

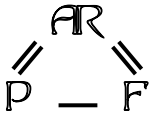
**Vol. 7, Nr. 3, 4  
2007**

**ROMANIAN JOURNAL OF  
PSYCHOPHARMACOLOGY**

**Editura Medicală Universitară Craiova  
2007**

## CONTENTS

<i>The use and abuse of psychoactive substances in the USA: a Hispanic American perspective</i> P. Ruiz .....	91
<i>Association between cigarette smoking and post traumatic stress disorder</i> Gad Lubin, Nomi Werbeloff, Salman Zarka, Mordechai Shmushkevitch, Michael Davidson, Mark Weiser .....	98
<i>Chronicity of schizophrenia</i> G. Talau, Lavinia Duică, D. Nicoară, R.D. Talau .....	104
<i>Venlafaxine ER on fibromyalgia treatment</i> M.A. Birt, Vl. Sandor, Aura Vaida .....	109
<i>Antipsychotics in elderly</i> Anca Chiriță, D. Bondari .....	118
<i>Brain penetration of H<sub>1</sub> antihistamines</i> F.D. Popescu, Florica Popescu, Marilena Penkou .....	126
<i>Therapeutic strategies in late life depression</i> Ramona Maria Chenderes, Delia Marina Podea, P.D. Nanu .....	135
<i>Clinical features and adaptability in Alzheimer's disease (AD)</i> Maria Radu, T. Udriștoiu .....	148
<i>Clinical and therapeutic connections in vascular and degenerative dementia</i> Elena Albu, Emanuela Stoica Spahiu .....	157
<i>Interferona – Induced neuropsychiatric adverse effects in patients with hepatitis C</i> Mihaela Lăpădat, T. Udriștoiu .....	164



## BOARD

<b>T. Udriștoiu</b>	<b>FOUNDING EDITOR</b>
<b>M. D. Gheorghe</b>	<b>EDITOR</b>
<b>D. Marinescu</b>	<b>DEPUTY EDITOR</b>

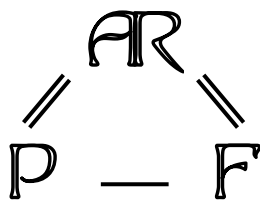
## EDITORIAL BOARD

T. Udriștoiu (Craiova)  
M. D. Gheorghe (București)  
D. Marinescu (Craiova)  
P. Boișteanu (Iași)  
V. Chiriță (Iași)  
Pompilia Dehelean (Timișoara)  
V. Enătescu (Satu Mare)  
C. Friedmann (Constanța)  
C. Fulga (București)  
J. Grecu-Gaboș (Târgu Mureș)  
A. Grigoriu (Brașov)  
R. Mihăilescu (București)  
G. Talău (Sibiu)  
V. Voicu (București)

## INTERNATIONAL BOARD

M. Bourin (Nantes, France)  
M. Davidson (Tel Aviv, Israel)  
S. Kasper (Vienna, Austria)  
H.J. Möller (Munich, Germany)  
P. Ruiz (Houston, USA)  
J. Zohar (Ramat Gan, Israel)

**Asociația Română de Psihofarmacologie  
Romanian Association for Psychopharmacology**



**Clinica de Psihiatrie**

**Str. Nicolae Romanescu, 41, Craiova**

**Tel: 0251 426161; Fax: 0251 428584**

**E-mail: [office@psycv.ro](mailto:office@psycv.ro)**

**M. D. Gheorghe – președinte / president**

**T. Udriștoiu – vicepreședinte / vice-president**

**D. Marinescu – secretar / secretary**

**Partener Principal – Fundația PRO Craiova**

## THE USE AND ABUSE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES IN THE USA: A HISPANIC AMERICAN PERSPECTIVE

P. Ruiz

Professor and Interim Chair of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences of the  
University of Texas Medical School at Houston, USA

### **Abstract**

*The use and abuse of psychoactive substances in North America has become one of the most important challenges to the United States. The process of production, distribution and consumption is well widespread and coordinated throughout all regions of the American continent, especially in South America.*

*In this article, a complete epidemiological review of the most used and abused psychoactive substances will be made with respect to the Hispanic American population of the United States. Additionally, emphasis will be given to the role that socioeconomic factors play in the use and abuse of psychoactive substances; and in particular, insofar as poverty is concerned. Furthermore, focus will be made with respect to the public policy that currently prevails in the American continent concerning efforts to deter the use and abuse of psychoactive substances. Finally, the role of culture vis-à-vis the use and abuse of psychoactive substances will also be addressed.*

### **Introduction**

The use and abuse of psychoactive substances is today one of the most serious and complex problems in the American continent. The process of production, distribution and consumption is widely disseminated and coordinated throughout the entire continent. Although it is in the United States where the use and abuse of psychoactive substance is more widespread, there are several countries in this continent that also have high levels of consumption of psychoactive substances.

Since 1980, the growth rate of the Hispanic American population in the United States has been of 71%; in comparison with 14% for the white population. In this respect, in 1995, the Hispanic American population constituted 10.2% of the entire population of the United States (Office of Applied Studies, 1999).

Although there has been a decrease in the use and abuse of psychoactive substances in the United States in the last decade, the Hispanic American population continues to be highly affected with respect to the use and abuse of very harmful psychoactive substance such as heroin and cocaine (U.S. Bureau of the Census, 1996). It is within this context that, in this article, an

epidemiological review of the psychoactive substances used and abused by the Hispanic American population who reside in the United States will be made. Additionally, the role of socioeconomic factors, especially poverty, vis-à-vis the production, distribution and use/abuse of psychoactive substances will be addressed.

### **Epidemiological rates**

In 1998, approximately 13.6 million people used drugs in the United States (Office of Applied Studies, 1999). In the 12 to 17 years old group, 9.9% used drugs in 1998. This percentage represents a decrease since 1997 when the percentage was 11.4%. The highest rate in this youth group took place in 1979 with 16.3% (Office of Applied Studies, 1999). Marijuana is the most frequently used drug in the youth group. In this context, it is important to note that two psychoactive substances had a considerable increase among people who used them by the first time. They were heroin and cocaine. Both represent serious risks, and they are both extensively used by the Hispanic American population who reside in the United States. Approximately, 81,000 persons used heroin for the first time in 1997; among the youth, the use of heroin was the higher in 1997. Additionally, there were approximately 730,000 persons who used cocaine for the first time in 1997. This number constituted a significant increase since 1991 (Office of Applied Studies, 1999).

In terms of the rate of use of psychoactive substances among ethnic groups, African Americans had a rate of 8.2% in 1998; that is, 2 million people. The Hispanic American rate was 6.1% or about 250,000 persons; the Caucasian (white) rate was 6.1% or 9.9 million persons (Office of Applied Studies, 1999). Table 1 depicts the use of cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana in the United States in 1998.

**Table 1.** Illicit use of psychoactive substances in the United States (1998)

	<b>Hispanic American (%)</b>	<b>African American (%)</b>	<b>Caucasian (Whites) (%)</b>
Cocaine	1.3	1.3	0.7
Alcohol	45.4	39.8	55.3
Tobacco	25.8	29.4	27.9
Marijuana	4.5	6.6	5.0

*Source:* Office of Applied Studies: Summary of Findings from 1998 National Household Survey on Drug Abuse, 1999.

As this table shows, the rate of use of cocaine is higher in the Hispanic American population than in the African American population, and also similar to the Caucasian (white) population. The rate of tobacco and marijuana is lower among Hispanic Americans, and the rate of alcohol for Hispanic Americans is in the middle of the other ethnic groups. With respect to the use of psychoactive substances by the different Hispanic American groups who reside in the United States, table 2 denotes these rates.

**Table 2.** Illicit use of psychoactive substances by Hispanic Americans in the United States (1995 and 1996 combined)

	<b>Marijuana (%)</b>	<b>Tobacco (%)</b>	<b>Alcohol (%)</b>	<b>All Drugs (%)</b>
All Hispanics	3.8	24.7	44.2	5.2
Puerto Ricans	5.4	29.4	41.3	7.0
Mexican American	3.9	24.4	44.9	5.2
Cuban Americans	2.5	24.4	48.9	4.2
Central Americans	2.5	22.9	38.0	3.8
South Americans	4.3	25.3	49.3	6.7
Other Hispanics	2.9	21.4	42.8	3.7

*Source:* NIDA: Drug Use Among Racial/Ethnic Minorities.  
 NIH Publication No. 98-3888, 1998.

This table clearly shows that Puerto Ricans and South Americans have the highest rate of use of marijuana, tobacco and all other drugs; and Cuban Americans and South Americans have the highest rates of alcohol. With respect to the youth group, table 3 shows the life use of psychoactive substance use among the 12<sup>th</sup> grade students.

**Table 3.** Life rate of psychoactive substances used by 12<sup>th</sup> grade students in the United States in 1997

	<b>Hispanic American (%)</b>	<b>African American (%)</b>	<b>Caucasian (Whites) (%)</b>
Marijuana	48.6	41.3	48.3
Inhalants	13.7	6.4	18.9
Hallucinogens	13.0	2.6	16.6
Cocaine	18.0	1.4	8.1
Heroin	2.2	0.7	2.1
Alcohol	80.5	72.1	82.7
Tobacco	63.9	46.1	68.3
Tranquilizers	6.4	2.3	7.6
Steroids	2.9	1.8	2.1

*Source:* NIDA: Drug Use Among Racial/Ethnic Minorities.  
 NIH Publication No. 98-3888, 1998.

This table depicts the high rate of use of cocaine, heroin and steroids among Hispanic American students. These types of drugs, of course, are quite harmful. This trend has serious educational consequences and, in the long run, serious socioeconomic consequences as well. For instance, the percentage of school dropouts in 1996 was 37.6% for Hispanic Americans, 17.6% for African Americans, and 44.8% for Caucasians (whites) (NIDA, 1998). As a consequence of this, only 61.9% of Hispanic American students finished high school in 1996, in comparison to 83% for African Americans and 91.5% for Caucasians (whites).

As the rates of use of psychoactive substances previously cited demonstrates, the current situation of Hispanic Americans in this regard is very precarious; therefore, it merits attention and focus.

### **Socioeconomic factors**

The analysis of the different Hispanic groups who are more seriously affected by the use of psychoactive substances throughout the entire American continent, particularly in the United States, denotes a close relationship between addiction and economic levels. This correlation is even higher among the Hispanic groups who live under the poverty level. In this respect, it is a well-known fact that the rates of psychopathology among poor persons are 2.5 higher than among rich persons (Dohrenwend et al., 1980). This is thought to be due to the high levels of social stress that poverty produces. Therefore, all the factors related to poverty need to be taken into consideration when one tries to understand and resolve the addiction problem in the American continent; that is, among others, the unemployment status, the educational level, the housing conditions, and the level of access to health care.

The role of the economic factors has also been observed in children who receive social assistance. In this regard, T.S. Langner et al., (1994) found that the level of education of the mothers of the children who received social assistance was directly related to the level of health care that these children received. In other words, mothers with higher educational levels referred their children more often to health care services. Furthermore, this situation can lead to the use and abuse of psychoactive substances; particularly, among adolescents who use drugs as a way of balancing their emotional auto-regulation (Labouvie, 1986).

These concepts and findings, which are mainly related to socioeconomic levels and factors, have much application to the Hispanic American groups who use and abuse psychoactive substances in the United States. For instance, in 1996, 29.4% of the Hispanic Americans who resided in the United States were living under the poverty level; in comparison, however, only 11.2% of Caucasians (whites) were living under the poverty level. African Americans also had a high poverty rate with 28.4% (U.S. Bureau of the Census, 1996). Additionally, in 1990, 23.1% of the Hispanic American families in the United States were headed by females; that is, without any male parents being present. In the general population of the United States, this rate was only 16.5% (U.S. Bureau of the Census, 1991). In this respect, the Puerto Rican families were the ones more affected with 38.9%; followed by the families from Central and South America populations that resided in the United States with 25%; the Mexican American families with 19.5% and the Cuban American families with 18.9%.

From an educational point of view, only 9.2% of the Hispanic American population attended and finished "College" (University); in comparison, however, 21.3% of the general population of the United States did so (U.S. Bureau of the Census, 1991). In this regard, the level for Mexican Americans was 5.4%, for Puerto Ricans 9.7%, for Central and South Americans 15.6%, and for Cuban Americans 20.2%.

## **Public policies**

In the American continent, the current addiction related public policies, without any question, are directed by the United States government. These public policies are currently based on the criminal model (imprisonment), rather than the prevention or medical-rehabilitation model. These public policies have serious consequences and repercussions from a socioeconomic point of view. While the prevention or medical-rehabilitation model based on long term residential treatment cost \$6,800 per patient per year, the criminal or imprisonment model cost \$25,900 per person per year (The National Drug Control Strategy, 1998).

This governmental policy in the United States is well reflected in the 1999 Federal budget assigned to fight drug addiction. In this year, \$17.1 billion were assigned for this objective (The National Drug Control Strategy, 1998). In this budget, \$6.7 billions were assigned for criminal programs, \$2.9 billions for the elimination of the production of psychoactive substances, and \$1.7 billion for the interception, at an international level, of the entry of psychoactive substances into the United States. That is, a total of \$11.3 billions or 67% of the total budget was assigned to the criminal aspects. For the prevention and medical-rehabilitation aspects, only \$5.6 billions or 33% of the total budget was assigned.

In this respect, in 1992, the total cost of the treatment of alcoholism was \$18.8 billions, and for the treatment of drug abuse was \$9.9 billions (NIDA, 1998). However, the annual costs of all alcoholism-related and substance abuse conditions, without the inclusion of tobacco-related illnesses was \$65 billions (Hopkins, 1992).

The criminal or imprisonment model, which currently prevails in the addiction-related policies of the United States, is well reflected in the number of addicts who are currently incarcerated in the federal prisons of the United States. In 1990, it was 58,838 or 48% of the total number of federal prisoners; in 1993, it was 80,815 or 58%; and, in 1995, it was 80,538 or 60% (The National Drug Control Strategy, 1998).

## **Cultural considerations**

Throughout the years, cultural factors have been implicated in the use and abuse of psychoactive substances. For instance, 26.4% of the Mexican American adolescent addicts spend little time in family relationships and affairs; however, among Mexican adolescent addicts, only 6.32% have this cultural characteristic (Pumariega et al., 1992). Additionally, Mexican American adolescent addicts spend more time watching television or listening to the radio (40.52%) than their Mexican counterparts (24.36%). Also, the Mexican American adolescent addicts spend more time with their friends (19.72%) than their Mexican counterparts (12.9%).

From a sociocultural point of view, we need to also take into consideration the relationship that exist between the use and abuse of psychoactive substances and the risk of contamination with

HIV as well as the development of AIDS. Among Hispanic Americans such a possibility is quite high (Ruiz, Guynn and Matorin, 2000; Ruiz, 2000). Without question, the Hispanic culture plays a very important role in this regard (Fernandez, Ruiz and Bing, 1993; Ruiz and Fernandez, 1994). In this respect, the high rates of cocaine and heroin among Hispanic Americans play a very important role in the high level of HIV/AIDS that are observed among Hispanic Americans. For instance, with respect to the male adult/adolescent AIDS cases accumulated till December 1997, 43% of these cases belong to Hispanic American groups who used psychoactive substances intravenously; the Caucasian (white) population was only affected with 17%, and the African American population also depicted a high rate with 43% (NIDA, 1998).

Without question, culture plays a big role vis-à-vis the use and abuse of psychoactive substances in the Hispanic American population who reside in the United States, as well as throughout the whole American continent. This cultural role is also extended to the treatment and prevention aspects of addiction.

### **Conclusion**

During the last 10-15 years, the total number of persons who use and abuse psychoactive substances in the United States have progressively diminished. However, the rate of use and abuse of cocaine and heroin among the Hispanic American groups who reside in the United States has remained quite high. In this respect, sociocultural and socioeconomic factors play a very important role; not only in terms of the causes of addiction but also in the treatment and prevention of addictive disorders. Additionally, the public policies of the governments of the countries in the American continent are crucial in order to reach a good balance between the criminal or imprisonment model and the medical-rehabilitative or preventive model.

This article was conceptualized and prepared with the objective of calling attention to one of the most important problems faced by the American continent. It is also expected that the content of this article will stimulate the study and investigation of all biopsychosocial factors related to the use and abuse of psychoactive substances among the Hispanic American population who reside in the United States, as well as throughout the American continent.

### **References**

1. Comision Economica Para America Latina y el Caribe (CEPAL), Publicacion de las Naciones Unidas, 1999 y 2000.
2. Comision Interamericana Para el Control del Abuso de Drogas (CICAID), 1999.
3. Consejo Nacional de Control de Substancias Estupefacientes y Psicotropicas (CONSEP), 1999-2003.

4. Dohrenwend BP, Dohrenwend BS, Gould MS, 1980 – Mental Illness in the United States. New York, Praeger.
5. Fernandez F, Ruiz P, Bing EG, 1993 – The Mental Health Impact of AIDS on Ethnic Minorities. In A.C. Gaw (ed.): Culture, Ethnicity, and Mental Illness. Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 573-586.
6. Hopkins R, 1992 – Business Week, 3270, 63-94.
7. Labouvie EW, 1986 – Alcohol and Marijuana Use in Relation to Adolescent Stress. International Journal of the Addictions, 21, 333-345.
8. Langner TS, Gersten J, Eisenberg J, 1974 – Approaches to Measurement and Definition in the Epidemiology of Behavior Disorders: Ethnic Background and Child Behavior. International Journal of Health Services, 4, 483-501.
9. NIDA, 1998 – Drug Use Among Racial/Ethnic Minorities. DHHS, NIH Publication No. 98-3888.
10. NIDA, 1998 – The Economic Costs of Alcohol and Drug Abuse in the United States. DHHS, NIH Publication No. 98-4327.
11. Office of Applied Studies, 1999 – Summary of Findings from the 1998 National Household Survey on Drug Abuse. Rockville, Maryland, DHHS, SAMHSA.
12. Pumariega AJ, Swanson JW, Holzer CE, Linskey AO, Quintero-Salinas R, 1992 – Cultural Context and Substance Abuse in Hispanic Adolescents. Journal of Child and Family Studies, 1(1), 75-92.
13. Ruiz P, 1998 – Avances en el Manejo del Alcoholismo y la Farmacodependencia. En Anales del XIV Congreso Nacional de Psiquiatría “Honorio Delgado” y I Reunion Regional (APAL) Caribe y Paises Bolivarianos “Carlos Alberto Seguin”: Salud Mental y Psiquiatría en el Umbral del Nuevo Milenio. Lima, Peru, Centro de Produccion Editorial de la U.N.M.S.M.
14. Ruiz P, 2000 – Living and Dying with HIV/AIDS: A Psychosocial Perspective. American Journal of Psychiatry, 157(1), 110-113.
15. Ruiz P, Fernandez F, 1994 – Human Immunodeficiency Virus and the Substance Abuser: Public Policy Considerations. Texas Medicine, 90(5), 64-67.
16. Ruiz P, Guynn RW, Matorin AA, 2000 – Psychiatric Considerations in the Diagnosis, Treatment, and Prevention of HIV/AIDS. Journal of Psychiatric Practice, 6(3), 129-139.
17. The National Drug Control Strategy: A Ten Year Plan, 1998 – Office of National Drug Control Policy.
18. U.S. Bureau of the Census, 1991 – Current Population Report, Series P-20, No. 449.
19. U.S. Bureau of the Census, 1996 – Current Population Reports, Series P 25-1130.

## ASSOCIATION BETWEEN CIGARETTE SMOKING AND POST TRAUMATIC STRESS DISORDER

Gad Lubin<sup>1</sup>, Nomi Werbeloff<sup>2</sup>, Salman Zarka<sup>3</sup>, Mordechai Shmushkevitch<sup>1</sup>,  
Michael Davidson<sup>2,4</sup>, Mark Weiser<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> IDF, Division of Mental Health, Israel

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

<sup>3</sup> IDF, Public Health Branch, Israel

<sup>4</sup> Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

### **Abstract**

*Background: Patients with PTSD smoke more cigarette compared to controls. Longitudinal studies have reported that baseline cigarette smoking is associated with adverse psychiatric outcomes, including later schizophrenia and suicide. We examined the association between cigarette smoking in late adolescence and later PTSD in a population-based cohort of male adolescents, hypothesizing that cigarette smoking in late adolescence would be associated with increased risk of later PTSD.*

*Method: Each year, a random sample of Israeli military recruits, who have been screened and found not to be suffering from major psychopathology, complete a smoking questionnaire. These adolescents were followed for later PTSD using Israeli Medical Corps data-bases.*

*Results: Of 16,699 subjects followed for 1 to 20 years, 103 (0.6%) were later diagnosed with PTSD. Risk for PTSD was increased among adolescent cigarette smokers (HR=1.64, 95% CI: 1.1-2.42), this association remained significant after controlling for the presence of psychiatric diagnoses, socioeconomic status and IQ; adjusted HR=1.49, 95% CI: 1.01-2.23. In addition, risk for PTSD increased with increasing numbers of cigarettes smoked per day, with adolescents smoking 1-10, 11-20 and 21+ cigarettes/day having an increased risk of 1.2, 1.59, 2.32 compared to non-smokers, after control for possible confounders.*

*Conclusion: In male adolescents, cigarette smoking is significantly associated with later PTSD. It is plausible that cigarette smoking is a marker of subtle behavioral difficulties that are not picked up by the military assessment. More sensitive and comprehensive psychiatric assessments might identify what personality and intellectual factors account for this observed association between cigarette smoking and PTSD.*

**Keywords:** *cigarettes, smoking, PTSD.*

### **Introduction**

Patients with PTSD smoke more cigarettes compared to matched controls (Acierno et al. 2000; Feldner et al. 2007; Vlahov et al. 2002), and longitudinal studies have reported that baseline cigarette smoking is associated with adverse psychiatric outcomes, including later schizophrenia

(Hays 2000; Kelly and McCreadie 1999; Weiser et al. 2004) and suicide (Breslau et al. 2005; Iwasaki et al. 2005).

Based on these data, we examined the association between cigarette smoking in late adolescence and later PTSD in a population-based cohort of male adolescents, hypothesizing that cigarette smoking in late adolescence would be associated with increased risk of later PTSD.

## **Methods**

### ***Data bases:***

**Assessment of Smoking:** The Israel Defence Forces Medical Corps conducts an ongoing survey designed to provide prevalence estimates of health indices. As part of the survey, recruits are asked, “Do you smoke? (yes/no)” “Did you smoke in the past? (yes/no)”, and if yes for at least one of them, “how many cigarettes do/did you smoke in a day?”. The survey is administered to a random sample of young men and women, mostly aged 18, when recruited to military service. The sample is drawn by taking every 20<sup>th</sup> soldier based on a predetermined combination of digits of the subjects’ military serial number (described in detail by Kark (Kark and Laor 1992)). The survey and the respective questionnaire are administered by trained nurses from the Israel Defence Force Health Surveillance Section. Of those who were asked to participate in the study, 91 percent agreed and provided signed informed consent, which was approved by the Israel Defence Force Medical Corps Internal Review Board.

**Israeli Draft Board Registry:** All adolescents in the country undergo a mandatory pre-draft screening at ages 16-17 designed to ascertain their eligibility to serve in the military. The screening includes medical and psychiatric history conducted by a physician, intelligence testing, and, for male adolescents only, also a semi-structured screening interview assessing personality and behavioral traits. Based on the screening interview and on findings from the physician’s examination, adolescents who are suspected of having behavioral disturbances or mental illness are referred for an in-depth assessment by a mental health professional, and if the adolescent warrants a psychiatric diagnosis, he is then referred to a board certified psychiatrist. Based on this screening procedure, those adolescents who are found to have ICD 9-10, Axis I or Axis II pathology, with significant functional impairment, are released from military service, thus, the sample of adolescents who filled out the smoking questionnaires does not include very poorly functioning individuals. Adolescents with less severe functional impairment are drafted to service.

The intellectual assessment includes four tests (a modified Otis-type verbal intelligence test, which measures the ability to understand and carry out verbal instructions; Verbal Analogies, a modified version of the “similarities” subtest of the Wechsler Intelligence Scales that assesses

verbal abstraction and categorization; Mathematical knowledge, which measures mathematical reasoning, concentration, and concept manipulation; and Non-verbal Analogies, a modified version of Raven's Progressive Matrices that measures nonverbal abstract reasoning and visual-spatial problem-solving abilities). Tests are progressive, beginning with relatively simple questions and becoming more difficult. Tests are group-administered and are time-limited. All scores are based on number of correct answers. The sum of the scores for the four tests forms a validated measure of general intelligence (IQ) (Davidson et al. 1999; Reichenberg et al. 2002), scored on a 9-point scale (scaled between 10 to 90, with 10 point increment at each score).

**Israeli Central Bureau of Statistics:** The Israeli Central Bureau of Statistics divides the country into "geographical units", which are areas numbering between 3000-4000 people. The division is performed so that inhabitants are as homogenous as possible. Information about socio-economic status was obtained, based on number of persons/room in the home, number of computers per household, number of motor vehicles per household and per capita income.

**Diagnosis of PTSD:** All significant changes in soldiers' physical and mental health are recorded in computerized files in the military. We used these computerized files to identify all soldiers diagnosed with PTSD after completing the smoking questionnaire.

**Study Population:** Out of 20,557 randomly selected male adolescents who completed the smoking questionnaire and for whom socioeconomic data was available, we removed 3,105 (15.1%) subjects because of missing data from the smoking questionnaire. Another 570 (2.8%) were removed as they had quit smoking prior to the age of 18. Finally, 183 (1.1%) adolescents were removed because of missing data on the medical or cognitive assessment. Of the 16,699 subjects remaining, 103 (0.6%) were later diagnosed with PTSD. The average follow-up period was  $12.7 \pm 4.3$  years.

**Data Analysis:** As individuals assessed by the Draft Board were followed up to different ages, the association between smoking and PTSD was tested using Cox regression analysis. Data on individuals who were not diagnosed with PTSD were censored on the last day of follow-up, which was the date when the Draft Board data were merged with the smoking data.

SPSS 14.0 software was used in all analyses.

## Results

Risk for later PTSD was increased among adolescent cigarette smokers both before and after control for possible confounders- psychiatric diagnoses, socioeconomic status and IQ (table 1).

The risk for PTSD diagnosis steadily increased with increasing numbers of cigarettes smoked per day (table 2).

**Table 1-** Risk for PTSD diagnosis among smokers compared to non-smokers

	<b>No PTSD Diagnosis (N=16,596)</b>	<b>PTSD Diagnosis (N=103)</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted* HR (95% CI)</b>
Non-Smokers	11,614 (70.0%)	61 (59.2%)	1	1
Smokers	4,982 (30.0%)	42 (40.8%)	1.64 (1.1-2.42)	1.49 (1.01-2.23)

\*adjusted for psychiatric diagnoses, socioeconomic status and IQ

**Table 2-** Risk for PTSD diagnosis according to number of cigarettes smoked per day compared to non-smokers

<b>cig/d</b>	<b>No PTSD Diagnosis (N=16,596)</b>	<b>PTSD Diagnosis (N=103)</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted* HR (95% CI)</b>
0	11,614 (70.0%)	61 (59.2%)	1	1
1-10	2,653 (16.0%)	17 (16.5%)	1.25 (0.72-2.17)	1.2 (0.69-2.1)
11-20	1,823 (11.0%)	17 (16.5%)	1.75 (1.01-3.03)	1.59 (0.91-2.78)
21+	506 (3.0%)	8 (7.8%)	2.92 (1.4-6.11)	2.32 (1.08-4.95)

\*adjusted for psychiatric diagnoses, socioeconomic status and IQ

## Discussion

The main finding of this paper is that in healthy male adolescents, cigarette smoking is associated with increased risk of later PTSD. This finding is in line with previous reports of behavioral disturbances in persons later exposed to trauma and diagnosed with PTSD, including low score on intelligence tests (Johnson 1995; McFarlane 1988), and increased rates of neurosis, borderline, antisocial or dependent personality traits and negativism in PTSD patients before exposure to trauma (Bramsen et al. 2000; Johnson 1995; McFarlane 1988; Schnurr et al. 1993).

The observed association between smoking and PTSD does not imply a causative link. Approximately 25% of adolescents are cigarette smokers (Brook et al. 2001; Kann et al. 1999). If smoking was the cause of later PTSD, we would expect to find higher rates of PTSD in the general population. In addition, there is no biological explanation that could account for a causative association.

## Limitations

The design of this study does not enable control for length and duration of service, military rank or type or severity of trauma exposure.

The PTSD diagnoses assigned by army psychiatrists are not research but clinical diagnoses, raising concerns about their accuracy. However, all the psychiatrists working on the Draft Board are board-certified, received their postgraduate education after the introduction of DSM-III-R and are instructed and supervised on a regular basis for quality and consistency.

## Conclusion

In male adolescents, cigarette smoking is significantly associated with later PTSD. It is plausible that cigarette smoking is a marker of subtle behavioral difficulties that are not picked up by the military assessment. More sensitive and comprehensive psychiatric assessments might identify what personality and intellectual factors account for this observed association between cigarette smoking and PTSD.

## References:

1. Acierno, R.; Kilpatrick, D.G.; Resnick, H.; Saunders, B.; De Arellano, M.; and Best, C., 2000 - Assault, PTSD, family substance use, and depression as risk factors for cigarette use in youth: findings from the National Survey of Adolescents. *J Trauma Stress*, 13(3), 381-96.
2. Bramsen, I.; Dirkzwager, A.J.; van der Ploeg, H.M., 2000 - Predeployment personality traits and exposure to trauma as predictors of posttraumatic stress symptoms: a prospective study of former peacekeepers. *Am J Psychiatry*, 157(7), 1115-9.
3. Breslau, N.; Schultz, L.R.; Johnson, E.O.; Peterson, E.L.; and Davis, G.C., 2005 - Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3), 328-34.
4. Brook, U.; Feigin, R.; and Sherer, M., 2001 - Prevalence, attitudes and knowledge of high school pupils towards drugs and other addictions: implications for school health education in Israel. *Patient Educ Couns*, 43(2), 199-204.
5. Davidson, M.; Reichenberg, A.; Rabinowitz, J.; Weiser, M.; Kaplan, Z.; and Mark, M., 1999 - Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1328-35.
6. Feldner, M.T.; Babson, K.A.; and Zvolensky, M.J., 2007 - Smoking, traumatic event exposure, and post-traumatic stress: a critical review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev*, 27(1), 14-45.
7. Hays, P., 2000 - Does smoking cause schizophrenia? *Canadian journal of psychiatry*, 44(10), 940-941.
8. Iwasaki, M.; Akechi, T.; Uchitomi, Y.; and Tsugane, S., 2005 - Cigarette smoking and completed suicide among middle-aged men: a population-based cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*, 15(4), 286-92.
9. Johnson, W.B., 1995 - Narcissistic personality as a mediating variable in manifestations of post-traumatic stress disorder. *Mil Med*, 160(1), 40-1.

10. Kann, L.; Kinchen, S.A.; Williams, B.I.; Ross, J.G.; Lowry, R.; Grunbaum, J.A.; and Kolbe, L.J., 1999 - Youth risk behavior surveillance--United States. *MMWR CDC Surveill Summ*, 49(5), 1-32.
11. Kark, J.D., and Laor, A., 1992 - Cigarette smoking and educational level among young Israelis upon release from military service in 1988--a public health challenge. *Isr J Med Sci*, 28(1), 33-7.
12. Kelly, C., and McCreadie, R.G., 1999 - Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1751-1757.
13. McFarlane, A.C., 1988 - The aetiology of post-traumatic stress disorders following a natural disaster. *British Journal of Psychiatry*, 152, 116-121.
14. Reichenberg, A.; Weiser, M.; Rabinowitz, J.; Caspi, A.; Schmeidler, J.; Mark, M.; Kaplan, Z.; and Davidson, M., 2002 - A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2027-35.
15. Schnurr, P.P.; Friedman, M.J.; and Rosenberg, S.D., 1993 - Premilitary MMPI scores as predictors of combat-related PTSD symptoms. *Am J Psychiatry*, 150(3), 479-83.
16. Vlahov, D.; Galea, S.; Resnick, H.; Ahern, J.; Boscarino, J.A.; Bucuvalas, M.; Gold, J.; and Kilpatrick, D., 2002 - Increased use of cigarettes, alcohol, and marijuana among Manhattan, New York, residents after the September 11th terrorist attacks. *Am J Epidemiol*, 155(11), 988-96.
17. Weiser, M.; Reichenberg, A.; Grotto, I.; Yasvitzky, R.; Rabinowitz, J.; Lubin, G.; Nahon, D.; Knobler, H.Y.; and Davidson, M., 2004 - Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 161(7).

## MECANISMELE CRONICITĂȚII SCHIZOFRENIEI

G. Talau<sup>1</sup>, Lavinia Duică<sup>1</sup>, D. Nicoară, R.D. Talau

<sup>1</sup>Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu

Facultatea de Medicină ”Victor Papilian” Sibiu

### **Rezumat**

*Schizofrenia a fost dintotdeauna asociată cu cronicitatea. Lucrarea de față prezintă o serie de modele explicative ale schizofreniei și implicit a cronicității acesteia centrate asupra mecanismelor neuroanatomice și neurobiochimice, a factorilor psihosociali precum și a teraputicii.*

**Cuvinte cheie:** schizofrenie, cronicitate.

### CHRONICITY OF SCHIZOPHRENIA

#### **Abstract**

*Schizophrenia has always been associated with chronicity. The present paper describe a series of explicative models of schizophrenia and implicit of the chronicity of schizophrenia that are centralize upon the neuroanatomical and neurobiochemical mechanisms, the psychosocial factors and the therapeutics of schizophrenia.*

**Key words:** schizophrenia, chronicity.

Schizofrenia, tulburarea mentală cea mai debilitantă din întreg arealul patologiei psihiatrice nu dispune nici până în prezent de o clarificare a mecanismelor etiopatogenice ce stau la baza dezvoltării ei, deși există eforturi susținute din partea cercetătorilor pentru elucidarea acestui aspect de maximă importanță în crearea de terapii eficiente.

La începutul descrierii sale ca entitate nosologică de către Kraepelin criteriul de referință ales a fost cel evolutiv. Astfel, schizofrenia era denumită “dementia precox”, luându-se în considerare existența unui curs evolutiv cronic, deteriorativ în opoziție cu cel al psihozei maniaco-depresive.

În prezent se cunoaște faptul că schizofrenia este o tulburare heterogenă din punct de vedere al mecanismelor biologice, al simptomatologiei, psihopatologiei și, prin urmare al prognosticului. Așadar, evoluția schizofreniei poate îmbrăca multiple forme, de la existența unui singur episod pe parcursul vieții până la un curs continuu deteriorativ marcat de multiple exacerbări și deficite de tip rezidual.

De aici rezultă contradicția între datele existente astăzi și considerațiile Kraepeliene ce face referire la cronicitatea schizofreniei.

Termenul de “cronic” este cunoscut a avea mai multe înțelesuri. Din punct de vedere clinic, cronicitatea se referă la o afecțiune cu debut insidios, progresiune lentă și îndelungată, în timp ce în înțeles patofiziologic termenul de “cronic” se asociază cu existența organicității și deci a ireversibilității.

Se pune întrebarea dacă schizofrenia poate fi considerată o tulburare cronică, din ce considerent (clinic sau patofiziologic) și dacă este de la început sau de la un anumit moment de timp (teoria de neurodezvoltare vs. teoria neurodegenerativă).

Având în vedere heterogenitatea clinică și patogenică a schizofreniei, Crow (1980) ne aduce în atenție conceptul de schizofrenie tip I ce s-ar datora unei densități crescute a receptorilor dopaminici și caracterizat prin debut acut, predominanța simptomelor pozitive, răspuns bun la neuroleptice, curs evolutiv potențial reversibil precum și schizofrenia tip II (tipul cronic) în care se decelează anomalii structurale cerebrale și este caracterizat printr-un debut insidios, simptome negative, răspuns slab la antipsihotice, evoluție cronică defectuală.

Liddle et al (1989) emit ipoteza existenței a trei sindroame ce configurează cronicitatea schizofreniei. Este vorba de domeniul sărăcirii psihomotorii manifestat prin scăderea vorbirii, afect plat, reducerea mișcărilor spontane cu implicarea lobului dorsal prefrontal; domeniul dezorganizării caracterizat prin afect inadecvat, tulburări formale ale gândirii, sărăcirea conținutului vorbirii în care se incriminează lobul orbital prefrontal; domeniul distorsiunii realității caracterizat prin halucinații, idei delirante, reflectarea patologiei lobului mediotemporal.

Schizofrenia a fost denumită “cimitirul neuropatologilor”, nu din cauza lipsei de evidențe neuropatologice ci a faptului că modificările cerebrale decelate pot reprezenta un artefact sau constituie mai degrabă o consecință decât o cauză.

În ciuda acestor limitări, există totuși o serie de considerații biologice care configurează mecanismele patofiziologice ale schizofreniei.

Din punct de vedere neuroanatomic, în patogenia schizofreniei sunt implicate în principal trei arii cerebrale. Striatul și nucleul accumbens este dovedit a fi implicat prin intermediul hiperdopaminergiei ce are ca substrat creșterea receptorilor dopaminici observată mai ales în studiile postmortem. De asemenea, s-a arătat că hipocampul are un volum scăzut, iar microscopic se relevă o dezordine la nivelul neuronilor piramidali hipocampali. A treia arie cerebrală, lobul dorsolateral frontal prezintă o scădere a cortexului frontal precum și a fluxului cerebral, concept denumit hipofrontalitate.

Mai mulți neurotransmițători au fost incriminați în apariția schizofreniei. Creșterea dopaminei în striatum a fost corelată cu simptomele pozitive, în timp ce statusul hipodopaminergic din regiunea prefrontală se asociază cu simptomele negative și cognitive. Eficacitatea antipsihoticelor atipice (antagoniști dopamin-serotoninici) indică rolul serotoninei în modularea neurotransmisiei dopaminice și GABA-ergice. Recent se pune accentul pe implicarea GABA și a

glutamatului în schizofrenie. În plus, față de modificările de ordin structural și biochimic se remarcă și perturbări ale conectivității neuronale reflectate prin reducerea neuropil-ului în cortexul prefrontal și o reducere a sinaptofizinei la pacienții cu schizofrenie (Lieberman JA et al, 2001)

Kapur (2003) a postulat faptul că simptomele psihotice persistă chiar dacă evoluția schizofrenie este favorabilă. Astfel, când pacientul se află în remisiune, delirul și halucinațiile nu se șterg, ci numai sunt îndepărtate din planul conștiinței. În condițiile creșterii dopaminei se asistă la o recrudescență a simptomelor pozitive.

Caracterul cronic al simptomelor negative are etiologii multiple, mergând de la simptomele negative primare, cele datorate izolării sociale, simptomelor extrapiramidale precum și depresiei asociate schizofreniei. Mecanismele patofiziologice considerate a fi implicate în apariția simptomelor negative primare în schizofrenie sunt reprezentate de disfuncții ale cortexului prefrontal, activitatea colinergică crescută, creșterea activității dopaminergice și serotoninergice (Andreasen NC, 1989).

Simptomele cognitive apărute la subiecții cu schizofrenie în vârstă au fost relaționate cu deficitul serotoninergic de la nivelul cortexului frontal și temporal și cele noradrenergice de la nivelul cortexului frontal.

Cursul deteriorativ al schizofreniei asociat cu modificări cerebrale structurale sugerează existența unui proces degenerativ. Observația faptului că există în timp și mai ales în primii 5 ani o scădere a volumului cerebral se poate superpoza cu modelul neurodegenerativ al schizofreniei (Premkumar and Sharma, 2005). Dar, modificările structurale existente înaintea debutului bolii precum și absența gliozei pledează împotriva proceselor inflamatorii și degenerative din schizofrenie.

Deci, absența modificărilor structurale înaintea debutului bolii și absența gliozei au condus la ideea modelului de neurodezvoltare al schizofreniei. Alte evidențe în favoarea acestui model sunt: creșterea frecvenței anomaliilor fizice minore expunerea virală prenatală și complicațiile obstetricale, anomaliile premorbide cognitive, neurologice și citostructurale la pacienții cu schizofrenie. Contraargumentul susținerii acestui model este acela că deficitul are un caracter static și latent și astfel nu se explică cursul devastator al tulburării (Weinberger DR, 1988).

Prin combinarea celor două modele, Woods (1998) construiește modelul de neurodezvoltare progresivă ce stă în sprijinul cronicității schizofreniei. Potrivit acestui model, schizofrenia precum și alte tulburări cum ar fi sindromul Rett și autismul. Toate aceste tulburări prezintă semne de deteriorare încă dintr-un stadiu precoce și rămân la acest nivel, nefînregistrându-se astfel o progresiune în timp a bolii precum și apariția gliozei reactive. Astfel, schizofrenia este un proces care începe prenatal și progresează până când atinge un punct critic, cauzează o pierdere progresivă de volum prin apoptoză și care încetinește odată cu vârsta.

Modelul unitar Neo-Bleurian. (Andreasen et al, 1999) susține faptul că schizofrenia este o tulburare cognitivă de neurodezvoltare. Astfel, schizofrenia ar fi o stare de dismetrie cognitivă în care conexiunile disfuncționale printr-o dezvoltare anormală a creierului conduce la un deficit cognitiv fundamental în cadrul unui proces ce modulează cogniția, emoția și comportamentul și are ca substrat circuitul cortico-cerebelar-talamo-cortical. Slewa-Younan (2004) a făcut dovada unei reduceri a conectivității frontale la subiecții cu schizofrenie cronică în comparație cu subiecți sănătoși.

Kapur și Ramington (2001) au elaborat un model ce stabilește o legătură între farmacologie și cursul cronic al schizofreniei. Pacienții care au o predispoziție în a dezvolta schizofrenie prezintă excentricități cognitive și comportamentale și chiar disfuncții ale nivelului de dopamină care sunt de natură genetică și ambientală. Din cauza stresorilor psihosociali simptomele pozitive cunosc o recrudescență urmând, în mod secundar agravarea simptomelor negative și cognitive. Dacă tratamentul este administrat chiar de la debutul bolii se obține un control al simptomelor pozitive și al simptomelor secundare negative și cognitive, în schimb continuă simptomele negative și cognitive primare.

Eficacitatea antipsihoticelor atipice în tratamentul schizofreniei rezistente conduce la o înțelegere a mecanismelor cronicității schizofreniei. Pierderea de neuroni colinergici a fost incriminată în rezistența la tratament a schizofreniei. Antipsihoticele tipice care sunt blocante ale receptorilor dopaminici își exercită efectul asupra acestor receptori prin intermediul interneuronilor colinergici. Acesta poate fi motivul pentru care în schizofrenia cronică clozapina și celelalte antipsihotice atipice sunt mai eficiente decât cele tipice pentru că ele acționează direct asupra receptorilor dopaminici, nenesitând neuroni colinergici (Miller).

Fallon (1982) a împărțit stresorii din schizofrenie în două categorii : stresul cronic, ambiental asociat vieții de zi de zi și stresul acut indus de schimbările de viață și de alte evenimente deosebite. În condițiile în care stresul ambiental este scăzut atunci numai un eveniment de viață major poate să ducă la recădere, în timp ce un nivel crescut de stres ambiental poate să favorizeze apariția de frecvente și multiple recăderi și, prin urmare, cronicizarea schizofreniei chiar dacă evenimentele de viață sunt minore.

Ciampi (1994) a propus un model integrativ ce include factori biologici, psihosociali și premorbizi ce ar explica cursul cronic al schizofreniei. În timp ce o serie de factori biologici și psihosociali conferă individului o vulnerabilitate de a dezvolta schizofrenia, evenimentele psihotraumatizante precipită decompensările acute psihotice. Mai departe, evoluția schizofreniei de la o completă remisiune până la cronicitatea severă depinde de o varietate de factori psihosociali.

Fiecare model descris ce încearcă să explice cronicitatea schizofreniei reprezintă, de asemenea, un model de explicație al schizofreniei și au rolul de a contribui într-o mai mică sau mai mare măsură la înțelegerea suferinței acestor bolnavi.

## **Bibliografie**

1. Crow TJ., 1980 – Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Br Med J*, 280, 66-68.
2. Liddle PF, Barnes TRE, Morris D, Haque S, 1989 – Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 155 (suppl. 7), 119-122.
3. Andreasen NC, 1989 – Neural mechanisms of negative symptoms. *Br J Psychiatry*, 155 (suppl. 7), 93-98.
4. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J, 2001 – The early stages of schizophrenia on pathogenesis, pathophysiology and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, 884-897.
5. Kapur S, 2003 – Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 13-24.
6. Premkumar P, Sharma T, 2005 – Neuropsychologic functioning and structural MRI of the brain in patients with schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 5, 85-94.
7. Weinberger DR – Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346, 552-557. What next with psychiatric illness? *Nature* 1988; 336, 95-96.
8. Woods BT – Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder ? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiat*. 155, 1661-1670.
9. Andreasen NC, Nopoulos P, Leary O, Miller TW, Flaum M, 1999 – Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanism. *Biol Psychiatry*, 46, 908-921.
10. Slewa-Younan S, Gordon E, Harris AW, Haig AR, Brown KJ, Flor-Henry P, Williams LM, 2004 – Sex differences in functional connectivity in first episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 162, 1595-1602.
11. Kapur S, Ramington G, 2001 – Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry*, 50, 873-883.
12. Miller R, 1993 – Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis of tardive and L- dopa inuced dyskinesia, neuroleptic induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 34, 713-738.
13. Falloon I, Boyd JL, McGill CW, 1982 – Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia. *N Engl J Med*, 306, 1437-1440.
14. Ciompi L, 1994 – Affect logic: an integrative model of the psyche and its relations to schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 164 (suppl. 23), 51-55.

## UTILIZAREA VENLAFAXINEI ER ÎN TRATAMENTUL FIBROMIALGIEI

M.A. Birț<sup>1</sup>, Vl. Sandor<sup>2</sup>, Aura Vaida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

### **Rezumat**

*Fibromialgia este un sindrom dureros musculo-scheletic cu evoluție cronică, caracterizat prin durere difuză cronică cu o durată mai mare de 3 luni. Aportul antidepressivelor în tratamentul fibromialgiei este menționat în literatură.*

*Obiectiv. Evaluarea eficacității terapeutice a venlafaxinei ER în tratamentul fibromialgiei.*

*Material și metodă. Venlafaxina ER s-a administrat în doze de 150mg la 25 pacienți cu fibromialgie (18 femei și 7 bărbați) pe o perioadă de 16 săptămâni. Criteriile clinice pentru diagnosticarea fibromialgiei au fost cele preconizate de American College Rheumatology (ACR). Durerea a fost apreciată prin Questionnaire de Douleur de Saint Antoine (QDSA), evaluându-se scorul total (QDSA-T), pentru descrierea durerii, scorul senzorial (QDSA-S) și scorul afectiv (QDSA-A). Componenta depresivă a fost evidențiată prin: Hamilton Rating Scale (HAM-D). Prelucrarea statistică s-a efectuat prin analiza descriptivă și inferențială, (testul Student „t”).*

*Rezultate. Venlafaxina ameliorează după 16 săptămâni scorurile QDSA totale, senzoriale și afective. Intensitatea depresiei a scăzut semnificativ după 16 săptămâni înregistrându-se numai 2 cazuri (8%) de depresie ușoară și 1 caz (4%) de depresie medie. Ameliorările și remisiunile clinice constatate sunt independente de vârstă și sex. În final durerea a mai fost prezentă la 6 persoane sub formă sporadică, de intensitate ușoară fără afectarea locomoției. După 16 săptămâni scorurile la scala senzorială și de afectivitate a durerii corelează puternic și variază în același timp. O corelație semnificativă, puternică se înregistrează între scorurile de la subscala afectivității a durerii și intensitatea depresiei. Venlafaxina a fost bine tolerată în dozele administrate.*

*Concluzii. Venlafaxina ER în doze de 150 mg este eficientă în tratamentul fibromialgiei influențând semnificativ durerea și manifestările clinice asociate.*

**Cuvinte cheie:** fibromialgie, venlafaxină, durere, depresie, eficiența.

### VENLAFAXINE ER ON FIBROMYALGIA TREATMENT

#### **Abstract**

*Psychiatric disorders are constant in fibromyalgia. Antidepressive infusion on fibromyalgia treatment is mentioned in literature.*

*Objective. The assessment of therapeutic efficacy of venlafaxine ER on fibromyalgia treatment.*

*Methods and resources.* Venlafaxine ER has been administrated using doses of 150mg for 25 patients with fibromyalgia (18 women and 7 men) for 16 weeks. Clinic criteria for diagnosing fibromyalgia have been foreseen by American College Reumathology (ACR). The pain has been estimated using Questionnaire of pain by Saint Antoine (QDSA), assessing the total score (QDSA-T) for describing the pain, sensory score (QDSA-S) and emotional score (QDSA-A). The depressive constituent has been underlined through: Hamilton Rating Scale (HAM-D). The statistic process have been achieved by descriptive and inferential analyze, (Student test "t"), and correlation study.

*Results.* Venlafaxine ameliorates after a period of time of 16 weeks the entire QDSA scores, sensory and emotional scores. The depression intensiveness has significantly decrease after 16 weeks period recording only 2 cases of easy depression (8%) and one case of medium depression (4%). The constant clinical remissions and amelioration's are independent by sex and age. Finally the pain appeared to 6 persons in a sporadic form of low intensity without affecting the locomotion. After 16 weeks the sensory and emotional pain scores correlate strongly and vary on the same time. One strong significant correlation is register between the emotional pain scores and the depression intensity. Venlafaxine has been tolerated for the given doses.

*Conclusions.* Venlafaxine ER on 150mg doses is efficient on fibromyalgia treatment having a significant impact on the clinical pain and clinical manifestations.

**Key words:** fibromyalgia, venlafaxine ER, pain, efficacy, depression.

## Introducere

Fibromialgia (fibrozita, polientesopatia) este un sindrom dureros musculo-scheletic cu evoluție cronică, întâlnit mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie, fără explicație lezională, caracterizat prin durere difuză cronică cu o durată mai mare de 3 luni, durere provocată prin presiunea a cel puțin 11 puncte din 18 puncte dureroase specifice (Criteriile American College Reumathology-ACR). Pe lângă aceste manifestări mai sunt prezente și alte simptome: hiperestezie cutanată, parestezii, contracție, insomniile, somn nereparator, senzație de extremități umflate, dureri abdominale, tulburări de tranzit, cefalee, vezică iritabilă, anxietate, depresie, astenie matinală, vertij, sindrom Rainaud (6,12,13).

Prevalența fibromialgiei este de 3,4% la femei și 0,5% la bărbați în SUA.

În etiopatogenia sindromului fibromialgiei (FMS) sunt incriminați numeroși factori, inclusiv traumatismele psihice sau fizice (10,17). Tulburările psihiatrice sunt constante, raportându-se o supramorbiditate psihică (1,10). Asocierea cu depresia, depresiile mascate, distimia, tulburarea de panică, fobiile simple sunt frecvente, între 68% pentru depresie și 16% pentru anxietate, contribuind evident la alterarea capacităților funcționale și la scăderea calității vieții. Intricarea cu alte sindroame psihosomatice, sindromul de astenie cronică, intestinul iritabil, tulburările de somatizare confirmă încadrarea acestei suferințe în categoria tulburărilor funcționale (1).

Eficiența antidepresivelor în tratamentul fibromialgiei este atestată de numeroase studii, care confirmă aportul acestora în doze terapeutice mici (3,9). Inițial s-au testat antidepresivele triciclice (TCA) a căror eficacitate a fost apreciată ca fiind de 25-37% (8). Reducerea efectelor pozitive în timp și creșterea în greutate au impus testarea inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (IRSS). Fluoxetina și citalopramul au contribuit în special la reducerea depresiei. Asocierea dintre aminriptilină și fluoxetină îmbunătățește starea de funcționalitate. Rezultate bune s-au mai constatat cu sertralină, paroxetină, fluvoxamină (3,8,9,14). Speraște îndreptățite suscită folosirea antidepresivelor duale de recaptare a serotoninei și noradrenalinei (IRSN) în special venlafaxina, duloxetina, milnacipran (3,9,16,18).

### **Obiective**

Aprecierea eficacității terapeutice a venlafaxinei ER în tratamentul fibromialgiei prin evaluarea durerii, asteniei, somnului și anxietății.

### **Material și metodă**

Venlafaxina retard (Venlafaxina ER) s-a administrat în doze de 150 mg la 25 pacienți cu fibromialgie (18 femei și 7 bărbați) pe o perioadă de 16 săptămâni. Criteriile clinice pentru diagnosticarea fibromialgiei sunt cele elaborate de American College Reumatology (ACR). Durerea a fost apreciată prin Questionnaire de Douleur de Saint Antoine (QDSA), evaluându-se scorul total (QDSA-T), pentru descrierea durerii, scorul senzorial (QDSA-S) și scorul afectiv (QDSA-A). Chestionarul QDSA conține 58 de calificative repartizate în 16 clase; primele 9 clase reprezintă aspectele senzoriale ale durerii, iar ultimele 7 aspectele afective cuantificate prin note de la 0-4 (extrem). Notele de includere sunt: >25 pentru scala totală, >10 pentru scala senzorială și >15 pentru scala afectivă. Depresia, anxietatea și somnul au fost evidențiate prin: Hamilton Rating Scale (HAM-D). Pentru intensitatea depresiei scorurile au fost ≤7 – absența depresiei; 8-13 depresie ușoară, 14-18 depresie medie; 19-22 depresie severă; >23 depresie foarte severă. Insomnia a fost raportată la itemii 4, 5 și 6 (HAM-D), iar anxietatea la itemii 9, 10, 11 ai aceleiași scale.

Prelucrarea statistică s-a efectuat prin analiza descriptivă și inferențială, (testul Student „t”) și studiul corelației (coeficientul de corelație Pearson).

### **Rezultate și discuții**

Evoluția durerii la cei 25 bolnavi de fibromialgie, înregistrată prin scala QDSA relevă o ameliorare evidentă pe parcursul celor 16 săptămâni. Mediile și abaterile standard la chestionarul QDSA și la scala HAM-D în cele două momente de apreciere le confirmă (Tabel 1, 2).

**Tabel 1.** Mediile și abaterile standard la chestionarul de evaluare a durerii Saint Antoine QDSA (subscala senzorială, de afectivitate) și la scala HAM-D în cele două momente de evaluare

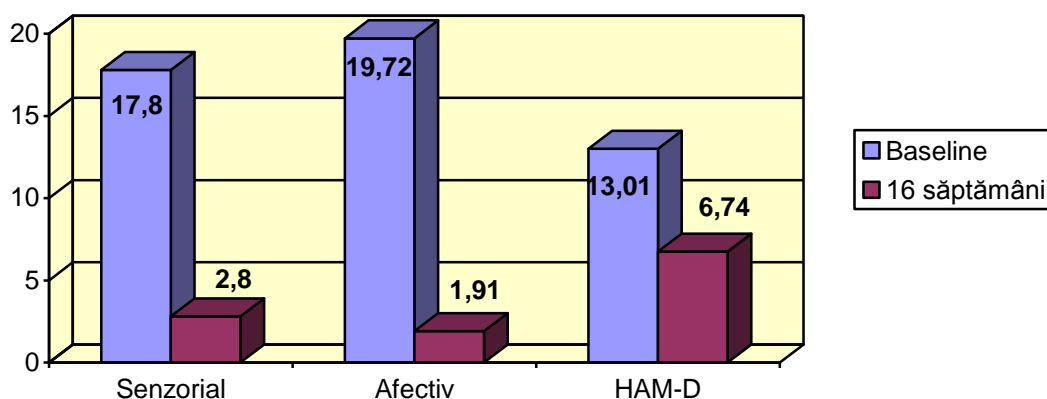
Baseline			16 săptămâni		
QDSA senzorial	QDSA afectiv	HAM-D	QDSA senzorial	QDSA afectiv	HAM-D
M = 17,8 AS = 1,25	M = 19,72 AS = 1,41	M = 13,01 AS = 6,79	M = 2,8 AS = 1,35	M = 1,91 AS = 2,47	M = 6,74 AS = 1,27

**Tabel 2.** Scorurile medii în cele două momente de evaluare la scala de durere QDSA

	Baseline	16 săptămâni
QDSA -T	M = 37,52 AS = 2,21	M = 4,71 AS = 3,85

\*\* - semnificativ la  $p \leq 0,01$

Reprezentarea grafică a scorurilor medii la scalele durerii și de depresie administrate este redată în figura 1.



**Fig. 1.** Reprezentarea grafică a scorurilor medii la subscalele senzorial și afectiv și la scala HAM-D

Diferențele între scorurile medii relevă că ameliorări diferențiate mai apar la scorurile senzoriale ( $p \leq 0,01$ ), afective ale durerii și HAM-D (Tabel 3).

**Tabel 3.** Diferențele între scorurile medii la scalele administrate

	Baseline / 16 săptămâni
QDSA senzorial	t = 28,79**
QDSA afectiv	t = 25,36**
QDSA - T	t = 30,28**
HAM-D	t = 4,57**

\*\* - semnificativ la  $\leq 0,01$

Scorurile senzoriale și de afectivitate QDSA sunt corelate puternic și variază în același sens. Totodată se mai constată o corelație semnificativă, puternică și pozitivă între scorurile subscalei de afectivitate și intensitatea depresiei (Tabel 4).

**Tabel 4.** Corelațiile dintre scorurile la scalele administrate la 16 săptămâni

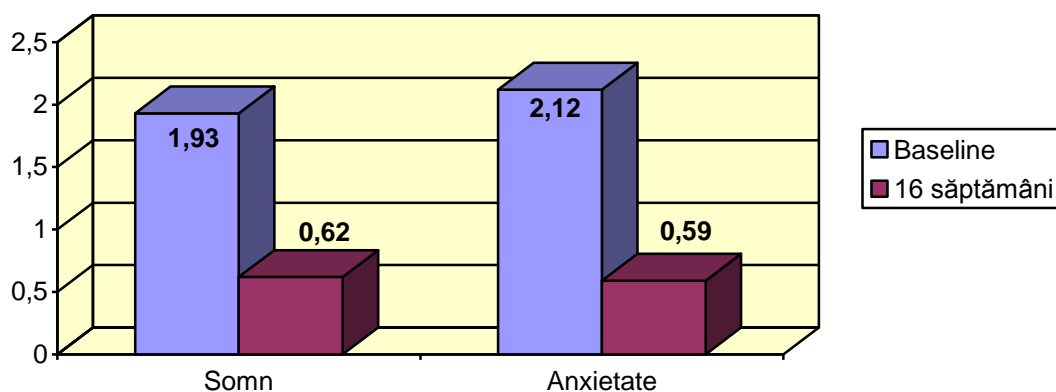
	QDSA SENZ	QDSA AFECT	HAMD
QDSA SENZ	1		
QDSA AFECT	0.7832	1	
HAMD	0.6956	0.94234	1

Ameliorări semnificative se înregistrează și în evoluția somnului (sub forma normalizării, a redobândirii senzației reparatoare a somnului), anxietății și asteniei (Tabel 5, Fig. 2).

**Tabel 5.** Scorurile medii și abaterile standard în cele două momente de evaluare la subscalele de somn și anxietate și diferențele între medii

	Baseline	16 săptămâni	Diferența între medii
Somn	M = 1,93 AS = 0,72	M = 0,62 AS = 0,59	T = 5,78**
Anxietate	M = 2,12 AS = 1,14	M = 0,56 AS = 0,71	T = 6,09**

\*\* - semnificativ la  $p \leq 0,01$

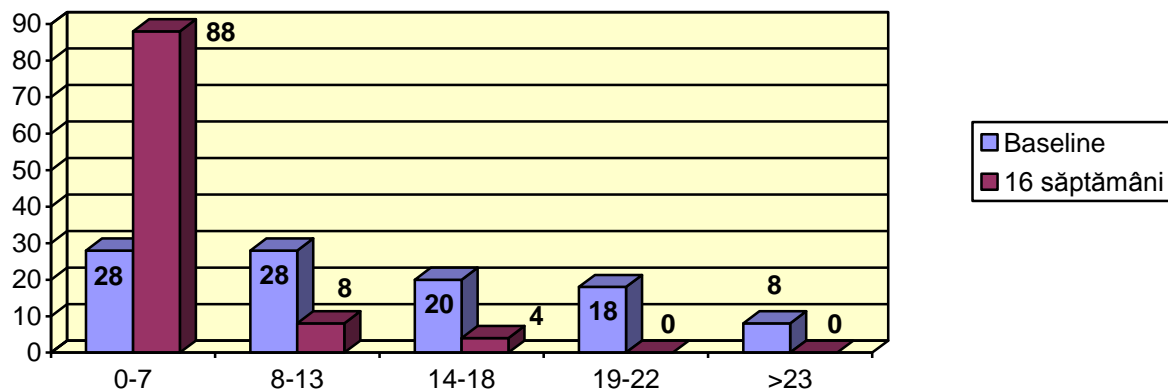


**Fig. 2.** Reprezentarea grafică a scorurilor medii la subscalele de somn și anxietate

Încărcătura depresivă a pacienților suferinzi de fibromialgie redată în tabelul 6 și fig. 3 evidențiază ponderea depresiei în această suferință. Rezultatele investigației certifică asocierea dintre depresie și fibromialgie, aspecte publicate și în literatură. Evoluția scorurilor depresiei este concordantă cu ameliorările totale din fibromialgie.

**Tabel 6.** Procentul de subiecți în funcție de intensitatea depresiei

Intensitatea depresiei	Baseline	16 săptămâni
0-7 absentă	7 (28%)	22 (88%)
8-13 ușoară	7 (28%)	2 (8%)
14-18 medie	5 (20%)	1 (4%)
19-22 severă	4(16%)	0
> 23 f. severă	2 (8%)	0



**Fig. 3.** Reprezentarea grafică a procentului de subiecți în funcție de intensitatea depresiei

Rezultatele obținute prin scorurile medii și abaterile standard în cele două momente de evaluare la subscalele durerii, depresiei, somn și anxietate în funcție de sex arată că nu sunt influențate major (Tabel 7).

**Tabel 7.** Scorurile medii și abaterile standard în cele două momente de evaluare la scalele administrate în funcție de sex

	Baseline		16 săptămâni	
	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați
QDSA Senzorial	M = 18,50 AS = 1,27	M = 17,15 AS = 1,35	M = 3,2 AS = 1,53	M = 0,81 AS = 1,03
QDSA Afectiv	M = 18,30 AS = 1,38	M = 19,98 AS = 1,05	M = 2,65 AS = 3,21	M = 1,13 AS = 0,73
QDSA- T	M = 37,89 AS = 2,09	M = 37,02 AS = 1,89	M = 6,20 AS = 4,68	M = 2,11 AS = 1,27
HAM-D	M = 11,41 AS = 6,12	M = 16,54 AS = 6,35	M = 6,91 AS = 1,69	M = 6,37 AS = 0,28
Somn	M = 2,15 AS = 1,28	M = 1,03 AS = 0,73	M = 0,57 AS = 0,63	M = 0,72 AS = 1,04
Anxietate	M = 1,93 AS = 1,28	M = 2,52 AS = 1,35	M = 0,60 AS = 0,71	M = 0,46 AS = 0,63

Totuși, apar diferențe în evoluția scorurilor senzoriale ale durerii, femeile prezentând o percepție senzorială a durerii mai accentuată comparativ cu bărbații, care se menține și după tratament (Tabel 8).

Venlafaxina retard administrată în doze de 150mg/zi ameliorează evident simptomatologia cardinală a fibromialgiei, confirmând datele deja publicate în literatură. Astfel Zijlstra T.R. (20) menționează că Venlafaxina ameliorează semnificativ durerea, astenia, calitatea somnului, depresia, anxietatea și calitatea vieții în doze de peste 150mg. Răspunsurile terapeutice sunt dependente proporțional de doză, eficacitatea fiind testată pe durate scurte de 6 sau 8 săptămâni (20).

Preparatul retard a fost preferat pentru asigurarea unei concentrații constante și optime. Venlafaxina ER a fost bine tolerată în dozele administrate. Printre efectele secundare consemnându-se grețuri, dureri epigastrice, amețeli, anorexie, astenie.

**Tabel 8.** Diferențele între scorurile medii în funcție de sex la scalele administrate

	<b>Baseline Femei / bărbați</b>	<b>16 săptămâni Femei / bărbați</b>
QDSA senzorial	t = 2,05*	t = 3,84**
QDSA afectiv	t = 0,83 ns	t = 1,68 ns
QDSA -T	t = 0,72 ns	t = 2,79**
HAM-D	t = 1,45 ns	t = 0,14 ns
Somn	t = 1,63 ns	t = 0,38 ns
Anxietate	t = 0,95 ns	t = 0,61 ns

ns - ne semnificativ

\* - semnificativ la  $p \leq 0,05$

\*\* - semnificativ la  $p \leq 0,01$

Corelația puternică între durere și depresie înregistrată la bolnavii cu fibromialgie, atestă comorbiditatea ridicată a depresiei în această suferință. Această comorbiditate implică o patogenie comună cu fibromialgia. Rezultatele bune înregistrate în urma administrării antidepresivelor în sindromul fibromialgic, precum și cele obținute de către noi prin administrarea de venlafaxină sunt un argument ce nu poate fi eludat. De altfel interrelațiile dintre durere și depresie sunt cunoscute, interferențele fiind neelucidate (4). Neurotransmisia aminergică centrală poate juca un rol în etiologia fibromialgiei. Serotonina și norepinefrina sunt implicate în medierea mecanismelor analgezice endogene prin intermediul căilor descendente inhibitorii ale durerii în creier și în măduvă. Disfuncția serotoninei și a noradrenalinei în cadrul acestor căi reprezintă un potențial mecanism al durerii asociată cu fibromialgia (2,11,15). Ameliorarea neurotransmisiei de serotonină și noradrenalină în căile descendente inhibitorii ale durerii poate reduce percepția durerii la acești pacienți (11). În plus unele antidepresive își exercită acțiunea terapeutică în fibromialgie mediind efectele antinociceptive prin acțiunea proprietăților antagonice asupra N-metyl-D-aspartat (NMDA) și blocarea activității canalelor ionice. În acest context utilizarea antidepresivelor duale și implicit venlafaxina, deschid noi orizonturi în investigarea etiopatogeniei și în tratamentul sindromului fibromialgic.

## Concluzii

Venlafaxina ER administrată în doze de 150mg în fibromialgie ameliorează semnificativ durerea și manifestările clinice asociate.

Eficacitatea antidepresivelor duale în tratamentul fibromialgiei deschide noi perspective etiopatogene în această afecțiune.

## **Bibliografie**

1. Cathébras P., 2006 – La Fibromyalgie in Troubles Fonctionnels et Somatisation, Masson, Paris, 81-92.
2. Clark FM, Proudfit HK., 1993 – The projections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. *Brain Res.*, 616, 200-10.
3. Delgado P.L., 2006 – Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: New hope for the treatment of chronic pain. *Int. J. of Psychiat. Clin. Practice*, vol.10(2), 16-21.
4. Demyttenaere K., Yurgin N., Reed C., Quail D., Dantchev N., Montejo A.L., Monz B., Bauer M., Tylee A., Grassi L., 2007 – Prevalence of pain in depression and health related quality of life outcomes: results from the FINDER study. *J. of European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 17 (4), S 324-325.
5. Giordano N., Geraci S., Santacroce C., et al., 1999 – Efficacy and tolerability of paroxetine in patients with fibromyalgia syndrome: a single-blind study. *Curr. Ther. Res.*, 60, 696-702.
6. Hunt I.M., Silman A.J., Benjamin S., et al., 1999 – The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the "Manchester" definition of chronic widespread pain. *Rheumatology*, 38, 275-9.
7. Kranzler J.D., Gendreau J.F., Rao S.G., 2000 – The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull*, 36, 165-213.
8. Lawson K., 2002 – Tricyclic antidepressant and fibromyalgia: what is the mechanism of action? *Expert Opin Investing Drugs*, 11, 1437-45.
9. Lesley M.A., 2006 – The Use of Antidepressant in Fibromyalgia, *Depression: Mind and Body*, vol.2, 3, 78-88.
10. Merskey H., 2006 – Fibromyalgia Syndrome Affective Disorder and Social Influence. *Primary Psychiatry*, vol 13, 9, 47-52.
11. Millian MJ., 2002 – Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66, 355-474.
12. Moldofsky H., 2006 – Role of the Sleeping/Waking Brain in the Pathogenesis of Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Related Disorder. *Primary Psychiatry*, 13, 9, 52-61.
13. Russel I.J., 2006 – Fibromyalgia Syndrome: Presentation, Diagnosis and Differential Diagnosis. *Primary Psychiatry*, 13, 9, 40-47.
14. Sarzi-Puttini P., Cazzola M., Petrossi R., et al., 2001 – Comparative efficacy and tolerability of sertraline vs amitriptyline in patients with fibromyalgia syndrome. *J. Functional Syndromes*, 1, 164-70.

15. Staud R., 2006 – Fibromyalgia Syndrome: Mechanism of Abnormal Pain Processing. *Primary Psychiatry*, 13, 9, 66-72.
16. Vitton O., Gendreau M., Gendreau J., et al., 2004 – A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol Clin. Exp.*, 19, S27-S35.
17. White K.P., Nielson W.R., Harth M., et al., 2002 – Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J. Rheumatol*, 29, 588-94.
18. Wise T.N., Meyers A.L., Desai D., Mallinckrodt C., Robinson M.J., Kajdasz D.K., 2007 – The relevance of treating painful somatic symptoms to functional outcome improvement in patients with major depressive disorder. *J. of European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 17 (4), S 356.
19. Wolfe F., Smithe H.A., Yunus M.B., et al., 1990 – The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, 33, 160-72.
20. Zijlstra T.R., Barendberg P.J., Van der Laar, 2002 – Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Presented at the 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Rheumatology.

## ANTIPSYCHOTICS IN ELDERLY

Anca Chiriță, D. Bondari  
University of Medicine and Pharmacy Craiova

### **Abstract**

*Old age means an unchallenged decline, becoming manifest by complex vulnerability (biological, psychological, cognitive and social), which requests differential social and medical approach.*

*Objectives. We considered 60 patients over 65 years-old, grouped in two sub-samples: N1=32 patients treated with acetylcholinesterase inhibitors and N2=28 patients which received specific treatment for cognitive impairment and antipsychotics. Patients were assessed using MMSE, CGI and GAFS scales at onset, 6 months, 99 months and one year.*

*Results. Difference between initial and final scores is more evident in patients treated both with specific therapy for cognitive impairment and antipsychotics.*

*Conclusion. Atypical antipsychotics in adequate doses are benefic for cognitive improvement and decrease of psychotic symptomatology.*

**Key words:** *elderly patients, atypical antipsychotics, evaluation scales.*

## ANTIPSIHOTICELE LA VÂRSTNICI

### **Rezumat**

*Vârsta a treia înseamnă un incontestabil declin manifestat printr-o stare de vulnerabilitate (biologică, psihologică, cognitivă și socială) care pune probleme de abordare socio-umană și asistență diferențiată.*

*Obiective. Am urmărit evoluția, pe parcursul unui an, a pacienților cu deteriorare cognitivă și tratament inițiat în Clinica de Psihiatrie Craiova, prin monoterapie sau asociere cu antipsihotice.*

*Metodă. Am luat în considerare 60 pacienți cu vârste peste 65 ani, constituind două subloturi: N1=32 pacienți tratați cu inhibitori de acetilcolinesterază și N2=28 pacienți tratați cu tratament specific al deficitului cognitiv și antipsihotice. Pacienții au fost evaluați prin utilizarea instrumentelor MMSE, CGI și GAFS la inițiere, 6 luni, 9 luni și un an.*

*Rezultate. Diferența între valorile inițiale și cele de la sfârșitul perioadei de studiu este mult mai evidentă la pacienții sublotului care au primit tratament antipsihotic asociat terapiei specifice a deficitului cognitiv.*

*Concluzii. Administrarea antipsihoticelor atipice în doze adecvate aduce un beneficiu în încetinirea progresiei deteriorării cognitive, diminuând totodată intensitatea simptomatologiei.*

**Cuvinte cheie:** *pacienți vârstnici, antipsihotice atipice, instrumente de evaluare.*

In the last decades of the past century, interest for psychiatric care of elderly patients has significantly increased. This change in medical attitude is mainly due to the increasing percentage of elderly persons among general population.

Old age means an unchallenged decline, becoming manifest by complex vulnerability (biological, psychological, cognitive and social), which requests differentiated social and medical approach. Elderly, as it is recorded in many researches, represents an important peak for morbidity. Morbidity by psychiatric diseases is increased after the age of 50, risk for illnesses being much higher after 70 years old (Chaubrun-Robert, 1993).

OMS experts analyzed elderly persons' problems and suggested, in 1997, a set of economic, social, legislative and medical measures:

- Increasing of research development in elderly persons' problems;
- Briefing and training for persons charged with elderly;
- Improvement of methods for tracing out and treatment of people with physical diseases and risk for psychiatric troubles;
- Setting up of social care in communities;
- Setting up of gerontopsychiatric care;
- Adjustment of progressive change of activity conditions for certain people growing old;
- Providing sufficient financial resources;
- Increasing of concern for lonely, isolated elderly persons;
- Setting up a non-state board for mental health of elderly;
- Reassessment of psychiatrists' attitude towards elderly care;
- Proportional participation of elderly persons in assuming decisions regarding psychiatric care, specialization and research;
- Informing elderly persons about retirement;
- Investment with responsibilities, with a view to keep up their feeling of utility;
- Training of entire society in taking care of elderly persons with psychiatric troubles;
- Increasing of people training, stimulation of siblings and friends, in view to embrace human attitude towards elderly persons.

Therapeutical methods for psychiatric troubles in elderly rely on many possibilities and on association between biological approaches (psychotropics, special treatments, treatment of cognitive dysfunctions) and psychological, sociological and social care specific methods.

Pharmacokinetic of drugs significantly changes in elderly. Absorption may be secondary slowed down by decreasing of gastrointestinal mobility (due to old age or to other medications) or by passive congestion of abdominal sanguine circulation, as in cardiac insufficiency (Flynn, 1999).

Drug distribution may be affected by decreasing level of plasmatic proteins, especially in malnourished patients. Due to decreasing of plasmatic proteins, an important amount of substance, in free state, increases drug action. It is generally admitted that mycosomal enzymatic activity is decreased, because of frequent nutritional deficiencies in elderly (Cohen, 1998).

Drug metabolism in liver and renal excretion may be slowed down by growing old and this way drug action will be prolonged and increased. There are also produced an increasing of adipose tissues, a decreasing of striated muscles and a diminution of total body water. In the same way, the majority of elderly patients receive many drugs. The increasing of drugs number also increases risk for negative effects (reciprocal potentation / inactivation).

In psychiatric treatment of elderly, we must respect some general recommendations:

- Well supported doses are decreased comparatively to young and mature people;
- Side effects appear more often in elderly, driving risk for life;
- We cannot apply fixed treatment schemes, because therapeutical responses are individualized;
- There are required high cautiousness and monitorized therapy, because risk for paradoxal responses is increased;
- Difficulties in tolerance of antipsychotics in elderly must not lead to giving up in administration or to utilize inefficient low doses;
- In this patients, diseases' association must not automatically lead to inadequate therapeutic associations, with possible side effects, so we have to limit to a minimal number of drugs;
- Concerning association between antipsychotics and other drugs, we must consider therapy aim as well as continue adjustment of doses.

Initial dose must be minimal and has to be progressively increased, to find minimal efficient dose. Low doses are often efficient in controlling clinical symptoms. Daily doses distribution allows avoiding crisis. Treatment duration has to be as short as possible. Antipsychotics may cause side effects which must be monitorized: extrapyramidal symptoms (EPS), akatisia, orthostatic hypotension, falls and fractures, drowsiness, deshydratation by lack of apport, confusion and incontinence, tardive dyskinesia. Corrective treatment is not utilized, because it may cause confusion by anticholinergic effects.

Opportunity of therapeutical intervention is important for clinical outcome, so that intempestive therapy may lead to the decreasing of symptoms; now it is offered the trend to prematurely use drugs with powerful pharmacodynamic action. Especially some clinical symptoms, such as agitation, delusions or hallucinations may lead to the using of drugs which decrease or cancel clinical troubles before diagnosis was established.

Serotonine-dopamine antagonists (atypical antipsychotics) are new generation drugs, acting by blocking 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptors. These drugs have few extrapyramidal effects, do not increase prolactin level (excepting risperidone) and can be effective in treatment of negative symptoms. They are generally better tolerated than typical (standard) antipsychotics, so they are favourite in elderly patients.

A little (at the most medium) fixed dose is recommended, which has to be maintained during 4-6 weeks (or more in chronic patients); high antipsychotic doses and fast neuroleptisation are not allowed, because side effects may increase, without improving efficacy.

We realized a retrospective study on a sample N=60 patients (33 male and 27 female) with cognitive impairment. Treatment was initiated in University Clinic of Psychiatry Craiova between March and September 2006. Sample was divided in two subgroups:

- N1=32 patients (15 male and 17 female) which received monotherapy with acetylcholinesterase inhibitors (rivastigmine or donepezil). These patients did not present psychotic symptoms associated to cognitive impairment;
- N2=28 patients (18 male and 10 female). In this subgroup, occasional or permanent presence of psychotic features (confusion, delusions, hallucinations) required the use of atypical antipsychotics, associated to specific treatment of cognitive impairment.

Patients were followed up during one year by periodic assessments (at initiation, 6 months, 9 months and one year). We used the following scales:

- MMSE (Mini Mental State Examination)
- GAFS (Global Assessment Functioning Scale)
- CGI (CGI-Severity and CGI-Improvement)

Patients of N2 subgroup received:

- Risperidone, in the dose of 2, rarely 4 mg/day, proved its efficiency from the beginning of psychotic symptomatology; maintenance dose was 2 mg/day at most of the patients;
- Olanzapine (5-10 mg/day at onset, 5 mg/day in maintenance) was efficient, well tolerated by patients and no side effects were pointed out;
- Quetiapine was given by progressive increasing of doses, starting with 50 mg/day; in maintenance, highest dose was 400 mg/day;
- Ziprasidone (40, maximum 60 mg/day in maintenance) was efficient in the control of positive as well as negative symptoms (simulating depression);
- Amisulpride was given in a dose of 200-400 mg/day in maintenance, especially in patients with depressive psychotic features.

### Subgroup N1

We have to mention that our sample did not include patients with severe cognitive impairment (MMSE<10) so, at initiation, both male and female patients had a medium score of 17 on MMSE scale. Successive assessments pointed out a decreasing of these values similar to many other studies (2-3 units/year); the decreasing was more accentuated in male patients, in which stability seem to be faster installed (Fig. 1). In female patients values decreased also in the last three months of study period, but absolute values were higher than in male patients during all year.

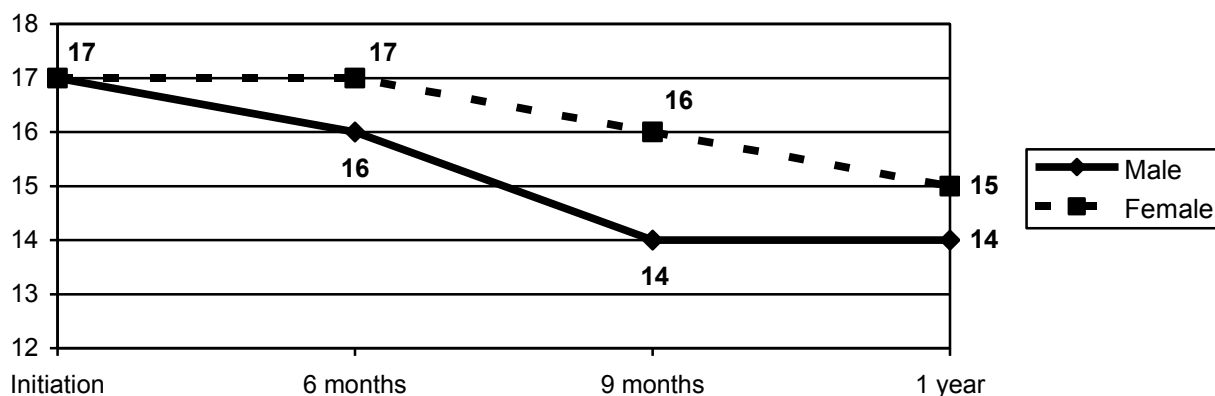


Fig. nr. 1. MMSE in subgroup N1

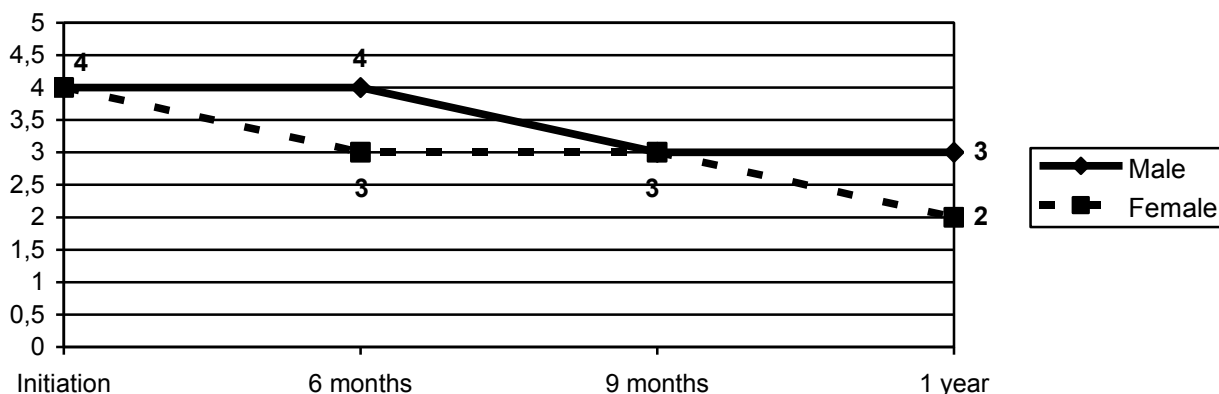


Fig. nr. 2. CGI in subgroup N1

Clinical global impression highlighted a superior outcome in female patients which presented, in the end, a clear improvement, with significant decrease of symptoms and the improvement of functioning (Fig. nr. 2). In male patients, after 9 months, the improvement was minimal, insignificant comparatively to basic clinical status (3 on CGI-I scale); this value was maintained till the end of study period. Residual symptoms persisted in both genders. Medium onset value on CGI-S was 4 (moderately ill) in male, as well as in female patients.

As concerning global functioning, outcome for female patients was clearly better, 7 points higher on GAF scale during study period, severe features (behavioural disorganization, social

dysfunction) becoming of moderate intensity (Fig. nr. 3). Improvement of global functioning in male patients was insignificant (2 points); these ones still presented at the end of study period severe dysfunction in social functioning, but however, the intensity of clinical symptoms has been decreased.

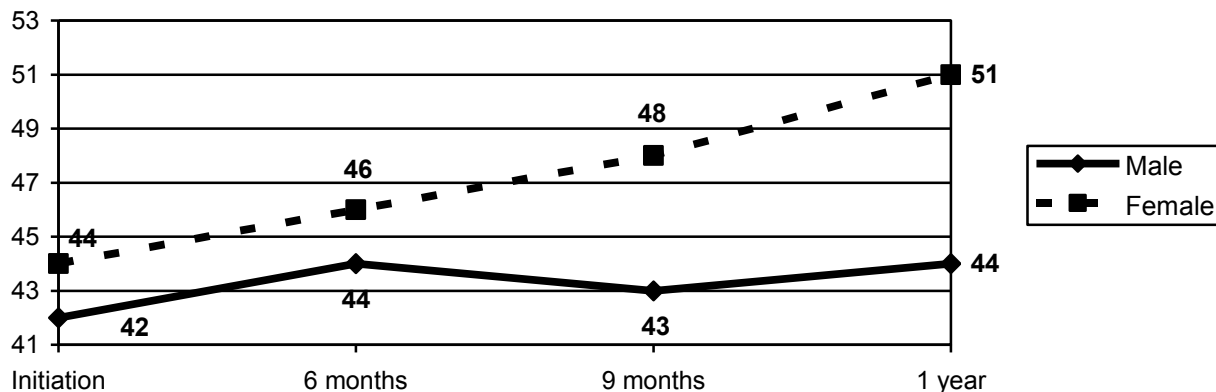


Fig. nr. 3. GAFS in subgroup N1

### Subgroup N2

Somehow unexpected, we highlighted for female patients in this subgroup an increasing of MMSE scores, which can be clinically justified by the presence, at onset, of psychotic depressive symptoms simulating cognitive impairment, which were recovered under adequate therapy (Fig. nr. 4). In male patients, score decreased by only one point, stability was reached faster than in subgroup N1 and maintained until the end of study period.

For both male and female patients, at onset, CGI-S scale had a medium value of 5 (markedly ill), severity of symptoms being due more to psychotic features (which represented for most of the patients the reason of initial examination) than to social malfunctioning (Fig. nr. 5). Outcome was clearly favourable for both genders, although at the end of study period clinical global improvement was more evident in female patients, while in male the improvement was minimal, but allowing a satisfying integration at familial level.

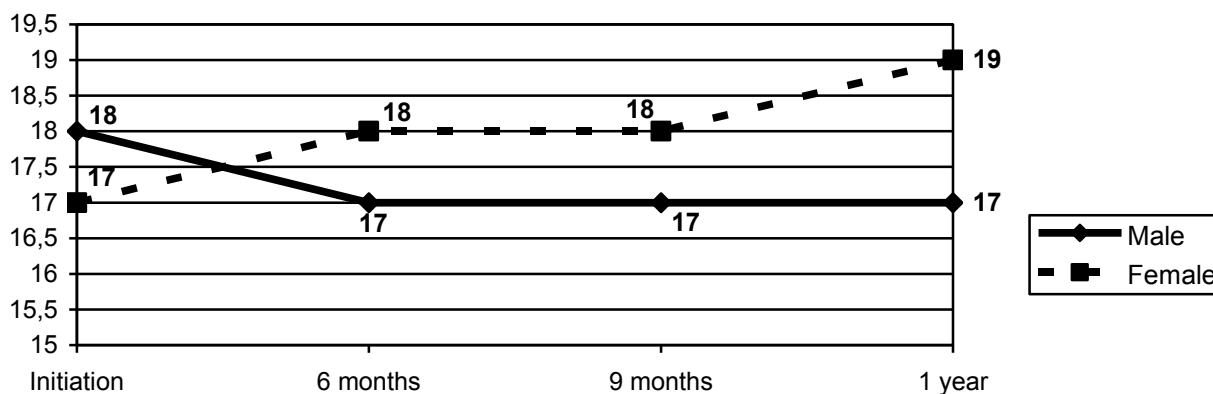


Fig. nr. 4. MMSE in subgroup N2

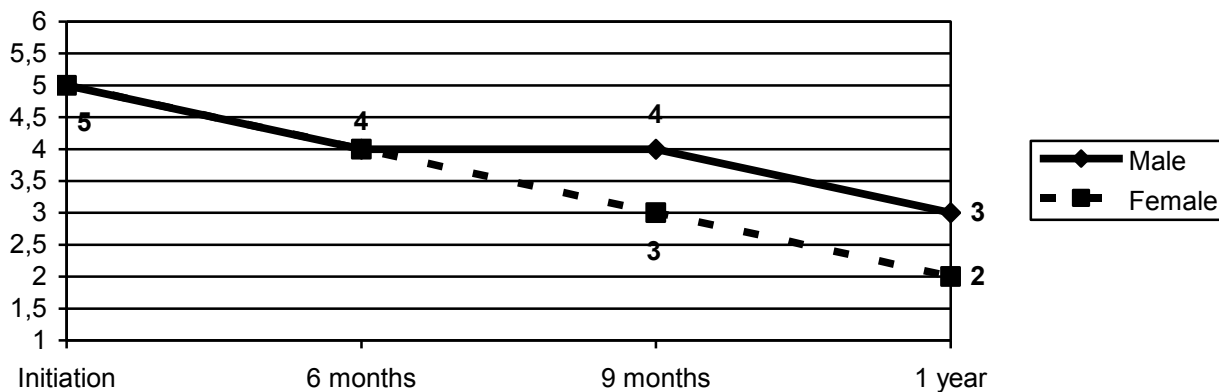


Fig. nr. 5. CGI in subgroup N2

GAFS had low values at onset for patients of both genders (<30) with severe dysfunctions in most of areas and behaviour was significantly influenced by the presence of psychotic features – delusions, hallucinations (Fig. nr. 6). Female patients generally had a better outcome (especially after 6 months of associated treatment), with a spectacular decrease of the intensity of symptoms and improvement of functioning. As for male patients, we also highlighted a clear improvement after the same period; in the end, some residual social dysfunctions persisted, but psychotic features recovered at most of them.

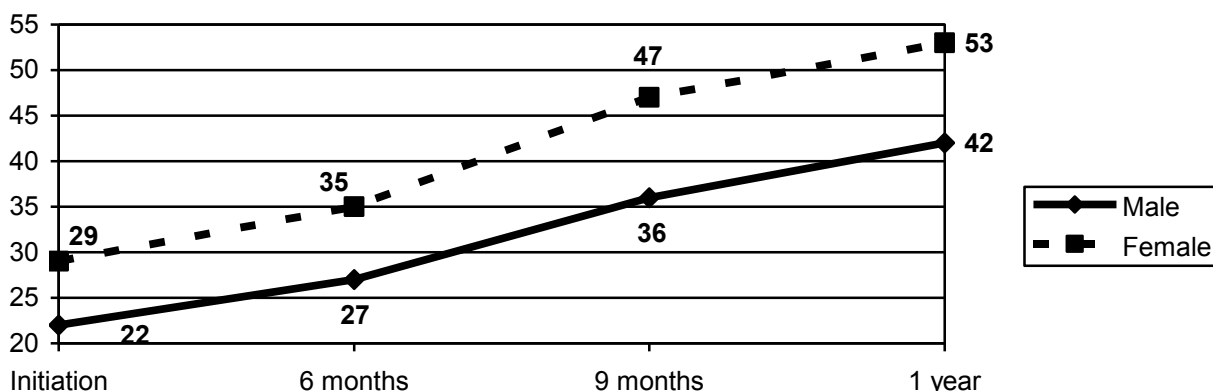


Fig. nr. 6. GAFS in subgroup N2

### Conclusions

In the subgroup of patients without psychotic features, MMSE highlighted an outcome of cognitive impairment similar to many other studies, clinical global impression and GAFS pointing out a better improvement in female patients.

In patients with psychotic features, we achieved an increasing of MMSE scores in female patients; CGI and GAFS highlighted a clear improvement for both genders during the study period.

By comparison of our subgroups, we noticed that difference between initial and final values is more obvious in patients which received antipsychotics associated to specific therapy of cognitive impairment.

In conclusion, we can assert that atypical antipsychotics, in adequate doses, decrease psychotic symptoms in elderly and seem to positively influence cognitive impairment, as specific scales (MMSE) and scales for clinical impression and global functioning point out.

### **Bibliografie**

1. Chabrun-Robert, C, 1993 – Personnes agees: adapter les etablissements a leur besoins. *Concours Med.*, 105(32), 3351-3354.
2. Cohen, GB, 1998 – *The Brain in Human Aging*. Springer, New York, 201-205.
3. Flynn, P, McLean, S, 1999 – *Drugs in Dementia. Specific and Symptomatic Treatment*. *New Ethicals*, 44, 63-81.

## BRAIN PENETRATION OF H<sub>1</sub> ANTIHISTAMINES

F.D. Popescu<sup>1</sup>, Florica Popescu<sup>2</sup>, Marilena Penkou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.M.F. "Carol Davila" Bucharest,

<sup>2</sup>U.M.Ph. Craiova,

<sup>3</sup>Doctorand U.M.Ph. Craiova

### **Abstract**

*H<sub>1</sub> receptors have many important central nervous system (CNS) locations and functions, being involved in the sleep-wake mechanism, in cognitive processes, such as learning and memory, and appetite suppression. The CNS adverse effects of H<sub>1</sub> antihistamines depend on the penetration of the blood-brain barrier (BBB) and the degree of H<sub>1</sub> receptor occupancy (H<sub>1</sub>RO) in the human brain. Factors that influence the H<sub>1</sub> antihistamine BBB penetration are related to the drug molecule (physicochemical characteristics, including lipophilicity and ionization, and interaction with the P-glycoprotein), and also mediators associated with allergic responses that can increase BBB permeability. The role of P-glycoprotein is evaluated using in vitro cell culture models, knockout animal models, and in situ brain perfusion models. An experimental indicator of CNS effects of H<sub>1</sub> antihistamines is the ex vivo evaluation of brain H<sub>1</sub> receptor occupancy. The in vivo CNS H<sub>1</sub>RO of H<sub>1</sub> antihistamines using positron emission tomography (PET) studies impose a new classification of these antiallergic drugs in non-sedating (H<sub>1</sub>RO less than 20%), less-sedative (H<sub>1</sub>RO of 20-50%) and sedative (H<sub>1</sub>RO more than 50%).*

**Key words:** H<sub>1</sub> antihistamines, blood-brain barrier, brain H<sub>1</sub> receptor occupancy

## PENETRAREA CEREBRALĂ A ANTIHISTAMINICELOR H<sub>1</sub>

### **Rezumat**

*Receptorii H<sub>1</sub> au multe localizări și funcții importante la nivelul sistemului nervos central (SNC), fiind implicați în mecanismul somn-veghe, în procesele cognitive, precum învățarea și memoria, și supresia apetitului. Efectele adverse asupra SNC ale antihistaminicelor H<sub>1</sub> depind de penetrarea barierei hemato-encefalice (BHE) și de gradul de ocupare al receptorilor H<sub>1</sub> (H<sub>1</sub>RO) în creierul uman. Factorii care influențează penetrarea BHE de către antihistaminicele H<sub>1</sub> sunt legate de molecula medicamentului (caracteristici fizico-chimice, inclusiv lipofilia și ionizarea, și interacțiunea cu glicoproteina P), dar și de mediatori asociați răspunsurilor alergice care pot crește permeabilitatea BHE. Rolul glicoproteinei P este evaluat utilizând modele de culturi celulare in vitro, modele animale knockout, și modele de perfuzie cerebrală in situ. Un indicator experimental al efectelor SNC ale antihistaminicelor H<sub>1</sub> este evaluarea ex vivo a ocupării receptorilor H<sub>1</sub> cerebrali. H<sub>1</sub>RO în SNC in vivo a antihistaminicelor H<sub>1</sub> utilizând tomografie cu emisie de pozitroni (PET) impune o nouă clasificare a acestor*

*medicamente antialergice în non-sedative ( $H_1RO$  mai mic de 20%), puțin sedative ( $H_1RO$  de 20-50%) și sedative ( $H_1RO$  peste 50%).*

**Cuvinte cheie:** antihistaminice  $H_1$ , bariera hemato-encefalică, ocuparea receptorilor  $H_1$  cerebrali.

Histamine, a significant biogenic monoamine, is a key mediator in many allergic diseases, but also an important neurotransmitter in the nervous system. The stimulatory central nervous system (CNS) functions of neural histamine are related to the sleep-wake cycle (maintenance of wakefulness), locomotion (increased locomotor activity), cognition (augmented learning and memory), energy metabolism (induced brain glycogen hydrolysis), and nociception (increased pain perception). The inhibitory CNS functions are related to feeding (inhibition of feeding behaviour) and neural plasticity (inhibition of denervation-induced supersensitivity) (Yanai and Tashiro, 2007).

Central histaminergic neurons originate in the tubero-mammillary nucleus of the posterior hypothalamus (approximately 2000 neurons in rat), from which arise ascending pathways to cerebral cortex, thalamus, basal ganglia and descending pathways to brainstem structures and spinal cord. In humans the organization is similar, except histaminergic neurons are more numerous (about 64000), and occupy a larger proportion of the hypothalamus (Schwartz and Arrang, 2002).

The  $H_1$  receptors ( $H_{1R}$ ) have many important CNS locations. Quantification of *in vivo*  $H_{1R}$  binding in human brain can be performed *in vivo* using positron emission tomography (PET) and [ $^{11}C$ ]doxepin. In normal human subjects, the brain density of  $H_{1R}$  is low in the cerebellum, and high in the medial and dorsolateral prefrontal (MPFC, DLPFC), anterior cingulate (ACC), temporal (TC), occipital (OC) cortices, thalamus, amygdala and hippocampus. Brain  $H_{1R}$  binding evaluated by PET is reduced in aged subjects and patients with depression, Alzheimer disease and schizophrenia (Yanai and Tashiro, 2007).

$H_{1R}$  are involved in the sleep-wake mechanism. Center of wakefulness histaminergic neurons in the posterior hypothalamus (inactivated by the sleep-promoting GABAergic / Galaminergic neurons from the anterior hypothalamus ventrolateral preoptic area, and activated by the wake-promoting hypocretin / orexin neurons in the lateral hypothalamus) induce arousal by  $H_1$ -mediated depolarization of thalamic relay neurons, excitation of neocortical pyramidal neurons, and excitation of ascending cholinergic neurons (Schwartz and Arrang, 2002; Yanai and Tashiro, 2007).

$H_1$  and  $H_2$  receptors are involved in cognitive processes, such as learning and memory, for which the frontal cortex, amygdala and hippocampus interact (Dai et al, 2007).

Hypothalamic histaminergic neurons and  $H_{1R}$  from the paraventricular nucleus and ventromedial hypothalamic nucleus are involved in appetite suppression and lipolysis acceleration with energy expenditure in the adipose tissue (Davidowa, 2007).

**H<sub>1</sub> antihistamines** act as inverse agonists, binding preferentially to the inactive form of the H<sub>1</sub>R, stabilizing it and shifting the equilibrium towards the inactive state. These drugs down-regulate the peripheral H<sub>1</sub>R constitutive activity, even in the absence of histamine (Church, 2004). But we have to remember that there are no differences between the CNS and peripheral organ H<sub>1</sub>R (Timmerman, 2000; Schwartz and Arrang, 2002).

The *CNS adverse effects* of H<sub>1</sub> antihistamines depend on the penetration of the blood-brain barrier (BBB) and the degree of H<sub>1</sub>R occupancy (H<sub>1</sub>RO) in the human brain.

First generation H<sub>1</sub> antihistamines, which significantly penetrate the BBB, have adverse effects at therapeutical doses in adults, such as drowsiness, fatigue, somnolence, dizziness, reduced wakefulness, impairment of cognitive function, memory, reduced psychomotor performance, headache, dyskinesia, agitation, confusion, hallucination. There is a risk of injuries and/or accidents (car and aviation accidents, work related injuries), due to sedation. In newborn and nursing infants adverse effects include irritability, drowsiness or respiratory depression. In overdoses, toxic effects are remarked, in adults, extreme drowsiness, lethargy, confusion, delirium, coma, while in infants and young children, paradoxical excitation, irritability, hyperactivity, insomnia, hallucination and seizures. Some first generation H<sub>1</sub> antihistamines can be potential agents of suicide: doxylamine, diphenhydramine (few reports), and potential drugs of abuse: dimenhydrinate, cyproheptadine (few reports) (Bockholdt et al, 2001; Halpert et al, 2002; Simons, 2004).

Cyproheptadine, a first generation piperidine H<sub>1</sub> antihistamine, increases appetite through antiserotonergic effect on 5-HT<sub>2</sub> receptors in the paraventricular nucleus, and increases serum leptin levels. The adipocytokine leptin and cyproheptadine affect appetite *via* similar receptors. Available second generation antihistamines do not influence appetite and do not induce weight gain, but atypical antipsychotics, such as clozapine and olanzapine, stimulate appetite through H<sub>1</sub>R (Baptista et al, 2004; Homnick et al, 2005; Calka et al, 2005).

Second generation H<sub>1</sub> antihistamines are non-sedating at usual doses. In adults there are no sedating effects for daily dose of up to 360 mg fexofenadine, 10 mg loratadine, 5 mg desloratadine, and 5 mg levocetirizine, while 10 mg or higher cetirizine may cause sedation (Simons, 2004).

The BBB regulates the brain distribution of H<sub>1</sub> antihistamines. BBB is composed of three elements: endothelial cells with tight junctions (but no fenestrae like in peripheral capillaries), pericytes, and astrocyte foot processes (Ueno, 2007), with the absence in brain capillaries of the trans-cellular and para-cellular pathways that normally exist in the microvascular wall.

The **characteristics of a drug** in order to cross the BBB in pharmacologically significant amounts are: lipid solubility, molecular weight less than 400 daltons and the attribute of not being a substrate for a BBB active efflux transporter.

**Factors** that influence the **H<sub>1</sub> antihistamine BBB penetration** are related to the *antihistamine molecule* (physicochemical characteristics, including lipophilicity and ionization, and interaction with the P-glycoprotein exporter system), and *mediators associated with allergic responses* that can increase BBB permeability (histamine through H<sub>2</sub> receptor-mediated process, blocked by H<sub>2</sub> antihistamines, and nitric oxide inhibiting the P-glycoprotein efflux pump) (Patnaik et al, 2000; Yamauchi et al, 2007).

The **molecular weight** (mol.wt. in g/mol) of H<sub>1</sub> antihistamines is not critical for brain penetration. All H<sub>1</sub> antihistamines can cross the BBB (Ramaekers and Vermeeren, 2000). In general, sedating H<sub>1</sub> antihistamines have smaller molecular weight (<350) compared with that of nonsedating ones (340-502). As sedating antiallergic drugs, diphenhydramine has a mol.wt. of 255.35, chlorpheniramine of 274.78, and azatadine of 290.4. In contrast, loratadine has a mol.wt. of 382.88, cetirizine of 388.88, while fexofenadine has a great mol.wt. of 501.66. This supposition regarding the molecular weight is not always true, because desloratadine has a small mol.wt. (310.82) and is a nonsedating antihistamine, while hydroxyzine, a sedating drug, has a greater mol.wt (374.9) (Chen et al, 2003).

The role of antihistamine **lipophilicity** and **ionization** can be discussed in a hypothetical model for brain penetration.  $\log D_{\text{oct},7.4}$  is the logarithm of the distribution coefficient in octanol/water at pH 7.4, and represents a determinant of lipophilicity at physiological plasma pH which take into account also the degree of ionization. If this parameter is greater than 3 (e.g.  $\log D_{\text{oct},7.4}$  of loratadine is 4.4) than the penetration through BBB is hindered. If the value is between 0 and 3 (e.g.  $\log D_{\text{oct},7.4}$  of azatadine, a structural analogue of loratadine, is 1.88), than another parameter must be taken into account.  $\Delta \log P_{\text{oct-alk(octanol-alkane)}}$  is the  $\log P_{\text{oct-H}_2\text{O}}$  minus  $\log P_{\text{cyclohexane-H}_2\text{O}}$ , and represents the difference in solubility in two solvents soluble in each other, *n*-octonal (with hydrogen-bonding capacity) and cyclohexane (with neutral behaviour). A high  $\Delta \log P$  is associated with a high hydrogen-bonding capacity and a hindered BBB penetration, while a value less than 2 ( $\Delta \log P_{\text{oct-alk}}$  of azatadine is 1.77) is associated with a good brain penetration (Timmerman, 2000).

But this model has also deficiencies because H<sub>1</sub> antihistamines have different abilities to cross BBB not only due to their lipophilicity parameters. A suggestive example is represented by the fact that the  $\log D_{\text{oct},7.4}$  of cetirizine is smaller than  $\log D_{\text{oct},7.4}$  of hydroxyzine, its sedative parent compound (Timmerman, 2000; Chen et al, 2003).

**P-glycoprotein** (Pgp) is a human ABC (ATP-binding cassette)-transporter 170 kDa membrane-bound protein expressed in BBB endothelial cells and intestinal epithelium. It acts as an ATP-dependent efflux pump with broad specificity for xenobiotics, and is encoded by the multidrug resistance gene 1 (human MDR1 and rodent *mdr1a* and *mdr1b*) (Chen et al, 2003; Choi et al, 2005; Obradovic et al, 2007).

The potential of oral H<sub>1</sub> antihistamines to be **Pgp substrates** can be investigated initially using ***in vitro* cell culture models** with Madin-Darby canine kidney cells transfected with human Pgp (MDR-MDCK). The apparent permeability coefficient is calculated by the formula:  $P_{app} = (dCr/dt)/A \cdot C_0$ , where  $dCr/dt$  is the slope of a cumulative concentration in the receiver compartment vs time, A is the cell monolayer area, and C<sub>0</sub> is the initial concentration in donor chamber.

For the first generation H<sub>1</sub> antihistamines, the B-A/A-B Papp ratio varies from 1.4 (hydroxyzine), 3.7 (diphenhydramine) and 3.9 (clemastine), to 8.1 (chlorpheniramine), while for second generation H<sub>1</sub> antihistamines the B-A/A-B Papp ratio varies widely from 3.9 (fexofenadine) and 7.4 (loratadine), to 63 (cetirizine). Note that B-A represents the basolateral-to-apical, while A-B the apical-to-basolateral ratio.

According to the mentioned values, the majority of first generation antihistamines (except hydroxyzine) have a Papp ratio greater than 3, indicating an efflux across MDR-MDCK cell monolayers, and all second generation antihistamines are also Pgp substrates *in vitro* (Obradovic et al, 2007).

The role of Pgp in brain disposition of antihistamines is also evaluated using ***knockout animal models***, e.g. multidrug-resistant (mdr) gene *1a* and *1b* (*mdr1a/b*) knockout (KO) mice, compared with wild-type (WT) mice. Plasma and brain drug concentrations can be determined by liquid chromatography-mass spectrometry analysis.

The brain-to-plasma AUC (area under curve) ratio between KO and WT mice is 1.2 for hydroxyzine (not a Pgp substrate), while for second generation H<sub>1</sub> antihistamines varies from 2 for loratadine, 4.4. for cetirizine, to more than 14 for desloratadine. These non-sedative antihistamines have a brain-to-plasma AUC ratio KO:WT higher than 2. This *knockout* animal model seems to be satisfactory, but we have to keep in mind the fact that in Pgp KO animal models there is a risk for ambiguous results due to alteration of other transport systems, e.g. ABCg2 (Chen et al, 2003; Obradovic et al, 2007).

The role of Pgp in limiting brain penetration is better studied using ***in situ* brain perfusion models**, in Sprague-Dawley rats, in the presence or absence of cyclosporin A, a Pgp inhibitor. The unidirectional transfer constant is calculated by the formula:  $K_{in} = [Q_{br}/C_{pf}]/t$ , in which Q<sub>br</sub> is the brain drug concentration, C<sub>pf</sub>, the drug concentration in perfusion fluid, and t, the perfusion time.

K<sub>in</sub> of all first generation antihistamines are higher than 1 mL/min/g of brain tissue. The addition of cyclosporin to the perfusate do not change the K<sub>in</sub> values. First generation H<sub>1</sub> antihistamines substantially penetrate into the brain independently from Pgp function, Pgp-mediated efflux not being a limiting factor to their CNS penetration (Obradovic et al, 2007).

Brain perfusion model analysis of second generation antihistamines reveal that fexofenadine and cetirizine poorly penetrate BBB, with further suppression by Pgp efflux. Cetirizine has a K<sub>in</sub> in

the absence of cyclosporin more than ten times lower than loratadine. Brain penetration of fexofenadine remain poor even under Pgp inhibition, while Pgp plays also a role in limiting loratadine disposition into the CNS. In conclusion, the potential of second generation antihistamines to cross BBB is limited with Pgp (Obradovic et al, 2007).

After penetration through the BBB, H<sub>1</sub> antihistamines occupy the brain H<sub>1</sub> receptors, exerting their adverse CNS effects.

An experimental indicator of CNS effects of H<sub>1</sub> antihistamines is the ***ex vivo* evaluation of brain H<sub>1</sub>RO**, using Dunkin Hartley guinea pigs, with displacement of [<sup>3</sup>H]-mepyramine cerebellum binding. Plasma and cerebellum samples can be analyzed by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Radioactivity trapped into filters used to separate receptor bound radioligand from free ligand is determined in liquid scintillation chamber.

The %H<sub>1</sub>RO is calculated by the formula:  $(RSB_{\text{saline}} - RSB_{\text{treatment}})/RSB_{\text{saline}} \cdot 100$ , RBS being the receptor-specific binding obtained by subtracting the nonspecific binding (NSB) of the radioligand in the presence of levocetirizine from the total binding in the absence of levocetirizine (Gupta et al, 2007).

Levocetirizine at a dose of 0.1 mg/kg (equivalent to a human therapeutic dose 10 mg/day) occupies less than 20% of central H<sub>1</sub> receptors at all time points (1, 2, 4, 8, 16 h), while nearly 80% of H<sub>1</sub> peripheral receptors are blocked 1 h after oral dosing. That is why the effective peripheral antihistamine effect of levocetirizine is obtained without CNS adverse effects due to binding to central H<sub>1</sub> receptors (Gupta et al, 2007).

This experimental animal data are in concordance with a recent single-dose, single-blind, cross-over study performed in human subjects, using the visual evoked potentials (VEP) recording technique (monocular pattern-reversal VEP, full-field, stimuli given to the right- and left eye) in order to evaluate the *in vivo* CNS effects of levocetirizine 5 mg orally on the visual system. Because there were no unilateral or bilateral alterations of VEP parameters, levocetirizine in therapeutic does not influence the functional integrity of visual sensorial pathway neither prechiasmatal, nor retrochiasmatal to the occipital cortex (Popescu et al, 2007).

The brain H<sub>1</sub>RO of H<sub>1</sub> antihistamines using PET studies reveal that the radioactivity distribution pattern of [<sup>11</sup>C]doxepin is much lower with sedating H<sub>1</sub> antihistamines than the high radioactivity revealed in prefrontal, anterior cingulate, temporal, parietal and occipital cortices, and thalamus after treatment with H<sub>1</sub> non-sedating antihistamines and placebo (Tashiro et al, 2006).

A **new classification of H<sub>1</sub> antihistamines** according to their PET H<sub>1</sub>RO in the human brain is emerging. Oral H<sub>1</sub> antihistamines can be **non-sedating** (H<sub>1</sub>RO less than 20%), such as fexofenadine (120 mg), epinastine (20 mg), ebastine (10 mg), cetirizine (10 mg) and olopatadine (5

mg); **less-sedative** ( $H_1RO$  of 20-50%), such as azelastine (1 mg), mequitazine 93 mg) and cetirizine (20 mg), and **sedative** ( $H_1RO$  more than 50%), such as d-chlorpheniramine (2 mg), oxatomide (30 mg) and ketotifen (1 mg) (Yanai and Tashiro, 2007).

Factors that define the **criteria** for non-sedative  $H_1$  antihistamines are incidence of sleepiness, alterations of cognitive and psychomotor functions, but also measurements of CNS  $H_1$ -receptor occupancy ( $H_1RO$ ) profile using PET.

Finally, the **concluding message** is that the  $H_1RO$  should be less than 20% at the highest recommended dose in order to define a  $H_1$  antihistamine as non-sedative (Holgate et al, 2003). This reveals the importance of functional brain imaging, such as functional MRI and PET, for brain  $H_1RO$  evaluation of new antihistamines.

## References

1. Baptista T, Zarate J, Joober R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X, Hernandez L., 2004 – Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets*, 5(3), 279-299.
2. Bockholdt B, Klug E, Schneider V, 2001 – Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int.*, 119, 138-140.
3. Calka O, Metin A, Dulger H, Erkoç R, 2005 – Effect of cyproheptadine on serum leptin levels. *Adv Ther.*, 22(5), 424-428.
4. Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS, 2003 – P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating  $H_1$ -antagonists. *Drug Metab Dispos.*, 31(3), 312-318.
5. Choi CH, 2005 – ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. *Cancer Cell Int.*, 5, 30.
6. Church MK, 2004 – Histamine receptors, inverse agonism and allergy. *Allergy Clin Immunol Int.*, 16, 112-116.
7. Dai H, Kaneko K, Kato H, Fujii S, Jing Y, Xu A, Sakurai E, Kato M, Okamura N, Kuramasu A, Yanai K, 2007 – Selective cognitive dysfunction in mice lacking histamine  $H_1$  and  $H_2$  receptors. *Neurosci Res.*, 57(2), 306-313.
8. Davidowa H, 2007 – Histamine  $H_1$ -receptors differentially mediate the action of amylin on hypothalamic neurons in control and in overweight rats. *Behav Brain Res.*, 182(1), 28-35.

9. Gupta A, Gillard M, Christophe B, Chatelain P, Massingham R, Hammarlund-Udenaes M, 2007 – Peripheral and central H<sub>1</sub> histamine receptor occupancy by levocetirizine, a non-sedating antihistamine; a time course study in the guinea pig. *Br J Pharmacol.*, 151(7), 1129-1136.
10. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ, 2002 – Mechanisms and abuse liability of the antihistamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev.*, 26, 61-67.
11. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K, 2003 – Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*, 33(9), 1305-1324.
12. Homnick DN, Marks JH, Hare KL, Bonnema SK, 2005 – Long-term trial of cyproheptadine as an appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, 40(3), 251-256.
13. Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo IJ, 2007 – Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharm Res.*, 24(2), 318-327.
14. Patnaik R, Mohanty S, Sharma HS, 2000 – Blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors attenuate blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow disturbances, edema formation and cell reactions following hyperthermic brain injury in the rat. *Acta Neurochir Suppl.*, 76, 535-539.
15. Popescu FD, Iancu M, Popescu F, Georgescu D, 2007 – Favourable safety profile of levocetirizine evaluated by visual evoked potentials recordings. *Allergy (European Journal of Allergy and Clinical Immunology, XXVI Congress of the EAACI, Goteborg)*, P194, 79.
16. Ramaekers JG, Vermeeren A, 2000 – All antihistamines cross blood-brain barrier. *BMJ.* 321(7260), 572.
17. Schwartz JC, Arrang JM, 2002 – Histamine, Chapter 14, In: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Davis K.I. et al. (eds.), American College of Neuropsychopharmacology, 179-190.
18. Simons FER, 2004 – Advances in H<sub>1</sub>-antihistamines. *N Engl J Med.*, 351, 2203-2217.
19. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, Yanai K, 2006 – Brain histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with <sup>11</sup>C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy subjects: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br J Clin Pharmacol.*, 61(1), 16-26.

20. Timmerman H, 2000 – Factors involved in the absence of sedative effects by the second-generation antihistamines. *Allergy*, 55 Suppl 60, 5-10.
21. Ueno M, 2007 – Molecular anatomy of the brain endothelial barrier: an overview of the distributional features. *Curr Med Chem.*, 14(11), 1199-1206.
22. Yamauchi A, Dohgu S, Nishioku T, Shuto H, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, Kataoka Y, 2007 – An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function. *Cell Mol Neurobiol.*, 27(3), 263-270.
23. Yanai K, Tashiro M, 2007 – The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther.*, 113(1), 1-15.

## STRATEGII TERAPEUTICE ÎN DEPRESIA LA VÂRSTA A TREIA

Ramona Maria Chenderes, Delia Marina Podea, P.D. Nanu  
Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” Arad

### **Rezumat**

*Strategia terapeutică în depresia la vârsta a treia include intervenții multidisciplinare (psihiatru, medic de familie, psiholog, asistent social, geriatru) și multimodale: tratamentul farmacologic antidepressiv, tratamentul psihoterapeutic iar în cazul depresiei rezistente la tratament se aplică și tratamentul non-farmacologic (TEC (terapia electroconvulsivantă), stimularea vagală, stimularea magnetică transcranială, deprivarea de somn). Tratamentul farmacologic al depresiei la vârsta a treia ține cont de trei principii care sunt bazate pe următoarele observații clinice:*

- *pacientul de vârsta a treia răspunde mai puțin bine la terapia medicamentoasă comparativ cu adultul tânăr.*
- *faza de răspuns clinic la pacientul vârstnic este mai lungă, astfel încât acesta necesită o terapie de lungă durată.*
- *pacientul aflat în etate are o rată crescută pentru dezvoltarea efectelor adverse comparativ cu adultul tânăr.*

*Alegerea corectă a antidepressivului este un factor important în determinarea complianței la tratament. Noncomplianța la tratamentul antidepressiv este mult mai frecvent întâlnită la pacienții vârstnici în comparație cu cei mai tineri, fiind determinată de efectele adverse ale antidepressivelor, disfuncțiile cognitive și numărul mare de alți agenți farmacologici utilizați. Creșterea complianței la tratamentul antidepressiv poate fi realizată de echipa terapeutică, educația pacientului (și a familiei) și alegerea unui antidepressiv cu efecte adverse minime.*

*Strategiile terapeutice moderne ale depresiei la vârsta a treia includ 3 faze, și anume: faza acută, faza de stabilizare și faza de menținere.*

*Un aspect important este durata mai lungă a tratamentului antidepressiv la vârstnici comparativ cu cel administrat persoanelor tinere, în vederea prevenirii recăderilor și a recurenței. Tratamentul trebuie menținut timp de 6 luni după primul episod depresiv și cel puțin 12 luni după un nou episod depresiv. Unii autori (Reynolds și colab. 1992, 1995, Verhey și Honig, 1997) consideră că tratamentul antidepressiv ar trebui menținut toată viața, îndeosebi dacă episodul depresiv este asociat cu o scădere importantă a calității vieții, spitalizări îndelungate și lungi perioade de reabilitare.*

**Cuvinte cheie:** *depresia la vârsta a treia, strategii terapeutice, antidepressive, recădere, recurență.*

## THERAPEUTIC STRATEGIES IN LATE LIFE DEPRESSION

### **Abstract**

*Therapeutic strategies of late life depression include multidisciplinary interventions (with help from different specialists such as psychiatrists, psychologists, general physicians, nurses, social workers, geriatrists) and*

*also multimodal interventions: the pharmacological treatment, psychotherapy and in the case of resistant depression non-pharmacological treatment is effective (like electroconvulsive therapy).*

*The pharmacological treatment of late life depression has been influenced by three principals. These principals are based on the following clinical observations:*

- *Elderly patients do not respond to the treatment as robustly as younger patients do;*
- *Elderly patients take longer to respond to antidepressant medication and consequently require extended treatment;*
- *Elderly patients have a higher rate of side effects than younger patients.*

*The compliance of the patient depends on the right antidepressant with low rate of side effects and can be increased by the therapeutic strategies done by the therapeutic team and by providing education about depressive disorder for the patient and his/her caregivers. Elderly patients are more likely to be noncompliant than younger adults because of side effects of antidepressants, cognitive dysfunctions and polypragmazy.*

*Modern therapeutic strategies of late life depression includes 3 phases: acute treatment phase, continuation phase and maintenance (or prophylaxis) phase. Elderly patients require extended treatment in order to prevent the relapses and recurrences. The treatment must have at least 6 months period after the first depressive episode and at least 12 months after the second episode. Reynolds et al. consider that late life depression treatment should be done entire life from to the patients with long hospitalization and rehabilitation periods and severe familiar, occupational and social impairment.*

**Key words:** *late life depression, therapeutic strategies, antidepressants, relapse, recurrence.*

Strategia terapeutică în depresia la vârsta a treia include intervenții multidisciplinare (psihiatru, medic de familie, psiholog, asistent social, geriatru) și multimodale: tratamentul farmacologic antidepressiv, tratamentul psihoterapeutic iar în cazul depresiei rezistente la tratament se aplică și tratamentul non-farmacologic (TEC (terapia electroconvulsivantă), stimularea vagală, stimularea magnetică transcranială, deprivarea de somn). (1,2)

Netratat, episodul depresiv poate persista timp îndelungat, 6 luni până la 2 ani, în 90-95% din cazuri, în timp ce ceilalți 5-10% vor prezenta episod depresiv pentru o perioadă mai lungă de 2 ani.

O terapie antidepressivă eficientă presupune obținerea unui răspuns terapeutic care parcurge următoarele 3 faze (2):

1. Faza de răspuns clinic; se consideră că un pacient a răspuns la un medicament antidepressiv în cazul în care în primele 8 săptămâni de tratament simptomatologia s-a ameliorat cu un procent de cel puțin 50%.
2. Faza de remisiune clinică; în această fază pacientul trebuie să declare dispariția totală a simptomelor depresive. Aproximativ 50 – 70% din pacienții cu depresie majoră ajung în

faza de remisiune clinică după 6 luni de tratament antidepresiv, iar în jur de 75% - 80% după 2 ani de tratament.

3. Faza de recuperare; se consideră că un pacient este în faza de recuperare în cazul în care remisiunea clinică a durat cel puțin 6 – 12 luni.

În cazul în care simptomatologia caracteristică episodului depresiv reapare înaintea atingerii fazei de remisiune clinică totală, se consideră că pacientul suferă o *recădere*. Dacă simptomatologia reapare după ce faza de recuperare a fost atinsă, pacientul prezintă un episod *recurent*. Factorii predictivi pentru recădere sau recurență sunt următorii (2):

- episoade anterioare multiple, severe și de durată lungă;
- episoade depresive severe cu simptome psihotice în antecedente;
- episoade depresive în antecedente care se încadrează în evoluția longitudinală a unei tulburări afective bipolare;
- recuperare incompletă între două episoade distincte, pacientul prezentând interepisodic simptome reziduale;
- coexistența tulburării de anxietate.

Înteruperea prematură a tratamentului antidepresiv este un factor de risc major pentru recădere. Din pacienții care au întrerupt tratamentul după 6 luni de tratament dar înainte de a atinge un an de terapie, 50% au avut recădere, față de 10% din pacienții care au urmat tratament antidepresiv pentru o perioadă de cel puțin 1 an (2).

Alegerea corectă a antidepresivului este un factor important în determinarea complianței la tratament. Noncompliance la tratamentul antidepresiv este mult mai frecvent întâlnită la pacienții vârstnici în comparație cu cei mai tineri, fiind determinată de efectele adverse ale antidepresivelor, disfuncțiile cognitive și numărul mare de alți agenți farmacologici utilizați. Creșterea complianței la tratamentul antidepresiv poate fi realizată de echipa terapeutică (care include psihiatrul, medicul de familie, farmacistul, psihologul, psihoterapeutul), educația pacientului (și a familiei) și alegerea unui antidepresiv cu efecte adverse minime.

Tratamentul antidepresiv urmărește (1):

- remisiunea tuturor simptomelor depresive, cu atingerea celei de-a doua faze a răspunsului terapeutic, faza de remisiune clinică;
- tratarea bolnavului și nu a bolii, medicul având obligația să trateze eventualele boli somatice, disfuncții nutriționale care sunt frecvent întâlnite la vârsta a treia, și de asemenea să țină cont de eventualii factori psihosociali (lipsa suportului social);
- atingerea parametrilor optimi în ceea ce privește funcționalitatea familială, profesională și socială, îmbunătățirea calității vieții;

- prevenirea riscului recăderilor și a recurenței prin educarea pacientului în scopul creșterii complianței acestuia;
- reducerea costurilor îngrijirilor medicale și a mortalității.

Strategiile terapeutice moderne ale depresiei la vârsta a treia includ 3 faze, și anume (1,2):

1. Faza acută este faza de inițiere a terapiei care durează o perioadă de 6-12 săptămâni. Scopul acestei faze este de a atinge remisiunea clinică.
2. Faza de stabilizare a terapiei se prelungește până în săptămâna a 52-a și are ca scop prevenirea recăderii. Medicamentul antidepresiv poate fi menținut la aceeași doză.
3. Faza de menținere a terapiei (faza profilactică) a cărei durată este stabilită în funcție de numărul de episoade depresive anterioare. Scopul acestei faze este de a preveni recurențele. După un prim episod de depresie, probabilitatea de a dezvolta un nou episod este de 50%, după al doilea episod este de 70% iar după al treilea episod riscul crește la 90%.

Tratamentul farmacologic al depresiei la vârsta a treia include agenți terapeutici care aparțin atât antidepresivelor triciclice cât și celor tetraciclice, inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) cât și o serie de agenți noi introduși: bupropion, nefazodona, venlafaxina și mirtazapina. Agenții farmacologici care nu sunt recomandați vârstnicilor datorită efectelor adverse semnificative sunt amitriptilina, imipramina și clomipramina. Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) sunt eficienți în depresia la vârsta a treia, însă utilizarea acestora este limitată doar la pacienții foarte complianți, datorită precauțiilor privitoare la dietă impuse de necesitatea evitării crizelor hipertensive induse de tiramină (4,5,6,7).

Principalele clase de antidepresive utilizate sunt:

*Antidepresivele triciclice*, au două tipuri de acțiune:

- stimularea timiei (antidepresive de zi):
  - imipramina (Antideprin, Tofranil)
  - clomipramina (Anafranil)
  - nortriptilina (Nortriptilina, Pamelor, Aventyl)
- antidepresiv-anxiolitice:
  - amitriptilina (Laroxyl, Elavil)
  - doxepin (Sinequan)
  - trimipramină (Surmontil)

*Antidepresive tetraciclice:*

- maprotilina (Ludiomil)
- mianserina (Athymil, Lerivon)

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)*

- floxetina (Prozac, Magrilan, Framex) – tb. de 20 mg.
- sertralina (Zoloft, Serlift) – tb. de 50 mg
- paroxetina (Seroxat, Paxil) – tb. de 20 mg.
- fluvoxamina (Fevarin, Luvox) – tb. de 50 mg. Și 100 mg.
- citalopram (Seropram, Cipramil, Celexa) – tb. de 20 mg.
- escitalopram (Cipralex) – tb. de 10 mg

*Inhibitori selectivi ai recaptării noradrenalinei (SNRI):*

- reboxetina (Edronax) – tb. de 4 mg.

*Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei:*

- venlafaxina (Efectin, Effexor) – tb. de 12,5 mg.
- milnacipran
- duloxetina (Cymbalta)

*Antidepresive atipice:*

- mirtazapina (Remeron, Esprital) – tb. de 15mg.
- bupropion (Wellbutrin)
- nefazodona (Serzone)
- trazodona (Trittico, Desyrel) – tb. de 50 și 100 mg

*Inductori ai recaptării serotoninei:*

- tianeptina (Coaxil) – tb. de 12,5 mg.

*Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO):*

- izoniazida (Hidrazida)
- moclobemid (Aurorix)
- fenelzină
- izocarboxazid
- tranilcipromina

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitorii selectivi ai recaptării noradrenalinei (ISRN) sunt considerate antidepresivele de primă alegere în depresia vârstei a treia și în tratamentul altor tulburări psihice cum ar fi tulburarea de anxietate generalizată și atacul de panică. Aceste clase de medicamente sunt recomandate deasemenea și pacienților cu multiple comorbidități, acestea apărând în special la vârsta a treia. Efectul antidepresiv al ISRS și ISRN se bazează pe deficitul cantitativ al serotoninei și noradrenalinei care ar fi implicat în etiologia depresiei (2).

ISRS sunt un grup de antidepresive recent dezvoltate care își datorează denumirea proprietății lor farmacodinamice de a inhiba în mod specific recaptarea serotoninei la nivelul terminațiilor presinaptice. Sunt considerate medicamente de primă alegere în terapia depresiei la

vârsta a treia deoarece au eficacitate crescută și sunt însoțite de tulburări secundare ușor tolerate de către pacienți, ceea ce permite utilizarea unor doze mari dar eficiente și un tratament de lungă durată. Majoritatea inhibitorilor selectivi de recaptare de serotonină se administrează într-o singură doză, fapt care crește complianța vârstnicului care urmează deja terapie plurimedicațională pentru bolile somatice coexistente (4,6).

Fluoxetina, primul ISRS, a fost descoperit acum mai mult de două decenii și a intrat în uz clinic încă în deceniul trecut, fiind de atunci și până acum medicamentul cel mai frecvent prescris în S.U.A. dintre toate triciclicele, IMAO și ISRS. După aproximativ un an, sertralina și paroxetina au devenit aproape la fel de mult utilizate ca și fluoxetina. La ora actuală există șase ISRS, și anume: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul și escitalopramul (3,7).

Tabelul următor (2) cuprinde cele mai importante antidepresive din clasa ISRS precum și dozele de inițiere și dozele maxime aprobate de Food and Drug Administration (FDA).

<b>Antidepresiv</b>	<b>Efect asupra tulburării depressive</b>	<b>Efect asupra tulburării de panică</b>	<b>Efect asupra tulburării de anxietate generalizată</b>	<b>Doza de inițiere</b>	<b>Doza maximă admisă</b>
Fluoxetina	Da	Da		10 mg	80 mg
Sertralina	Da	Da		25 mg	200 mg
Paroxetina	Da	Da	Da	10 mg	60 mg
Citalopram	Da	Da		10 mg	60 mg
Escitalopram	Da	Da	Da	5 mg	30 mg
Fluvoxamina	Da		Da	50 mg	300

Adaptat după Andres M Kanner, Depression in Neurological Disorders, The Lundbeck Institute, 2005

Structura chimică. Spre deosebire de triciclice, ISRS sunt o clasă de compuși mult mai puțin omogenă, cu configurații chimice diferite; de exemplu, fluvoxamina are o structură monociclică, fluoxetina biciclică, sertralina triciclică, paroxetina tetraciclică. Din această heterogenitate structurală rezultă diferențe farmacologice și clinice, ceea ce explică de ce anumiți indivizi pot răspunde la ISRS, dar nu răspund la un altul (7). ISRS au două trăsături comune: activitatea inhibitorie specifică asupra recaptării serotoninei și efecte minime asupra recaptării norepinefrinei sau dopaminei. Inhibiția recaptării serotoninei conduce către acumularea acesteia în cavitatea sinaptică.

Farmacocinetică. Din cauza structurilor chimice diferite, ISRS dețin proprietăți farmacocinetice care diferă în mod semnificativ; timpul de înjumătățire este deosebit de mare pentru majoritatea dintre compușii acestei clase de medicamente. Astfel, fluoxetina are cel mai mare timp de înjumătățire, de 2 până la 3 zile; timpul de înjumătățire al sertralinei este de 26 de ore, al citalopramului este de 35 de ore, al paroxetinei este de 21 de ore iar al fluvoxaminei este de 15 de ore. Toți ISRS sunt bine absorbiți după administrare orală și ating un efect maxim într-un interval de 4 până la 8 ore. Toți ISRS, dar mai ales fluoxetina, paroxetina și sertralina sunt metabolizați la nivel hepatic prin intermediul enzimelor citocromului P450 (CYP) 3A4 și 2D6. (7)

Efecte secundare sunt mult mai ușor tolerate de către pacienți în comparație cu triciclicele datorită profilului diferit al efectelor secundare (prezintă efecte anticolinergice și cardio-vasculare minore, nu modifică greutatea corporală), și sunt mai puțin letale în caz de supradozare. Cele mai frecvente efecte secundare, comune întregii grupe de ISRS sunt greața și cefaleea. În afara lor, paroxetina produce frecvent sedare și uscăciunea gurii (datorate afinității sale pentru receptorii muscarinici), fluoxetina poate provoca iritabilitate, insomnie și anxietate, sertralina determină tulburări sexuale, iar fluvoxamina poate produce paradoxal somnolență și insomnie.

Intoxicațiile acute (accidentale sau intenționate) cu ISRS sunt mai puțin letale decât cele cu triciclice, lipsind efectul cardiotoxic și cel epileptogen. Simptomatologia intoxicației acute cuprinde agitație, tremur, insomnii, greață, vomă tahicardie, crize comițiale. Primul pas al tratamentului constă în spălături gastrice, administrarea de substanțe emetice și tratament simptomatic.

Tabelul următor cuprinde cele mai frecvente efecte secundare ale ISRS:

<b>Fluoxetină</b>	<b>Fluvoxamină</b>	<b>Sertralina</b>	<b>Paroxetină</b>	<b>Citalopram</b>
greață	greață	greață	greață	cefalee
cefalee	insomnie	cefalee	sedare	greață
iritabilitate	cefalee	diaree	cefalee	gură uscată
insomnie	gură uscată	tulburări sexuale	gură uscată	insomnie
anxietate	somnolență	insomnie	oboseală	somnolență

Adaptat după Van Den Berg S. J.: Comparând ISRS : de la chimie la decizia clinică, Human Psychopharmacology, 10, S204, 1995.

### ***Antidepresivele triciclice și tetraciclice (ATC)***

Identificarea antidepresivelor triciclice este facilitată de prezența nucleului triciclic care apare în structura lor moleculară și de la care provine denumirea. Ele pot fi clasificate după saturarea aminei terminale în: amine terțiare și amine secundare. De exemplu, imipramina, amitriptilina, clomipramina, trimipramina și doxepina sunt amine terțiare (datorită celor două grupuri metil legate de atomul de azot), iar desipramina, nortriptilina și protriptilina sunt amine secundare (datorită existenței unei singure grupări metil în aceeași poziție). (3)

Medicamentele tetraciclice, ca maprotilina și mianserina au structură tetraciclică și unele proprietăți asemănătoare triciclicelor, motiv pentru care de obicei sunt clasificate împreună cu acestea. Lipsa specificității compușilor tri- sau tetraciclici sugerează dificultăți în definirea unei acțiuni farmacologice specifice și a mecanismelor lor terapeutice.

Nortriptilina și desipramina sunt antidepresivele triciclice eficiente în depresia vârstei a treia, nivelul plasmatic terapeutic al acestora fiind similar cu cel al adultului.

Metaboliții ATC pot fi cardiotoxici la pacienții vârstnici și pot avea un nivel plasmatic mai mare decât la pacienții tineri deoarece excreția renală a acestor metaboliți scade odată cu înaintarea în vârstă. Un instrument foarte bun pentru monitorizarea cardiotoxicității ATC este electrocardiografia care poate prezenta prelungirea intervalului QT (6).

### *Efecte adverse (6,7)*

Medicamentele acestei grupe nu sunt bine tolerate de către mulți pacienți, efectele secundare limitându-le uneori folosința. Xerostomia și constipația pot deveni probleme serioase la pacientul vârstnic și pot avea drept consecință o igienă dentară precară, respectiv ocluzii intestinale prin ileus paralytic.

Efectele anticolinergice centrale: tulburările de memorie și atenție, stările confuzionale, dezorientarea temporo-spațială, confuzia, delirul paranoid pot să apară mai frecvent la vârstnici decât la pacientul adult. Efectele anticolinergice sunt dependente de doză; cea mai severă formă de manifestare este *sindromul anticolinergic*, produs în practica psihiatrică curentă prin administrarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect anticolinergic, ca de exemplu triciclice, antipsihotice, antihistaminice. Sindromul se manifestă prin uscăciunea mucoaselor, sete intensă, disfație, retenție urinară, neliniște psihomotorie marcată, midriază, halucinații vizuale, delir, confuzie.

Hipotensiunea arterială ortostatică, produsă prin blocarea alfa adrenergică, poate duce la căderi și fracturi, mai ales la persoane în vârstă. Dintre toate antidepresivele triciclice, nortriptilina produce cel mai puțin acest efect.

Alte efecte adverse sunt: tulburările de conducere cardiacă, creșterea în greutate, sedarea (ambele cauzate de blocarea receptorilor histaminici), tulburările sexuale (scăderea libidoului, tulburările de erecție, anorgasmia) legate, se pare, de blocarea receptorilor alfa adrenergici, scăderea pragului convulsivant, alergiile cutanate.

Sevrăjul – nu foarte rar întâlnit, dar încă subdiagnosticat, apare la 12-24 de ore de la ultima doză în cazul opririi intempestive sau prea rapide a triciclicului și are o durată de până la 2 săptămâni. Se descriu patru tipuri de sindroame de sevrăj:

- cu tulburări de somn (somm întrerupt, coșmar);
- cu fluctuații emoționale (labilitate, iritabilitate, hipomanie);
- cu tulburări gastrointestinale, agitație și anxietate;
- cu tulburări de mișcare (ticuri, dischinezii).

Un aspect particular, de o deosebită importanță clinică, îl reprezintă intoxicația acută cu triciclice, aceasta constituind o urgență majoră prin riscul ridicat de mortalitate. Se manifestă prin agitație confuzie, convulsii, scăderea tonusului intestinal și al vezicii urinare, modificări de tensiune arterială și de temperatură, hiperreflexivitate osteo-tendinoasă, midriază, care pot progresa rapid către comă și depresie respiratorie, aritmiile cardiace fiind de obicei cauza morții. Tratamentul instituit de urgență are ca scop eliminarea cât mai rapidă a medicamentului din stomac (prin aspirație gastrică, spălături gastrice cu cărbune activ, substanțe emetice), monitorizarea atentă a funcțiilor vitale, prevenirea sau tratarea convulsiilor.

Pentru a preveni aceste efecte secundare ale ATC, terapia este inițiată cu doze mici care vor fi apoi crescute treptat și foarte lent ("start low and go slow"). Deoarece, actualmente sunt

disponibile alternative terapeutice mai puțin toxice, precum ISRS, ATC nu mai sunt utilizate pe scară largă în tratarea depresiei în general și cu atât mai mult în tratarea depresiei la vârsta a treia. Totuși, ATC reprezintă o alternativă posibilă pentru pacienții care nu pot tolera efectele adverse gastrointestinale și anxietatea produsă de ISRS (6,7).

### ***Inhibitorii monoamin-oxidazei (IMAO)***

Inhibitorii monoamin-oxidazei (IMAO) sunt antidepresive eficiente și sigure în depresia la vârsta a treia, dar sunt utilizate mai rar decât alte antidepresive datorită precauțiilor privitoare la dietă impuse de necesitatea evitării crizelor hipertensive induse de tiramină. IMAO sunt utilizate doar la pacienții foarte complianți care nu urmează terapie plurimedicațională care să interfereze cu aceștia și care pot urma o dietă strictă. (6,7)

IMAO își datorează denumirea proprietății lor de a bloca monoamin-oxidaza (MAO), enzimă responsabilă de degradarea monoaminelor; din această blocare rezultă o acumulare de norepinefrină, serotonină și dopamină la nivel sinaptic. MAO este o enzimă intracelulară situată pe membrana mitocondrială externă, care degradează monoaminele citoplasmice, inclusiv norepinefrina, serotonina, dopamina, epinefrina și tiramina. Există două tipuri de MAO: MAO<sub>A</sub> și MAO<sub>B</sub>. MAO<sub>A</sub> metabolizează în principal norepinefrina, serotonina și epinefrina; dopamina și tiramina sunt metabolizate atât de MAO<sub>A</sub> cât și de MAO<sub>B</sub>.

În prezent există IMAO reversibili și ireversibili. Cei ireversibili inhibă și distrug MAO, organismului fiindu-i necesare două săptămâni pentru a resintetiza enzima după utilizarea lor. Sunt reprezentați de fenelzină, isocarboxazidă, tranilcipromină. Cei reversibili (cunoscuți în literatură ca IRMA: inhibitori reversibili ai monoamino oxidazei de tip A) sunt o nouă grupă de IMAO recent introdusă, reprezentați de moclobemidă și brofaromină. După oprirea administrării acestora, activitatea enzimatică a enzimei MAO se reface rapid, în numai 2-5 zile.

Unul dintre principiile de bază ale tratamentului cu IMAO, ca și cu orice alt medicament de altfel, este înțelegerea și depistarea corectă a efectelor secundare, precum și explicarea lor pacientului încă de la începutul terapiei. În afară de acestea, se vor discuta și analiza cu pacientul și familia sa toate restricțiile alimentare impuse de tratament, insistându-se asupra pericolului în cazul nerespectării lor.

### ***Efecte secundare***

Cele mai frecvente efecte adverse ale IMAO sunt hipotensiunea ortostatică, insomnia, creșterea ponderală, edemele și disfuncția sexuală. Tratamentul hipotensiunii ortostatice include evitarea cofeinei, un aport de 2 litri de lichide pe zi, adăugarea de sare în dietă sau ajustarea medicamentelor antihipertensive (dacă este posibil). Hipotensiunea ortostatică cauzată de tranilcipromină poate fi evitată prin fracționarea dozei zilnice în multiple doze mici. Cea asociată cu

fenelzina sau isocarboxazida răspunde la creșterea aportului de lichide sau de sare; în cazul în care este severă se poate folosi fludrocortizonul, un mineralocorticoid, în doză de 0,1-0,2mg/zi.

Tulburările sexuale (tulburări de erecție, ejaculare precoce, anorgasmie) apar mai ales asociate cu folosirea fenelzinei, deși și alte IMAO sunt incriminate în apariția lor. Refractare la tratament, aceste tulburări pot fi ameliorate prin schimbarea IMAO de la unul hidrazinic la altul nehidrazinic sau invers. La schimbarea unui IMAO cu altul se va reduce treptat doza și se va opri terapia, după care se vor aștepta 10-14 zile până la introducerea următorului IMAO. Un pacient care sub tratament cu IMAO obține o ameliorare spectaculoasă a simptomatologiei depresive sau a tulburării de panică nu va întrerupe tratamentul din cauza acestor tulburări sexuale, decât în situația în care ele sunt deosebit de severe.

Insomniile se pot trata prin divizarea dozei zilnice, evitarea prescrierii medicației seara la culcare, sau prin asocierea unei benzodiazepine.

Criza hipertensivă spontană este un fenomen care apare rar, de obicei la începutul terapiei, neasociată cu ingestia de tiramină; este observată mai ales în tratamentul cu tranilcipromină. IMAO sunt contraindicați la persoanele care au prezentat o astfel de criză.

Durerile musculare și mioclonusul pot apărea ocazional, secundare inducerii de către IMAO a unei deficiențe de piridoxină; răspund la piridoxină în doză zilnică de 50-150mg.

Uneori pacienții se plâng de amețelă, situație în care doza de IMAO va fi scăzută și apoi se va crește, din nou, gradat. Hepatotoxicitatea compușilor hidrazinici este relativ rar semnalată; IMAO sunt mai puțin cardiotoxice și epileptogene decât triciclicele. De reamintit faptul că IMAO scade nivelul glicemiei și modifică dozarea medicației hipoglicemizante la pacienții diabetici; de asemenea provoacă o falsă creștere a funcțiilor tiroidiene. Utilizarea lor la pacienții cu epilepsie, boli renale, hipertiroidism se va face cu prudență. Sunt contraindicate în sarcină, deși există date că riscul teratogen ar fi minim; de asemenea nu vor fi prescrise în timpul alăptării.

### ***Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)***

În acest grup de medicamente, cu acțiune duală, sunt incluse Venlafaxina, Milnacipranul și Duloxetina.

Venlafaxina, medicamentul prototip, a fost sintetizată în 1981, având o structură chimică, mecanisme de acțiune și proprietăți total diferite față de antidepressivele cunoscute până în prezent. Printre aceste proprietăți specifice se numără debutul de acțiune mai rapid și eficacitatea mai deosebită în depresiile melancolice. Inhibă neselectiv recaptarea serotoninei, norepinefrinei și dopaminei, în această ordine, acționând mai activ asupra serotoninei și mai puțin asupra dopaminei.

*Efectele secundare* cele mai frecvent întâlnite sunt greața, somnolența, uscăciunea gurii, amețeala, iritabilitatea, constipația, astenia, anxietatea, tulburările sexuale. Un efect îngrijorător care apare mai ales la pacienții tratați cu peste 300mg/zi este hipertensiunea arterială, ceea ce face ca venlafaxina să fie utilizată cu mare precauție la pacienții hipertensivi. Se începe tratamentul cu 50-75mg/zi, divizat în două-trei prize; creșterea dozei până la 150mg. zilnic se va face treptat, în decurs de 2-3 săptămâni, apoi se poate crește cu 75 mg zilnic. Cantități de peste 300 mg/zi se divid în trei doze, doza maximă fiind de 375mg/zi.

Milnacipranul, cu aceeași acțiune duală, este mai bine tolerat decât antidepresivele triciclice. Efectele secundare gastrointestinale (greața, diareea) au o incidență mai redusă decât în cazul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), apărând însă, uneori, disuria.

### ***Antidepresivele atipice (6,7)***

Mirtazapina, este structural asemănătoare cu mianserina, dar are un profil farmacologic unic, diferit de celelalte antidepresive: antagonist puternic al auto și heteroreceptorilor centrali alfa<sub>2</sub>adrenergici, antagonist al receptorilor 5HT<sub>2</sub> și 5HT<sub>3</sub> și efect minim pe recaptarea monoaminelor. Combinarea activității antihistaminice cu potențarea transmisiei noradrenergice explică faptul că este mai sedativ la doze mici decât la doze mari. Dintre efectele secundare amintim: somnolența, sedarea excesivă, gura uscată, creșterea apetitului și creșterea ponderală. De obicei, efectele secundare sunt ușoare și tranzitorii. Nu apar efecte cardiovasculare și psihosexuale semnificative.

Bupropionul este un modulator adrenergic, blocând recaptarea noradrenalinei și dopaminei, având astfel efect activator sau chiar stimulant. Datorită lipsei componentei serotoninergice, acest medicament nu pare asociat cu disfuncția sexuală. Dintre efectele secundare amintim provocarea de crize anticonvulsive.

Trazodona și Nefazodona (neînregistrată în țara noastră), acționează ca antagoniști ai receptorilor serotoninergici de tip2 (5-HT<sub>2</sub>), dar și ca inhibitori slabi ai recaptării serotoninei. Trazodona blochează de asemenea receptorii alfa<sub>1</sub> și pe cei histaminici având astfel o puternică acțiune sedativă, putând fi utilizat și ca hipnotic (care nu dă dependență). Un efect rar, dar important este priapismul, care poate fi tratat prin injectarea de agoniști alfa adrenergici în penis. Nu produce sedare sau hipotensiune ortostatică. Dozele recomandate sunt cuprinse între 300-500mg/zi.

Episodul depresiv sever cu simptome psihotice la pacienții vârstnici se tratează fie prin asocierea unui antidepresiv cu un antipsihotic, fie prin terapie electroconvulsivantă care pare să fie mai eficientă decât monoterapia antidepresivă. Cu toate că un studiu efectuat în anul 2001 de Mulsant et. al a demonstrat că în cazul asocierii unui antidepresiv cu un antipsihotic (perphenazină), răspunsul terapeutic este similar cu monoterapia antidepresivă, se recomandă totuși ca la pacienții

vârstnici diagnosticați cu episod depresiv sever cu simptome psihotice să se asocieze un antidepresiv cu un antipsihotic, astfel (1):

<b>Antipsihotic</b>	<b>Doza de inițiere a terapiei</b>	<b>Doza de întreținere</b>
Haloperidol	0,5mg	0,5-5mg
Olanzapină	2,5mg	2,5-10mg
Perphenazină	2-4mg	4-20mg
Quetiapină	25-50mg	50-300mg
Risperidonă	0,25-0,5mg	0,5-4mg

Adaptat după Baldwin R.C., et. Al, Guidelines on Depression in Older People

Depresia la vârsta a treia beneficiază și de tratament psihoterapeutic nu numai farmacologic (NIH Consensus Statement, 1992). Psihoterapia este utilă deoarece multe din problemele asociate depresiei cum ar fi: evenimentele de viață psihotraumatizante, pierderea statutului social, absența suportului social, pierderea motivației de a mai trăi, nu pot beneficia de tratament psihofarmacologic. Psihoterapia este utilă și în cazul pacienților noncomplanți la tratamentul antidepresiv sau al celor care nu îl pot tolera, însă psihoterapia nu trebuie privită ca un substitut al terapiei farmacologice (Reynolds, 1994).

Tipurile de psihoterapie utilizate sunt: terapia cognitiv-comportamentală, terapia comportamentală, terapia interpersonală, psihoterapia dinamică.

Indiferent de tehnica propusă, un procent semnificativ dintre pacienți abandonează psihoterapia după aproximativ 5 ședințe (Kandel, 1998). Unii obțin suficient beneficiu în urma acestui contact scurt cu un profesionist, alții utilizează terapia ca pe o intervenție în criză. Există însă și pacienți care abandonează terapia pentru că nu au obținut ceea ce așteptau.

Depresia vârstei a treia beneficiază și de tratament non-farmacologic. Terapia electroconvulsivantă și, uneori, deprivarea de somn pot fi utile.

Electroșocul (EȘ) este o terapie biologică neconvențională, de ultimă alegere în contextul terapierilor moderne antidepresive. Este indicat în depresia severă rezistentă sau cu inhibiție psihomotorie și risc suicidar (depresia melancolică).

Efectul secundar cel mai important este sindromul amnestic tranzitoriu, care se remite în câteva săptămâni. Electroșocul unilateral preîntâmpină în bună măsură acest efect secundar, iar cel protejat (cu premedicație anestezică și curarizante de sinteză) poate fi utilizat și la pacienții de regulă contraindicați: antecedente osteo-articulare recente, antecedentele de infarct miocardic, HTA și epilepsie.

Un aspect important este durata mai lungă a tratamentului antidepresiv la vârstnici comparativ cu cel administrat persoanelor tinere, în vederea prevenirii recăderilor și a recurenței. Tratamentul trebuie menținut timp de 6 luni după primul episod depresiv și cel puțin 12 luni după un nou episod depresiv (NIH Consensus Statement, 1992). Unii autori (Reynolds și colab. 1992,

1995, Verhey și Honig, 1997) consideră că tratamentul antidepresiv ar trebui menținut toată viața, îndeosebi dacă episodul depresiv este asociat cu o scădere importantă a calității vieții, spitalizări îndelungate și lungi perioade de reabilitare.

Evoluția depresiei la vârsta a treia este influențată și de constituirea echipei terapeutice formată din medicul de familie, psihiatru, asistent social, psiholog, psihoterapeut, ergoterapeut, dietetician, kinetoterapeut care va elabora strategiile terapeutice, va facilita reintegrarea sociofamilială a pacientului (dacă este posibilă) sau internarea sa într-o unitate de specialitate (spital, cămin spital).

### **Bibliografie**

1. Baldwin R.C., Chiu E., Katona E., Graham N., 2002 – Guidelines on Depression in Older People. Martin Dunitz Ltd, 57-93, 103-104.
2. Kanner A.M., 2005 – Depression in Neurological Disorders. The Lundbeck Institute, 17-34.
3. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C., 2000 – Lippincot Farmacologie Ilustrată. Ediția 2-a, Editor: Dr. Ghe. P. Cuculici, Editura Medicală Callisto, 119-125.
4. Roose S.P., Sackeim H.A., 2004 – Late Life Depression, Oxford University Press, 192-278.
5. Roose S.P., Devanand D.P., 1999 – The Interface Between Dementia and Depression, Martin Dunitz Ltd, 17-31.
6. Sadock B.J., Sadock V.A., 2004 – Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth Edition, Volume Two, Lippincott Williams & Wilkins, 3716-3724.
7. Sadock B.J., Sadock V.A., 2002 – Terapie medicamentoasă în psihiatrie. Editor: Dr. Ghe. P. Cuculici, Editura Medicală Callisto, 75-78, 148-157, 186-203, 235-251.

## CLINICĂ ȘI ADAPTARE ÎN BOALA ALZHEIMER

Maria Radu<sup>1</sup>, T. Udriștoiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Expertiză Medicală și Recuperare a Capacității de Muncă Dolj

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

### **Rezumat**

*Boala Alzheimer este o afecțiune caracterizată prin deficiente cognitive multiple, afectând memoria, inteligența, limbajul, rezolvarea problemelor, învățarea, orientarea, percepția, atenția, judecata, concentrarea și abilitățile sociale. Defectul trebuie să determine o schimbare semnificativă față de situația inițială și să interfereze sensibil funcționarea socială. Odată cu creșterea speranței de viață ea devine o problemă majoră de sănătate publică.*

*Am luat în studiu lotul N=306 cazuri cu boală Alzheimer, urmărite în intervalul 1997-2006.*

*Cel mai frecvent, simptomatologia de debut a fost cea prin tulburări cognitive (mnezice), raportată la aproape jumătate dintre pacienți. Debutul acut sub forma tulburărilor psihotice a fost mai frecvent la bărbați.*

*Tulburările funcțiilor cognitive au dominat tabloul clinic în perioada de stare la 62,75 % din lot, cu o pondere dublă a femeilor, pe locul secund situându-se tulburările neurologice. Tulburările de intensitate psihotică s-au întâlnit într-o proporție redusă.*

*Cuvinte cheie: boala Alzheimer, debut, perioadă de stare.*

### **CLINICAL FEATURES AND ADAPTABILITY IN ALZHEIMER'S DISEASE (AD)**

#### **Abstract**

*AD is a disease defined by complex cognitive impairment, concerning memory, intelligence, language, solving problems, learning, orientation, perception, attention, judgement, concentration and social abilities. Deficiency has to ascertain a significant change from baseline and to interfere social functioning.*

*We considered a sample N=306 patients with AD, followed-up during a decade (1997-2006).*

*Most frequently, onset symptom was cognitive impairment, reported at almost half of the patients. Acute onset, as psychotic disorders, was more frequent in male patients.*

*Cognitive impairment was the main symptom during state period in 62.75 % of our sample, with a double proportion in women; neurological troubles were on second place. Psychotic features were found in little proportion.*

*Key words: Alzheimer's disease, onset, state period.*

Având în vedere prevalența în actuală creștere a bolii Alzheimer în rândul populației generale, determinismul complex și controversat precum și faptul că această patologie constituie o problemă socio-umană care necesită soluții urgente de prevenire, terapie și susținere, am luat în studiu posibilitățile de evaluare separată a factorilor determinanți ai bolii, precum și gradul de interrelație dintre aceștia, în vederea determinării unei evoluții favorabile.

Am realizat un studiu retrospectiv de epidemiologie analitică pe un număr de 306 de cazuri diagnosticate cu boală Alzheimer în județul Dolj, pacienți aflați în evidența Laboratorului de Sănătate Mintală Craiova. Perioada studiului a cuprins intervalul 1997-2006.

În ipoteza de lucru, analiza componentelor principale a avut drept scop determinarea factorilor ce influențează evoluția și prognosticul, acestea devenind noile variabile exprimate sub forma combinațiilor liniare de variabile originale și caracterizate de o variabilitate maximă.

### Simptomatologie la debut

În lotul N, cea mai frecventă formă de debut a fost cea prin tulburări cognitive (mnezice), raportată la aproape jumătate dintre pacienți (Tabel I, Fig. nr. 1). Din datele din fișele de observație și relatările familiei, dificultățile cel mai frecvent prezente au fost legate de evenimentele vieții cotidiene, de dată recentă, determinând pacientul să pună mereu întrebări anturajului.

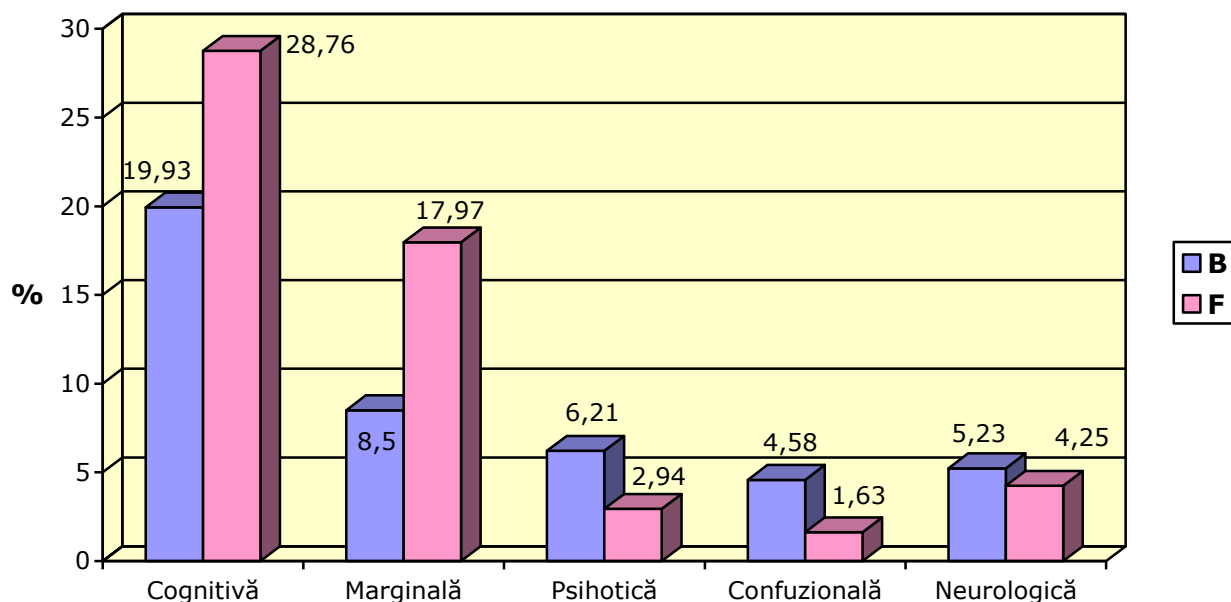
Deseori, la debut, s-a dovedit dificil pentru anturaj de a face distincția între uitarea benignă normală și primele semne ale demenței. Pe măsura evoluției bolii (în medie, pentru lotul nostru, 2 ani) severitatea deficitului mnezic a devenit evidentă, cu deteriorarea masivă a memoriei de scurtă durată, dar cu capacitatea păstrării unor informații ale memoriei de lungă durată.

**Tabel I.** Distribuția lotului N pe sexe după simptomatologia la debut  
Valorile relative au fost calculate față de întregul lot

Simptomatologie	Sex	B		F		TOTAL	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Cognitivă		61	19,93	88	28,76	149	48,69
Marginală		26	8,50	55	17,97	81	26,47
Psihotică		19	6,21	9	2,94	28	9,15
Confuzională		14	4,58	5	1,63	19	6,21
Neurologică		16	5,23	13	4,25	29	9,48
<b>TOTAL</b>		<b>136</b>	<b>44,44</b>	<b>170</b>	<b>55,56</b>	<b>306</b>	<b>100</b>

Cel mai adesea, pacienții nu-și puteau aminti întrebarea abia adresată, deveniseră anxioși și implicit dependenți de anturaj. Ei adresau aceeași întrebare de nenumărate ori sau nu reușeau să execute un ordin pentru simplul motiv că nu și-l aminteau. Această modalitate de debut a fost mai frecventă la femei decât la bărbați, păstrând proporția din cadrul lotului.

În cadrul tipului de debut marginal, al doilea ca frecvență și de asemenea mai des întâlnit la femei, am inclus modificările personalității și simptomatologia de intensitate nevrotică. Tulburările de personalitate, mai frecvente ca modalitate de debut la sexul masculin, s-au caracterizat prin accentuarea propriilor trăsături, exprimate mai moderat ca adult. Treptat, pacienții și-au îngustat preocupările, au devenit mai egoiști și mai intoleranți în concepții.



**Fig. nr. 1.** Distribuția lotului N pe sexe, după simptomatologia la debut

Tulburările de intensitate nevrotică s-au regăsit sub forma dezvoltărilor predominant fobice sau hipocondriace, mai ales la femei. La acești pacienți, anamneza a decelat în etapele anterioare ale existenței manifestări discrete de același tip, fie un tip permanent de personalitate perfecționistă, fie un mod anxios cu scrupulozitate.

La majoritatea pacienților cu acest tip de debut s-a evidențiat totodată o simptomatologie nespecifică trenantă, cu astenie fizică moderată, tulburări ale ritmului somn-veghe, anxietate, scădere notabilă a întregii forțe vitale, cu posibilitatea, în această fază, a revigorării sub presiunea unor evenimente urgente ce au solicitat implicarea.

În cazul debutului de tip psihotic, mai frecvent la bărbați, indiferent de caracteristicile clinice ale acestuia, simptomatologia a prezentat caracteristici comune, și anume:

- apariția în perioada de vârstă sub 65 ani;
- simptome psihice persistente, cu tendință la cronicizare;
- fond anxios, intricat cu fenomene afective;
- frecvente preocupări hipocondriace și cu caracter sexual (explicate în parte prin scăderea și rareori exacerbarea libidoului);

- în marea majoritate a cazurilor apariția după psihotraume, tabloul clinic îmbrăcând adesea un caracter reactiv;
- necesitatea internării în serviciile psihiatrice de urgență.

Am considerat utilă, în vederea aprofundării studiului acestui tip de debut, abordarea separată a pacienților cu manifestări psihotice (Lotul N<sub>1</sub>), în funcție de aspectul clinic al simptomatologiei, rezultând următoarele forme clinice:

- tulburări afective;
- tulburări de tip schizofreniform;
- tulburări de tip dezorganizat.

Peste jumătate din pacienții sublotului au prezentat un debut de tip afectiv (Tabel II, Fig. nr. 2), în majoritatea cazurilor declanșat de evenimente psihotraumatizante ca: pierderea partenerului de viață, schimbarea locuinței, greutăți materiale, apariția unei boli. Neglijarea substratului organic a dus deseori, în aceste cazuri, la temporizarea diagnosticării corecte, făcându-se confuzia cu depresia reactivă.

Clinic, cei mai mulți pacienți cu debut de tip afectiv depresiv au devenit inițial apatici, fără motivația participării la diverse activități sau neinteresați să-și mențină un nivel adecvat al igienei proprii, comportamente interpretate într-o primă fază de către anturaj ca lene sau încăpățănare. Pe măsura evoluției bolii, depresia a crescut progresiv în intensitate, alternând cu perioade de ostilitate și suspiciozitate, schimbări rapide de dispoziție sau furie pentru o cauză minoră ori fără cauză aparentă. La unii pacienți au fost puse în evidență tendințe și comportamente suicidare.

Formele de debut de tip maniacal pur, rar întâlnite în literatură, au fost regăsite în sublotul nostru la 2 pacienți de sex masculin, manifestându-se prin comportamente antisociale evidente (proiecte lipsite de sens, cheltuieli aberante, comportament sexual inadecvat), mania îmbrăcând un aspect mai degrabă ludic, pacienții negându-și adevărata vârstă.

Tipul schizofreniform de debut, întâlnit la un sfert din pacienții sublotului, s-a caracterizat prin transformarea unei structuri caracteriale premorbide (susceptibilitate, neîncredere, caracter gelos, autoritar, iritabil, orgolios) într-o structurare delirantă prin adăugarea halucinațiilor imperative, a ideilor de prejudiciu și grandoare, agresivității. Delirul uniform, cu evoluție în pusee, s-a derulat pe fondul oscilației depresie-excitație, cu revendicare, manierisme, stereotipii, halucinații mai ales auditive.

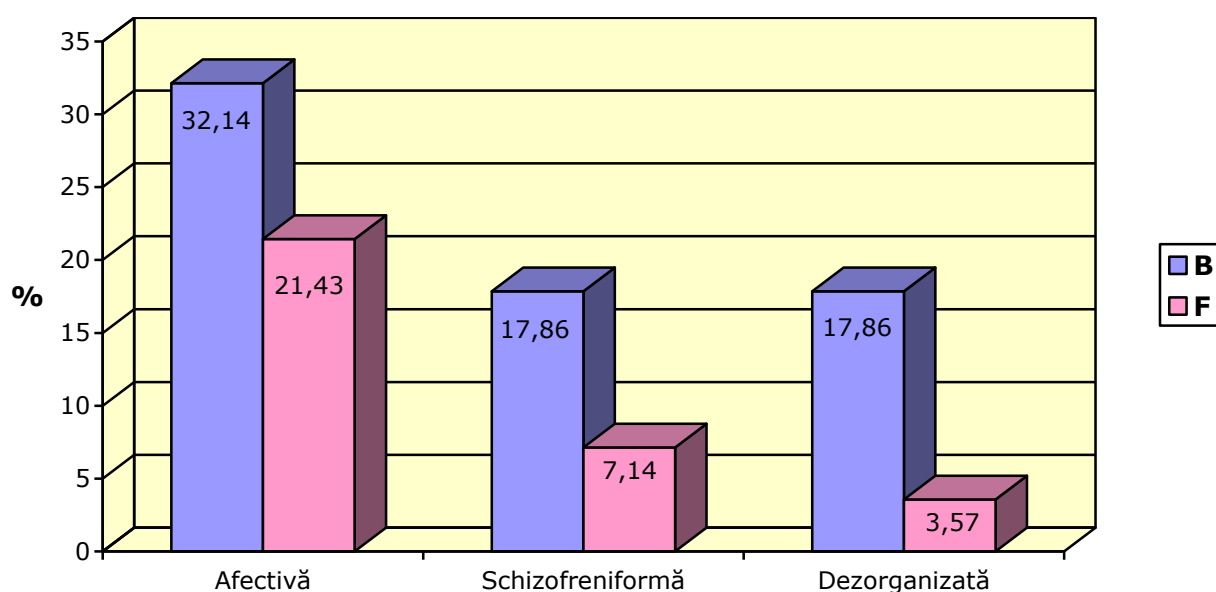
Formele cu debut de tip dezorganizat, care în majoritate au evoluat cu deteriorare rapidă și necesitatea instituționalizării după o perioadă relativ scurtă, au prezentat unele caracteristici specifice:

- tendință la vagabondaj, cu agitație, akatisie sau hiperactivitate sterilă, punând deseori în pericol viața bolnavului;
- pierderea „ceasului interior” – imposibilitatea aprecierii reale a trecerii timpului;
- inversarea ciclului somn-veghe – pacienții se trezesc frecvent în timpul nopții, se îmbracă și doresc să părăsească domiciliul sau să-și înceapă activitatea. Aceste

comportamente au necesitat supraveghere constantă pe timpul nopții și un mediu securizant pentru siguranța pacientului.

**Tabel II.** Distribuția sublotului N<sub>1</sub> pe sexe după simptomatologia clinică  
Valorile relative au fost calculate față de întregul sublot N<sub>1</sub>

Simptomatologie	Sex	B		F		TOTAL	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Afectivă		9	32,14	6	21,43	15	53,57
Schizofreniformă		5	17,86	2	7,14	7	25,00
Dezorganizată		5	17,86	1	3,57	6	21,43
<b>TOTAL</b>		<b>19</b>	<b>67,86</b>	<b>9</b>	<b>32,14</b>	<b>28</b>	<b>100</b>



**Fig. nr. 2.** Distribuția lotului N1 pe sexe, după simptomatologie

Forma confuzională de debut, mai frecventă la bărbați, cu reprezentarea cea mai redusă în cadrul lotului, a apărut progresiv, într-o primă fază pacienții comportându-se normal în locuri familiare. Această formă clinică a fost asociată de la început cu scoruri reduse la testele cognitive și evoluție relativ rapidă.

La formele cu debut de tip neurologic, atribuirea unui diagnostic corect s-a produs mai târziu, ca urmare a adresării, în faza inițială, a acestor pacienți serviciilor de neurologie. Explorările funcționale și apariția și progresia ulterioară a simptomelor clinice specifice BA a făcut posibilă diferențierea. Cele mai frecvente simptome neurologice evidențiate în debutul BA la pacienții din lotul nostru au fost:

- afazia – deficiență în utilizarea limbajului, în abilitatea de a forma propoziții, a înțelegerii și executării unui ordin, în citit și scris. La acești bolnavi, pe măsura progresiei bolii, posibilitatea comunicării a devenit din ce în ce mai dificilă, până la pierdere totală;

- apraxia (imposibilitatea executării mișcărilor sau actelor motorii intenționale) a fost progresivă, începând cu o ușoară îngreunare sau stângăcie, evoluând spre o pierdere dramatică a coordonării, căderi frecvente sau pierderea abilității mersului. Dacă la început pacienții aveau dificultăți în efectuarea activităților motorii de finețe (încheiatul nasturilor), în fazele terminale ale bolii aceștia au devenit incapabili de a se îmbrăca singuri, disabilitatea lor fiind echivalentă cu cea a unei persoane care a suferit amputații;
- agnozia (tulburare de percepție constând în lipsa abilității de a înțelege sensul sau de a recunoaște importanța variatelor tipuri de stimulare senzorială) s-a manifestat în plan clinic prin utilizarea unor obiecte în mod greșit, nerecunoașterea persoanelor apropiate sau chiar a propriei imagini în oglindă.

### Simptomatologie în perioada de stare

Tulburările funcțiilor cognitive au dominat tabloul clinic la 62,75 % din lotul de studiu, cu o pondere dublă a femeilor (Tabel III, Fig. Nr. 3). În afara gravelor tulburări ale memoriei și atenției, pe parcursul evoluției (3-6 ani) au fost afectate și alte funcții cognitive superioare: limbajul, capacitatea perceptivă și gestuală, raționamentul și sinteza, abstractizarea, motivația.

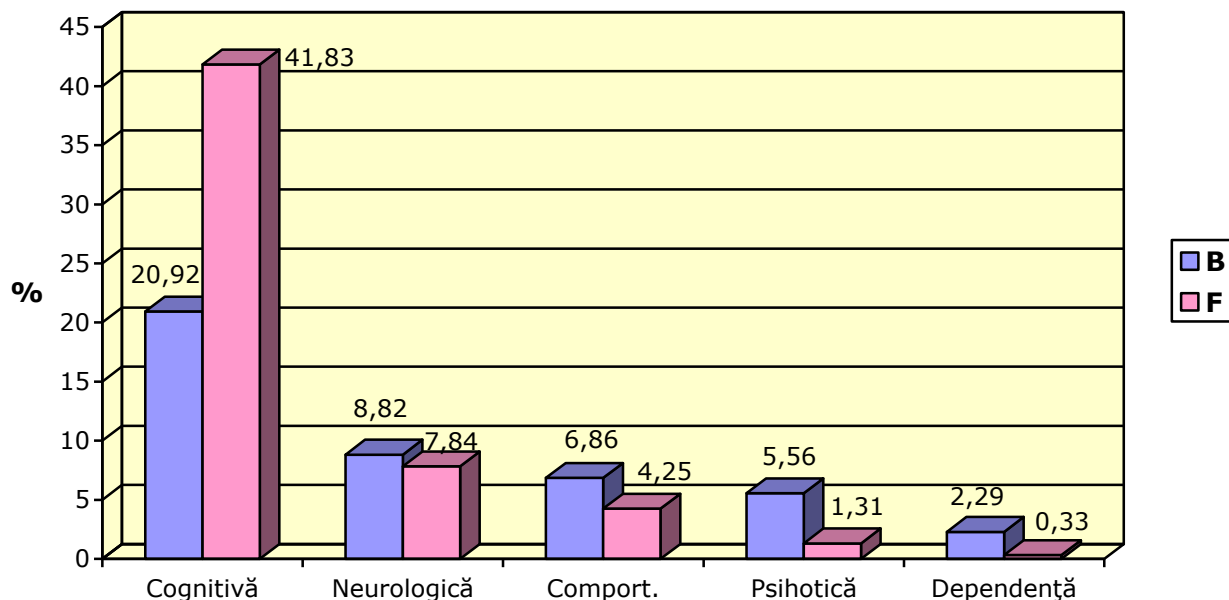
Tulburările memoriei de fixare, primele instalate, au determinat în timp dificultăți de orientare în sațiul imediat cu pierderea reperelor familiare și rătăcire, vagabondaj, cu atât mai accentuate pe măsura adăugării tulburărilor vizuo-spațiale de tip apraxic. În domeniul memoriei de evocare, amintirile au devenit parțiale, cu ștergerea progresivă atât a datelor personale, cât și a bagajului cultural general.

**Tabel III.** Distribuția lotului N pe sexe după simptomatologia în perioada de stare  
Valorile relative au fost calculate față de întregul lot

Simptomatologie	Sex	B		F		TOTAL	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Cognitivă		64	20,92	128	41,83	192	62,75
Neurologică		27	8,82	24	7,84	51	16,67
Comportamentală		21	6,86	13	4,25	34	11,11
Psihotică		17	5,56	4	1,31	21	6,86
Dependentă		7	2,29	1	0,33	8	2,61
<b>TOTAL</b>		<b>136</b>	<b>44,44</b>	<b>170</b>	<b>55,56</b>	<b>306</b>	<b>100</b>

Au fost de asemenea alterate capacitatea de învățare, ca și eficiența intelectuală, pacienții devenind treptat incapabili să efectueze acțiuni care necesitau utilizarea operațiilor de raționament și abstracție, stabilirea unei relații de cauzalitate, programarea unor cumpărături, ținerea evidenței cheltuielilor, adaptare la situații noi.

Tulburările de atenție s-au manifestat printr-o distractibilitate exagerată sau neatenție constantă față de solicitările anturajului. Pe acest fond s-au suprapus uneori episoade acute de aspect confuzional, precipitate de schimbarea mediului, de o afecțiune intercurrentă, de o traumă psihică sau aparent fără motiv.



**Fig. nr. 3.** Distribuția lotului N pe sexe, după simptomatologia de stare

Pacienții au prezentat, în majoritatea cazurilor, o profundă deteriorare a capacității de învățare, fiind incapabili să rețină o listă de numere într-o situație de test sau, de exemplu, să rețină localizarea toaletei într-o reședință nouă. Unii pacienți apăreau, la prima vedere, integrați în multe arii ale funcționării intelectuale, dar în același timp incapabili să învețe orice material informativ nou. Pe parcursul evoluției bolii unii și-au dezvoltat totuși tehnici compensatorii sau modalități de a semnala îngrijitorului cerințele, în special în perioadele apropiate debutului.

Tulburările neurologice, pe al doilea loc în perioada de stare, s-au regăsit în proporții asemănătoare la cele două sexe. La acești pacienți, evidente și constante au apărut cu precădere tulburările de limbaj de tip afazic. În discursul bolnavului, aspectul inițial de „lipsă de cuvânt” a lăsat loc unei veritabile afazii transcorticale senzoriale, cu perifraxe și digresiuni multiple, făcând ca discursul să fie sărac în informații și chiar incoerent. Ulterior, au apărut repetiții de cuvinte, perseverări pe fraze scurte, repetiții ale întrebărilor. În stadiile avansate, afazia îmbracă aspectul de afazie Wernicke, prin alterarea capacităților de repetiție, cu parafraxe fonemice și neologisme, ecolalie, palilalie, perseverări și logoclonii.

Tulburările practice, de asemenea prezente la marea majoritate a acestui grup de bolnavi, agravate progresiv, au constat mai ales în apraxia îmbrăcatului și o apraxie ideatorie, făcând

imposibilă utilizarea obiectelor obișnuite, apraxie constructivă cu imposibilitatea redării unei figuri geometrice, apraxie ideomotorie, nemaipermitând execuția ordinelor și imitația gesturilor simbolice convenționale (semnul crucii, salutul militar).

Examenul neurologic general a constatat semne minime, rareori existența de crize comițiale generalizate cu tulburări sfincteriene; un sindrom extrapiramidal cu hipertonie plastică, determinând imobilitatea feței, bradikinezie, mers cu pași mici și eventual tremurături de repaus / acțiune. Miocloniile, reflexele arhaice, reflexul palmo-mentonier, reflexul bucal, de apucare forțată au fost prezente la peste jumătate din cazuri, dar fără semnificație diagnostică. La 5 pacienți am întâlnit sindrom piramidal și la 2 pacienți sindrom cerebelos, dar fără deficit motor sau senzitiv.

Tulburările comportamentale, predominând în perioada de stare la 11,11 % dintre pacienți, mai ales bărbați, au constatat în izbucniri de mânie, violență sau apatie, încăpățănare și rezistență la acordarea de îngrijiri, suspiciune și tendințe revendicative, vagabondaj, inversarea ritmului nictemeral cu agitație nocturnă. Mai ales la sexul masculin, familiile au relatat folosirea unui limbaj obscen, urinarea în locuri nepotrivite, ascunderea diverselor obiecte de teama furtului acestora, refuzul de a renunța la activități pe care nu le putea executa în siguranță. În ceea ce privește comportamentul sexual, am remarcat că indivizii care nu au avut niciodată un istoric de comportament sexual anormal, nu au dezvoltat astfel de comportamente în perioada de stare.

Anamneza relevă că familiile persoanelor cu BA au considerat aceste tulburări comportamentale ca fiind cele mai supărătoare, mult mai mult decât simptomele cognitive și necesitatea îngrijirii și supravegherii permanente a pacientului. Deși zgomotoase, oarecum în mod surprinzător, pacienții cu tulburări comportamentale proeminente în perioada de stare au răspuns mult mai bine la tratament față de celelalte categorii, chiar în absența unei schimbări semnificative la nivelul cogniției. Tratamentul necorespunzător al simptomatologiei comportamentale a atras după sine o deteriorare mai accentuată a abilităților cognitive.

Prezența tulburărilor de intensitate psihotică (afective, confuzionale, delirant-halucinatorii) a fost întâlnită într-o proporție redusă în lotul de studiu datorită faptului că această categorie de pacienți necesită instituționalizare sau spitalizare de lungă durată în secții de psihiatrie cronici, rareori familia asumându-și povara îngrijirii unui asemenea bolnav.

Într-un număr redus de cazuri, familia a relatat prezența reacțiilor catastrofale, izbucniri de furie în urma unor situații aparent minore, rezultate din neputința înțelegerii unei cereri, incapacitatea înțelegerii unei situații, oboseală sau forțarea performanțelor peste capacitățile individuale, limitate. O greșeală frecventă a anturajului, în aceste cazuri, a fost de a răspunde prin pedeapsă, argumentare sau explicații care, din contră, creșteau anxietatea individului și agravau agitația.

Depresia în BA a fost incontestabil declanșată de evenimente psihotraumatizante, iar simptomatologia maniacală a avut un aspect mai puțin tenace, mai puțin susținut, pe care se grefau secvențe ce aminteau de mania veritabilă, bolnavul nemaiaivând resurse să o susțină la aceeași intensitate o perioadă mai lungă de timp; agitația nocturnă s-a întâlnit în ambele tipuri afective.

Atunci când și-au făcut apariția, halucinațiile s-au dovedit mai alarmante pentru familie comparativ cu iluziile datorită caracterului lor deseori imperativ. Pacienții cu BA au prezentat totodată, idei delirante cu caracter rigid și fix, cu tematică de furt sau prejudiciu, asociate cu tulburările perceptive. Aceste simptome au avut o responsivitate bună la tratamentul medicamentos specific.

Stările confuzionale, reduse ca simptomatologie în lotul nostru, au apărut mai ales la bărbați de peste 70 ani cu funcția intelectuală compromisă, fiind însoțite în toate cazurile de heteroagresivitate.

Prezența într-o proporție redusă în lotul nostru a pacienților cu BA dependenți de îngrijirile anturajului este perfect inteligibilă dacă avem în vedere comportamentele critice ale acestora: incontinență sfincteriană, comportament auto- și heteroagresiv, vagabondaj, dezorientare temporo-spațială permanentă.

## CLINICAL AND THERAPEUTIC CONNECTIONS IN VASCULAR AND DEGENERATIVE DEMENTIA

Elena Albu, Emanuela Stoica Spahiu  
Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova

### **Abstract**

*Vascular dementia can result ischemic or hemorrhagic brain damage. The three most common mechanisms, causing this disease are: single, strategically placed infarcts, multiple cortical infarcts and subcortical small-vessel disease.*

*Vascular dementia can occur with other types of dementia such as Alzheimer's disease.*

*The symptoms of vascular dementia are often distinct from those of Alzheimer disease. The memory deficits that define Alzheimer disease are not always observed in the initial stages of vascular dementia, which is usually characterized by greater impairment of executive function.*

*The clinical diagnostic process does not derive from any single set of criteria but should involve evaluation of clinical history, physical and neurological examinations, psychiatric interview, neuropsychological tests and brain imaging.*

*Assessment of patient with suspected vascular dementia should include: establishment of diagnosis of dementia; identification of the extent and severity of cognitive impairment; determination of the presence of risk factors; documentation of evidence of cerebrovascular disease; evaluation of the functional status of the patient and the interpersonal and community supports available.*

*The study of vascular dementia and Alzheimer's disease has objectives: to learn the diagnostic features of vascular dementia and appreciate its heterogeneity; to recognize the differences and similarities between vascular dementia and Alzheimer's disease and the frequency of their comorbidity in the elderly; to become familiar with ways to manage risk factors for vascular dementia.*

**Key words:** *dementia, diagnostic, comorbidity.*

## CONEXIUNI CLINICE ȘI TERAPEUTICE ÎN DEMENTĂ (VASCULARĂ ȘI DEGENERATIVĂ)

### **Rezumat**

*Demența vasculară poate apare prin deteriorare cerebrală ischemică sau hemoragică. Principalele trei mecanisme care determină această boală sunt: infarcte unice, plasate strategic; infarcte corticale multiple; boli ale vaselor mici subcorticale.*

*Demența vasculară poate apare împreună cu alte tipuri ale dementei cum este tipul Alzheimer.*

*Simptomele demenței vasculare sunt frecvent diferite de cele din Alzheimer. Tulburările de memorie caracteristice demenței Alzheimer nu sunt întotdeauna observate în stadiile incipiente ale demenței vasculare, aceasta fiind de obicei caracterizată printr-o deteriorare accentuată a funcțiilor executive.*

*Procesul de diagnosticare clinică nu deriva dintr-un singur set de criterii, ci ar trebui să implice evaluarea istoricului clinic, examenul fizic și neurologic, interviul psihiatric, teste neuropsihologice și imagistica cerebrală.*

*Evaluarea pacienților suspectați a avea demență vasculară ar trebui să includă: stabilirea diagnosticului; identificarea extinderii și severității deteriorării cognitive; determinarea prezenței factorilor de risc; documentarea dovezii de boală cerebrovasculară; evaluarea stării funcționale a pacientului și prezența suportului interpersonal și al comunității.*

*Studiul demenței vasculare și demenței Alzheimer are ca obiective: înțelegerea trăsăturilor de diagnostic ale demenței vasculare și aprecierea heterogenității sale; recunoașterea diferențelor și asemănarilor dintre demența vasculară și boala Alzheimer și a frecvenței asocierii lor la pacienții vârstnici; familiarizarea cu modalitățile de gestionare a factorilor de risc pentru demența vasculară.*

**Cuvinte cheie:** demență, diagnostic, comorbiditate.

Dementia is a neurodegenerative disease in which the cognitive functions are progressively altered with an evolution towards invalidity and premature death.

Dementia represents a clinical syndrome characterized by a global cognitive degradation which comprises a large range of psychic, psychological and conduct symptoms.

The most frequent types of dementia are: dementia of the Alzheimer type, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, dementia associated to Parkinson diseases and mixed forms like Alzheimer associated to cerebrovascular disease.

The evaluation of the patients for the ascertainment of the diagnostic is made according to the dominant clinical report, in evolutionary phase and it must comprise:

1. history and anamnesis; antecedents, incipient form, risk factors, discussions with the patient, with his family or other persons that may give informations about the premorbid level of cognitive functioning and also about the evolution in time of the symptoms ( level A recommendation grade).
2. clinical cognitive examination and of the mental health, with the examination of the attention and concentration, the evaluation of the orientation capacity, of short and long term memory, of the praxia, of the language and executive functions.
3. general clinical examination which can guide us towards the diagnostic of an affection that goes along with the dementia.

4. neurological examination is compulsory and very important in order to make the difference between the dementia of the Alzheimer type and the vascular dementia.
5. psychiatric examination may find non-cognitive disorders: psychiatric and conduct symptoms that may be found in the first evolutionary stadium like depression, psychotic phenomena, hazy conditions, obsessions, anxiety, irascibility, agitation, disinhibition.
6. neuropsychological examination is compulsory in cases of light or possible dementia, with test application for the cognitive deficit estimation as well as specific scales for the depression evaluation (depression may be associated to dementia or it can mime dementia). The recommended test is MMSE (Mini Mental State Examination).  
The evaluation of the cognitive function by means of neuropsychological tests has a level A recommendation grade.  
The evaluation of the daily activities by means of specific questionnaires is essential for the diagnostic with a level A recommendation grade.
7. the cortical dementia may differentiate by means of neuropsychological questionnaires, anamnesis and a complete clinical examination, in which dominates the memory disorder, the language and praxia affectation, subcortical dementia characterized by motional disorders, conduct disorders with the alteration of the personality structure. Alzheimer disease is dementia of the cortical type, meanwhile the vascular dementia can develop both cortical and subcortical.
8. paraclinical: the most usual evidences are: complete blood count (CBC) , red blood cell velocity, urea, creatinine, glycemia, transaminases, blood electrolytes and thyroid - stimulating hormone (TSH) blood test, genetic tests for the identification of the family early Alzheimer disease.
9. The LCR (cephalorachidian liquid) examination is indicated for the differential diagnostic.
10. The neuroimagic investigations aid at the determination of the dementia diagnostic. There can be made cerebral computer assisted tomography with no contrast and the cerebral magnetic resonance. For the differential diagnostic between the dementia of the Alzheimer type and the vascular dementia, the cerebral SPECT (single photon emission computed tomography) may be necessary - in the vascular dementia it may emphasise the vascular damages and their type.
11. The electroencephalographic examination brings informations about the etiological diagnostic of dementia.

Regarding the diagnostic of the Alzheimer disease there must be used the DSMIV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria, or NINCDS- ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and related Disorders Association).

Regarding the diagnostic of the vascular dementia it is used the Hachinski ischaemic scale or the NINDS- AIRENS criteria (National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l' Enseignement en Neurosciences).

Clinically the Alzheimer disease manifests through:

- dementia having its debut at people aged between 40-85, usually after 65;
- deficits in two or more cognitive areas;
- progressive affectation of memory and other cognitive functions;
- progressive deterioration of the cognitive functions and especially of the language (aphasia) of the sequential execution of the movement actions (apraxia), of the perceptions and their interpretation (agnosia);
- affectation of the daily activities and the display of the conduct disorders;
- progressive cerebral atrophy detected through cerebral imagery;
- depression, insomnia, incontinence, delirious ideas, hallucinations, fluster with verbal, emotional or movement paroxysms, sexual disorders and weight loss.

Signs and neurological symptoms like hypertonia, myoclonus or walking disorder occur during advanced phases of the disease.

Recent studies, clinical but also laboratory ones, demonstrate that Alzheimer disease is frequently associated with vascular risk factors, lately the diagnostic of Alzheimer disease being used in association with the cerebrovascular disease, which tends to replace the previous formula of the diagnostic of mixed dementia (degenerative and vascular).

Vascular dementia clinically manifests through:

- cognitive decline towards a previous level, the memory affectation and a minimum of two cognitive areas (orientation, attention, language, spacial and visual integration, executive function, movement control, praxia) – all emphasised by means of a clinical examination and documented through neuropsychological tests;
- neurological focus point signs characterized through neurologic clinical examination, such as hemiparesis, central facial paresis, positive Babinski sign, sensibility disorder, hemianopsia, dysarthria, encountered in the shape of neurovascular syndrome, with or without a clinical history of vascular cerebral stroke.
- cerebral CT (computed tomography) or MRI (magnetic resonance imaging) emphasise multiple cerebral strokes within the big blood vessels, of a single strategic stroke

(angular gyrus, thalamus, basal part of the cerebral hemisphere, the field of the posterior cerebral artery or the field of the anterior cerebral artery), multiple deficiencies on the level of the basal ganglions or the white substance.

Vascular dementia emerges 3 months after a cerebral vascular accident, characterized by the degradation of the cognitive functions, the early appearance of a walking disorder, affectation of the stability and position, urination disorders, pseudobulbar syndrome, alterations of the personality structure and of the emotional reactions, aboulia, depression, emotional incontinence, and subcortical deficits.

## **Treatment of dementia**

### ***1. Pharmaceutical treatment of the cognitive symptoms***

#### *Alzheimer disease:*

a. light forms (MMSE – mini-mental state examination, score 20-26)

Cholinesterase inhibitors represent the first medication option:

- Donepezil – daily doses 5 -10 mg
- Rivastigmine – daily doses 6-12 mg
- Galantamine – daily doses 16-24 mg

b. medium forms (MMSE – mini-mental state examination, score 11-19)

Cholinesterase inhibitors associated or not with memantine in doses of 10-20 mg per day, or memantine as monotherapy.

c. severe form (MMSE – mini-mental state examination, score 3-10)

- Memantine 10-40 mg per day, first medication option
- Donepezil second medication option in case of lack of reaction to memantine.

Other medicines that can be used:

Cerebrolysin may be used for the easy or medium forms of the disease, either as a monotherapy or in association with other medicines.

The standardized extract of Ginkgo biloba Egb 761 can be used for the easy forms of the disease as a second medication option and in the medium forms of the disease as a third medication option.

The treatment of the vascular risk factors for the patients suffering from Alzheimer disease or with the Alzheimer disease associated with the cerebrovascular disease (anti blood clotting, antihypertensive, statins etc.)

#### *Vascular dementia:*

a. secondary prevention treatment of the cerebral vascular strokes of all types in order to limit the cognitive degradation

- b. cholinesterase inhibitors
  - Donepezil 5-10 mg per day
  - Rivastigmine 6-12 mg per day
  - Galantamine 16-24 mg per day

These will be associated to the secondary prevention treatment.

- c. for the Alzheimer disease associated with the cerebral vascular disease is recommended the usage of Galantamine 16-24 mg per day
- d. Memantine 10-40 mg per day associated to the secondary prevention treatment
- e. standardised extract of Ginkgo biloba Egb 761

## ***2. Pharmaceutical treatment of the non-cognitive symptoms***

Regarding the people suffering from dementia of the Alzheimer type in any evolutionary stage, which presents non-cognitive and intense or high danger potential symptomatology it is used an acetylcholinesterase inhibitor.

- a. for the fluster of the patients with dementia:

Trazodone as the first medication option.

Antiepileptic medicines such as Valproate or Carmapazepine in monotherapy or associated with an atypical antipsychotic as a second medication option when the first option is not efficient or generates adverse effects.

Benzodiazepines such as lorazepam or oxazepam. Diazepam may produce disinhibition or hazy moods with the accentuation of the fluster state.

Buspirone as an anxiolytic.

Propranolol for the patients with aggressive conduct.

- b. for the psychotic symptoms such as hallucinations, delirious ideas, are recommended atypical antipsychotics:

Risperidone daily doses 0.5-2 mg as first medication option.

Quetiapine, zyprexa and clozapine as a second medication option.

Haloperidol as a second medication option when the atypical neuroleptics are not efficient.

Occasionally the psychotic phenomena may be improved by means of selective inhibitors of the serotonin reuptake.

- c. patients with dementia and depression shall be treated with selective inhibitors of the serotonin reuptake.
- d. apathy is treated with antidepressives such as Fluoxetine.
- e. insomnia is treated with sedative antidepressive medicines such as Tradozone but also with sedative hypnotic non-benzodiazepinics such as Zolpidem or Zapoplon.
- f. aggressive sexual behaviour in men is treated with estrogens (Medroxiprogesteron).

The treatment for dementia must be continued during some acute diseases or during hospitalization. If the discontinuity of the treatment is absolutely necessary, it is recommended the re-run of the treatment as soon as possible.

For the persons suffering from dementia, light and medium forms, one recommends cognitive stimulation programmes ensured by medical and social personnel with adequate preparation and qualification.

For the patients suffering from dementia, in the evolutionary severe phases, one recommends their hospitalization in specialized medical institutions for the terminal attendance of the patients suffering from dementia during an undetermined period.

## References

1. Vascular dementia is common in the very elderly. *J Watch General*, 1993, 5-5.
2. Cognition and Dementia. *Obstet Gynecol* 2004, 104, 25S-40S .
3. Aevarsson, O., Svanborg, A., Skoog, I., 1998 – Seven-Year Survival Rate After Age 85 Years: Relation to Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Neurol* 55, 1226-1232.
4. Alberts MJ, Tournier-Lasserre E., 2005 – Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2004. *Stroke*, 36, 179–181.
5. Amar, K., Wilcock, G., 1996 – Fortnightly Review: Vascular dementia. *BMJ*, 312, 227-231.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. American Psychiatric Association: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
8. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997 May; 154(5 Suppl), 1-39.
9. Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Dartigues, J.F., 2005 – The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128, 1093-1101.
10. Bajenariu, O. – Ghid de diagnostic și tratament în demențe.

## **EFECTE SECUNDARE NEUROPSIHATRICHE INDUSE DE INTERFERONUL $\alpha$ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ C**

Mihaela Lăpădat<sup>1</sup>, T. Udriștoiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Colentina - Ambulator de Specialitate, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

### **Rezumat**

*Interferonul  $\alpha$  (IFNa) rămâne elementul cheie al tratamentului pacienților cu hepatită C, o afecțiune atât de frecventă încât în foarte multe țări ea este recunoscută ca o problemă majoră de sănătate publică. Euforia inițială ce a urmat lansării IFNa a fost umbrată de apariția efectelor secundare.*

*Dacă deliriumul indus de IFNa este foarte rar întâlnit la pacienții cu hepatită C, nu același lucru se poate spune și despre depresie. Aceasta este întâlnită la 10-40% din pacienții cu hepatită C în tratament cu IFNa, principalul factor de risc fiind reprezentat de statusul mental al pacientului imediat înaintea începerii terapiei antivirale. Ca manifestări clinice sunt descrise 2 subsindroame: unul depresiv și altul neurovegetativ. Ipotezele prin care IFNa este implicat în patogeneza depresiei răspund noilor descoperiri din domeniul psihiatriei biologice. Dacă apariția deliriumului sau maniei pe perioada tratamentului cu IFNa presupun în primul rând oprirea acestuia, în cazul apariției depresiei, un bun management al cazului și o colaborare strânsă psihiatru-infecționist poate duce la finalizarea schemei terapeutice.*

**Cuvinte cheie:** interferon  $\alpha$ , depresie, hepatită C.

### **INTERFERON $\alpha$ – INDUCED NEUROPSYCHIATRIC ADVERSE EFFECTS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C**

#### **Abstract**

*IFNa remains the key elements of the treatment of patients with hepatitis C, a disease so frequent, as is considered in many countries like a major problem of public health. Initially, euphoria after introducing IFN  $\alpha$  was taken off by secondary effects. If the delirium induced by IFNa is not very common at the patients with VHC, the depression is a different problem. Depression appears at 10-40% of patients with VHC treated with IFNa; the main risk factor is represented by mental status of the patient just before the beginning of the antiviral treatment. The clinical manifestations consist in 2 subsyndroms: one depressive and the other neurovegetative with therapeutical implications. The hypothesis by which IFN is implicated in depression pathogeny, answers to the new discovery of biological psychiatry domain. If the appearance of the delirium and mania by the period of IFNa treatment, presumes first of all, the stop of treatment, for depression-a good management of the case and a strength relationship between the infectionist and the psychiatrist could finalize the treatment.*

**Key word:**  $\alpha$  interferon, depression, hepatitis C.

## **Introducere**

Enelow A.J. schița în 1980 funcțiile “psihiatrului de legătură”, printre care menționa : investigarea trasăturilor de personalitate ale pacienților somatici, identificarea tulburărilor psihice secundare administrării unei terapii somatice, diagnosticarea și tratarea depresiilor secundare existente cu o prevalență ridicată în anumite boli somatice (endocrine, neoplazice, de colagen, infecțioase) (9).

Dacă în 1999, G. Ionescu afirma că noțiunea de “psihiatric de legătură” este relativ nouă la noi în țară, înțelegem de ce, astăzi, psihiatrul de legătură și psihologul clinician ar fi trebuit deja să fie membrii indispensabili ai echipei terapeutice din majoritatea clinici-lor medicale și chirurgicale. Recunoașterea convergenței cerințelor medicale și psihiatrice duce la o serie de intervenții integrate a căror eficacitate va trebui testată în viitor. Elucidarea legăturilor existente între anumite afecțiuni medicale și tulburările psihice ar putea clarifica fiziopatologia acestora din urma, sugerând noi modalități în prevenția secundară și în tratament.

## **Importanța problemei**

Ne vom opri asupra unei afecțiuni medicale ce reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, hepatita C, cu referire la efectele secundare de tip neuropsihiatric ale tratamentului cu interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ).

Raportul Pan – European asupra impactului hepatitei C în Europa realizat în 22 de state europene arăta că numărul de oameni care mor din cauza infecției cu virus hepatitic C (VHC) este de două ori mai mare decât numărul de decese cauzate de infecția HIV/SIDA. Potrivit aceluiași raport, 86000 de persoane din Europa mor în fiecare an din cauza hepatitei C, această maladie fiind responsabilă de 35% din cazurile de ciroză și 32% din cazurile de cancer hepatic.

Colaborarea psihiatru – infecționist devine imperios necesară și dacă ne gândim că 50-80% din pacienții dependenți de droguri administrate pe cale i.v. au fost diagnosticați cu hepatită cronică cu VHC, că 40% din alcoolicii cu afectare hepatică au anticorpii anti VHC prezenți sau că la alcoolicii fără afectare hepatică a fost raportată o rată mult mai mare a hepatitei C comparativ cu populația generală, adică 4,8% (19).

Prezentarea acestor date nu are scopul de a produce îngrijorare, ci de a explica interesul major pentru găsirea unor terapii eficiente, concretizat în progrese permanente. Euforia inițială dată de introducerea IFN în tratamentul pacienților cu hepatită cronică cu VHC, a fost știrbită pe de o parte de observația că doar 40% din pacienți au prezentat un răspuns pozitiv, iar pe de altă parte de constatarea unor recăderi precoce apărute după oprirea tratamentului. Mai mult, IFN $\alpha$  s-a dovedit a nu fi deloc inofensiv, administrarea sa fiind însoțită de un cortegiu de efecte secundare, printre care

se numără și efectele neuropsihice. Cu toate acestea, IFN $\alpha$  rămâne elementul cheie în tratamentul hepatitei C, asocierea sa cu ribavirina, ducând la îmbunătățirea rezultatelor imediate și la distanță.

Rolul psihiatrului se dovedește a fi esențial în prevenirea apariției sau în tratarea efectelor neuropsihiatrice secundare administrării IFN $\alpha$ , astfel încât pacientul să poată duce la bun sfârșit tratamentul cu IFN $\alpha$ .

**Simptome neuropsihiatrice datorate tratamentului cu IFN $\alpha$  la pacienții cu hepatită C:** cele mai importante din punct de vedere al frecvenței și/sau al gravității sunt deliriumul, depresia și mania (4).

#### ***Deliriumul indus de IFN $\alpha$***

Mulți pacienți care primesc la inițierea terapiei, doze crescute de IFN $\alpha$  administrat pe cale intravenoasă (i.v.) sau intracerebroventriculară (i.c.v.), fie în monoterapie, fie în asociere cu alte citokine, ca de exemplu interleukina 2 (IL-2), mai ales pentru tratamentul unor neoplazii, dezvoltă rapid perturbări de conștiință asociate cu : dezorientare, letargie, somnolență, lentoare psihomotorie, deteriorarea memoriei (în special cea recentă), perturbări ale limbajului (scris și vorbit), halucinații și semne parkinsoniene. Deliriumul a fost observat mai ales la pacienții cu metastaze cerebrale la care administrarea interferonului a fost i.c.v. Din fericire, acest efect secundar al IFN $\alpha$ , chiar și la doze mai mari decât cele uzuale, apare la pacienții cu hepatită C într-un procent foarte mic (18).

*Factori de risc:* iradierea cerebrală (ca tratament concomitent), afecțiuni neurologice preexistente, afecțiuni somatice severe sau de lungă durată (trenante), vârsta înaintată.

#### ***Ipotezele contribuției interferonului la patogeneza deliriumului***

IFN $\alpha$  stimulează receptorii opioizi ai sistemului nervos central. Elementele care susțin rolul posibil al sistemului opioid în apariția deliriumului indus de IFN $\alpha$  ar fi: frecvența cu care medicația opioidă induce deliriumul în diverse afecțiuni medicale și efectul favorabil al antagoniștilor opioizi (ex. naloxona / naltrexona) în ameliorarea febrei și durerii induse de IFN $\alpha$  la șobolani și ameliorarea dificultăților de concentrare și a memoriei la oameni (14).

O altă ipoteză susține scăderea turnoverului dopaminei la nivelul striatumului și creșterea eliberării dopaminei în anumite arii corticale, explicându-se astfel, parțial, simptomele parkinsoniene și psihotice întâlnite în timpul stărilor confuzionale acute.

În sfârșit, IFN $\alpha$  și alți mediatori proinflamatorii induși de IFN $\alpha$ , par a fi capabili de deteriorarea integrității neuronale, acționând pe diverse căi: inducerea edemului cerebral, producerea de radicali liberi și stimularea eliberării glutamatului, având ca rezultat moartea celulară.

## ***Depresia indusă de IFN $\alpha$***

### *Considerații epidemiologice*

Raportarea ratei depresiei asociată tratamentului cu IFN $\alpha$  variază între limite foarte largi: 3-57% (majoritatea investigatorilor raportând procente între 10-40%).

Explicațiile posibile pentru aceste limite foarte largi ar fi următoarele:

- in unele studii, “depresia” a fost considerată un simptom singular, altele au inclus pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic DSM-IV pentru Tulburare afectivă indusă de o substanță (IFN $\alpha$ ) – cu elemente depresive sau pentru Episod depresiv major.
- studierea depresiei secundare tratamentului cu IFN $\alpha$  pare a urma îndemnul biblic “caută și vei găsi”, dat fiind faptul că rata depresiei apare mult mai crescută in studiile prospective și care utilizează scale specifice depresiei față de studiile retrospective sau de screening al efectelor secundare în general.

Studiile anterioare anului 1990 aveau tendința să privească depresia ca un simptom singular, bazându-se pe autoevaluarea pacientului în timpul tratamentului cu IFN $\alpha$ , în ceea ce privește efectele secundare. De aceea rata depresiei în aceste studii apare scăzută (6). Într-un astfel de studiu, Davis și colab. au raportat că doar 9% din pacienții care primeau 3 milioane U.interferon/săptămână și 14% din pacienții care primeau 9 milioane U.interferon/săptămână au descris fenomene depresive de-a lungul a 24 de săptămâni de tratament (3).

În 1996 o metaanaliză, luând în observație rezultatele publicate a 21 de studii anterioare, a precizat că 7% din pacienți au raportat dispoziție depresivă semnificativă prin autoevaluare (17).

Contrar acestora, studiile care au evaluat depresia ca un sindrom (cuprinzând și simptome ca: oboseală, simptome neurovegetative, tulburări de somn și apetit) sau în conformitate cu criteriile DSM-IV pentru depresia majoră sau care au folosit metode de screening specifice depresiei, au evidențiat rate crescute ale depresiei secundare tratamentului cu IFN $\alpha$  la pacienții cu hepatita C: 16-58% (16).

În contradicție cu cele menționate anterior, Lindsay, într-un studiu care nu a folosit metode de screening specifice depresiei, a observat că 57% dintre pacienții incluși în studiu au prezentat efecte secundare de tipul: iritabilitate, depresie, dificultăți de concentrare, insomnie (11).

Într-o recenzie referitoare la siguranța administrării IFN $\alpha$  bazată pe raportarea efectelor secundare către FDA (Food and Drug Administration) – depresia, ideea suicidară, tentativa de suicid și suicidul reprezintă aproximativ 4% din totalul efectelor secundare raportate.

În ultimii ani, în tratamentul hepatitei C se recomandă asocierea formei pegylată de IFN $\alpha$ -2a sau IFN $\alpha$ -2b cu ribavirină. Pegylarea duce la creșterea timpului de înjumătățire, permite o singură administrare pe săptămână și amplifică eficacitatea antivirală. Rămâne de văzut dacă folosind această schemă terapeutică riscul de a induce depresie al IFN $\alpha$  va fi semnificativ modificat (10).

*Factorii de risc* pot fi grupați în două categorii:

- Factorii de risc care țin de “medicament”: doză, durată, cale de administrare și asocieri.
  - creșterea dozei și duratei administrării mărește posibilitatea apariției depresiei secundare (15).
  - efectele secundare neuropsihiatrice sunt mai severe la cei care primesc IFN pe cale i.c.v.sau i.v. decât la cei la care administrarea se face s.c.
  - unele studii arată că asocierea ribavirinei crește în mod sinergic capacitatea IFN de a induce depresia (5).
- Factori de risc care țin de “pacient”:
  - antecedentele personale patologice psihiatrice. Un istoric îndepărtat de tulburare depresivă majoră tratată și remisă nu reprezintă singur un factor de risc pentru apariția depresiei în timpul tratamentului cu IFN $\alpha$ . Capuron L. și colab. în 1999, sugerau legătura ce ar putea exista între scorurile găsite la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale înaintea inițierii tratamentului și intensitatea simptomelor depresive după 4 săptămâni de tratament cu IFN $\alpha$  (1). Aceiași autori, în 2005, menționau în concluziile unui studiu ce a evaluat 162 pacienți cu hepatită C tratați cu IFN $\alpha$ -2b și ribavirină, folosind Zung Self Rating Scale, că: dezvoltarea simptomelor depresive de la moderat până la sever pe perioada tratamentului poate fi pusă în legătură cu scorurile crescute pentru depresie la baseline și dozele crescute de ribavirină. Istoricul de tulburare depresivă majoră poate fi un factor predictiv numai dacă imediat înaintea începerii tratamentului cu IFN $\alpha$ , pacientul prezintă simptome depresive.

În concordanță cu aceste rezultate, și alte studii arată că dacă la baseline este prezentă depresia asociată sau nu cu anxietate, chiar la nivel subclinic, aceasta poate fi un factor predictiv (2).

Statusul mental al pacientului imediat înaintea inițierii tratamentului cu IFN $\alpha$  este foarte important, acest lucru fiind susținut și de observațiile următoare:

- pacienții cu tulburări psihice severe ca schizofrenia pot fi tratați cu succes cu IFN $\alpha$  dacă sunt stabili din punct de vedere psihic înaintea inițierii tratamentului și dacă sunt atent monitorizați pe perioada tratamentului cu IFN $\alpha$ .
- pacienții cu istoric de dependență de alcool nu prezintă un risc mai mare
- pentru depresia indusă de IFN $\alpha$  dacă sunt abstenenți pe perioada tratamentului.
- sexul: prevalența este mai mare la femei decât la bărbați.
- vârsta: în categoria factorilor de risc pentru depresia indusă de IFN $\alpha$ , vârsta
- înaintată nu a putut fi inclusă.
- afecțiuni medicale asociate (cancerul sau alte infecții virale) pot crește riscul apariției depresiei secundare IFN.

*Aspectele clinice* pot îmbrăca forma a două “subsindroame”:

- depresiv, care pe lângă dispoziția depresivă include și tulburări emoționale,
- cognitive și neurovegetative.
- neurovegetativ, caracterizat prin : fatigabilitate, lentoare psihomotorie, apatie,
- anorexie – simptome care apar devreme în timpul tratamentului cu IFN $\alpha$ , spre deosebire de simptomele depresive care apar și se dezvoltă mult mai târziu (câteva săptămâni de tratament).

Identificarea precoce a apatiei este foarte importantă și ar trebui considerată ca un semnal de alarmă, ea putând fi un simptom izolat la debutul sindromului depresiv.

Mulți dintre pacienții care primesc IFN $\alpha$  prezintă: stare de rău general, epuizare cronică, scăderea apetitului, insomni, fără a fi însoțite sau urmate de apariția tristeții, sentimentelor de vinovăție, de pierderea interesului și a plăcerii.

*Ipoteze referitoare la implicarea IFN $\alpha$  în patogeneza depresiei*

➤ Aspecte neuroendocrine

Pacienții care au reacționat la prima doză de IFN $\alpha$  printr-o hiperactivitate a corti-cotropin-releasing-hormone (CRH), evidențiată prin creșterea producției de ACTH la nivelul hipofizei ce determină prin acțiunea sa la nivelul corticosuprarenalei, creșterea nivelului cortizolului, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta depresie pe perioada tratamentului cu IFN $\alpha$  comparativ cu cei care au avut un răspuns modest al axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene. Unele cercetări au dovedit asemănări între IFN și ACTH atât din punct de vedere structural cât și antigenic.

IFN $\alpha$  poate influența și funcția tiroidiană.

➤ Aspecte imunologice

IFN $\alpha$  s-a dovedit a fi un inductor al producerii de citokine (CK) proinflamatorii. Inducția de către IFN a unor citokine secundare ca : IL-1, IL-2, IL-6 și a factorului de necroză tumorală poate contribui la apariția depresiei (20).

Administrarea directă a unor CK de tipul IL-1 la șoarecii de laborator sau folosirea unui stimulator potent al secreției CK proinflamatorii – endotoxina lipopolizaharidă LPS poate în mod real să ducă la apariția unui sindrom comportamental, cu unele similitudini cu depresia umană, cunoscut sub denumirea de “sickness behavior” (anhedonie, fatigabilitate, hiperalgie, tulburări de somn, lentoare psihomotorie, scăderea apetitului, a libidoului, tendința la izolare, sete, tulburări cognitive) (8).

CK pot activa axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană prin stimularea neuronilor care produc CRH din nucleul paraventricular al hipotalamusului. Totuși, nu este încă suficient de clar dacă CK influențează axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliană doar prin acțiune directă la nivelul SNC sau și prin acțiunea asupra SN periferic.

➤ **Relația IFN $\alpha$  – neurotransmițători**

IFN $\alpha$ , prin activarea rețelei CK proinflamatorii determină și inducerea enzimei in-dolamino 2-3 dioxygenaza care transformă triptofanul în kynurenina. Astfel se realizează o depleție a triptofanului și, ca urmare, o scădere a disponibilității de serotonină. Un alt mod de acțiune al IFN $\alpha$  asupra sistemului serotoninergic ar fi alterarea transportorului serotoninei la nivel de ARN (12).

S-au constatat și modificări ale neurotransmițătorilor sistemului noradrenergic și dopaminergic induse de IFN $\alpha$  cu implicații în apariția depresiei.

***Mania indusă de IFN $\alpha$***

Un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu hepatită C tratați cu IFN $\alpha$  este iritabilitatea. Atât pacienții depresivi cât și cei care se plâng de epuizare cronică, au frecvent asociată iritabilitatea. Deși aceasta nu este un simptom cuprins în lista criteriilor DSM-IV pentru depresie, ci dimpotrivă, este un simptom clasic al maniei, totuși, de multe ori, ea însoțește depresia indusă de IFN $\alpha$ .

Multe date din literatură confirmă capacitatea IFN $\alpha$  de a induce mania. Un studiu european recent arată că 20% din pacienții care au primit IFN $\alpha$  pegylat și ribavirină au dezvoltat la un moment dat pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament stări diagnosticate ca manie sau hipomanie (7). Deoarece timpul este elementul cheie în managementul episodului maniacal, este clar de ce clinicianul trebuie să recunoască imediat simptomele maniei : foarte puțini pacienți aflați în tratament cu IFN $\alpha$  devin euforici, forma cea mai frecvent întâlnită fiind cea disforică caracterizată prin iritabilitate extremă. Dacă în cazul pacientului depresiv, introducerea antidepressivului în schema terapeutică permite continuarea tratamentului cu IFN $\alpha$ , în cazul pacienților maniacali prima atitudine este oprirea IFN $\alpha$  urmată de administrarea medicației timostabilizatoare asociată sau nu cu antipsihotice.

*Factori de risc:* istoric familial sau personal de tulburare afectivă bipolară.

**Concluzii**

- Hepatita C reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. IFN $\alpha$  rămâne elementul cheie al tratamentului.
- Efectele secundare neuropsihiatrice ale IFN $\alpha$  sunt: deliriumul, depresia și mania.
- Frecvența și importanța efectelor neuropsihiatrice secundare administrării
- IFN $\alpha$ , impun conlucrarea echipei terapeutice interdisciplinare infecționist-psihiatru- psiholog clinician.
- Identificarea factorilor de risc permit echipei terapeutice o selecție bazată
- pe argumente (fără discriminări pentru pacienții cu tulburări psihice) a celor ce pot beneficia de tratament cu IFN $\alpha$ .

- Ipotezele referitoare la implicarea IFN $\alpha$  în patogeneza efectelor secundare
- neuropsihiatrice (în special de tip depresiv), ajută clinicianul în alegerea unei terapii adecvate pornind de la principiul adecvenței terapeutice și oferă noi piste de cercetare ce pot ajuta psihiatria biologică să argumenteze și să clarifice noile descoperiri în domeniu.

## **Bibliografie**

1. Capuron L., Renaud A., 1999 – Prediction of the depressive effects of interferon therapy by the patient's initial effective state. *N. Engl. J. Med.*, 340, 1370.
2. Bonaccorso S., Marino V., Biandi M., Grimaldi F., Ippoliti F., Moes M., 2002 – Depression induced by treatment with interferon alpha in patients affected by hepatitis virus. *J. Affect. Disord.*, 72, 237-241.
3. Davis G.L., Bahort L.A., Schiff E.R., Lindsay K. et al, 1989 – Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. Med.*, 321, 1501-1510.
4. Dieperink E., Willenbring M., Ho S., 2000 – Neuropsychiatric Symptoms Associated with Hepatitis C and Interferon Alpha. *Am. J. Psychiat.*, 157, 867-876.
5. Dieperink E., Ho S.B., Thuras P., Willenbring M.L., 2003 – A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 44, 104-112.
6. Fattovich G., Giustina G., Favarato S. et al, 1996 – A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J. Hepatol.*, 24, 38-47.
7. Gould R.A., Bell S., Kaspi S. et al, 1996 – prevalence and correlates of anger attacks: a two side study. *J. Affect Disord.*, 39(1), 31-38.
8. Herbert T.B., Cohen S., 1993 – Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psych. Bull.*, 113, 472-486.
9. Ionescu G., 1999 – *Tratat de psihologie medicală și psihoterapie*. București, Favorit Print S.A., 357-363.
10. Kraus M.R., Schiffer A., Csef H., Scheurlan M., 2005 – Psychiatric side effects of pegylated interferon alpha-2b as compared vs. conventional interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 11 (12), 1769-1774.
11. Lindsay K.L., Davis G.L., Schiff E.R., 1996 – Respose to hiper doses of interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomised multicentric trial. *Hepatology*, 24(5), 1034-1040.

12. Morikawa O., Sakai N., Obara H., Saito N., 1998 – Effects of interferon  $\alpha$ , interferon  $\gamma$  and AMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur. J. Pharmacol.*, 349, 317-324.
13. Miyaoka H., Otsubo T., Kamijima K., Ishi M., Onuki M., Mitomura K., 1999 – Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1120.
14. Mungiu O.C., 2002 – *Tratat de algesiologie*, București, Polirom, 237.
15. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al, 1996 – Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 25, 283-291.
16. Otsubo T., Miyaoka H., Kamijima K. et al, 1997 – Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients – a prospective study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 99, 101-127.
17. Poynard T., Leroy V., Cohard M., 1996 – Metaanalysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis C. *Hepatology*, 24, 778-789.
18. Scheibel R.S., Valentine A.D., O'Brien S., Meyers Ch., 2004 – Cognitive Dysfunction and Depression During Treatment With Interferon  $\alpha$  and Chemotherapy, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 16, 185-191.
19. Schiff E.R., 1997 – Hepatitis C and alcohol. *Hepatology*, 26 (3, suppl.1), 393-425.
20. Weisse C.S., 1992 – Depression and imuno-competence, a review of the literature. *Psych. Bull.*, 111, 475-489.

## Instructions for authors

The materials sent for publication must comply with the following instructions:

### Editing instructions

In the text editor, the font Times New Roman size 12 will be used at 1,5 line spacing. The text will be edited on a single column.

Please use as few format commands as possible:

- Only "ENTER" command to indicate the end of paragraphs, titles, lists etc. (please avoid using the Spacebar repeatedly to separate the words);
- Only „Tab" command to indicate the paragraphs;
- Highlight only with **Bold** or *Italic*, with no other types of characters;
- Bullets and numbering lists are accepted.

The tables will be drawn with the command "Insert table" and will have a reasonable number of rows and columns. The graphics will be drawn in Word or Excel. The scanned images will be saved in \*.jpg format. Schemes or other drawings will be selected and grouped as objects using the command "Group".

The pages will be numbered with the command "Insert page numbers".

**Abbreviations:** except for the generally accepted ones (ex. PANSS), eventual abbreviations may be inserted only after the first use of the abbreviated word. At the end of the paper, a list of abbreviations will be inserted.

**Trade names:** the use of trade names anywhere in the paper is not accepted.

**Bibliography** will be grouped in alphabetical order.

#### *Example of cited article*

Dubovsky, S.L., Christiano, J., Daniell, L.C. et al, 1989 – Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorder. Arch. Gen. Psychiat., 46, 632-638.

#### *Example of cited book*

Torrey, E.F., 1995 – Surviving schizophrenia: a manual for families, consumers and providers. New York, Harper Collins, 409.

#### *Example of cited chapter*

File, S.E., Baldwin, H.A., 1989 – Changes in anxiety in rats tolerant to and withdrawn from benzodiazepines: behavioural and biochemical studies. In: Tyrer P, eds. The psychopharmacology of anxiety. Oxford University Press, 28-51.

**Original articles** will have between 2500 and 3500 words, with a reasonable number of figures.

**Case reports** will have a maximum of 2000 words.

After editing, please save the text file with the name of the author and a suggestive element from the title (ex. *Smith\_schizophrenia.doc*).

Copy the file onto portable electronic media (CD-R). Diskettes are **NOT** accepted.

Print the paper in two copies based on the model below:

**Page 1:** Title – all caps, 90 characters maximum including spaces.

**Page 2:** Name, surname and affiliation of the authors.

Name of principal author will be underlined. Complete contact details (postal address, phone, fax, e-mail) must be stated.

**Page 3:** Title, abstract (maximum 300 words) and keywords (maximum 3) in English

**Following Pages:** Text of the paper structured as below:

**Introduction, Material and Method, Results, Discussion and Conclusions.**

**Submitting instruction**

To the email address of the publisher send the file as attachment ("Attach File" command).

To the postal address of the publisher send the two copies of the printed article and the CDROM with the electronic file. Write on the envelope: "Paper for the Romanian Journal of Psychopharmacology".

The contact details of the publisher are:

Romanian Association of Psychopharmacology

Asociația Română de Psihofarmacologie

University Clinic of Psychiatry Craiova

41 Nicolae Romanescu Street

200317 Craiova, ROMANIA

Phone: +40 251 42 61 61

E-mail: office@psycv.ro

The members of the editorial board will individually peer review the submitted papers and will decide upon publication in sessions that will occur monthly. The result will be communicated to the corresponding author within 60 days after submission. Should the paper need revision, further correspondence will follow.

**Disclaimer**

The authors are fully responsible for the originality of the paper and state that it has not been published nor submitted for publication to any other publisher.

**Copyright**

The papers published in the Journal and protected by copyright. Their full or partial publication in other journal is allowed only with the written approval of the publisher.



**On the Cover:**

ION ȚUCULESCU (1910-1962)

Autoportret cu frunză  
Self-portrait with leaf