

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE LA
PACIENȚII CU TULBURARE DEPRESIVĂ ȘI
HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ**

REZUMAT

Conducător Științific:

Prof. Univ. Dr. Dragoș MARINESCU

Doctorand:

Dr. Cosmina MUNTEAN

CRAIOVA

2013

CUPRINS

INTRODUCERE	4
METODOLOGIE	4
Ipoteza de lucru	4
Obiectivele cercetării	4
Surse de date	4
Indicatori înregistrați	4
Instrumente de lucru.....	4
Lotul de lucru N=121	5
Aparat statistic	5
REZULTATE	5
DISCUȚII	6
CONCLUZII	7
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	9

Cuvinte cheie: depresie, hepatită cronică virală, deficit cognitiv, interferon, antidepresive

INTRODUCERE

Tulburarea depresivă majoră, depresia majoră sau, pur și simplu depresia, continuă să reprezinte una dintre cele mai mari provocări ale psihiatriei atât din punctul de vedere al cupării simptomatologiei depresive și a reinserției socio-profesionale a pacienților cât și a costurilor pe care aceste obiective le implică.

Rolul pe care sistemele biologice îl joacă în etiopatogenia depresiei, implicațiile și corelațiile pe care tulburarea depresivă le-ar avea cu boli somatice, care ar putea schimba tabloul clinic sau ar putea da anumite aspecte particulare evoluției sunt încă necunoscute, mai ales în cazul hepatitei cronice, fiind bine cunoscută prevalența crescută a simptomelor psihice, mai ales a celor depresive, în hepatita cronică [1, 2].

Studii recente au scos în evidență legătura strânsă dintre axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană (HPA) și a răspunsului inflamator în hepatita cronică. De asemenea, există o modificare a sistemului tiroidian-paratiroidian în strânsă legătură cu nivelul de serotonină. Citokinele produc schimbări ale receptorilor serotoninei 5-HT și ale triptofanului, precursor al serotoninei, dovedind astfel un rol major în dezvoltarea tulburării depresive [3].

În plus, la toate aceste date legate de patologia hepatică, modificările monoaminelor cerebrale, factori psiho-sociali ce țin de fiecare individ în parte, se adaugă efectul prodepresiv pe care îl are medicația antivirală. Studii recente au evidențiat că, pâna la 25% din pacienții cu hepatită cronică B și C tratați cu interferon fac un episod depresiv major în cursul sau după terminarea tratamentului antiviral [4].

Mecanismele prin care terapia antivirală și, în special interferonul, induc simptome depresive sunt insuficient cunoscute. Există ipoteze conform cărora interferonul ar avea efect asupra receptorilor glucocorticoizi și serotoninerfici 5-HT_{1A} precum și asupra secreției de ACTH, cortizol plasmatic și interleukina-6 care determină apariția simptomatologiei depresive [5, 6].

Considerăm că evaluarea aspectelor clinice, evolutive și a răspunsului terapeutic la pacienții cu depresie majoră și hepatită cronică B și C, impune o analiză complexă a cazurilor de studiu pentru evidențierea eventualilor factori de risc care să permită o abordare terapeutică diferențiată, precum și realizarea unui sistem de măsuri de profilaxie specifice. Atât tulburarea depresivă majoră cât și hepatita cronică virală reprezintă prin costurile pe care le implică adevărate probleme de sănătate publică.

METODOLOGIE

Ipoteza de lucru

Tulburarea depresivă majoră reprezintă în sine, o adevărată problemă de sănătate publică, atât prin costurile spitalizării și tratamentului cât și prin implicațiile socio-economice date de absenteismul de la locul de muncă. Dacă la depresia majoră se adaugă și o afecțiune somatică comorbidă, hepatita cronică virală în cazul de față, putem spune că implicațiile sunt atât de complexe încât, cu greu, s-ar putea face o estimare corectă a amplitudinii acestora [7, 186]. Pornind de la aceste premise, studierea unor particularități de răspuns terapeutic la medicația antidepresivă și corelarea acestora cu evoluția bolii ne-ar permite obiectivarea unor factori de risc evolutiv pentru tulburarea depresivă la pacienții cu hepatită cronică, în vederea ameliorării strategiilor terapeutice în domeniu.

Obiectivele cercetării

1. Evidențierea unor particularități clinice ale tulburării depresive la pacienții cu hepatită cronică virală internați în Secția Psihiatrie III a Spitalului de Psihiatrie “Dr. Gheorghe Preda” Sibiu și evaluarea calității răspunsului terapeutic la medicația antidepresivă.
2. Identificarea unor factori de risc, legați de tulburarea depresivă majoră sau de hepatita cronică virală, implicați în evoluția defavorabilă a acestor pacienți.

Studiu prospectiv al pacienților internați în secția Psihiatrie III a Spitalului de Psihiatrie „Dr. Gheorghe Preda” Sibiu, cu diagnosticul de tulburare depresivă majoră în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2012, anterior diagnosticăți, investigați somatic și tratați pentru hepatită cronică (cu virus B sau C) în Spitalul Clinic Județean Sibiu.

Surse de date: foile de observație ale pacienților internați în Secția Psihiatrie III a Spitalului de Psihiatrie “Dr. Gheorghe Preda” Sibiu, foile de observație ale pacienților cu hepatita cronică internați în Spitalul Clinic Județean Sibiu, rezultatele examinărilor psihologice și paraclinice.

Indicatori înregistrați: *indicatori socio-demografici* (vârsta, sex, mediu de rezidență, nivel educațional), *indicatori clinico-evolutivi* (anul debutului tulburării depresive majore, numărul de episoade depresive, afecțiuni psihiatrice comorbide, afecțiuni somatice comorbide, tipul hepatitei cronice virale, anul diagnosticării hepatitei cronice virale, clasa de antidepresive utilizate pe durata internării, medicație asociată, scoruri pe scalele de evaluare, tratamentul cu interferon, examenul histopatologic hepatic).

Instrumente de lucru: Scala de evaluare pentru depresie Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17), Scala de evaluare pentru depresie Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Mini-Mental Scale Evaluation (MMSE).

Lot de lucru N=121

Pe baza criteriilor de includere și excludere s-a constituit lotul de studiu format din 121 pacienți (N=121) divizat în două subloturi: N1=63 pacienți, internați în Secția III a Spitalului de Psihiatrie “Dr. Gheorghe Preda” Sibiu cu diagnosticul de episod depresiv major sau tulburare depresivă recurentă conform ICD10 și/sau DSM-IV TR, în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2012, pacienți care anterior au fost diagnosticați și tratați pentru hepatita cronică virală (cu virus B sau C) în Spitalul Clinic Județean Sibiu (1 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2010) și N2=58 pacienți diagnosticați cu episod depresiv major sau tulburare depresivă recurentă conform ICD10 și/sau DSM-IV TR, în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2012, internați în Secția III a Spitalului de Psihiatrie “Dr. Gheorghe Preda” Sibiu, pacienți fără comorbiditate somatică (lot martor). Pentru o mai mare acuratețe a rezultatelor, și evaluării factorilor de risc și a evoluției, am efectuat analiza statistică a lotului N1 și în funcție de etiologia suferinței hepatice, respectiv HVB=30 (hepatită cronică virală tip B) și HVC=33 (hepatită cronică virală tip C).

Aparat statistic

Prelucrarea datelor s-a realizat prin programul Microsoft Excel împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel, iar prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali și reprezentarea lor grafică a fost efectuată cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și a modulului Data Analysis din programul Excel. Testele statistice complexe (Chi pătrat, Fisher exact, Student și ANOVA) s-au realizat prin comenzi din modulul XLSTAT sau cu ajutorul programului SPSS.

REZULTATE

Lotul de lucru N=121 a fost divizat în scopul obținerii obiectivelor cercetării în două subloturi: N1=63 pacienți cu diagnosticul de episod depresiv major sau tulburare depresivă recurentă, diagnosticați anterior cu hepatita cronică virală (HVB=30 hepatită cronică virală tip B și HVC=33 hepatită cronică virală tip C) și N2=58 pacienți diagnosticați cu episod depresiv major sau tulburare depresivă recurentă, fără comorbiditate hepatică.

Datele socio-demografice obținute au evidențiat pentru lotul de studiu N=121 predominanța sexului feminin (61,98%), semnificativ diferită față de distribuția pe sexe în populația generală ($p < 0,05$), a mediului de rezidență urban (76,86%) ($p < 0,001$), a studiilor profesionale (49,59%), precum și a incidenței maxime a tulburării depresive în grupa de

vârstă 50-59 ani (62,81%). Asocierea depresiei cu hepatita cronică virală tip B se produce în special la pacienții cu vârste mai mici ($48,53 \pm 10,39$ ani) ($p < 0,05$).

Debutul tulburării depresive majore a avut loc la pacienții diagnosticați cu subtipul B înainte sau în anul diagnosticării infecției hepatice (56,66%), iar la pacienții cu hepatită cronică virală tip C după diagnosticarea afecțiunii hepatice (75,76%) ($p < 0,05$) cu preponderență la grupa de vârstă 50-59 ani (60,32%), iar depresia a evoluat trenant pe parcursul studiului cu peste 3 episoade de boală (51,23%), număr de episoade depresive influențat de prezența diagnosticului de hepatită cronică virală ($p < 0,001$), în special subtipul B. Severitatea simptomatologiei depresive apreciată prin scalele de evaluare s-a situat la granița dintre depresia medie și cea severă (HAM-D $24,02 \pm 2,70$, MADRS $25,90 \pm 2,95$), cu un scor mediu mai mare pentru pacienții diagnosticați doar cu depresie ($p < 0,01$).

Principalele comorbidități psihiatrice diagnosticate la pacienții din lotul de studiu au fost tulburările de personalitate (23,97%), din lotul N1 mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică virală tip B (30,00%) ($p < 0,05$). Cea mai frecventă afecțiune somatică comorbida (35,54%), au fost hipertensiunea arterială esențială, cardiopatia ischemică cronică dureroasă și diabetul zaharat, predominând la pacienții cu hepatită cronică virală.

Terapia farmacologică a depresiei a fost realizată pentru întreg lotul de studiu în principal cu Inhibitori Selectivi de Recaptare ai Serotoninei (SSRI) (52,89%), Inhibitori Selectivi de Recaptare ai Serotoninei și Noradrenalinei (SNRI) (26,98%), și tianeptină (9,92%), în concordanță cu datele din literatura de specialitate, în timp ce asocierea antipsihoticelor s-a realizat doar la pacienții care nu au prezentat diagnosticul de hepatită cronică virală (22,41%) ($p < 0,001$). Principalul mijloc farmacologic antiviral utilizat în tratamentul hepatitei cronice virale a fost reprezentat de interferon (20,63%), ponderea cea mai importantă fiind înregistrată la cei care au fost diagnosticați cu hepatită cronică virală tip C (11 pacienți) ($p < 0,05$). Investigațiile paraclinice (puncția hepatică și examenul histopatologic) au fost utilizate la un număr de 32 pacienți (50,79%) demonstrând existența unei afecțiuni hepatice moderate, în special la pacienții cu subforma hepatică virală C.

Evaluarea stării cognitive a consemnat scoruri medii MMSE $27,48 \pm 2,26$ (N1=63), respectiv $29,24 \pm 0,88$ (N2=58), care subliniază potențialul vulnerabilizant din punct de vedere al statusului cognitiv pentru pacienții la care tulburarea depresivă s-a asociat cu infecția hepatică virală. ($p < 0,0001$)

DISCUȚII

Debutul bolii psihice a fost consecutiv apariției infecției hepatice (60,32%), aducându-se astfel în discuție rolul vulnerabilizant al ultimei, vulnerabilizare ce se manifestă atât la nivel somatic, cât mai ales la nivel psihic, atât ca și consecință a terapiei medicamentoase antivirale, cât și a efectelor psihotraumatizante ale conștientizării gravității afecțiunii hepatice și ale efectelor pe care aceasta le produce asupra organismului.

Scorurile medii ale scalelor de evaluare s-au corelat înalt semnificativ statistic atât la nivelul lotului N ($p < 0,0001$), cât și N1 ($p < 0,0001$), respectiv N2 ($p < 0,0001$)

Numărul de internări (element considerat identic cu numărul de episoade de boală depresivă) a reprezentat element de corelație directă înalt semnificativă ($p = 0,001$) cu severitatea depresiei exprimată prin media scorurilor HAM-D17, la nivelul lotului N=121 pacienții cu peste 4 episoade de boală prezentând o simptomatologie depresivă severă (HAM-D17 mediu $25,25 \pm 2,38$), și N1=63 ($p < 0,05$), constituind astfel un argument solid pentru a susține că hepatita cronică virală constituie un element de prognostic nefavorabil pentru tulburarea depresivă, situație similară și în cazul evaluării severității tulburării depresive prin scala MADRS ($p < 0,05$).

SSRI-urile au reprezentat cea mai frecventă clasă de medicamente antidepressive utilizate, dar cea mai importantă ameliorare a simptomatologiei depresive, cuantificate atât prin scala HAM-D17 ($22,25 \pm 1,06$), cât și prin MADRS ($24,00 \pm 1,41$) a fost obținute prin utilizarea tianeptinei, antidepressiv cu indicație de utilizare în depresia însoțită de comorbidități hepatice.

Deficitul cognitiv a fost prezent la întreg lotul de studiu N=121 și s-a corelat direct cu vârsta pacienților ($r = -0,289$, $p < 0,005$) și cu prezența infecției hepatice cronice (MMSE $27,48 \pm 2,26$) ($p < 0,0001$), subliniind rolul disprotectiv al asocierii comorbide.

CONCLUZII

1. Asocierea între tulburarea depresivă și hepatita cronică virală a fost prezentă la 63 pacienți (52,07%, lotul N1) dintre pacienții incluși în lotul de studiu N=121, etiologic divizați în hepatită determinată de virusul hepatic tip B – 30 pacienți (24,79%) și hepatită determinată de virusul hepatic tip C – 33 (27,27%), reprezentând astfel un segment important al patologiei psihiatrice tratate în Secția III a Spitalului de Psihiatrie “Dr. Gheorghe Preda” Sibiu în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2012. Pacienții cu tulburare depresivă fără comorbiditate hepatică au avut o pondere de 47,93% (lotul N2).

2. Comparativ cu populația generală, factorii de risc socio-demografici identificați pentru apariția tulburării depresive pentru întreg lotul N au fost mediul de rezidență urban (76,86%) ($p < 0,001$) și sexul feminin (61,98%) ($p < 0,05$) fără a influența semnificativ statistic riscul de asociere comorbidă a depresiei cu hepatita cronică virală.
3. Apariția și tipul etiopatogenic al infecției hepatice este influențată la pacienții diagnosticați cu depresie de vârsta acestora (hepatită virală tip B – $48,53 \pm 10,39$ ani, respectiv hepatită virală tip C – $54,12 \pm 7,67$ ani) ($p < 0,05$).
4. Durata de evoluție a tulburării depresive cuantificată prin numărul de spitalizări ($p < 0,001$) și severitatea simptomatologiei evaluată pe baza scorurilor HAM-D și MADRS ($p < 0,01$) nu au fost influențate de prezența hepatitei cronice, indiferent de etiologia acesteia.
5. Numărul mare al episoadelor de boală a influențat înalt semnificativ statistic ($p = 0,001$) severitatea tulburării depresive exprimată prin scorurile instrumentelor de lucru pentru întreg lotul de studiu N, fiind un factor independent de risc pentru evoluția defavorabilă a depresiei, cu sau fără comorbiditatea infecției virale hepatice cronice.
6. Tulburarea de personalitate a fost comorbiditatea psihiatrică identificată ca asociere semnificativă la pacienții diagnosticați cu tulburare depresivă și hepatită cronică virală de tip B ($p < 0,05$).
7. Hipertensiunea arterială esențială (34 pacienți), cardiopatia ischemică cronică dureroasă (15 pacienți) și diabetul zaharat (5 pacienți) au fost principalele comorbidități somatice asociate semnificativ statistic ($p < 0,05$) depresiei cu hepatită cronică virală (lotul N1).
8. Inhibitorii Selectivi de Recaptare ai Serotoninei (SSRI) (52,89%), Inhibitorii Selectivi de Recaptare ai Serotoninei și Noradrenalinei (SNRI) (26,98%) și tianeptina (9,92%) au fost antidepresivele utilizate în tratamentul depresiei la întreg lotul N, decizia terapeutică nefiind influențată de comorbiditatea hepatică (lotul N1), în timp ce asocierea antipsihoticelor cu medicația antidepresivă a fost influențată înalt semnificativ statistic ($p < 0,001$) de comorbiditatea hepatică, fiind utilizată doar la pacienții cu tulburare depresivă din lotul N2.
9. Dintre substanțele antidepresive folosite, tianeptina a condus la cele mai bune rezultate în ameliorarea simptomatologiei depresive, atât la pacienții cu depresie (HAM-D17, $22,25 \pm 1,06$, $p < 0,05$, MADRS, $24,00 \pm 1,41$, $p < 0,05$), cât și la cei cu hepatită cronică asociată (HAM-D17, $22,1 \pm 1,17$, $p < 0,05$, MADRS, $24,00 \pm 1,66$, $p < 0,05$).
10. Terapia cu substanțe antivirale de tip interferon a fost prezentă la 13 pacienți (20,63%), majoritatea (11 pacienți) fiind infectați cu virusul tip C ($p < 0,05$).

11. Evaluarea statusului cognitiv indică tendința la declin cognitiv (scor mediu MMSE – $28,32 \pm 1,95$), mai accentuat la pacienții cu hepatită cronică asociată tulburării depresive ($27,48 \pm 2,26$), în special la cei cu subforma C ($27,30 \pm 1,93$) ($p < 0,0001$).
12. Declinul cognitiv s-a asociat înalt semnificativ cu vârsta pacienților atât din lotul cu depresie N2 ($p < 0,005$), cât și din cel cu depresie și hepatită cronică virală asociată N1 ($p < 0,001$).
13. Particularitățile clinice la pacienții cu tulburare depresivă majoră și hepatită cronică virală evidențiate de studiul nostru au fost reprezentate de tulburările de personalitate comorbide și de riscul dezvoltării comorbidităților somatice cardiovasculare și a diabetului zaharat.
14. Particularitățile evolutive la pacienții cu tulburare depresivă majoră și hepatită cronică virală sunt reprezentate de apariția declinului cognitiv și răspunsul terapeutic favorabil la tianeptină, iar riscurile evolutive evidențiate au fost vârsta peste 48 de ani, utilizarea terapiei cu SSRI și SNRI, subforma etiopatogenică de infecție cu virus hepatitic de tip C, terapia cu antivirale de tip interferon, afectarea structurilor și funcțiilor hepatice evidențiată prin puncția hepatică, cu predominanța gradului A2F2.
15. Considerăm că există argumente pentru o abordare terapeutică diferențiată la pacienții cu tulburare depresivă majoră și hepatită cronică virală, asociată cu evaluarea declinului cognitiv și monitorizarea clinică și paraclinică, inclusiv prin puncție hepatică a evoluției suferinței hepatice și a riscului cardiovascular și dismetabolic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware Jr JE. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998;7(1):39–55.
2. Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998;7(4):188 –93
3. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 Dec;5(4):375-88.
4. Udina M, Castellví P. Clinical Institute of Neuroscience, Barcelona, Spain, *J Clin Psychiatry*. 2012 Aug;73(8):1128-38. doi: 10.4088/JCP.12r07694.
5. Dieperink E, Willenbring M, Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157:867-76
6. Crone C, Gabriel GM Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications. *J Psychiatr Pract* 2003;9:93-110.