

ZDRAVLJENJE ANKSIOZNIH MOTENJ Z VENLAFAKSINOM

*Klemen Rebolj**

Uvod

Tesnoba že vrsto let predstavlja eno od osrednjih tem različnih filozofskih in psihoanalitičnih teorij. Kljub temu pa empirično znanstveno raziskovanje njenih številnih in raznolikih simptomov šteje še le nekaj desetletij. [1]

Leta 1968 (DSM II) so bile vse pojavne oblike tesnobe zbrane v diagnostično kategorijo »anksiozne nevroze«. Od takrat pa do danes se je razumevanje anksioznih motenj spreminjalo, dopolnjevalo in bogatilo. Prepoznavanje specifičnih značilnosti posameznih kliničnih slik je omogočilo razčlenitev »anksioznih nevroz« v več različnih diagnostičnih entitet anksioznih motenj. Danes (DSM IV – TR (2000)) jih poznamo šest; panično motnjo (z ali brez agorafobije), specifično fobijo, socialno fobijo, obsesivno kompulzivno motnjo, posttravmatično stresno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo. [2]

Opisana delitev omogoča boljše raziskovanje ter posledično poznavanje in učinkovito zdravljenje posamezne anksiozne motnje. Na drugi strani v klinični praksi večkrat opazujemo njihovo medsebojno prepletanje, čemur se pogosto pridružijo tudi depresija ter odvisnost od alkohola in drugih psihoaktivnih snovi.

Anksiozna simptomatika (»pozitivna« dimenzija anksioznih motenj) in izogibanje (»negativna« dimenzija) sta v različni stopnji izraženi pri vseh bolnikih z anksioznimi motnjami.

Zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje anksioznih bolnikov napoveduje boljšo prognozo in preprečuje oz. zmanjšuje verjetnost pojavljanja depresije.

Anksiozne motnje so najpogostejše med vsemi psihiatričnimi motnjami. Po navedbah velikih epidemioloških raziskav naj bi zaradi njih trpela četrtnina prebivalstva razvitega sveta. Preko 13 % ljudi ima socialno fobijo, več kot 5 % generalizirano anksiozno motnjo in skoraj 4 % panično motnjo. Vsem prizadevanjem navkljub so še vedno prepogosto spregledane, bolniki pa neustrezno zdravljeni. V večini primerov kronično potekajoče pomembno prizadenejo življenje bolnikov. [1,4,6,7]

Znanstveniki domnevajo, da amigdala ter njena aferentna in eferentna nitja pomembno vplivajo na »pozitivne« simptome anksioznosti, hipokampus pa naj bi bil odgovoren za doživljanje in spominjanje konteksta tesnobe ter tako »negativne« dimenzije – izogibanja.

Noradrenergični, serotoninski, glutamatni in gabaergični nevrottransmitterski sistem naj bi (izhajajoč iz učinkov delovanja posameznih zdravil) vsak na svoj način vplival na doživljanje tesnobe. Tudi hormonske spremembe in porušeno ravnovesje (nevro)imunskega sistema lahko predstavljajo biokemični substrat anksioznih motenj. Novejša dognanja nakazujejo, da na izraznost anksioznih motenj in depresije pomembno vplivajo sekundarni in terciarni prenašalci v živčnih celicah, gensko prepisovanje in nevroplastičnost. [1,3]

* Klemen Rebolj, dr. med., PB Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem

Poleg različnih psihoterapevtskih pristopov (številne raziskave navajajo največjo učinkovitost vedenjsko kognitivne psihoterapije) bolnike z anksioznimi motnjami uspešno obravnavamo tudi z zdravili. Benzodiazepinske anksiolitke praviloma uporabljamo predvsem na začetku zdravljenja, sicer pa so antidepresivi zdravilo prvega izbora za zdravljenje anksioznih motenj. [1,3,4]

Že l. 1981 je Klein ugotovil, da triciklični antidepresiv imipramin učinkovito zmanjšuje intenzivnost tesnobe pri bolnikih s paničnimi napadi. Kasneje so triciklične antidepresive zaradi številnih neželenih učinkov in možnosti zlorab v samomorilne nemene pri zdravljenju depresije in anksioznih motenj zamenjali SSRI-ji (angl. selective serotonin reuptake inhibitors). Danes so na voljo tudi drugi novejši antidepresivi, ki z različnimi mehanizmi delovanja učinkovito odpravljajo simptome različnih anksioznih motenj in depresije. [1,3,4,5]

Venlafaksin

Venlafaksin je bil leta 1994 predstavljen kot prvi antidepresiv nove generacije z dvojnimi selektivnim učinkom; selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina in selektivni zaviralec ponovnega privzema noradrenalina – SNRI (angl. serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor). Venlafaksin in njegov glavni aktivni metabolit O-demetilvenlafaksin že v manjših odmerkih selektivno zavreta ponovni privzem serotonina, v nekoliko večjih odmerkih tudi noradrenalina in v največjih terapevtskih odmerkih še ponovni privzem dopamina. Za razliko od starejših antidepresivov (TCA) praktično nimata afinitete za muskarinske, alfa1 adrenergične in H1-histaminske receptorje, kar pomeni, da pri bolniku, ki prejema venlafaksin, niso izraženi antiholinergični in kardiovaskularni učinki ter sedacija.

Zadnjih deset let je venlafaksin na voljo tudi v obliki s prirejenim sproščanjem (pri nas je na voljo samo različica s podaljšanim sproščanjem). Takšna oblika omogoča prejetje zdravila enkrat na dan, hkrati pa pomembno zmanjša neželene stranske učinke, predvsem slabost. Zaradi boljše prenosljivosti bolniki lahko prejemajo večje odmerke antidepresiva, kar omogoča delovanje zdravila na serotoninski in noradrenergični sistem. [6,7]

Pri zdravljenju depresivnih bolnikov so z meta-analizami pokazali, da je venlafaksin bolj učinkovit kot SSRI-ji. [6]

Klinične izkušnje kažejo, da je zdravljenje bolnikov z rezistentnimi oblikami depresije pogosto bolj učinkovito s starejšimi »umaznimi« tricikličnimi in tetracikličnimi antidepresivi (TCA) kot pa s »čistimi« SSRI-ji. Kakor da je pri terapevtsko zahtevnejših bolnikih selektivnost manj zaželeno od multiplega farmakološkega delovanja. Zato so sodobni trendi razvoja antidepresivov ponovno usmerjeni v raziskovanje in odkrivanje multiplih farmakoloških mehanizmov, ki naj bi izkoriščali sinergijo dveh ali več med seboj neodvisnih terapevtskih delovanj. Pri zdravljenju z venlafaksinom je blokiran ponovni privzem nevrottransmitterjev na serotoninskem, noradrenergičnem in delno tudi na dopaminskem sistemu. Teoretično to lahko vodi v farmakološko sinergijo med omenjenimi nevrottransmitterskimi sistemi, kar pomembno zviša učinkovitost zdravila. Za sinergistično delovanje je značilno, da je končni seštevek večji od vsote posameznih elementov (ali

drugače, $1 + 1 = 10$). Opisano sinergistično delovanje številnejših nevrottransmiterskih sistemov naj bi se izražalo na genski ekspresiji. Zaradi hkratnega sinergističnega delovanja noradrenalina in serotonina (ob večjih odmrekih zdravila pa tudi dopamina) se torej poveča genska ekspresija, to pa naj bi predstavljalo tudi biološko podstat večje terapevtske učinkovitosti. [3]

Anksiozne motnje in venlafaksin

Remisija oz. ozdravljenje bolnika z anksiozno motnjo bi pomenilo, da je bolnik brez simptomov in da ustrezno funkcionira na vseh zanj pomembnih ravneh, oz. da ni razlike med njim in drugimi, ki nikoli niso oboleli za katero od anksioznih motenj.

Glede na praviloma kroničen potek anksioznih motenj je popolno ozdravljenje bolnika dokaj redko. Običajno šele po številnejših poskusih in iskanju ustrezne monoterapije, ali še bolj pogosto kombinacije zdravil, najdemo tisto, ob kateri se bolnik najbolje počuti in funkcionira.

Zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem je bilo v številnih raziskavah potrjeno učinkovito tudi pri zdravljenju anksioznih motenj, predvsem pri zdravljenju bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo, socialno fobijo in panično motnjo. Zdravilo je danes tako v Združenih državah kot v Evropi uradno registrirano za zdravljenje vseh treh anksioznih motenj v enkratnem dnevnem odmerku od 75 do 375 mg. Sicer z manjšimi raziskavami so potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem tudi pri zdravljenju bolnikov s posttravmatsko stresno motnjo in obsesivno kompulzivno motnjo. [6]

Depresija s pridruženo tesnobo

Po navedbah raziskav naj bi kar 60 % depresivnih bolnikov in kar 93 % bolnikov z bipolarno motnjo imelo pridruženo tudi katero od anksioznih motenj.

Glede na to, da je bil venlafaksin s podaljšanim sproščanjem dokazano zelo učinkovit pri zdravljenju depresivnih bolnikov, so prve raziskave zdravljenja tesnobe opravili prav na depresivnih bolnikih s pridruženo tesnobo.

Z meta analizo depresivnih bolnikov s pridruženo tesnobo so ugotovili statistično pomembno učinkovitost venlafaksina proti placebu.

Z raziskavo, kjer so primerjali učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, fluoksetina in placeba pri zdravljenju depresivnih bolnikov s tesnobo, so pokazali, da je venlafaksin (ne pa fluoksetin) pomembno zmanjšal tesnobo v primerjavi s placebom. [8]

V drugih dveh dvanajst tedenskih raziskavah so potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) in fluoksetina (20 – 60 mg / dan) proti placebu pri zdravljenju depresivnih bolnikov s pridruženo tesnobo. [9]

V tretji raziskavi poročajo, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem (75 – 150 mg / dan) bolj učinkovit pri zmanjševanju tesnobe depresivnih bolnikov v primerjavi s fluoksetinom (20 – 40 mg / dan). [9]

Generalizirana anksiozna motnja

V številnih raziskavah je bil venlafaksin s podaljšanim sproščanjem dokazano učinkovit in varen tudi pri obravnavi bolnikov (mladih, starejših, ženskah in moških) z generalizirano anksiozno motnjo.

Dve kratkotrajni, osem tedenski raziskavi poročata o statistično pomembni učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem proti placebo. Te raziskave poudarjajo tudi pomen večjega števila dni brez simptomov pri bolnikih, zdravljenih z venlafaksinom proti tistim, ki so prejeli placebo. [10]

Dolgotrajne, šest mesečne raziskave obravnavanja bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo prav tako poročajo o pomembnem izboljšanju klinične slike in boljših rezultatih Hamiltonove lestvice anksioznosti (HAM-A) pri zdravljenju z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem. [11]

Rezultati teh raziskav nakazujejo, da morajo bolniki z generalizirano anksiozno motnjo za terapevtski odgovor in vzpostavitev remisije dalj časa prejemati venlafaksin s podaljšanim sproščanjem. Kar pri 61 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo (proti 39 % tistih, ki so prejeli placebo), so po pol leta opazovali remisijo, v prvih osmih tednih zdravljenja pa le delno izboljšanje. Izhajajoč iz rezultatov omenjenih raziskav strokovnjaki svetujejo, naj bodo bolniki, kljub morebitni neodzivnosti na zdravljenje po osmih tednih, še naprej obravnavani z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem. [12]

Socialna fobija

Z raziskavo so pokazali dolgotrajno statistično pomembno učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75mg / dan, 150 – 225 mg / dan) proti placebo pri obravnavi bolnikov s socialno fobijo. Terapevtski učinek se je pokazal že drugi teden in vztrajal pol leta, kolikor časa je trajala raziskava. V osemindvajsetem tednu zdravljenja je bilo v remisiji 31 % bolnikov, obravnavanih z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo. [13]

Dve veliki dvanajstedenski randomizirani dvojno slepi raziskavi sta potrdili učinkovitost venlafaksina s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) in paroksetina (20 – 50 mg / dan) proti placebo pri obravnavi bolnikov s socialno fobijo.

Pet dvanajstedenskih s placebom kontroliranih raziskav so uporabili za sporočilo o učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem tudi za dokaz izboljšanja funkcioniranja bolnikov s socialno fobijo na delovnem mestu, doma in v drugih socialnih kontekstih. [14]

Panična motnja

V multicentrični, randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi se je zdravljenje bolnikov s panično motnjo z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75 – 225 mg / dan) prav tako izkazalo kot učinkovito. V primerjavi s placebom je venlafaksin pomembno zmanjšal pogostost paničnih napadov. [15]

V raziskavi, kjer so primerjali učinkovitost zdravljenja z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem (75 mg / dan, 150 mg / dan), paroksetinom in placebom, so potrdili statistično pomembno učinkovitost venlafaksina in paroksetina proti placebo. V tej raziskavi je bilo prav tako očitno pomembno zmanjšanje pogostosti paničnih napadov in pričakuje

tesnobe pri obravnavi z obema antidepresivoma v primerjavi s placebom. V raziskavi niso ugotovili bistvenih razlik med obema antidepresivoma, ki sta enako učinkovito omilila oz. odpravila telesne simptome in izboljšala kvaliteto bivanja bolnikov s panično motnjo. [16]

V raziskavah poročajo tudi o učinkovitosti venlafaksina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju bolnikov z obsesivno kompulzivno motnjo in postravmatsko stresno motnjo. Relativno nova pa so tudi odkritja, da venlafaksin (podobno kot duloksetin) v odmerkih višjih od 150 mg/ dan zmanjšuje ali celo odpravlja bolečino pri diabetični nevropatiji, postherpetični nevralgiji in migreni. Δ

Pri bolnikih z različnimi anksioznimi motnjami, ki so bili zdravljeni z venlafaksinom, so bili najbolj pogosto izraženi naslednji neželeni stranski učinki: slabost, nespečnost, neješčnost, občutja splošne oslabelosti, vrtoglavica in motnje spolnih funkcij. Pri zdravljenju z višjimi odmerki venlafaksina je bilo treba biti pozoren na morebitno prekomerno povišanje krvnega pritiska. [6,7]

V raziskavah bolnikov s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo jih je približno 17 – 18 % zdravljenih z venlafaksinom in 5 – 12 % obravnavanih s placebom, zaradi neželenih učinkov prenehalo z zdravljenjem.

Z raziskavami so pokazali, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem bolj učinkovit kot SSRI-ji pri zdravljenju depresivnih bolnikov. Pri obravnavi bolnikov z anksioznimi motnjami pa so v primerjalnih raziskavah potrdili enakovredno učinkovitost in prenosljivost venlafaksina in SSRI-jev. Glede na še vedno relativno maloštevilne raziskave učinkovitosti venlafaksina (proti SSRI-jem) pri obravnavi bolnikov z anksioznimi motnjami, SSRI-ji še vedno ostajajo zdravilo prvega izbora za zdravljenje bolnikov z anksioznimi motnjami. Sicer pa je venlafaksin učinkovit in varen tudi v kombinaciji z drugimi antidepresivi in ga tako lahko dodamo pri obravnavi bolnika z anksiozno motnjo, kadar prvi antidepresivi ni dovolj učinkovit. [6,7]

Osebnosti klinične izkušnje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju bolnikov z anksioznimi motnjami so v skladu z zgoraj navedenimi raziskavami.

Zdravljenje bolnikov s panično motnjo smo praviloma začeli z najmanjšim možnim odmerkom (75 mg / dan). Večini bolnikov so se tako kot ob začetku zdravljenja s SSRI-ji telesni simptomi tesnobe okrepili, zato so skoraj vsi prve tedne prejeli tudi anksiolitik. Praviloma smo v tretjem tednu odmerke venlafaksina lahko povečali na 150 mg, telesni simptomi, ki so po prvem odmerku že skoraj izzveneli, pa so se okrepili in ponovno je bilo potrebno dodajati anksiolitik. Terapevtski odmerek venlafaksina s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje panične motnje je bil pri večini bolnikov 225 mg / dan, le redki so potrebovali višje odmerke. Terapevtski odgovor je bil pri večini očitno v drugem mesecu zdravljenja, znatno zmanjšanje pogostosti paničnih napadov, umik pričakujoče tesnobe in izogibalnega vedenja pri agorafobičnih bolnikih pa smo opazovali šele po nekaj mesecih rednega prejemanja visokih odmerkov venlafaksina. V primerjavi z obravnavo bolnikov s SSRI-ji je bilo zdravljenje z venlafaksinom bolj učinkovito pri tistih bolnikih s panično motnjo, pri katerih je bila izražena tudi depresija.

Tako kot bolniki s panično motnjo so tudi bolniki s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo prva dva tedna dnevno prejeli 75 mg venlafaksina s podaljšanim sproščanjem. Zaradi telesnih simptomov tesnobe je večina vsaj po potrebi prejela tudi anksiolitik.

Ob višanju odmerka v tretjem tednu so nekateri samovoljno opustili zdravlilo zaradi glavobola, pretirane vznemirjenosti in motenj spolnih funkcij, nekaj bolnikov pa je vendarle nadaljevalo zdravljenje s 75 mg venlafaksina.

Pri večini bolnikov se je terapevtski dnevni odmerek za zdravljenje tistih s socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo gibal od 150 do 225 mg. Subjektivno izboljšanje je večina bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo opisovala že prvi mesec, znatno subjektivno izboljšanje ter želeno ustrezno funkcioniranje pa šele po več mesecih ali celo več kot pol leta. Pri bolnikih s socialno fobijo je bila poleg rednega prejemanja antidepresiva praviloma potrebna tudi psihoterapevtska podpora. Po pol leta kombinirane obravnave je bilo očitno izboljšanje klinične slike pri večini dolgoletnih bolnikov s socialno fobijo.

Zaključek

Upoštevač podatke raziskav in osebne klinične izkušnje lahko zaključimo, da je venlafaksin s podaljšanim sproščanjem učinkovit (običajno v odmerkih višjih od 150 mg na dan) in varen antidepresiv tudi pri obravnavi bolnikov s panično motnjo, socialno fobijo in generalizirano anksiozno motnjo.

Bolniki z anksioznimi motnjami naj prejemajo na začetku zdravljenja nižje odmerke venlafaksina, katerega odmerek postopoma višamo do najvišjega terapevtskega odmerka, ki ga bolnik prenaša. Zaradi izraženih telesnih simptomov tesnobe mnogi bolniki ob uvajanju zdravila prejemajo tudi anksiolitik.

Glede na kronično naravo anksioznih motenj je zdravljenje z venlafaksinom s podaljšanim sproščanjem smiselno nadaljevati tudi pri bolnikih, pri katerih v prvih tednih ni bilo očitnega želenega kliničnega izboljšanja. Zdravljenje oz. vzdrževanje remisije je praviloma dolgotrajno in lahko traja več mesecev ali celo let.

Literatura

1. Dan JS: Clinical Manual of Anxiety Disorders, 1st Edition. Washington DC, American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
3. Stahl SM: Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2nd Edition. Cambridge, NY, Cambridge University Press, 2000.
4. Andrews G, Creamer M, Crino R, Hunt C, Lampe L, Page A: The Treatment of Anxiety Disorders: Clinician Guides and Patient Manuals, 2nd Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2003.
5. Nutt D, Feeney A, Argyropoulos S: Anxiety Disorders Comorbid with Depression: Panic Disorder and Agoraphobia. London, Martin Dunitz, 2002.
6. Thase EM: Treatment of anxiety disorders with venlafaxin XR. Future drugs Ltd, 2006.
7. Katzman M: Venlafaxine in the treatment of anxiety disorder. Future drugs Ltd, 2004.

8. Davidson J, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D: Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression; its relationship to anxiety symptoms. *Depress. Anxiety*, 2002.
9. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L et al: Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 5, 2002.
10. Rickels K, Pollack M, Sheehan D, Haskins J: Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am. J. Psych.* 157(6), 2000.
11. Gelenberg A, Lydiard R, Rudolph R, Aguiar L, Haskins J, Salinas E: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 283(23), 2000.
12. Ninan P, Hackett D, Haudiquet V: Response and remission in generalized anxiety disorder; how long should patient be treated? *Int. J. Neuropsychopharmacol* 5, 2002.
13. Hackett D, Stein M, Mangano R, Pollack M: Long-term treatment of generalized social anxiety disorder with venlafaxine XR. *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 13, 2003.
14. Mangano R, Liebowitz M, Allgulander C: Comparison of venlafaxine extended-release and paroxetine in short-term treatment of SAD. 156th APA Annual Meeting, 2003.
15. Ahokas A, Bradwejn J, Emilien G, Whitaker T: Treatment of panic disorder with venlafaxine XR. *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 13, 2003.
16. Mallick R, Gao B: Quality of life and functionality in panic disorder improve with treatment. 156th APA Annual Meeting, 2003.