

MAI ESTE OARE NECESAR UN NOU REMEDIU ANTIDEPRESIV ?

Ion Coșciug, Inga Deliv, Irina Coșciug

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Does the necessity in a new antidepressant remedy exist for real?

The presented research reveals the results of clinical and clinical-psychological study of a lot of 30 patients suffering various depression types, who benefited antidepressant treatment by venlafaxin retard (Velaxin). Studies have demonstrated a rapid installation of antidepressant and anti-anxiety effect – beginning with the 4th – 5th day of treatment, sleep quality improvement, good tolerance, based on the lack of peaks of plasmatic concentration, rapid installation of therapeutic remission. The remedy has proven to be effective clinically, as well as the high compliancy level due to the administration mode – of one intake a day.

Rezumat

În lucrarea prezentă sunt elucidate rezultatele investigațiilor clinice și clinico-psiho-logice a 30 pacienți cu diverse tipuri de depresie, care au beneficiat de tratament antidepresiv prin administrarea venlafaxin-retard (Velaxin). Investigațiile au demonstrat instalarea rapidă a efectului antidepresiv și anxiolitic – din ziua a 4-5 de tratament, ameliorarea calității somnului; tolerabilitate bună, datorită lipsei peak-urilor de concentrație plasmatică; instalarea rapidă a remisiunilor terapeutice. Remediul a demonstrat nu doar eficiență clinică semnificativă, ci și nivel înalt de complianță datorită modului comod de administrare – în priză zilnică unică.

Actualitatea

Astăzi depresia reprezintă una dintre direcțiile prioritare de studiu ale psihiatriei moderne, deoarece tulburările depresive „întineresc” (vârsta medie de debut a primului episod depresiv, apropiindu-se de vârsta cronologică - 25 ani, comparativ cu 40 ani – vârsta debutului aceleiași patologii în aa. '70 ai secolului trecut) [2; 7; 15]; frecvența lor crește considerabil (unul din 10 bărbați și una din 4 femei, cel puțin o dată în viață au suportat un episod depresiv. Datele de statistică presupun, către a. 2020 depresia se va deplasa pe locul 2 în structura morbidității și invalidării umane, cedând întâietatea doar patologiilor cardio-vasculare); cresc considerabil și costurile patologiei menționate (costurile economice ale depresiei sunt similare ca magnitudine cu costurile asistenței cancerului, SIDA și bolilor coronariene); în circa 15% cazuri se finalizează cu suicid [1; 3; 4; 6; 8]. Anual, circa 33,4 milioane din populația țărilor europene suferă de depresie majoră, iar 47% dintre aceștia nu sunt tratați [16].

La moment, în literatura de specialitate există multiple încercări de a sistematiza numeroasele tipuri de tulburări depresive. Astfel, savanții le divizează în funcție de mecanismul etiopatogenic în depresii: 1) *endogene*; 2) *psihogene*; 3) *somatogene*; 4) *sezoniere*; 5) *somatizate*; 6) *nozogene ș.a.*; în funcție de simptomele clinice predominante tulburările depresive sunt clasificate în: A) *depresii cu simptome afective predominant (productive) „pozitive”* și B) *depresii cu simptome afective predominant (deficitare) „negative”* sau: 1) *depresii predominant psihopatologice*; 2) *cu perturbarea ritmului circadian*; 3) *predominant somatovegetative*; 4) *cu predominarea modificărilor patocaracteriale*; 5) *predominant algice ș.a.* [15; 16] sau în A) *tulburări depresive „tipice”, „atipice” și „mixte”*; în funcție de mecanismele neurochimice cerebrale sunt cunoscute depresii: 1) prin deficit de serotonină; 2) prin deficit de serotonină și noradrenalină; 3) prin deficit de serotonină, noradrenalină și dopamină; 4) prin surplus de serotonină cu reducerea afinității receptorilor la acțiunea acesteia; 5) prin deficit de serotonină și melatonină, etc.

Un alt moment important în același sens ține de tendința tulburărilor depresive spre a prelua evoluție cronică. Dintre factorii, care cresc frecvența cronicizării procesului morbid pot fi menționați următorii: a) frecvența înaltă a episoadelor repetate (conform statisticilor medicale primul episod de depresie se vindecă complet în doar 75% cazuri, în cele 25% restante,

păstrându-se riscul de recurență; când depresia manifestă evoluție trenantă (mai mult de 2 ani) ori nu este abordată terapeutic adecvat (doze subterapeutice, trial terapeutic insuficient) apare riscul de cronicizare a acesteia în 29% cazuri, crește riscul de recurență până la 51% cazuri și, în doar 20% cazuri poate fi obținută remisiune completă, iar după 5 ani de evoluție – crește ponderea cronicizării până la 35% cazuri și mai mult [5; 7; 11; 13; 14] remisiunile devenind incomplete (*se păstrează simptomele afective reziduale*); c) vârsta de debut (*debutul în copilărie sau adolescență și cel după vârsta de 50-59 ani – cronicizare între 18 și 33%*) [17]; d) prezența simptomelor non-afective în structura depresiei (*senestohipocondriace, tip derealizare, depersonalizare, anxios-fobice, obsesiv-compulsive ș.a.*); e) situațiile psihotraumatizante repetate; f) patologii somatice asociate; j) tratamentul inadecvat (*inițiat cu întârziere; dozele inadecvate (mai frecvent subterapeutice); sistarea precoce a terapiei (mai frecvent odată cu prima ameliorare a stării clinice sau din cauza efectelor nedorite ale medicației); tratamentul "stereotipizat" (fără a se ține cont de particularitățile cazului clinic); negarea importanței simptomelor asociate depresiei (simptomele afective "pozitive" și "negative" ș.a)*) [4; 15; 16].

Multiple sunt și remediile propuse pentru tratamentul tulburărilor depresive. La începutul anilor '50 - 70 ai sec.XX au început să fie utilizate remediile triciclice; în anii '80 - 90 - inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS); din anii '90 ai secolului trecut accentul în elaborarea remediilor antidepressive a fost stabilit pe reducerea efectelor adverse ale acestora (pentru a crește complianța terapeutică), concomitent cu obținerea efectelor duale sau chiar triple de acțiune (inhibiția recaptării serotoninei, dar și noradrenalinei, în plus, și a dopaminei), care ar permite extinderea utilizării medicamentului – posibilitatea administrării acestuia în diferite tipuri de depresie, inclusiv și în cele refractare la tratament. Astfel, au fost sintetizate remediile antidepressive de ultimă generație, dintre care atenție deosebită merită Venlafaxina cu eliberare prelungită (Velaxin-retard, Compania Farmaceutică EGIS, Ungaria), medicament, care-și menține concentrația plasmatică stabilă pentru o perioadă de 24 ore [5; 9; 10; 11; 12].

Scopul studiului a vizat studierea eficienței clinice și efectelor adverse ale Venlafaxinei cu eliberare prelungită – Velaxin-retard

Material și metodă

Întru realizarea scopului stabilit au fost examinați clinic, paraclinic și clinico-psihologic pentru o perioadă de 8 săptămâni 30 pacienți cu diverse sindroame depresive, inclusiv 16 cu depresie refractară la tratament. Studiul prezent nu a inclus pacienți cu vârsta sub 18 ani, femei gravide și cele în perioada de lactație. Criteriile de includere în studiu au fost cele clinice, prevăzute de ICD-10 pentru diagnosticarea episodului actual depresiv, stipulate la compartimentul „Tulburări ale dispoziției afective”, precum și alte compartimente ale clasificării menționate, incluzând diverse tipuri de tulburări depresive. Eșantionul de studiu a inclus trei pacienți cu tulburare depresivă recurentă, episod actual sever fără simptome psihotice (F 33.2); doi - cu tulburare organică depresivă (F 06.32); nouă pacienți cu disfuncție vegetativă somatoformă (F 45.3); trei bolnavi cu sindrom depresiv-paranoid în cadrul schizofreniei (atât în perioada acută a schizofreniei (F 20), cât și cu depresie postschizofrenă (F 20.4); cinci pacienți au fost diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară, episod actual depresiv fără simptome psihotice și, opt - cu tulburare de adaptare, reacție mixtă anxioasă și depresivă (F43.22).

Metodele de studiu au inclus: scala Zung W. de autoevaluare cantitativă a depresiei, scările Ch. Spielberger pentru confirmarea/excluderea și cuantificarea nivelului de anxietate stabilă (personificată) și situativă; indicele calității somnului (ICS) – pentru evaluarea tulburărilor de somn asociate celor afective. Examenle clinico-psihologice și calculul ICS s-au efectuat la etapa de inițiere a tratamentului, ulterior fiind repetate după prima, a doua, a patra și a opta săptămână de tratament. Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic pentru a exclude patologii cardiace, renale și hepatice decompensate. În scopul evaluării efectelor adverse ale medicamentului au fost monitorizate: frecvența contracțiilor cardiace; presiunea arterială și cele mai frecvente simptome expuse în șirul efectelor nedorite de către producător

(creșterea presiunii arteriale și afrecvenței contracțiilor cardiace, astenie, cefalee, vertij, frisoane, abdomenalgii, grețuri, diminuarea apetitului alimentar, xerostomie, bruxism, constipații, tulburări de vedere, neliniște psihomotorie ș.a.). Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizând calculul valorilor medii și deviațiilor medii standard, care au fost comparate conform criteriului Student (t) pentru compararea veridicității diferenței mediilor aritmetice (P).

Doze și mod de administrare ținând cont de perioada de simiviață a remediului și principalului metabolit al acestuia (O-desmethyl venlafaxin), care constituie între 21 și 24 ore, medicamentul sub formă de capsule a câte 75 și 150 mg a fost administrat o singură dată pe zi, preferențial seara la cină, fiind amestecat cu alimente. Dozele terapeutice în funcție de starea clinică și testele clinico-psihologice au oscilat în diapazonul 75-225 mg/zi, în mediu pe studiu - 150 mg/zi. În cazurile când doza terapeutică a depășit limita de 200 mg/zi, medicamentul a fost administrat în priză dublă.

Rezultate și discuții

Este cunoscut că, majoritatea remediilor antidepresive utilizate la moment manifestă acțiune similară, dar spectrul de efecte adverse este diferit. Experiența clinică de utilizare a remediilor triciclice și celor tetraciclice, elaborate mai devreme, datorită implicării mai multor clase recepturale, în special a receptorilor sistemului colinergic induc multiple efecte nedorite așa ca: uscăciunea considerabilă a mucoaselor cavității bucale, inapetență, grețuri, mioclonii, constipații, diplopie, retenție de urină, dilatarea intervalului QT, tahicardie și alte efecte cardiotoxice. În plus, eficiența acestor remedii este insuficientă în depresiile asociate cu anxietate [15; 16], iar astăzi, practica clinică demonstrează o frecvență de cca. 86% a acestui tip de depresie [3]. Majoritatea remediilor antidepresive de ultimă generație – ISRS sunt foarte eficiente pentru tratamentul stărilor anxios-depresive, dar ele, implicând doar sistemul serotoninergic, și deci, având mecanismul de acțiune axat pe receptorul 5-HT, eventual, ameliorează preponderent transmisia serotoninică la nivel cerebral. Studiile privind etiopatogenia depresiei însă, demonstrează implicarea nu doar a sistemului serotoninergic în proveniența acesteia, ci și a celui noradren-, dopamin-, melatoninergic, etc., motiv pentru care savanții tind să elaboreze medicamente, care ar implica benefic sistemele de neurotransmisie menționate în scopul ameliorării calității vieții subiectului depresiv. Astfel, elaborarea remediilor cu mecanism de acțiune dual cum ar fi sertralina sau și triplu – venlafaxina (dar cu efecte adverse minime) este una din direcțiile prioritare ale psihofarmacologiei moderne.

Rezultatele cercetării prezente, privind efectele clinice și cele adverse ale venlafaxinei-retard (Velaxin) au constatat o tolerabilitate bună la 29 dintre pacienți (96,6%). Dintre efectele adverse ale medicamentului mai frecvente au fost: grețurile suportabile, care fără medicație dispăreau în prima săptămână de tratament. La creșterea dozelor până la 225 mg/zi (un caz clinic), timp de 2 săptămâni a persistat inapetența și încețoșarea vederii, care fără tratament simptomatic s-au redus treptat în intensitate, pentru ca ulterior să dispară complet. Fenomene de xerostomie neesențială și neliniște psihomotorie, pe parcursul primei săptămâni de terapie au menționat dintre 7 pacienți (23,3%), dozele terapeutice ale cărora erau de 150 mg/zi. În studiul prezent nu au fost înregistrate oscilații esențiale ale presiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace, nu au fost bolnavi, care să acuze tulburări de defecație și micțiune. Trei dintre bolnavii cu depresie recurentă, trei dintre cei cu tulburare afectivă bipolară, doi cu tulburare vegetativă somatoformă și trei cu tulburare de adaptare, care bebeneficiaseră anterior de tratament cu forma simplă a venlafaxinei au menționat o tolerabilitate net superioară a formei retard, în plus, erau mai satisfăcuți de modalitatea administrării medicamentului în priză unică, versus trei prize pe zi, în cazul venlafaxinei simple.

Ținem să menționăm și efectele clinice ale venlafaxinei-retard (Velaxin), privind ameliorarea stării afective, dar și a calității somnului. Calitatea somnului fiind evaluată în acest studiu drept indicator al ameliorării homeostaziei afective, dar și celei vegetative, deoarece este cunoscut că, nimic nu se poate compara în acest sens cu somnul fiziologic. Important este să menționăm și modalitatea estimării calității somnului în conformitate cu indicele studiat.

Astfel, cu cât valoarea ICS este mai aproape de limita „zero”, cu atât somnul se consideră a fi mai dereglat și, invers somn „ideal” ca durată și calitate este la pacienții cu valoarea ICS egală cu „1”. La bolnavii examinați au fost prezente inițial atât „insomnia precoce” (în cazurile când predomina depresia), dar și „insomnia tardivă”, atunci când atât deresia, cât și anxietatea situativă sau constantă (conform scărilor clinico-psihologice utilizate) aveau valori crescute.

Astfel, ameliorarea calității somnului s-a constatat la toți pacienții din studiul prezent către ziua a 4-5 de tratament. Mai rapid valorile ICS au crescut în cazurile, când indicii depresiei (scara Zung W.) erau mai mari, comparativ cu cei ai anxietății (scara Ch. Speilrbergher). La asemenea pacienți somnul s-a ameliorat deja în prima săptămână a terapiei, modificările având valori statistic semnificative (0,36 vs. 0,57 – $p < 0,05$), pentru ca ulterior (către săptămâna a 4-a și, respectiv a 8-a de tratament de tratament) să tindă spre diferențe și mai importante (0,36 vs. 0,85 și 0,95 – $p < 0,001$). Excepție a fost doar un singur caz, când doza de velaxin administrată era de 225 mg/zi. La acest pacient somnul superficial cu treziri frecvente a cedat unui somn calitativ către finele săptămânii a treia de terapie (figura 1).

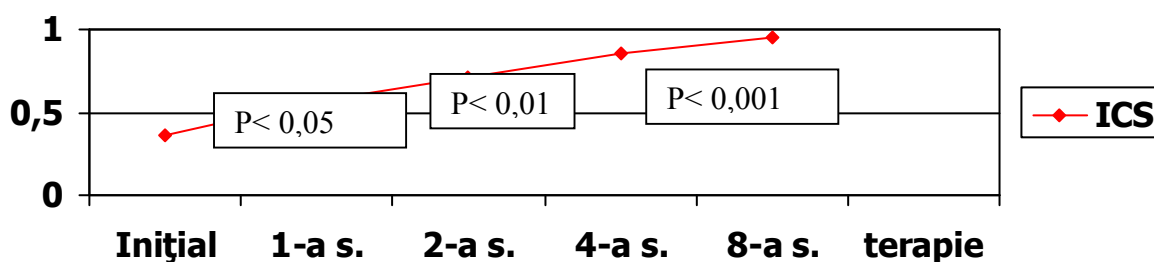


Fig. 1. Evoluția calității somnului (ICS) la pacienții depresivi tratați cu Velaxin-retard

Datele prezentate în figura 1, permit să presupunem că, medicamentul induce somnul forțat, adică manifestă parțial și efecte hipnotice, dar totuși, ameliorarea somnului ca calitate și durată survine mai degrabă ca urmare a ameliorării stării afective. Concluzia aceasta se datorează observațiilor clinice și testărilor clinico-psihologice, privind reducerea în intensitate a depresiei, dar și anxietății pacienților (figura 2 și 3).

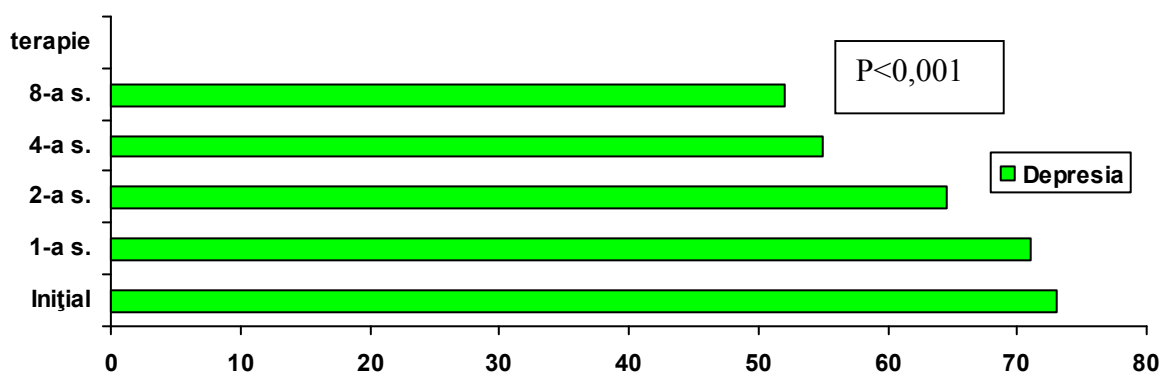


Fig. 2. Evoluția în timp a nivelului depresiei sub influența Velaxin-retard

Rezultatele prezentate în figura 2 demonstrează reducerea nivelului depresiei deja în prima săptămână de tratament (73,1±2,44 vs. 71,3±2,47 puncte), diferențele fiind statistic nesemnificative ($p > 0,05$). Într-adevăr, 24 pacienți (72%) au menționat ameliorarea subiectivă a dispoziției afective, caracterizând-o ca „ușurare”, „mi-a slăbit mâhnirea, supărarea”, „am senzația că mi s-au deschis ochii”, etc., deja către ziua a 4-5 de tratament. Spre finele săptămânii a 2-a de tratament depresia s-a redus statistic semnificativ ($p < 0,05$) de la 73,1±2,44 puncte la

64,5±3,33 puncte, pentru ca ulterior să cedeze considerabil, reducându-se până la 52,2±2,11 puncte ($p<0,001$), punctaj care corespunde unui nivel de depresie ușor în conformitate cu scala Zung W..

Rezultate similare au fost relatate și în alte studii, inclusiv multicentrice, realizate de către Davidson JRT, (2002); Дробижев М.Ю., (2006); В.Н. Краснов, В.В. Крюков, (2007); Г.П. Пантелеева, В.В. Артюх, (2008) și chiar metanalitice Michael E. Thase și coautorii, (2001). În toate cercetările menționate se evidențiază acțiunea considerabil mai rapidă a venlafaxinei, comparativ cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, efectul clinic manifestându-se în prima săptămână de tratament (în mediu, către ziua a 4-5 a terapiei). Instalarea rapidă a efectului terapeutic este un fenomen, foarte important în sensul reducerii riscului suicidal. Ultimul studiu citat menționează și despre obținerea unor remisiuni mai stabile și mai durabile în timp după administrarea venlafaxinei, comparativ cu cele datorate efectului clinic al ISRS.

Cât privește evoluția anxietății la pacienții din studiul prezent, s-a constatat o dinamică pozitivă a acesteia (fie a anxietății situative sau constante), dar spre deosebire de depresie, ea ceda mai lent tratamentului (figura 3).

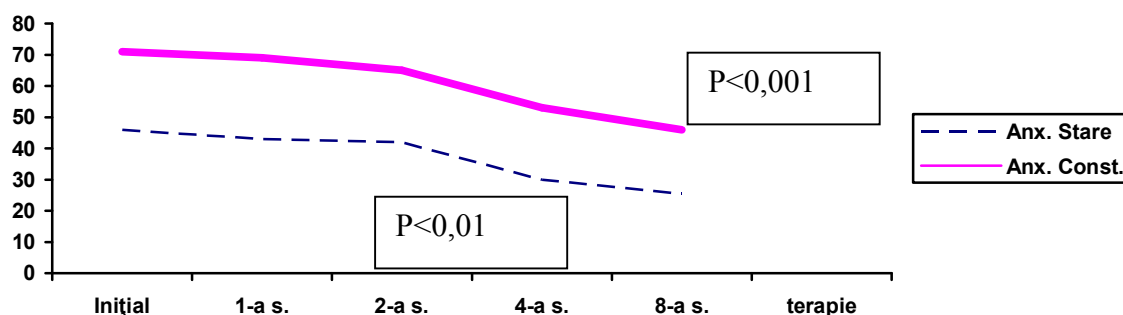


Fig.3 Evoluția anxietății situative și celei constante (ca trăsătură caracterială) la pacienții care au beneficiat de tratament cu Velaxin-retard

Datele prezentate în figura 3 evidențiază un nivel crescut de anxietate constantă, comparativ cu cel al anxietății situative, la pacienții depresivi din studiul prezent. Acest fenomen, conform datelor de literatură [3; 4; 15; 16] predispune la cronicizarea depresiei, concomitent fiind și un factor, care induce rezistența terapeutică [3; 4; 15; 16]. În pofida celor relatate anterior, velaxin-retard, către săptămâna a 3-4 de tratament reduce statistic semnificativ atât nivelul de anxietate situativă, cât și cel al anxietății constante, mai rapid, totuși, cedând terapiei anxietatea situativă. Spre finalul cercetării ambele tipuri de anxietate s-au redus semnificativ statistic (de la 46,3±2,11 puncte la 25,4±0,17 – pentru anxietatea situativă ($p<0,001$)) și de la 71,4±3,43 puncte până la 46,2±3,14 – pentru cea constantă – $p<0,001$). Astfel, indicii anxietății situative a revenit la limitele normei fiziologice, iar cei ai anxietății personificate se mai mențineau, corespunzând nivelului minim de anxietate (anxietate ușoară). Reducerea în intensitate a tulburărilor anxioase, celor depresive, dar și ameliorarea calității somnului contribuie în final la creșterea calității vieții subiectului depresiv.

Concluzii

Revenind la subiectul de început al acestui studiu, putem conchide că, atunci când a) noul antidepressiv dispune de acțiune triplă (preponderent serotoninergică în doze de până la 75 mg/zi, serotonin- și noradrenergică – la 75 - 150 mg/zi și serotonin-, noradren- plus dopaminergică în doze de peste 225 mg/zi); b) dacă efectul clinic (preponderent antidepressiv și anxiolitic), chiar și în cazurile refractare la tratament se instalează rapid (timp de 4-5 zile), fiind util pentru reducerea riscului de suicid; c) dacă el manifestă și efect parțial hipnotic, ameliorând calitatea somnului; d) dacă el este un medicament cu eliberare prelungită, fenomen, care asigură concentrații plasmatiche constante acoperind tot spectrul diurn; e) dacă el este bine tolerat

manifestând efecte secundare minime, atunci răspunsul, bineînțeles este: „DA, un astfel de remediu antidepresiv este necesar, denumirea lui fiind Velaxin-retard”.

Bibliografie

1. Burnett FE, Dinan TG. Venlafaxine. Pharmacology and Therapeutic Potential in the Treatment of Depression. *Human Psychopharmacol* 1998;13: 153-62.
2. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Pailles J. A Double-blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in Patients Hospitalized for Major Depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(3):139-43.
3. Deliv I.D. Particularitățile clinico-evolutive și de tratament ale depresiei non-psihotice la persoanele anxioase, teza de doctor în medicină, 2006, 172 p.
4. Deliv I.D., Revenco M.G., Coșciug I.V. Factorii de risc în sensul declanșării sau menținerii depresiei non-psihotice la persoanele anxioase. *Buletin de Psihiatrie Integrativă. An XIV, Vol. XIII, Nr. 2(37)*, „Psyche și Soma sau câmpul psihosomatic”, Socola, Iași, iunie 2008, p. 70-76.
5. Davidson JRT, et al. Achieving Remission with Venlafaxine and Fluoxetine in Major Depression: its Relationship to Anxiety Symptoms. *J Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
6. Khan A, Fabre L, Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:141-44.
7. Michael E. Thase, Richard A. Entsuah, Richard L. Rudolph // Показатели ремиссии при лечении венлафксином и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *British Journal of Psychiatry*, 2001, nr. 178, p. 234-241.
8. Nierenberg A.A. Действительно ли некоторые антидепрессанты работают быстрее других? // *Психиатрия и психофармакология*. 2005. Т. 7. № 6. С. 353-356.
9. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 11. № 2. С. 2-7.
10. Дробижев М.Ю. Селективные Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Сочетание эффективности и безопасности / Дробижев М.Ю // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – №2.
11. Дробижев М.Ю. Что нужно знать о венлафаксине для его применения в клинической практике? (По материалам публикаций) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 6. С. 37-39.
12. Иванов М.В., Банщиков Ф.Р., Кильдеев В.В. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 6. С. 24-27.
13. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности. «*Психиатрия и психофармакотерапия*» №4, 2007, с.3-7.
14. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Абрамова Л.И., Олейчик И.В.. Венлаксин (Венлафаксин) в лечении эндогенных депрессий: Клиническое действие и переносимость. *Психиатрия, Неврология* №0 (3), 2008, <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/magazine.pl>.
15. Смулевич А.Б. Классификация и симптоматология депрессий. Депрессии в общей медицине. Раздел II. Медицинское информационное агентство, М., 2001. С. 32-37.
16. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва, изд-во, МИА, 2003, 432 с.
17. Штернберг Э. Я., Рохлина М. Л. О некоторых клинических особенностях депрессий позднего возраста // *Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии*. — М., 1970. — С.41–52.