți care întruneau criteriile de diagnostic DSM III-R pentru schizofrenie sau tulburări schizofrenice, și nu intrau în categoria "episod depresiv major" iar durata medie de evoluție a bolii lor a fost în medie de 15 ani.

Asocierea farmacologică utilizată pe o perioadă de 6 săptămâni a fost:

- unu sau mai multe NL într-o posologie echivalentă cu 900 mg/zi Clorpromazină;
- Fluoxetina în doză de 20 mg/zi.

Evaluarea eficacității terapeutice a acestei asocieri farmacologice s-a realizat prin examen clinic și Scalele BPRS, Hamilton-D, GAS.

În cursul primelor 3 zile de tratament 6 pacienți au fost excluși din studiu din cauza unor tulburări psihotice acute (2) și a unor tulburări somatice (4). Pentru ceilalți 9 pacienți rezultatele după 42 de zile de tratament ar putea fi rezumate astfel:

- clinic, simptomatologia a fost ameliorată la 4 pacienți și a rămas neschimbată la 5 pacienți;
- scorurile BPRS și Hamilton-D au diminuat semnificativ la toți pacienții (în medie cu 33% și respectiv 40%);
- scorul GAS a fost semnificativ crescut după 4 săptămâni de tratament, dar nu a fost mai mare la sfârșitul studiului.

Autorii studiului au ajuns la concluzia unei ameliorări semnificative a simptomelor depresive cât și a celor negative și pozitive din schizofrenie în urma administrării acestei asocieri terapeutice.

În absența exacerbarii efectelor extrapiramidale, deja semnalată la această asociere, eventualitatea unei singure interacțiuni medicamentoase între produsele administrate care ar putea crește concentrația neurolepticelor trebuie abordată. Astfel, pentru explicarea efectului constat, autorii au emis două ipostaze;

- fie Fluoxetina prezintă o acțiune antipsihotică "non specifică", sugerată de ameliorarea stării clinice existentă la 4 pacienți care au prezentat și scoruri ridicate pe Scala Hamilton-D și BPRS;
- fie Fluoxetina are o acțiune antipsihotică "specifică" pe simptomele schizofrenice prin acțiunea sa serotoninergică (în mod direct sau prin reglarea activității sistemului dopaminergic).

În aceeași perioadă, dar cu o metodologie diferită, studiul lui Goldman și Janecek aduce rezultate similare. Acești autori studiază acțiunea asocierii NL cu Fluoxetina la 8 pacienți ale căror psihoze schizofrenice evoluează de 16 ani și sunt considerați nondeprimați conform criteriilor DSM III-R. Durata administrării tratamentului a fost în medie de cinci

săptămâni iar evaluarea eficacității s-a făcut clinic și cu ajutorul scorului Clinical Global Impression (CGI).

Ameliorarea simptomelor a fost netă la toți pacienții, începând din a doua săptămână și s-a menținut pe tot parcursul studiului. Autorii au observat în mod particular:

- ameliorarea fluentei exprimării verbale (5 săptămâni);
- scăderea anxietății (5 săptămâni);
- creșterea comprehensibilității (4 pacienți);
- îmbunătățirea relaționării interpersonale (3 pacienți).

Pentru toți pacienții s-a remarcat, de asemenea, existența unui mai mare interes pentru stabilirea relaționării sociale, concomitent cu o scădere sensibilă a agitației și agresivității.

Goldman și Janecek concluzionează că beneficiul acțiunii adjuvante a Fluoxetinei în psihozele schizofrenice se datorează unei acțiuni antipsihotice specifice de natură serotoninergică.

Studiul francez al lui Chiaroni și colab. (1991), efectuat pe un lot de 7 pacienți cu psihoză schizofrenică (DSM III-R) și depresivi clinic, cărora li s-a administrat timp de o lună aceeași asociere farmacologică, a realizat o analiză clinică mai precisă. Evaluarea s-a făcut cu ajutorul BPRS ai căror itemi semiologici au fost grupați în 5 subscale: anxietate/depresie, energie, gândire, activitate, ostilitate.

Dintre cei 7 pacienți 5 au răspuns foarte favorabil iar 2 au manifestat o agravare a simptomatologiei psihotice. În același timp, la pacienții complianți terapeutic s-a observat:

- o ameliorare semnificativă, nu numai pe scala "anxietate/depresie" (preocupări somatice, anxietate, senzație de culpabilitate, tendințe depresive), dar și pe ansamblul "energie" (retragere afectivă, lentoare motorie, aplatizare afectivă, dezorientare) și "gândire" (dezorientare conceptuală, megalomanie, comportament halucinatoriu, gândire inadecvată);
- absența ameliorării pe scalele "activitate și ostilitate".

Pe baza acestor rezultate Chiaroni și colab. au avansat două ipoteze:

1. Intricarea elementelor depresive cu un sindrom psihotic schizofrenic ar putea preconiza utilizarea

preferențială a asocierii NL-Fluoxetină, cu un efect specific pe simptomele remitente (în special halucinații) la administrarea unică de NL.

2. Prezența unui scor ridicat pe BPRS (și a ansamblului ostilitate) și/sau a unei rezistențe cunoscute la NL ar putea fi un factor predictiv al ineficienței terapeutice.

Ținând cont de aceste observații ni se pare util să recomandăm administrarea de Fluoxetină la pacienții cu schizofrenie care prezintă de manieră intercurrentă simptome depresive severe iar datorită caracteristicilor lor farmacodinamice considerăm că ISRS (al căror exponent principal este reprezentat de Fluoxetină) pot deveni agenți antidepressivi de primă alegere în tratamentul manifestărilor depresive la schizofrenici.

BIBLIOGRAFIE

1. **Becker R.E.:** Implication of the efficacy of thiothixene and a chlorpromazine - imipramine combination for depression in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 140:208-211, 1983
2. **Chiaroni P., Azorin J.M., Erwin C., et al:** Interet de la fluoxetine dans le traitement des psychoses schizophréniques. *L'information Psychiatrique*, 5: 449-454, 1991
3. **Farberow N.L.:** Suicides evolution and treatment of suicide risk among schizophrenia patients in psychiatric hospitals. *Med.Bull.*, 8: 1-11, 1962
4. **Goff D.C., Brotman A.W, McCornik S.:** Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment - resistant schizophrenia patients. *Am.J.Psychiatry*, 147:4, 492-494, 1990
5. **Riaud A.S.:** La depression dans la schizophrénie. *La Revue du Practicien*, 41:7, 601- 605, 1991
6. **Siris S.G., Morgan V., Fagerston R, et al.:** Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. *Arch.Gen.Psychiatry*, 6:44, 533-539, 1987
7. **Wacherens V.A., Gerlach J.:** Antidepressant drugs in anergic schizophrenia, *Ada Psychiatrica Scand.* 61: 438-444, 1980