

CAPITOLUL 16

Tratamentul farmacologic al depresiilor

Peter Gaszner & Thomas Treuer

Tratamentul depresiilor necesită, mai întâi, stabilirea: a) simptomelor și tipului de depresie, b) modalitatea terapeutică și c) modul de utilizare al acestuia.

Folosirea antidepressivelor are un rol principal, mai ales, în depresiile severe sau medii (sau endogene), dar combinarea lor cu psiho- și socio-terapii este necesară în toate cazurile. Psiho- și socioterapia are un rol primar în tratamentul depresiilor ușoare sau reactive; în depresia organică, boala de bază trebuie în primul rând tratată. Acest capitol discută numeroase antidepressive, precum și principiile utilizării lor.

Tratamentul tulburărilor psihiatrice, prin metode psihofarmacologice, este cel mai dezvoltat și mai eficace în cazul terapiei depresiilor. Una dintre explicații ar fi marele interes pe care clinicienii și cercetătorii îl au în înlăturarea simptomelor severe ale depresiei. Dar înainte de toate, tratamentul simptomelor depresive sau a depresiei ca boală necesită o aprofundată cunoaștere și multă pricepere. Vom încerca să rezumăm tratamentul medicamentos al depresiei, răspunzând la trei grupe de întrebări:

- a) Ce simptome sau categorii nosologice ale depresiei pot fi tratate cu medicamente?
- b) Ce medicamente sunt utile în tratamentul depresiei?
- c) Cum administrăm aceste medicamente?

CLASIFICAREA NOSOLOGICĂ ȘI PSIHOPATOLOGICĂ A DEPRESIILOR

Depresia are o varietate de simptome caracteristice, cum ar fi dispoziția depresivă care poate fi nemotivată sau ca o schimbare reactivă, anxietate, paratimie, disforie, aplatizare a afectului, tulburare în concentrare, anhedonie, indiferență, sentimente de inadecvare sau de pierdere a simțirii, pierderea intereselor, pierderea speranței, sentimente de sărăcire și secătuire, instabilitate, astenie, descreștere a vitalității, afectarea adaptării sociale, ostilitate, pierderea libidoului, abulie, lentoare motorie sau neliniște motorie, lentoare ideativă, compulsii, hipocondrie, fobii, ruminății, gânduri și acte suicidare, sentimente de vinovăție, autoincriminări, evaluări și atribuții depresive, tulburări de somn și apetit, etc.

Toate aceste simptome pot să prezintă variații diurne ale intensității. Ele se pot întâlni mai frecvent la rudele de gradul întâi ale pacientului depresiv. Aceste simptome pot apărea nemotivat sau pot fi cauzate de evenimente de viață sau boli somatice. Uneori, apar simptome psihotice în conexiune cu dispoziția depresivă. Evoluția simptomelor depresive în timp, repetiția lor sau combinarea lor cu alte simptome precum cele depresive în timp, repetiția lor sau combinarea lor cu alte simptome, precum cele maniacale sau psihotice pot avea importanță din punct de vedere terapeutic. La fel de mare importanță sunt simptomele somatice ce pot fi consecința unor simptome bazale depresive rămase neobservate (depresia mascată, Ban, 1989).

Mai multe opinii susțin că debutul simptomelor depresive solicită tratament cu antidepresive, acesta fiind efectiv, mai ales, în toate cazurile în care sunt simptome de depresie endogenă (Ban, 1992). Acest punct de vedere nu oferă prea mare importanță simptomelor reactive.

Foarte răspândite sunt astăzi două sisteme nosologice bazate pe consens: Clasificare Internațională a Bolilor, versiunea a 10-a (ICD-10) a Organizației Mondiale a Sănătății și Manualul de Diagnostic și Statistica, versiunea 3-a revizuită (DSM-III-R) a Asociației Psihiatrilor Americani, ICD-10 se ghidează după convențiile nosologice europene separând depresia endogenă a tulburărilor reactive și episodul unic de formele recurente. Pe de altă parte, acest sistem nosologic acceptă sindromul depresiv ca o entitate distinctă, similar cu Școala de la Viena și cu cea a lui Leonhrd.

Dincolo de toate acestea, DSM-III-R vorbește despre depresie și distimie (similar cu manie și hipomanie), iar pe de altă parte, vorbește de depresia majoră (endogenă), în cazul simptomelor psihotice congruente cu dispoziția.

În această confuzie nosologică, nosologia polidiagnostică încearcă să stabilească o bază unificatoare. Sistemul CODE (Composite Diagnostic Evaluation System) este cel mai răspândit și acceptat sistem de acest fel. Acest sistem, folosindu-se de tradiții de valoare, poate stabili un diagnostic de acuratețe, iar scorul de severitate cu care este prevăzut este mult mai accesibil pentru măsurarea eficacității medicamentelor (Ban, 1989, Gaszner și Ban, 1992). Avantajul acestui sistem polidiagnostic este că elimină diferite puncte de vedere ale practicienilor.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL DEPRESIILOR; INDICAȚIILE ANTIDEPRESIVELOR

În cercetări recente s-a arătat că socio și psihoterapia sunt cele mai acceptate forme de tratament în cazul depresiilor reactive sau nevrotice. În cazul depresiilor organice, boala somatică de bază va trebui tratată inițial, în timp ce în orice formă de depresie majoră (endogenă) cel mai important este tratamentul antidepresiv. În cazul depresiilor severe, de asemenea se asociază la tratamentul medicamentos și socio- și psihoterapia. La fel, în cazul depresiilor reactive și nevrotice, în care răspunsul la socio- și psihoterapie nu este satisfăcător, este necesară o medicație antidepresivă. Acest lucru este de subliniat și prin faptul că 40% dintre pacienții depresivi endogeni "își încep cariera" sub forma de nevrotici sau reactivi. În mod similar, dacă tratamentul într-o depresie organică pentru o boală somatică de bază nu este eficient, trebuie luat în considerare tratamentul cu medicamente antidepresive (Gaszner, 1989).

Ce fel de boli necesită tratament cu antidepresive și când vorbim despre depresie? În tabelul 16.1 rezumăm elementele nosologico-simptomatologice ale depresiei, care necesită a fi tratată cu antidepresive. Putem utiliza antidepresive în primul episod al depresiei endogene unipolare sau bipolare, dar și în cazul simptomatologiei recurente atât pentru cazurile ușoare (distimie), cât și în cazurile cu evoluție scurtă sau mai lungă. Noi credem că depresia de involuție sau senilă aparține de grupul depresiilor endogene, precum și de prezența simptomelor psihotice congruente cu dispoziția. Depresiile mascate și anumite grupuri de depresii atipice pot aparține, de asemenea, grupului endogen.

Tabelul 16.1.

Indicațiile terapiei cu antidepressive
Depresia endogenă (depresia majoră)
Depresia endogenă unipolară (episodică sau recurentă)
Depresia endogenă bipolară (tipul I, II sau III),
Depresia endogenă cu simptome psihotice congruente cu dispoziția
Depresia senilă
Depresia mascată (endogenă)
Depresia (endogenă) atipică
Psihoza schizoafectivă
Simptomele depresive severe sau moderate
Depresia reactivă sau "nevrotică" (rezistentă la psiho- și socioterapie)
Depresia organică (dacă tratamentul suferinței de bază nu este eficient)
(Antidepressivele în atacul de panică)
(Inhibitorii recaptării 5-HT în tulburarea obsesiv-compulsivă)
(Inhibitorii recaptării 5-HT în alcoolism)
(Enurezisul nocturn)

După cum se vede în tabelul 16.1, antidepressivele sunt utilizate și în tulburări diferite de depresie, precum enurazisul nocturn sau alte tulburări ce au la baza modificării ale metabolismului serotoninei (alcoolism, tulburări de panică, tulburări obsesivo-compulsive), unde se ia în considerare antidepressivele care inhibă recaptarea 5-HT.

Tratamentul psihozelor schizoafective și a simptomelor psihotice congruente cu dispoziția pun problema asocierii antidepressivelor (ce nu au efect anticolinergic) cu neuroleptice sau în cazuri refractare se poate chiar recurge la electroșoc.

Tulburările conexe simptomelor depresive sunt mai puțin sensibile la antidepressive (anxietatea, disforia, tulburările de somn, etc), ele dispărând o dată cu tulburarea de bază (depresia). În schimb, antidepressivele sunt eficiente, mai ales, în depresiile reale, atunci când simptomele dominante aparțin sindromului depresiv.

O altă problemă ce se ridică în tratamentul depresiilor, chiar și atunci când serviciile ambulatorii de bună calitate sunt disponibile, este unde tratăm depresiile și cine se ocupă de acești pacienți: medicul de familie sau medicul de medicină generală, medicul psihiatru sau psihologul, în unitățile ambulatorii sau cele cu paturi, în spitalele generale sau în secții psihiatrice specializate. Statisticile arată că majoritatea pacienților depresivi (80 - 90%) sunt tratați de medici de familie și generaliști din rețeaua primară sau de alți medici specialiști nepsihiatrii. În această categorie intră, mai ales, depresiile ușoare, cele reactive și în procent mult mai mic depresiile severe, endogene. Cu toate acestea, tratamentul antidepressiv este mai frecvent la pacienții nevrotici, însă psiho- și socioterapia ar trebui să aibă o mai mare utilizare în aceste cazuri (Paykel și Hale, 1985).

Încă nu este bine stabilit când ar trebui sau trebuie să utilizăm antidepressivele în tratamentul tulburărilor dispoziției. Efectul placebo poate influența 30 - 50% dintre depresivi în primele trei sau patru săptămâni, apoi descrește. A da fiecărui depresiv un antidepressiv are un efect placebo, dar acest efect este tranzitoriu. Cercetări recente au dovedit că ameliorarea sau remiterea poate fi așteptată în tratamentul cu antidepressive numai în cazurile de depresie severă sau moderată. Astfel, clasificarea nosologică și simptomatologică, ca și starea în care se

află pacientul depresiv, indică ce tip de terapie este de preferat: medicamente, psihoterapie, socioterapie, electroșoc, etc. În mod special ridică probleme comportamentul și gândurile suicidare, prevenirea actelor suicidare fiind posibilă doar cu medicamente sau ECT.

În depresia endogenă, clasificată, mai ales, ca "depresie majoră" în DSM-III-R, sunt necesare, în primul rând, antidepresivele, însă odată cu inițierea terapiei farmacologice trebuie începută și o psihoterapie adecvată. La fel, trebuie să asigurăm pacientul că medicația va fi eficientă, deși, în perioada inițială de tratament, efectele medicației nu se fac de la început simțite. Mai târziu, psihoterapie și socioterapia au rol de susținere a terapiei medicamentoase și un rol profilactic al recăderilor.

În cazul depresiei "nevrotice" sau reactive, tratamentul medicamentos începe cu o perioadă scurtă și tranzitorie (3 - 4 săptămâni) cu anxiolitice, care au rolul de a susține terapia etiologică (psihoterapia adecvată).

CE MEDICAMENTE SUNT EFICACE ÎN TRATAMENTUL DEPRESIILOR?

În 1957, Kuhn a fost primul care a utilizat antidepresivele în tratamentul depresiilor. Primul medicament a fost imipramina, care a fost găsită eficientă din întâmplare. De atunci, au fost utilizate numeroase medicamente antidepresive, iar teoria biochimică a depresiilor a cunoscut o mare dezvoltare.

Deși efectul antidepresivelor asupra organismului uman nu poate fi investigat direct, există numeroase cercetări ale căror rezultate dovedesc că în depresie neurotransmițătorii, precum noradrenalina și serotonina se află în concentrații scăzute la nivelul spațiului sinaptic. Medicamentele pot regla această tulburare în diferite moduri, în primul rând, prin creșterea cantității acestor amine biogene în spațiul sinaptic. Există numeroase date ce susțin aceste ipoteze. Astfel, s-a dovedit că antidepresivele triciclice inhibă recaptarea noradrenalinei la nivelul neuronal presinaptic (inhibiția recaptării).

CLASIFICAREA ANTIDEPRESIVELOR

În tabelul 16.2 sunt prezentate sumar principalele antidepresante. De mare eficacitate sunt antidepresivele tri- și tetraciclice sau grupul inhibitorilor de monoaminoxidaza (MAO). Astăzi putem face diferențierea între componenții tradiționali ("medicamente murdare", cu mai multe ținte terapeutice, cu eficiență mai mică și cu mai multe efecte adverse și tolerabilitate scăzută) și componenții selectivi (care au efect numai pe anumiți neurotransmițători și au mai puține efecte secundare și complicații). Componentele selective au devenit în ultimul timp mai cunoscute și mai răspândite, cercetările din ultimul timp, orientându-se spre ele.

Tabelul 16.2. Câteva antidepressive importante

	Denumirea generică	Denumirea comercială	Doza zilnică (mg)
1a. Antidepressive triciclice	imipramina	Tofranil	100 - 300
	dezipramina	Pertofran	100 - 260
	clamipramina	Anafranil	100 - 250
	amitriptilina	Elavil	100 - 300
	nortriptilina	Pamelor	100 - 300
	dibenzepina	Noveril	160 - 480
	trimipramina	Surmontil	100 - 300
	doxepina	Sinequan	100 - 300
1b. Antidepressive tetraciclice	maprotilina	Ludiomil	75 - 150
	mianserin	Tolvon	10 - 45
1c. Antidepressive atipice	fluvoxamina	Fevarin	100 - 400
	fluoxetina	Prozac	20 - 80
	reboxetina		10 - 20
	trazodone	Tombran	100 - 300
1d. Precursori ai aminelor biogene	l-triptofan		2 - 6 g
2. Inhibitori de MAO			
- selectivi A	moclobemide	Aurorix	300 - 600
- selectivi B	l-deprenil	Jumex	20 - 30
3. Benzodiazepine cu efect antidepressiv	alprazolam	Xanax	1 - 4 g
4. Litiu			0,4 - 0,7 mmol/l
5. Antiepileptice	Carbamazepina	Tegretol	200 - 500
	Valproatul de sodiu	Convulex	300 - 1000

Antidepressivele triciclice, numite așa din cauza celor trei inele legate din formula lor chimică, au pe lângă efectele lor de inhibare a recaptării noradrenalinei și serotoninei și puternice efecte secundar anticolinergice. Printre antidepressivele triciclice cele mai importante sunt imipramina, dibenzepina, doxepina, trimipramina, amitriptilina și metabolitul acesteia, nortriptilina. Desipramina, metabolitul eficient al imipraminei, este un component de tranziție spre antidepressivele selective, pentru că are efect selectiv inhibitor asupra recaptării noradrenalinei, având efecte secundare mai mici.

Componentele tetraciclice, cum sunt maprotilina și mianserina, sunt deja membrele celei de a doua generație. Diverse cercetări au arătat că Ludiomilul, inhibitorul recaptării noradrenalinei, are puternice efecte anticolinergice și antihistaminice și acționează, mai ales, asupra receptorilor alfa-adrenergici, având astfel numeroase efecte secundare. În schimb, mianserina este un component foarte interesant, pentru că are un efect inițial de "down-regulation" asupra betaadrenoceptorilor fiind astfel un component selectiv cu mai puține efecte secundare, iar cardiotoxicitatea sa este, de asemenea, foarte scăzută.

Antidepressivele atipice sunt, de asemenea, componente selective. Inhibitorul recaptării serotoninei, fluvoxamina, are mai puține efecte secundare, însă se presupune că provoacă

convulsii de tip epileptiform. Fluoxetina, este un medicament, "curat", foarte bun în depresii (fără îndoială este eficient și în tulburarea de panică, tulburarea obsesiv-compulsivă și în anumite tulburări date de consumul abuziv de alcool), fiind unul dintre cele mai utilizate antidepresive la ora actuală. Trazodonul are numeroase efecte pe numeroși neurotransmițători.

Pentru a obține un efect terapeutic bun este necesar ca:

a) să administrăm medicamentul în doza adecvată (dozele prea mici nu au efect iar cele mari pot provoca efecte adverse redutabile).

b) putem aștepta îmbunătățirea dispoziției doar peste 2 - 3 săptămâni, pentru că hipotezia receptorilor sinaptici se dezvoltă abia după 15 - 21 zile.

c) preferăm monoterapia, pentru că combinația de medicamente poate duce la creșterea numărului complicațiilor și efectelor secundare (datorită faptului că fiecare compus acționează asupra altor receptori și astfel au efecte diferite): în final, efectul lor terapeutic scade. Dacă numărul complicațiilor și efectelor secundare este în creștere, efectul terapeutic este în scădere.

Perioada biologică de înjumătățire a antidepresivelor este, de obicei, foarte lungă (în general 18 - 24 ore), astfel încât, nu există o rațiune de a le administra de trei ori pe zi. Este suficient de două ori pe zi sau într-o singură doză, seara, dacă, de exemplu dorim să speculăm și efectul lor sedativ. Deseori, se ridică întrebarea dacă trebuie să monitorizăm nivelul seric al antidepresivului pentru a obține "fereastra terapeutică" (nivelul corespunzător seric al medicamentului). Aceasta are un rol important în cazurile rezistente la tratament, în care suspectăm tulburări în absorbția preparatului sau de metabolizare hepatică. Trebuie menționat că antidepresivele sunt puternic legate de globulinele serice, astfel, în cazul unei intoxicații (de exemplu în tentativele suicidare) o dializă poate fi fără succes, pentru că 90 - 99% din cantitatea de antidepresiv este legată de proteine. În asemenea cazuri se utilizează cu succes ca antidot ezerina.

Efectele adverse ale antidepresivelor triciclice sunt, de obicei, neplăcute, acesta fiind motivul pentru care antidepresivele tetraciclice și antidepresivele atipice sunt mai nou preferate (vezi Tabelul 16.3).

Efectele adverse anticolinergice sunt cele mai evidente la amitriptilina (are aproape același efect advers ca și atropina), dar apare și la alte componente triciclice, precum și când se utilizează maprotilina. Toate acestea sunt foarte importante din cauza efectului cardiotoxic. Electrocardiograma arată alungiri ale intervalelor PR și QT, precum și o subdenivelare a ST, aplatizare a undei T și aritmii ventriculare. Aceste efecte se întâlnesc mult mai rar în cazul mianserinei și trazodonului și nu se întâlnesc deloc atunci când utilizăm inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei. În schimb, mianserina poate provoca agranulocitoza. Efecte teratogene încă nu au fost raportate, însă nu sunt recomandate să fie utilizate în primele trei luni de sarcină. Nu se transmit prin laptele matern, însă mama care alăptează nu trebui să folosească antidepresive.

Tabelul 16.3.

Efectele adverse ale antidepressivelor tri- și tetraciclice	
Legate de efectele anticolinergice	- uscăciunea gurii - tulburări de acomodare - tulburări de micțiune - palpitații
Efecte circulatorii și cardiace	- tahicardie - anomalii electrocardiografice - aritmii ventriculare
Inhibiția alfa-adrenoceptorilor	- hipotonie - transpirații
Neurologice	- tremurături ale degetelor - pierderea coordonării - convulsii - cefalee - neuropatie periferică
Altele	- alergii cutanate - agranulocitoza

Antidepressivele trebuie utilizate progresiv, în doze crescânde, pentru a avea efecte secundare reduse, iar scoaterea medicamentului (întreruperea tratamentului) trebuie făcută, de asemenea, progresiv, deoarece o oprire bruscă provoacă un sindrom de sevraj exprimat prin greață, insomnii și transpirații.

Supradozarea poate provoca efecte toxice (fibrilație ventriculară, tahicardie, hipotensiune severă), tulburări ale respirației (hipoxie, pneumonie de aspirație, reducerea respirației), efecte asupra sistemului nervos central (agitație, convulsii, halucinații, delir, coma, simptome piramidale și extrapiramidale), efecte parasimpatice (gura uscată, pupile dilatate, retenție urinară, hiperpirexie). În cazul accidentelor de supradozaj, internarea în spital și intervenția terapeutică intensivă este foarte importantă, în locul dializei fiind necesară diureza forțată.

În cazul leziunilor miocardice preexistente se indică folosirea antidepressivelor selective în locul celor triciclice.

Contraindicațiile antidepressivelor tri- și tetraciclice sunt agranulocitoza, leziunile severe ale ficatului, glaucomul și hipertrofia de prostată. La fel, trebuie administrate cu mare precauție la pacienții epileptici, la bătrâni și la cei cu tulburări coronariene.

Interacțiunea antidepressivelor cu alte medicamente: fenotiazinele cresc metabolizarea antidepressivelor, iar barbituricele îl scad; benzodiazepinele nu au un efect considerabil asupra metabolismului. Antidepressivele cresc efectul noradrenalinei și fenilefrinei prin inhibiția recaptării. La fel se întâmplă cu antihipertensivele, precum betanidina, clonidina, debrisochina, derivatele guanetidinei; în schimb, nu există interacțiuni cu betablocantele. Administrarea antidepressivelor triciclice, împreună cu inhibitorii de monoamin-oxidaza (IMAO), poate determina neliniște, hiperpirexie, rigiditate, convulsii și comă astfel încât, combinarea lor trebuie evitată. IMAO poate fi administrat după un antidepressiv triciclic, în schimb, după un tratament cu IMAO, trebuie făcută o pauză de 2 săptămâni înainte de a administra un antidepressiv triciclic. Alți autori consideră că nu există contraindicații în combinarea lor (mai ales, în cazul componentelor selectivi), însă noi recomandăm un control atent.

Conceptul determinismului genetic în responsivitatea la tratamentul cu antidepressive este, de obicei, valabil, astfel încât un medicament cu eficacitate inițială sau un medicament

cu eficacitate în cazul rudelor de gradul I poate fi așteptat ca eficient în cazul unui nou episod depresiv. Acest fapt este foarte important, deoarece trebuie să așteptăm aproape trei săptămâni pentru a avea efectul terapeutic și în felul acesta avem unele criterii în alegerea medicamentului adecvat. Nu trebuie uitat că dacă un medicament se dovedește ineficient este necesar să-l schimbăm cu altul ce are mecanism de acțiune diferit și se pierde un timp prețios terapeutic.

Atunci când alegem un alt medicament, trebuie să dăm atenție următoarelor detalii: în cazul neliniștii și insomniei severe se vor folosi medicamente non-selective, precum amitriptilina și maprotilina, în cazul unui pacient cu activitate intelectuală vom alege medicamente fără efect sedativ (imipramina, reboxetina, fluoxetina). Conducerea automobilului va trebui evitată, în cazul în care se primesc antidepresive. Dacă pacientul are probleme cardiace, nu se vor putea utiliza antidepresive cu efecte adverse de tip anticolinergic (în acest caz, mianserina, sifluoxetina vor fi medicamentele de elecție).

Deși în depresii este preferabilă monoterapia, există cazuri în care combinarea tratamentului antidepresiv cu alte medicamente, apare ca necesară. Antidepresivele înlătură depresia doar în cea de a doua sau a treia săptămână de la începerea tratamentului (uneori, 4 - 6 săptămâni), însă ele cresc activitatea și anxietatea după numai câteva zile (mai ales, în depresia inhiară) în felul acesta, crescând riscul suicidar în primul interval de 2 - 3 săptămâni. Din acest motiv va trebui să administrăm benzodiazepine cu efect sedativ, asociat acestor antidepresive în primele 2 - 3 săptămâni, cu acțiune de scurtă durată sau să alegem antidepresive sedative dacă există riscul suicidar. Același lucru este valabil, în cazul insomniei: dacă suntem nevoiți să utilizăm combinații vom încerca, mai întâi, inducerea somnului cu benzodiazepine. În cazul depresiei psihotice și în psihozele schizoafective putem utiliza neuroleptice asociate cu antidepresive, dar cu mare circumspecție.

Dacă antidepresivul ales și utilizat 2 - 3 săptămâni se dovedește eficient, medicamentul va avea aceeași doză până la sfârșitul celei de a 6-a săptămâni. În depresia unipolară va fi necesară menținerea terapiei și se va utiliza pe termen lung jumătate din doza terapeutică. În depresia bipolară riscul terapiei cu antidepresive este declanșarea episodului maniacal, motiv pentru care este necesar să descăștem progresiv sau să interpretăm tratamentul cu antidepresive, dacă apar primele semne ale maniei.

Un mare grup de antidepresive este grupul inhibitorilor de monoamin-oxidaze (IMAO), care inhibând această enzimă duce la creșterea nivelului noradrenalinei, serotoninei, tiraminei și al altor amine biogene la nivelul sinaptic, astfel putând normaliza disfuncția metabolică cerebrală presupusă din depresii. Medicamentele non-selective, cum este iproniazida, au efect hepatotoxic, phenelzina și izocarboxidul pot determina hipotensiune, însă au mai puține efecte adverse, iar trancypromina este cunoscută pentru efectele sale addictive. Subiecții care sunt "acetilatori lenți" răspund mai bine la IMOA. Metabolizarea IMAO are loc în ficat și, de obicei, sunt eliminați în 24 de ore. Dezavantajul lor este acela că, dacă se consumă alimente cu conținut bogat în tiramină (din brânză fermentată, pește, carne de vacă, vin roșu și anumite tipuri de bere, etc), IMAO inhibând metabolismul tiraminei, ea se va acumula și va provoca crize hipertensive ce pot fi letale. Aceste crize hipertensive pot fi grupate prin administrarea blocașilor de alfa-adrenoreceptori precum fentolamina.

Efectele secundare ale IMAO sunt: gura uscată, disfuncții urinare, hipotensiune ortostatică, cefalee, vertij, tremor, parestezii, edeme.

Interacțiunile IMAO cu alte medicamente pot cauza multe probleme. S-a specificat mai înainte precauțiile necesare în administrarea antidepresivelor cu IMAO. Acestea pot provoca crize hipertensive, împreună cu simpaticomimeticele (adrenalina, noradrenalina), efedrina, L-Dopa și dopamina, la fel cu medicamentele antihipertensive și anestezicele

locale. Asocierea morfinei, cocainei, alcoolului, barbituricelor, insulinei și antidiabeticelor orale cu IMAO pot fi periculoase.

Contraindicațiile IMAO sunt: hepatopatiile, feocromocitomul, problemele cardiace congestive.

Circumspecția este necesară în toate situațiile, dacă utilizăm IMAO în tratamentul depresiilor. Dezvoltarea compușilor selectivi a ameliorat șansele terapeutice, scăzând efectele secundare și complicațiile. Astfel este moclobemidul (Aurorix) IMAO selectiv pe receptorii A, care este eficient în depresia moderată severă și în depresia ușor agitată și care nu dă "reacție la brânză". Inhibitorul MAO-B I-deprenil (Jumax) este eficient în depresia atipică și nu dă "reacția la brânză" la doze mici.

Precursorii aminici, cum ar fi l-triptofanul, nu au fost pe măsura așteptărilor, nu au ameliorat depresia în mod semnificativ, prezentând o mulțime de efecte secundare. Utilizarea l-triptofanului ca antidepressiv s-a bazat pe observația că pacienții depresivi au conceptrații scăzute de 5-hidroxitriptofan la nivelul sinaptic, așa că pentru a echilibra această situație s-a considerat necesar administrarea unui precursor de serotonină ce depășește bariera hematoencefalică. Deși absorbția sa este rapidă și bună, efectul terapeutic nu este cel scontat.

Litiu, carbamazepina și valproatul de sodiu sunt larg utilizate în profilaxia psihozelor afective și în depresia bipolară (uneori și cea unipolară), astfel încât, sunt acceptate ca și antidepressive și nu doar ca agent profilactic. Mai ales în cazul litiului, verificarea nivelului plasmatic este obligatorie din cauza efectelor sale secundare pe termen lung.

Multe cercetări au dovedit eficiența litiului în cazurile în care depresia are simptome endogene acute (Worral și colab., 1979) și în acele cazuri în care pacientul nu a cunoscut ameliorarea cu alte antidepressive (Bennie, 1975). În schimb, Stokes și colab. nu reușesc să găsească efectul antidepressiv al litiului. Lindgjaerde și colab. arată ameliorarea efectelor antidepressivelor prin asocierea litiului.

Antiepilepticele, ca și agenții profilactici ai psihozelor afective, sunt bine cunoscute în zilele noastre, la fel pentru efectele lor antimaniacale. Cu toate acestea, nu au fost descoperite efecte antidepressive (Post și colab. 1986). Carbamazepina are mai puține efecte adverse (hipersensibilitate cutanată, ataxie, hepatopatie, leucopenie), însă poate fi mai puțin eficientă în depresie, față de valproatul de sodiu (care prezintă ca efecte secundare, sedare, trombocitopenie, alopecie, probleme gastrointestinale, obezitate, hepatopatie). Efectul antidepressiv al benzodiazepinelor și neurolepticelor este discutabil.

Faptul că rezerpina provoacă depresie se referă la legătura dintre neuroleptice și depresie. În timpul tratamentului cu neuroleptice, când se ameliorează simptomele psihotice, poate apărea depresia, care poate fi un efect secundar al neurolepticelor.

Efectul antidepressiv al tioridazinei și flupentixolului nu este încă verificat, deși aceste medicamente sunt utilizate în depresie (Gaszner, 1989). Efectul anxiolitic al alprazolamului este bine cunoscut, însă efectul său antidepressiv mai trebuie încă demonstrat. Nu putem ignora efectul său secundar de tip addictiv.

Tratamentul cu electroșoc (ECT) uni- și bilateral cu relaxare este cel mai eficient tratament al depresiei endogene, iar pe de altă parte, cea mai rapidă metodă ce o putem oferi în depresiile severe cu risc suicidar (Colegiu Regal de Psihiatrie Marea Britanie, 1977). ECT este mai eficient în depresiile severe psihotice cu insomnii, pierdere ponderală și retardare (Perry și colab. 1982).

La fel, ECT este tratamentul preferențial în tratamentul depresiilor și pentru faptul că, dacă admitem ipoteza deficitului neurotransmițătorilor, atunci ECT, care conduce la mărirea sensibilității receptorilor sinaptici la acești neurotransmițători, poate fi considerat ca un tratament etiologic al depresiilor. Comparativ cu celelalte antidepressive, ECT are cele mai puține complicații. Efectele sale adverse pot fi cefălee, amnezie reversibilă, greață, vertij și

dureri musculare. Nu există limită de vârstă, astfel încât, poate fi efectuat și la bătrâni (sau la gravide), atunci când sunt contraindicate alte antidepresive. Trebuie să fim precauți în pneumonii, boala coronariană severă și în diabet zaharat (Gomez, 1975).

ECT se poate utiliza o dată sau de două ori pe săptămână, în total de 3 - 8 ori. Utilizarea unilaterală (pe emisferul subdominant) poate favoriza un sindrom amnezic mai puțin sever. Este important să avem consimțământul pacientului, necesar, de altfel și în administrarea tratamentului cu antidepresive. Dacă pacientul refuză, putem efectua ECT doar în cazuri de risc, cu consimțământul rudelor.

Alte metode ale psihiatriei biologice sunt deprivarea de somn și terapia prin lumină. Deprivarea de somn nu este o metodă nouă (Roy și Bhanji, 1976) iar, în zilele noastre nu mai este atât de populară. Terapia prin lumină, trăiește astăzi perioada sa de glorie, dat fiind că este bazată pe ipoteza implicării melatoninei în producerea depresiei.

Medicamente cu efect stimulant asupra sistemului nervos central (precum amfetaminele, etc.) nu sunt încă utilizate în tratamentul depresiilor.

CUM SĂ UTILIZĂM ANTIDEPRESIVELE?

Atunci când diagnosticăm o depresie (forma mascată nu trebuie uitată) trebuie să estimăm și tipul depresiei (prim episod, depresie recurentă, de scurtă durată sau de lungă durată, depresie unipolară sau bipolară, etc) și trebuie să elucidăm "etiologia" ei (endogen, reactiv, organic), tendințele suicidare, dacă sunt implicate evenimente negative de viață (care trebuie rezolvate). În final, trebuie să alegem metoda terapeutică de care are nevoie pacientul.

La fel trebuie să hotărască cine va trata bolnavul: un medic generalist sau un specialist, etc. Internarea într-o unitate de specialitate nu trebuie evitată în cazul depresiilor psihotice, a celor severe cu risc suicidar și a celor rezistente la terapie.

În cazurile severe sau de depresie endogenă tratamentul cu antidepresive este necesar și trebuie completat cu psihoterapie individuală sau de grup și socioterapie. Din cauza că efectele terapiei cu antidepresiv apar doar după 2 - 3 săptămâni, este necesar să stabilim un contact bun cu pacientul în acest interval, iar pentru a scădea riscul suicidar în această perioadă, trebuie să luăm în considerare o terapie de scurtă durată, cu sedative de tip benzo-diazepinic. Trebuie să evaluăm utilizarea antidepresivelor în riscul suicidar; de obicei, utilizăm inhibitori selectivi ai serotoninei (Asberg, 1989).

Putem să afirmăm că un medicament este ineficient, dacă administrat timp de 3 - 4 săptămâni în doze adecvate, nu dă rezultate. În acest caz, îl vom schimba cu un "altul", care are efect asupra altui neurotransmițător.

Vom alege antidepresivele cu efect sedativ, în doza unică, de obicei seara. Combinația antidepresivelor nu aduce nici un avantaj față de monoterapie.

Sunt de preferat medicamentele selective, cu efecte secundare puține.

În cazul depresiei recurente (unipolare) avem posibilitatea de a menține terapia antidepresivă pentru o perioadă mai lungă cu scop profilactic. În acest din urmă caz, doza va fi jumătate din cea terapeutică.

Bibliografie

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised. APA, Washington, 1987.

Asberg, M.: Suicide and Serotonin: Towards an interpretation of their relationship. VIII. World Congress of Psychiatry. Ed by Stefanis, C. 2215, 1989.

- Ban, T.A.:** CODE-DD. Composite Diagnostic Evaluation of Depressive Disorders, J. M. Productions, Nashville, 1989.
- Ban, T.A.:** The nosology of depression. (personal communication) 1992.
- Bennie, E.H.:** Lithium in Depression. *Lancet* 1, 216, 1975.
- Checkley, S.A. et al.:** The biology of depression. Ed. by Deakin. Gaskell, London, 100 - 120, 1985.
- Gaszner, P.:** New research strategies in psychiatry. Ed. by Kemali, Morozov, Toffano, Libbey, London and Paris. 151 - 155, 1984.
- Gaszner P.:** The neurochemical basis of the CNS disorders. Ed. by Vizi and Magyar, Medicina, Budapest. 1987.
- Gaszner, P.:** The pharmacological treatment of mental disorders. G/R. Budapest, 1989.
- Gaszner, P. and Ban T.A.:** Composite Diagnostic Evaluation of Hyperthymic Disorders. Vanderbilt University, Nashville, 1992.
- Gaszner, P., Nyilas, Zs. and Sztaniszlav, D.:** The therapeutic effect of Carbamazepine. *Psychiatria Hungarica*, 1989.
- Gomez, J.:** Subjective side effects of ECT. *Brit. J. of Psychiatry* 127, 609 - 611 (1975).
- Kuhn, R.:** Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivate. *Schweiz. med. Wschr.* 36, 1135, 1957.
- Lindjaerde, de O. et al.:** The effects of lithium carbonate in combination with tricyclic antidepressants in endogenous depression. *Acta psychiatrica Scand.* 50, 233 - 242 (1974).
- Mindham, R.H.S. et al.:** An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in affective illness. *Psychological Medicine* 3, 5 - 17, 1973.
- Paykel, E.S., Griffith, J.H. and Mangan, S.P.:** Community Psychiatric Nursing. Current themes in Psychiatry (Ed.) R.N. Gajnd, F.I. Fawzy, B.L. Hodson and R.O. Pasnau, Vol. 4. Spectrum, New York, 1985.
- Perry, P.S. et al.:** Treatment of unipolar depression accompanied by delusions. *J. Affective Disorders* 4, 195 - 200, 1982.
- Post, R.M. et al.:** Antidepressant effect of Carbamazepine. *Am. J. Psych.* 143, 29 - 34, 1986.
- Price, L.H., Charney, D.S. and Heninger, J.R.:** Efficacy of lithiumtranylcypromine treatment in refractory depression. *Am. J. Psychiat.* 142, 619 - 623, 1985.
- Roy, A. and Bhanji, S.:** Sleep deprivation in depression: a review. *Postgrad. med. J.* 52, 50 - 52, 1976.
- Royal College of Psychiatrists:** Memorandum on the use of electroconvulsive therapy. *Br. J. of Psychiat.* 131, 161 - 172, 1977.
- Stokes, P.E. et al.:** Efficacy of lithium as acute treatment of manic depressive illness. *Lancet*, 1. 1319 - 1325, 1971.
- World Health Organization:** ICD-10, 1986 Draft of Chapter V. Mental behavioural and developmental disorders. World Health Organization, Geneva, 1987.
- Worrall, E.P. et al.:** Controlled studies of the antidepressant effects of lithium. *Br. J. of Psychiat.* 135, 255 - 262, 1979.