

## REVIEW ARTICLES

2. Managerii instituțiilor medicale spitalicești vor asigura:
- școlarizarea medicilor, vizând utilizarea metodei de terapie medicamentoasă pe etape a diverselor forme farmaceutice pe etape;
  - stabilirea nomenclaturii de remedii medicamentoase în diverse forme farmaceutice și modificările respective în Formularele farmacoterapeutice;
  - planificarea proporțiilor optime ale necesităților anuale pentru remediile medicamentoase cu diverse forme farmaceutice pentru administrare parenterală și internă.

**Bibliografie**

1. Safta V. Farmacia socială. Chișinău, 2011;375.
2. Ghicavii V. Medicamentele și utilizarea lor rațională. Chișinău, 2004;642.
3. Wiedenmazer Karin, Summers Rob S, Mackie Clare A, et al. Developing pharmac practice – A focus on patient care. World Health Organization, Department of Medicines Policz and Standards. Geneva, 2006;320.
4. Matcovschi C, Safta V. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2010;1296.
5. Машковский МД. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Москва, 2002;530.
6. Николаева НБ. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва, 2010;1726.
7. Ordinul MS RM nr. 287 din 12.07.2006 „Cu privire la utilizarea rațională a medicamentelor”.
8. Bernaz Em. Perspectiva administrării remediului medicamentos în diferite forme farmaceutice pentru tratamentul bolnavilor în staționar. *Archives of the Balcan Medical Union. The Official Journal of the Balcan Medical Union.* 2011;121-124.
9. Ordinul MS RM nr. 235 din 09.06.2008 „Despre implementarea în practică a Standardelor medicale de diagnostic și tratament” din 09 iunie 2008.
10. Bernaz Em, Ciobanu Gh. Caracteristica consumului și stocurilor de medicamente conform grupelor farmacoterapeutice în farmaciile spitalicești, suport important în asigurarea calității actului medical. *Curierul medical.* 2011;5:49-53.

## Actualități etiopatogenetice, clinico-evolutive și de tratament în depresiile rezistente

Gh. Cărăușu

Department of Psihiatry, Narcology and Medical Psychology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
3a, Costiujeni Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322857466. e-mail: [drcausu@yahoo.com](mailto:drcausu@yahoo.com)  
Manuscript received January 18, 2012; revised February 01, 2012

### Actualities in problems of etiopathogenesis, clinics, development and treatment of resistant depression

The purpose of this study was to evaluate the etiopathogenetic causes, clinical evolution, and principles of therapy in resistant depression. This article presents references and sources of data with biological base, genetic factors, social conditions, and premorbid people particularities in refractory depression. This study describes depressive syndromes with low curability and atypical psychopathological manifestations. This report describes the main clinical variants, types of evolution, variants of onset, the comorbidity with different diseases, and methods to overcome therapeutic resistance.

**Key words:** resistant depression, pharmacotherapy, antidepressants, psychotherapy.

### Актуальные вопросы этиопатогенеза, клиники, течения и лечения резистентных депрессий

Цель работы заключается в изучении вопросов этиологии, патогенеза, клиники, течения и лечения резистентных депрессий. В настоящей работе сделан современный обзор литературы, касающийся почвы, генетических факторов, социальных условий, преморбидных черт личности при резистентных депрессиях. В статье представлены депрессивные синдромы с низкой курабельностью, атипичские психопатологические симптомы. В работе описываются основные клинические варианты, типы течения, варианты дебюта, коморбидность с другими заболеваниями, методы преодоления терапевтической резистентности.

**Ключевые слова:** резистентная депрессия, фармакотерапия, антидепрессанты, психотерапия.

### Introducere

Tulburările depresive constituie o problemă importantă a sistemului mondial de sănătate [31]. OMS se așteaptă ca ponderea depresiei majore să crească mai ales în țările cu venituri medii și mari, urmând a ajunge în anul 2030 la 8,5%,

respectiv 6 la sută [32]. Astăzi, în Europa, 50 de milioane de cetățeni suferă de această afecțiune. Tulburările depresive au consecințe grave asupra calității vieții și abilității unei persoane de a-și asuma responsabilitățile zilnice, fiind o cauză majoră a scăderii productivității. CE estimează costurile legate de

depresie și insatisfacția profesională la 3-4% din PIB [30]. Europeanii, care suferă de depresie, își iau de șapte ori mai mult concediu medical decât persoanele care nu suferă de afecțiuni psihice. Nu numai cheltuielile enorme în tratamentul acestor bolnavi, dar și riscul înalt de dezvoltare al suicidelor explică necesitatea elaborării unui complex de măsuri adecvate [3]. La fiecare mie de europeni, 11 mor prin suicid, cea mai mare rată înregistrându-se în rândul bărbaților tineri. Circa 30-35 la sută din bolnavi nu răspund la prima sau la a doua cură de antidepressiv, astfel povara reprezentată de depresia rezistentă asupra individului, familiei, societății, reprezintă argumentul fundamental de a o considera ca fiind un obiectiv major de sănătate publică [16]. Tratamentul acestei depresii este relativ scump, dar netratarea ei costă mult mai mult. Tratamentul complex, care va include medicația antidepressivă corespunzătoare, asocierea de antidepressiv este singura metodă confirmată de depășire a depresiei rezistente.

**Scopul lucrării:** evaluarea cauzelor etiopatogenice, a evoluției clinico-dinamice, a principiilor de farmaco- și psihoterapie a depresiei rezistente.

### Material și metode

În lucrarea actuală a fost făcută trecerea în revistă a datelor contemporane privind depresia rezistentă.

### Rezultate

Majoritatea autorilor apreciază insensibilitatea față de tratament de la 15 până la 50 la sută dintre toți bolnavii depresivi tratați [20]. Etiologia acestei afecțiuni rămâne o problemă controversată, considerându-se că maladia are un substrat biologic, cu implicarea sistemelor monoaminergice și peptidergice [18]. De fapt, implicarea acestui substrat și asocierea celui genetic și imunologic (triada neuro-imuno-endocrină) se înscrie în modelul etiopatogenic heterogenic al acestei tulburări. De asemenea, anomaliile axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian sunt considerate factori de vulnerabilitate. Se postulează despre o deficiență de neurotransmițători, despre unele modificări biochimice și neuro-endocrinologice, care pot fi invocate în favoarea uneia sau alteia ipoteze concrete la originea bolii. Din acest număr mare de ipoteze, cel mai frecvent puse în discuție sunt următoarele: teoriile biochimice și monoaminergice: a) cantitative, bazate pe deficiențe de transmitere monoaminergice și b) teoria dezechilibrului între cele două căi monoaminergice, care ar consta în hipocatecolaminergic și hiperserotonergic. Dezechilibrul ar proveni din acțiunea competitivă la nivelul barierei hematoencefalice a precursorilor fiecăreia din aceste căi (tirozina pentru catecolamine și triptofanul pentru serotonină), fiecare dintre precursori putând inhiba intrarea celuilalt, antrenând astfel preponderența unei căi asupra alteia, după care, prin mecanisme de feedback, s-ar inversa situația, creându-se un dezechilibru în sens invers. Teoriile monoaminergice de deficiență de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se fie la noradrenalină (NA), fie la serotonină (5-HT) privesc deficitul de transmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupuri biochimice a depresiilor: prin deficit de serotonină, respec-

tiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători evidențiind niveluri scăzute la bolnavii depresivi și au constituit modelul de acțiune al antidepressivelor clasice. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, din cauza frecvenței crescute a episoadelor depresive apărute în cursul evoluției bolii Parkinson. Cu toate acestea, deficiența dopaminică poate fi evocată ca mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii - cele dopamin-dependente. Teorii membranare: a) anomalii ale permeabilității membranei, datorate modificărilor metabolismului apei, sodiului, potasiului și ale altor electroliți; b) plasticitatea funcțională, capacitatea de adaptare la excesul sau deficiența neurotransmițătorilor prin modificări de număr sau sensibilitate.

**Sistemul noradrenergic** prin deficitul noradrenergic la nivel limbic se consideră ca mecanism de bază în declanșarea maladiei. Intervalul de 10-15 zile, necesar apariției efectului terapeutic la antidepressivele triciclice, determină scăderea semnificativă a numărului receptorilor adrenergici și constituie un argument în favoarea teoriei hipersensibilității receptorilor noradrenergici în depresie. Se evidențiază următoarele anomalii ale sistemului NA: diminuare a eliberării presinaptice a NA și hipersensibilitate postsinaptică adaptativă; hiposensibilitate a receptorilor  $\alpha_2$  postsinaptici; hiposensibilitate presinaptică cu diminuarea modalităților presinaptice de eliberare a NA, cu accelerarea mecanismelor de transport presinaptice, ce facilitează recaptarea NA și diminuarea transmisiei semnalului noradrenergic în etajul postsinaptic. Depresia prin deficit NA se caracterizează prin indispoziție, astenie pronunțată, anhedonie, lentoare psihomotorie, fatigabilitate, indiferență, labilitate emoțională, anxietate periodică, hipersomnie diurnă, asociată cu insomnie matinală, diminuarea atenției, dificultăți de concentrare și memorare, deficit cognitiv, slăbire în greutate, dar și deshidratare, bradicardie și tendință la colaps. Psihofarmacologic, se poate discuta de o veritabilă depresie noradrenergică, cu mecanism predominant presinaptic, ceea ce explică eficacitatea inhibitorilor selectivi ai recaptării noradrenalinei în corectarea depresiei, dar și ameliorarea spectaculoasă a calității vieții pacientului prin corectarea deficitului cognitiv. Existența joncțiunii NA/5-HT explică rolul de control pe care îl exercită transmisia NA asupra celei serotoninice și eficacitatea unor antidepressiv dual.

**Sistemul serotonergic.** Ipoteza serotonergică a depresiei se bazează, în special, pe investigații post-mortem, relevând o concentrație diminuată a acestei monoamine în creier. Serotonina este implicată în etiologia depresiei pe baza următoarelor: număr crescut de receptori 5-HT<sub>2</sub> în cortexul frontal la sinucișași; curbă 5-HIAA mult scăzută la sinucișași; curbă scăzută de 5-HIAA în LCR la cei cu tentative de suicid violent; dozarea triptofanului liber arată valori scăzute la depresivi. Din punct de vedere biochimic, pacienții pot fi împărțiți în două categorii, având în vedere nivelul serotoninei: nivel scăzut – subiecți predispuși la suicid violent (marker obiectiv de apreciere a riscului suicidar) și nivel normal. Modelul „deficitului serotonergic” este susținut de

argumente psihofarmacologice clinice și experimentale: unele antidepressive triciclice inhibă recaptarea monoaminelor și, deci, și a 5-HT (acțiune nespecifică); antidepressivele din generația a doua – fluoxetina inhibă specific recaptarea 5-HT; administrarea pe termen lung a antidepressivelor, fie de tip triciclic, fie din a doua generație, antrenează o desensibilizare a receptorilor 5-HT<sub>2</sub> la proba cu iprindol. Depresia prin deficit 5-HT îmbracă, din punct de vedere clinic, două forme: *depresia anxioasă* cu indispoziție, anxietate, panică, neliniște psihomotorie marcată, insomnie de adormire; hiperfagie; *depresia ostilă* cu tendință la agresivitate, acte antisociale, impulsivitate, iritabilitate, crize de mânie, consum de alcool, comportament suicidar recurent.

**Sistemul dopaminergic.** Rolul dopaminei în depresii este sugerat de trei argumente farmacologice: starea depresivă ce apare la trei zile după naștere, anterior lactației, așa-numitul „third-day blue”; deficitul de dopamină din boala Parkinson asociat cvasiconstant cu depresii melancoliforme. L-dopa sau bromcriptina, utilizate în tratamentul parkinsonismului, ameliorează depresia odată cu sindromul neurologic; administrarea amfetaminelor produce catecolaminergie și, totodată, o eliberare de dopamină. Argumentele implicării DA în depresie sunt susținute de eficacitatea specifică a unor medicamente antidepressive cu proprietăți preponderent dopaminergice – amineptina, bupropionul și nomifensina. Depresia prin deficit DA se manifestă clinic ca și o depresie inhibată, cu somn agitat și treziri multiple pe timpul nopții; albirea precoce a părului; semne extrapiramidale.

**Sistemul GABA-ergic.** În tulburările depresive, nivelurile GABA în LCR și plasmă sunt scăzute, la fel ca și un deficit de GABA în cortexul prefrontal, prezentând variații concordante cu modificările dispoziționale. Medicamentele GABA-ergice exercită efecte terapeutice la pacienții depresivi. Deci, mecanismele GABA-ergice joacă un rol evident în modularea dispoziției, creșterea tonusului GABA-ergic, exercitând efect antidepressiv prin mediere noradrenergică și serotoninergică. Depresia prin deficit GABA se caracterizează prin rezistență terapeutică la AD clasice, răspunzând la substanțe GABA-ergice asociate cu antidepressivele din noua generație și moleculele antipsihotice atipice, iar în ultimă instanță la TEC.

**Sistemul Ach-ergic.** Implicarea Ach în suportul neurobiologic al depresiei este corelată cu ipoteza dezechilibrului balanței adrenergice, în sensul unei hipercholinergii. Depresia prin deficit Ach îmbracă clinic un aspect polimorf instabil și variabil de la un moment la altul, dar însoțit întotdeauna de deficit cognitiv.

Sunt recunoscute câteva circuite neuroanatomice, care sunt acreditate cu responsabilități în fiziopatologia depresiei: cortico-talamo-limbic, care include amigdala, nucleul mediodorsal talamic și cortexul prefrontal și corticotalamo-palido-striato-limbic, care include în principal striatul și *globus pallidus*. Ipoteza neurobiologică a depresiei pune în discuție interacțiunea sistemelor monoaminergice, care se controlează reciproc printr-un mecanism de cascadă.

Efectele patofiziologice ale depresiei includ câteva mecanisme. În primul rând, maladia este însoțită de hipercorti-

zolemie. Aceasta include atenuarea răspunsului hormonului adrenocorticotrop la administrarea *corticotropin – releasing factorului*, nonsupresia secreției cortizolului după administrarea dexametazonei și concentrații mari ale *corticotropin – releasing factorului* în fluidul cerebrospinal la pacienții depresivi [10]. Se constată o hiperplazie a suprarenalelor și a hipofizei, astfel notându-se un grad de vulnerabilitate biologică, specific depresiei pentru aceste glande.

Deși rezultatele unor studii au fost contradictorii, totuși, ele au permis formularea ipotezei, conform căreia depresia este asociată cu o perturbare importantă a imunității. Citokinele au un rol important ca imunomediatori, iar sinteza lor este sub influența anumitor NT cum ar fi substanța P și sugerându-se că hipersecreția de IL-6 are un rol particular. În același timp au fost remarcate indicatori ai activării sistemului imun celular, cum ar fi creșterea activității limfocitelor T-helper (CD4) și a raportului CD4/CD8 (limfocitele T-helper/celulele T supresoare citotoxice).

Pacienții depresivi pot avea modificări importante în funcția plachetelor, inclusiv creșterea reactivității plachetare și eliberarea produselor plachetare așa ca factorul 4 plachetar și  $\beta$  – tromboglobulina [14]. Combinarea între hipercolesterolemie și creșterea funcției plachetare stabilește bazele teoretice pentru explicarea efectelor proaterogenice ale depresiei. Scăderea variabilității ratei cardiace și controlul vagal slăbit au fost constatate la pacienții depresivi. Aceasta presupune că pacienții depresivi posedă, de asemenea, un potențial aritmogen.

O altă categorie de factori care determină apariția rezistenței terapeutice sunt parametrii clinico-genetici. Ca factori clinico-genetici ai rezistenței terapeutice pot fi indicați anamneza familială nefavorabilă, prezența tulburărilor psihice incurabile, inclusiv schizofrenia, psihopatiile, întârzierile mentale la rudele apropiate, dar și vârsta bolnavului mai mare de 50 de ani. Printre cauzele care determină apariția rezistenței terapeutice într-un șir de lucrări sunt indicați factorii sociali: suprasolicitări familiale, numărul mare de copii în familie, singurătatea, neplăceri între soți, diferite eșecuri sau dimpotrivă, succesul, căsătorie nereușită, invaliditate mai mult de 2 ani, pierderea mamei până la 11 ani, șomajul, sexul feminin, premorbidul nevrotic [15].

Ca semne caracteristice, care indică posibila rezistență terapeutică, au fost descrise trăsăturile personale premorbide patologice, inclusiv isteroide, structura depresivă sau nevrotică a personalității [17]. Trăsăturile personale premorbide, de regulă, cele isteroide și schizoide redau un aspect deosebit depresiilor rezistente – în rezultat bolnavii sunt sau prea teatraliști, care solicită o atenție sporită față de sine, pretențioși, nesatisfăcuți de nimic sau autistici, pasivi, pesimiști. În cadrul evoluției persistente a tulburărilor depresive la bolnavi apar schimbări personale, care se caracterizează prin fatigabilitate crescută, slăbiciune și restrângerea relațiilor interpersonale. Persoanele, care suferă de depresie, în premorbidul lor deseori sunt stenici, activi, responsabili, despre sine vorbesc ca fiind „inutili, egoiști și dependenți”.

Ca predictorii ai tulburărilor depresive unii autori propun caracterul „oral”, deoarece s-a constatat că bolnavii respectivi

frecvent sunt persoane obeze, care preferă să mănânce, să fumeze, să vorbească, să se sărute și să obțină alte plăceri orale. „Ei au tendința de a descrie experiența lor emoțională, folosind analogia cu hrana și foamea”. Persoanele cu un astfel de caracter sunt „dependenți de alții cu menținerea stimei față de sine, în combinație cu pasivitatea extremă”. Ei pretind la satisfacție permanentă și se „lipsește” de cei din jur, „rar spontan și neconflictuos resimt sentimentul de ură”. Psihanaliștii apreciază că una dintre cele mai importante particularități personale ale melancolicilor este identificarea enormă cu „obiectul” [8].

Persoanele cu caracter oral sunt descrise drept comunicative, care primesc satisfacție de la conversație, de regulă, care se prezintă pe sine într-o ipostază favorabilă, dispunând de un nivel verbal ridicat. Aceste persoane au o părere exagerată despre sine, cu conștientizare minimă a dorințelor lor. Li se atribuie un nivel scăzut al agresivității, lipsa punctului de vedere real asupra faptelor, „imposibilitatea de a sta pe propriile picioare”, sentimentul de pustietate interioară „chiar și în relațiile amoroase”. În situații de stres ei au nevoie, în special, de asigurare necesară și sprijin. Depresia la persoanele cu tipul oral se caracterizează prin ciclicitate și persistență.

Au fost remarcate și astfel de particularități caracteriale, ca tendința spre ordine și curățenie, încăpățănare, perseverență. La melancolici se asociază și procesul de proiecție. „Eu nu pot să iubesc oamenii, eu trebuie să-i urăsc” și, proiectând această formulă în exterior primesc: „oamenii mă urăsc pe mine, de aceea eu sunt nefericit și deprimat”. Astfel de trăsături ca necesitatea ascunsă de protecție, dependența exagerată de stimulii exteriori, dependența de nereușite minime cu tendință de a reacționa cu sentimentul de vină, se consideră un ansamblu necesar de trăsături ale bolnavilor cu depresie. În structura personalității depresive sunt prezente astfel de trăsături stabile ca stima scăzută față de sine, neajutorare, sentiment cronic de culpabilitate, dependență, dar și incapacitate de a iubi și tendință spre un comportament isteric.

O. Kernberg a lansat noțiunea de tulburare de personalitate depresiv-mazochistă și a arătat legătura ei cu „depresia caracterologică”. Bolnavii cu tulburare de personalitate depresiv-mazochistă se caracterizau prin cerințe extrem de ridicate față de Super-Ego, autocritică, necesități crescute în aprobări, în dragoste, exprimarea agresivității. Conform opiniei autorului, subiecții inconștient obligă pe alții să simtă vină față de imposibilitatea de a-și îndeplini dorințele. Consecințele unui astfel de patern de interacțiune este refuzul de cooperare din partea altor persoane, care nu doresc să fie o parte din relațiile, în care ei nu realizează nevoile pacientului.

Conform lui S. Freud, melancolia este remarcată din punct de vedere psihic printr-o indispoziție foarte dureroasă, printr-o anulare a interesului pentru lumea exterioară, prin pierderea capacității de a iubi, prin inhibarea oricărei performanțe și prin deprecierea încrederii în sine, depreciere ce se manifestă prin reproșuri și insulte făcute sieși, și care ajunge chiar la o așteptare delirantă a pedepsei [9]. Doliul manifestă aceleași trăsături, în afară de una: tulburarea încrederii în sine nu se mai aplică în cazul lui. Doliul, ca reacție la pierderea

unei persoane iubite, include aceeași dispoziție dureroasă, pierderea interesului pentru lumea exterioară și capacității de a mai alege vreun nou obiect al iubirii, dezinteresul față de orice realizare care nu are vreo legătură cu amintirea celui mort. În melancolie obiectul nu a murit în mod real, însă el a fost pierdut ca obiect al iubirii. Însă nu se poate recunoaște în mod clar ce s-a pierdut, trebuind mai degrabă să se admită că nici bolnavul nu poate sesiza în mod conștient ce a pierdut. Acest caz ar putea exista chiar și atunci când pierderea care a provocat melancolia îi este cunoscută bolnavului, el știind într-adevăr pe cine a pierdut, însă nu și ce a pierdut o dată cu el. În melancolie are loc o pierdere a obiectului sustrasă conștiinței, spre deosebire de doliu, unde pierderea nu este inconștientă.

Inhibiția melancolică ne lasă o impresie enigmatică, deoarece nu putem vedea ce-l absoarbe pe bolnav într-un mod atât de complet. Melancolicul ne mai arată ceva ce lipsește în cazul doliului, anume o depreciere ieșită din comun a sentimentului de sine, o mare sărăcire a Eu-lui. În doliu, lumea a devenit săracă și goală, în melancolie sărac și gol este Eu-l însuși. Bolnavul ne descrie Eu-l său ca nefiind bun de nimic, incapabil și reprobabil din punct de vedere moral, el își face reproșuri, se mustrează și așteaptă pedeapsa și alungarea din comunitate. El se umilește în fața oricui, îl deplânge pe oricare din jurul său că e legat de o persoană atât de nedemnă. El nu are imaginea unei schimbări ce s-a petrecut cu el, ci își extinde autocritica și asupra trecutului; el afirmă că nu a fost niciodată mai bun. Tabloul acestui delir de devalorizare se completează cu insomnie, refuzul de a mânca. Ar fi inutil să-l contrazici pe bolnavul care aduce astfel de acuzații împotriva Eu-lui său propriu. El e într-adevăr atât de lipsit de interes, atât de incapabil de iubire și de performanță, precum spune. La melancolic lipsește rușinea față de ceilalți, el descrie corect situația sa psihologică. El a suferit o pierdere de obiect; din afirmațiile lui reiese o pierdere a Eu-lui său.

Tabloul clinic al melancoliei face să se evidențieze în raport cu alte manifestări nemulțumirea morală față de propriul Eu: infirmitățile trupești, urătenia, slăbiciunile, inferioritatea socială sunt mult mai rar obiect al autoaprecierii; doar sărăcia ocupă un loc privilegiat printre temerile sau afirmațiile bolnavului. Dacă ascultăm cu răbdare diversele autoacuzații ale melancolicului, atunci nu putem să ne ferim, în cele din urmă, de impresia că cele mai puternice dintre ele se potrivesc adesea doar într-o foarte mică măsură propriei persoane, dar se potrivesc, cu mici modificări, unei alte persoane pe care bolnavul o iubește, a iubit-o sau ar trebui s-o iubească. Reproșurile aduse propriei persoane sunt aduse unui obiect al iubirii, ce au fost luate de la acesta și puse pe seama Eu-lui propriu. Plângerile lor sunt acuzații; ei nu se rușinează și nu ascund nimic, căci tot ceea ce rostesc depreciativ despre ei este spus de fapt despre altcineva.

Existase o alegere de obiect, o legare a libidoului de o anumită persoană; prin acțiunea unei supărări reale sau a dezamăgirii venite din partea persoanei iubite s-a produs o zdruncinare a acestei relații în obiect. Rezultatul nu a fost cel normal, de retragere a libidoului din acest obiect și deplasarea

lui către un nou obiect, rezultatul a fost altul. Libidoul liber nu a fost deplasat către un alt obiect, ci retras în Eu. Acolo el nu a putut găsi însă o utilizare oarecare, ci a servit la restaurarea unei identificări a Eu-lui cu obiectul pierdut. În acest fel, pierderea obiectului s-a transformat într-o pierdere a Eu-lui.

Autochinuirea melancolicului înseamnă o satisfacere a tendințelor sadice și de ură, care au fost direcționate către un obiect, cunoscând pe această cale o întoarcere împotriva propriei persoane. Investirea cu iubire a melancolicului în obiectul său cunoaște un dublu destin; în parte, ea a regresat la identificare, în parte, sub influența conflictului de ambivalență, ea a fost transpusă înapoi pe treapta mai apropiată a sadismului. Acest sadism și rezolvă enigma tendinței spre suicid, prin care melancolia devine atât de interesantă și atât de periculoasă. Analiza melancoliei ne învață acum că Eu-l se poate omorî doar atunci când se tratează pe sine ca un obiect, prin reîntoarcerea investirii obiectuale, atunci când trebuie să îndrepte împotriva sa dușmănia menită unui obiect și care reprezintă reacția originară a Eu-lui față de obiectele lumii exterioare. Obiectul a fost poate suprimat prin regresie de la alegerea narcisică de obiect, însă s-a dovedit mai puternic decât Eu-l însuși. În cele două situații contrare, cea a îndrăgostirii extreme și cea a sinuciderii, Eu-l ajunge să fie copleșit de obiect, chiar dacă pe căi complet diferite.

Complexul melancolic se comportă asemeni unei răni deschise, atrage către sine, din toate părțile, energiile de investire și golesc Eu-l până la o totală sărăcire. În melancolie se dezvoltă un număr enorm de diferite bătălii pentru obiect, în care se luptă una cu alta ura și iubirea, una să desprindă libidoul de obiect, cealaltă să afirme poziția libidoului față de acest atac; Eu-l se umilește și se înfurie pe el însuși. Așadar, cele trei premise ale melancoliei sunt: pierderea obiectului, ambivalența și regresia libidoului în Eu.

În majoritatea lucrărilor științifice, dedicate problemei depresiilor rezistente terapeutic, un rol important este atribuit analizei factorilor clinici, care determină fenomenul dat [21]. Din fenomenele psihopatologice depresive cu curabilitate scăzută fac parte sindroamele de derealizare-depersonalizare, cenestopato-hipocondriace, obsesivo-fobice și delirante. În calitate de criterii nefavorabile în tratamentul depresiilor sunt astfel de simptome ca anxietatea și agitația, ideile suicidare. Se menționează, că depresiile cu componenta vitală recidivantă, de asemenea tulburările depresive cu structură nevrotică reacționează insuficient la tratament.

Cele mai comune particularități ale tabloului clinic al stărilor depresive rezistente sunt manifestările psihopatologice atipice și polimorfe, caracterizate prin simptomatologie structural complicată, prezența includerilor heterogene în sindromul afectiv, manifestările afective proprii „șterse” [23]. Se consideră că nu tabloul clinic al depresiei condiționează evoluția malignă, ci din contra, în anumite condiții se formează particularități deosebite ale stării psihopatologice date, iar pentru caracterizarea stărilor depresive rezistente se propun următoarele semne suplimentare: dizarmonia și disocierea sindromului afectiv, care poate fi înțeles prin necorespunderea între intensitatea manifestărilor triadei depresive și nivelului

exprimat al simptomelor facultative și intensitatea tulburărilor afective, astfel că aceste tulburări rămân definitorii în structura sindromului.

Sunt contradictorii opiniile cercetătorilor privind tipul de afect în depresiile rezistente. Astfel, unii savanți consideră că în structura acestor depresii predomină tulburările asteno-dinamice, susținând că prezența acestor sindroame explică rezultatul dezvoltării inverse a simptomatologiei psihopatologice, caracteristice pentru perioada acută a bolii. Alt grup de cercetători, din contra, afirmă că în structura depresiilor refractare predomină anxietatea, care reprezintă un factor de pronostic nefavorabil în dezvoltarea rezistenței terapeutice, dar și manifestări cu vitalitate profundă și schimbarea ciclică a elementelor afective fundamentale [26].

Părerile cercetătorilor sunt contradictorii și privind particularitățile componentelor ideatorii și motorii ale triadei depresive. O parte dintre ei consideră că componenta ideomotorie a depresiei este redusă și corespunde cu tulburările afective de intensitate mică, iar pe de altă parte vorbesc despre inhibiție psihomotorie marcată și diferențe, statistic veridice, cu depresiile acute curabile, și evidențiind o anumită dinamică a componentei ideomotorii a triadei depresive când, paralel cu creșterea duratei depresiei, se reduce componenta motorie și, cu timpul, rămân doar tulburările ideatorii și cu o atipie marcată a inhibiției ideatorii în cadrul depresiilor anxioase [5].

Contradictorii sunt și părerile privind tulburările vitale în cadrul depresiilor rezistente. Majoritatea autorilor sunt predispuși să creadă că tulburările vitale în aceste cazuri sau lipsesc definitiv, sau sunt extrem de reduse și cu greu sunt diagnosticate pe fundalul numeroaselor acuze ale bolnavilor, însă părerile altor savanți sunt contrarii, afirmând că componenta vitală a depresiilor rezistente este extrem de evidentă, atingând 10-40% dintre bolnavii cu această depresie [13].

De asemenea sunt contradictorii părerile diferitor savanți privind rolul tulburărilor somatovegetative. Majoritatea autorilor, descriind tabloul clinic al depresiilor rezistente terapeutic, nu abordează această întrebare. Totuși, se comunică despre evidența marcată a acestor tulburări, care dau un polimorfism oarecare tabloului clinic, îndeosebi în fazele inițiale de dezvoltare ale depresiei. Un alt criteriu important de diagnostic al depresiilor refractare se consideră ideile depresive de culpabilitate, astfel că trăirile pacienților preiau un caracter obsesiv, în care ei se „înmormântează” [22].

Ca semne caracteristice pentru stările depresive rezistente, practic, în toate lucrările sunt numite manifestările psihopatologice heterogene sau facultative ale sindromului afectiv. Printre aceste semne pot fi evidențiate ideile hipochondriace, elemente de derealizare și depersonalizare, inclusiv și elemente de anestezie psihică, tulburări cenestopice și obsesivo-fobice, idei de relație și includeri paranoide [27]. În tabloul clinic al depresiilor rezistente toate tulburările heterogene, descrise mai sus, sunt fragmentare, reduse și puțin exprimate, iar frecvent asociindu-se între ele, acestea redau stărilor depresive un aspect extrem de polimorf și atipic.

În descrierea depresiilor refractare un rol important revine prezentării varietăților lor și variantelor clinice. Însă în litera-

tura de specialitate se întâlnesc extrem de puține lucrări, unde sunt descrise particularitățile clinice și evoluția, de asemenea, variantele clinice ale depresiilor rezistente terapeutic. Unul dintre cele mai răspândite și tradiționale principii de evidențiere a variantelor clinice ale depresiilor rezistente, întâlnite în multe lucrări științifice, este clasificarea stărilor depresive în funcție de predominarea stării afective și predominarea unor sau altor simptome heterogene. Astfel, mai frecvent se întâlnesc depresiile: melancolice, agitate, adinamice, anergice sau asteno-adinamice, disforice, depersonalizate, cenesto-hipocondriace, obsesivo-fobice, paranoide sau anxios-paranoide. Pot fi evidențiate de asemenea și depresii „complicate” și nediferențiate, stări depresive unimodale sau simple, bimodale sau polimodale [24].

Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor rezistente terapeutic este debutul insidios al bolii cu dezvoltarea lentă a depresiei, afirmându-se că într-un șir de cazuri perioada inițială de manifestare a depresiei variază de la câteva luni până la 20 de ani. Totuși, o altă parte de savanți consideră că o caracteristică tipică pentru depresiile rezistente terapeutic este debutul acut al stării depresive [4]. Analizând dinamica depresiilor rezistente, autorii evidențiază două variante: evoluție continuă cu simptomatologie monotonă „înghețată” și evoluție intermitentă, cu acutizări frecvente. Printre variantele fundamentale de evoluție a stărilor depresive există și variante intermitente: evoluție periodică cu creșterea frecvenței fazelor depresive, care treptat se apropie de o evoluție continuă sau evoluție tip „defect” depresiv.

Printre alți factori clinici o atenție deosebită se acordă particularităților dinamicii sindromului și evoluției maladiei în ansamblu. Se consideră, că răspund insuficient la tratament și depresiile, care au fost precedate de 3 și mai multe faze depresive. Studii farmacoclinice efectuate la interval de un an și de cinci ani de evoluție pe subiecții depresivi au evidențiat, că la un an recurența a fost întâlnită în 19% cazuri, evoluția cronică - în 33% cazuri, iar remisiunea - în 48% cazuri; la cinci ani recurența a fost întâlnită în 55% cazuri, evoluția cronică - în 12% cazuri, iar remisiunea - în 33% cazuri [2]. Toate studiile farmacoclinice au demonstrat la modul critic că faza de întreținere terapeutică constituie pentru subiect, factorul de risc cel mai important pentru recurență. De aceea, după faza de întreținere terapeutică, dozele de AD nu se reduc în faza de susținere, iar în general există recomandarea ca pentru pacienții cu mai multe episoade severe, această perioadă de întreținere să dureze nedefinit.

Instituirea unui management terapeutic adecvat reduce substanțial simptomatologia depresivă încă din perioada inițială de 12 săptămâni. Facilitarea unui răspuns terapeutic bun implică respectarea cu strictețe a fazelor terapeutice: acută, de întreținere și de susținere. Faza acută permite stabilizarea simptomelor după 2-3 luni de tratament, iar în faza de întreținere a tratamentului se continuă medicația pentru încă 4-9 luni, ea având rolul de a preveni recăderea. În același timp, în această fază, se stabilește și nivelul de stabilizare și remisiune clinică. Faza de susținere se constituie în perioada cu riscul cel mai mare la recurență, iar durata acesteia va fi stabilită în

funcție de criteriile precizate anterior. Obiectivul principal al acestei faze este menținerea aceleiași AD în doză optimă, cu care s-a obținut răspunsul inițial, durata acestei terapii fiind apreciată în funcție de numărul episoadelor.

Există argumente contradictorii privind răspunsul față de tratament la un debut lent al maladiei. Pe de o parte, debutul lent al bolii se consideră ca predictor al rezistenței terapeutice, dar pe de altă parte, debutul lent se consideră ca predictor al răspunsului pozitiv față de tratament [4]. Într-un șir de lucrări se confirmă faptul că tabloul clinic al depresiilor rezistente nu se deosebește de tabloul clinic al depresiilor curabile și că simptomele clinice, evoluția depresiilor nu pot fi pe rol de criterii ale rezistenței terapeutice [14]. La 40% pacienți cu depresie netratată, semnele pronunțate ale maladiei persistă mai mult de un an, iar o jumătate din persoanele, care au suferit de această afecțiune, vor avea cel puțin un recidiv pe parcursul vieții. Riscul de recidivare a depresiei crește cu 70% după două episoade de depresie suportate, și cu 90% - după trei.

Factorii clinici, care condiționează apariția rezistenței terapeutice, se consideră a fi și comorbiditatea depresiei cu diferite afecțiuni. Cel mai frecvent cercetătorii indică patologia organică a SNC, endocrinopatiile, afecțiunile virale, reumatismul [19]. Depresia asociată unor condiții medicale cronice se constituie într-o comorbiditate cu risc crescut spre o eventuală problemă de rezistență. Comorbiditatea depresia/boli cardiovasculare (de ex., infarct miocardic) impune o monitorizare clinică și terapeutică strictă atât a afecțiunii somatice, cât și a celei psihiatrice, pentru că între ele există o intercondiționare negativă, depresia fiind un factor de agravare pentru boala somatică și invers. De asemenea, comorbiditatea cu cancerul limitează substanțial terapia psihiatrică. ¼ din pacienții cu artrită reumatoidă prezintă o depresie majoră, care contribuie la agravarea disabilității funcționale a acestor pacienți, dar remarcându-se o eficacitate antidepressivă similară după administrare de Paroxetină și Amitriptilină. În ceea ce privește comorbiditatea depresia/diabet zaharat există recomandarea administrării de medicamente sub controlul glicemiei și a unui regim alimentar strict și aceasta pentru că este cunoscută posibilitatea asocierii hipoglicemiei după administrarea de AD. Semne depresive importante sunt remarcate la peste 30 la sută din toți pacienții ce suferă de o maladie somatică, dar și la cei ce fac abuz de alcool. Pe de altă parte, persoanele depresive au mai multe maladii decât cele fără depresie și apelează la servicii medicale mai frecvent, iar prognosticul multor boli este mai nefavorabil la acest grup de pacienți, fapt care duce la micșorarea activității ocupaționale sau a rolului social [28].

Depresia este frecvent întâlnită la pacienții post-stroke, mai ales în prima lună după producerea accidentului, astfel că reacția psihologică la îmbolnăvire este importantă. Un interes particular a fost acordat raportului între frecvența și intensitatea depresiei, pe de o parte, și localizarea leziunii vasculare, pe de altă parte. Astfel, pentru unii depresia are frecvența cea mai ridicată la pacienții cu leziunii vasculare ischemice, localizate predominant în emisfera dreaptă, iar pentru alții aceeași corelație este valabilă, dar în emisfera stângă, mai ales pe polul frontal. Depresia cunoaște o prevalență

ridicată și în demențele degenerative sau în alte afecțiuni ale SNC cu o evoluție potențială spre demență, de exemplu, boala Parkinson [31].

Coexistența TOC cu depresia refractară continuă să suscite controverse. Prezența acestei comorbidități poate avea drept consecință o agravare a simptomatologiei ambelor tulburări, poate duce la apariția altor condiții comorbide, poate crește rata tentativelor suicidare și a spitalizărilor, se poate asocia cu scăderea complianței la tratament, deci și cu o rezistență terapeutică și mai pronunțată, iar drept consecință - o alterare suplimentară a calității vieții acestor pacienți. Se recomandă în cazul pacienților cu TOC, care dezvoltă o depresie non-responsivă la un agent terapeutic, adăugarea venlafaxinei [11].

Existența unor interacțiuni între alcoolism și depresie au fost semnalate de mulți autori, descriindu-se „melancolia alcoolică” și alte depresii secundare alcoolismului. Studii epidemiologice recente arată că 65% dintre femeile alcoolice și 44% dintre bărbații alcoolici prezintă cel puțin o tulburare psihică [19]. Datele semnalate în ultimele decenii vin să demonstreze existența unor legături între alcoolism și tulburările de dispoziție depresive, susținându-se că nici transmiterea dominantă și nici cea recesivă nu pot fi considerate drept responsabile pentru psihozele afective. Prevalența depresiei în alcoolism variază în funcție de starea pacientului și de momentul, în care se face cercetarea, astfel înainte de sevraj, 80% dintre pacienții cu alcoolism prezintă sindroame depresive de severitate majoră, iar după 7-10 zile de privare, prevalența depresiei scade la 13%.

Anxietatea și depresia coexistă la majoritatea bolnavilor, inclusiv și atacurile de panică, care se observă la 10-20% pacienți cu depresie recurentă, cu debut înaintea depresiei în circa jumătate din cazuri. Riscul dezvoltării depresiei în tulburările anxioase, în raport cu vârsta, crește considerabil. Depresia melancolică se poate dezvolta la 2/3 dintre bolnavi cu agorafobie sau atac de panică. Comorbiditatea cu atacul de panică complică substanțial pronosticul depresiei recurente, deseori fazele devin rezistente la tratament, iar riscul suicidar crește de 2 ori. În toate aceste cazuri este dificil de stabilit ce este primar, depresia sau anxietatea, cu toate că anume de acest lucru depinde alegerea tratamentului. În caz că acest lucru nu poate fi stabilit, se recomandă indicarea medicamentelor, care sunt eficiente în ambele stări. Principalele forme de anxietate, întâlnite la depresivi, sunt: anxietatea generalizată, atacurile de panică și fobia socială. În timp ce în populație prevalența anxietății este de 3,7%, la depresivi ea atinge valori de 10,4%; atacul de panică este de 5,2% la depresivi și doar de 1% în populația generală, iar fobia socială este de 4,2% la depresivi și de 1,2% la restul populației [22].

Tulburările specifice de personalitate în depresiile refractare se prezintă prin atitudini și comportament dizarmonioase, implicate într-o largă gamă de situații personale și sociale, care duc la un disconfort subiectiv. De cele mai dese ori este observată asocierea depresiei cu tulburarea paranoidă de personalitate, caracterizată prin sensibilitate excesivă la eşecuri/înfrângeri și atitudini neprietenoase; tendința de a purta ranchiună; un sentiment combativ de susținere a drepturilor

personale; tendința spre o stimă de sine excesivă; cu tulburarea schizoidă de personalitate, care întrunește următoarele condiții: răceală emoțională, capacitate limitată de a exprima căldura, sentimentele tandre sau intoleranță față de lauda sau criticile adresate de ceilalți, indiferență aparentă față de laudă sau critici adresate de ceilalți etc.; cu tulburarea emoțional-instabilă de personalitate, de tip *borderline*, caracterizată prin eforturi disperate de a evita abandonul real sau imaginar, un pattern de relații interpersonale instabile caracterizate prin alternare între extremele de idealizare și devalorizare, perturbare de identitate: imagine de sine sau conștiință de sine marcant și persistent instabilă, instabilitate afectivă, sentiment cronic de vid etc.; dar și cu tulburarea de personalitate histrionică, caracterizată prin auto-dramatizare, expresie exagerată a emoțiilor, sugestibilitate, afectivitate labilă și superficială, seducție în comportament sau înfățișare, egocentrism, dorința continuă de a fi apreciat, comportament persistent manipulativ pentru satisfacerea nevoilor proprii [9].

Farmacoterapia DR a cunoscut diferite evoluții și, de aceea, în prezent, antidepressivul reprezintă un domeniu prioritar al psihofarmacologiei. Aceste substanțe au permis efectuarea unor corelații între tipologia simptomatologică a depresiei, intensitatea acesteia și a eventualelor comorbidități, permițând stabilirea unui model clinic-evolutiv al afecțiunii. Însă, progresiv, atenția a fost orientată în sensul depistării unor noi substanțe cu proprietăți antidepressive și elaborării unor alternative terapeutice privind depresia rezistentă farmacologic.

Antidepressivul are acțiuni diverse asupra sistemelor monoaminergice, acțiuni eventual responsabile de efectul terapeutic. Se cere o alegere corectă din punct de vedere clinic-farmacologic al medicației, implicațiile pe care le au în etiopatogenia depresiei diferitele sisteme de neurotransmițători cerebrali, adică existența unei deficiențe de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se în special fie la noradrenalină, fie la serotonină. Aceste teorii privesc deficitul de neurotransmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupuri biochimice ale depresiilor: prin deficit de serotonină, respectiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători, evidențiind niveluri scăzute la bolnavii depresivi. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, dar cu toate acestea, deficiența dopaminică poate fi evocată ca un mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii – dopamin-dependente [29].

Drept condiție importantă a eficienței psihofarmacoterapiei este alegerea dozelor optime și spectrului terapeutic de acțiune al antidepressivelor. S-a constatat că dozele mici și mijlocii de antidepressive sunt considerabil mai puțin eficiente, decât dozele mai mari de 250 mg/24h, demonstrându-se că 300 mg/24h de imipramină este mai eficientă decât 150 mg/24h. Atunci când se indică antidepressivul, trebuie de ținut cont nu numai de doza și spectrul terapeutic al preparatului, dar și de timpul necesar pentru instalarea efectului terapeutic. De obicei, acesta constituie de la 2-4 săptămâni până la 5-6 săptămâni. Însă, s-a constatat că concentrația preparatului în plasma sanguină a bolnavilor variază con-

siderabil, chiar și la administrarea uneia și aceleiași doze, demonstrându-se că concentrația de imipramină în plasma sangvină la administrarea a 150 mg/24h poate fi de la 80 până la 800 mg/ml. Deaceea, majoritatea cercetătorilor recomandă insistent de monitorizat concentrația preparatului ca măsură de profilaxie a rezistenței terapeutice [38]. Pentru majoritatea antidepressivelor sunt indicate limite minime și maxime ale concentrației în plasmă, numită „fereastră terapeutică”. Neatingerea sau depășirea acestor concentrații, de regulă, determină rezistență față de tratamentul indicat. Nu se permite, de asemenea, creșterea treptată a dozelor preparatului, deoarece are loc adaptarea organismului la preparatul dat și dezvoltarea pseudorezistenței [1].

De menționat și particularitățile farmacocinetice ale preparatelor. Astfel, absorbția antidepressivelor triciclice poate fi considerabil redusă la administrarea concomitentă a preparatelor cu proprietăți oxidante puternice, de exemplu acidul ascorbic, ca și în cadrul unor afecțiuni (infecții respiratorii, gastroenterite etc.), când crește considerabil legarea preparatului de proteinele plasmatic, ceea ce determină scăderea eficienței acestuia. Biotransformarea antidepressivelor crește considerabil la alcoolici. În așa mod acționează barbituricele, activând enzimele microsomale ale ficatului. Se menționează, că unele preparate medicamentoase (neurolepticele fenotiazidice, opiaceele, metilfenidatul) cresc concentrația de antidepressiv în plasma sangvină din contul eliminării prin concurența legării cu fracțiunile plasmatic [16]. Modificarea nivelului de transformare biologică a preparatului uneori poate fi obținută prin schimbarea modului de administrare a antidepressivului [25].

Un rol important privind concentrația sangvină a antidepressivelor îl constituie eliminarea lor din organism pe cale renală. Există date care indică scăderea timpului de înjumătățire a antidepressivelor la persoanele în vârstă și la bolnavii cu insuficiență renală [28]. La indicarea preparatului este necesar de ținut cont și de un așa factor important ca nivelul de eficiență al metaboliților antidepressivelor, care se formează în organism, deoarece la unele preparate activitatea metaboliților în organism este considerabil mai redusă, decât a preparatului de bază (de exemplu, clomipramin-dexmetilclomipramin).

Conform protocolului clinic național (PCN-116) „Tulburări afective (de dispoziție) la adulți”, (caseta 19), aprobat la ședința Consiliului de experți nr. 2 din. 04 iunie 2010 și prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 545 din 06.08.2010, acțiunile medicului în depresia rezistentă include: combinația antidepressiv+neuroleptice; terapie prin perfuzie/adminstrare i.m. monodrog antidepressiv; terapie prin perfuzie/adminstrare i.m./terapie orală cu două antidepressive; combinarea terapiei antidepressive+timostabilizatoare+aplicarea psihoterapiei; metoda de anulare momentală a tuturor preparatelor psihotrope; terapia electroconvulsivantă.

Una dintre metodele terapeutice intensive este administrarea intravenoasă în perfuzie a antidepressivelor. S-a constatat că datorită acestei metode poate fi obținută eficiență terapeutică în 59-80% cazuri de depresii rezistente terapeutic, din contul obținerii mai rapide a concentrației

ridicate și permanente în sânge a substanței de bază, dar nu a metaboliților ei puțin eficienți. Un șir de autori propun de a intensifica tratamentul depresiilor rezistente terapeutic, administrând doze mari și foarte mari de antidepressive până la limita toleranței, comunicând despre administrarea reușită a dozelor mari de IMAO la bolnavii, care anterior au urmat 8 cure de tratament adecvate, independente cu antidepressive. Deși, în majoritatea cercetărilor științifice, dedicate studierii concentrației preparatelor în plasma sangvină, nu se observă o relație directă între doza preparatului și efectul terapeutic, dar s-a stabilit o relație între concentrația preparatului în plasmă și efectul terapeutic (fereastră terapeutică), ceea ce s-a discutat anterior. Astfel, metoda de tratament de depășire a rezistenței terapeutice, descrisă anterior, trebuie combinată cu verificarea concentrațiilor plasmatic ale preparatelor [28].

În majoritatea lucrărilor științifice o importanță deosebită se acordă elaborării diferitor metode de terapie combinată, orientate spre potențarea efectului antidepressivelor, propunând de a combina antidepressivele cu neurolepticele, care au activitate antidepressivă și sunt capabile de a crește concentrația antidepressivelor în plasma sangvină din contul eliminării prin concurență a fracțiunilor legate plasmatic. Nu mai puțin eficient este tratamentul combinat cu antidepressive, atât cu acțiune neurobiochimică serotoninergică, cât și noradrenergică, ceea ce dă posibilitate de a acționa imediat asupra a două mecanisme patogenetice de dezvoltare a depresiei, efectul terapeutic fiind obținut în 48-88% cazuri; combinarea antidepressivelor tri- și tetraciclice cu IMAO, care se consideră periculoasă din cauza posibilelor efecte secundare, însă riscul efectelor secundare a acestor combinații este minim, dacă se respectă următoarele recomandări: de adăugat IMAO la antidepressivele triciclice cu creșterea treptată a dozelor de IMAO sau, concomitent, de indicat 2 feluri de preparate după 10-14 zile de suspendare a terapiei anterioare [18].

S-a stabilit că tratamentul îndelungat cu antidepressive determină sensibilizarea receptorilor postsinaptici neuronali, iar indicarea sărurilor de litiu favorizează activarea presinaptică a neuronilor serotoninergici, potențând efectul antidepressivelor, concentrația litiului în plasma sangvină nu prezintă importanță deosebită. Astfel, metoda dată a câștigat o popularitate mare printre specialiști, iar eficiența ei se constată în 50-70% cazuri.

S-a constatat că nu numai sărurile de litiu potențează efectul antidepressivelor, dar și un șir de alte preparate, care posedă acțiune „profilactică” asupra tulburărilor afective – carbamazepina și derivații acidului valproic. Se consideră, că carbamazepina contribuie la creșterea considerabilă a concentrației triptofanului în plasma sangvină care, fiind predecesorul serotoninei, are efect terapeutic direct.

Luând în considerație ipoteza serotoninergică a depresiei, bazându-se pe presupunerea că L-triptofanul potențează efectul antidepressivelor IMAO, s-a propus, în scopul depășirii rezistenței terapeutice, de a combina antidepressivele serotoninergice (clomipramina, amitriptilina) sau IMAO cu 5-hidroxi-triptofan (0,5-1,0 mg/24h) [15].

În căutarea metodelor de depășire a rezistenței terapeutice un număr semnificativ de lucrări științifice sunt dedicate ten-



dințelor de a modifica reactivitatea generală a organismului și creșterea sensibilității individuale față de tratamentul cu antidepressive. Ca substanțe, ce cresc sensibilitatea nespecifică a receptorilor față de antidepressive, sunt hormonii tiroidieni – L-triiodtironin și tiroxina, în diferite lucrări evidențiindu-se că la majoritatea pacienților cu rezistență terapeutică se observă un hipotiroidism subclinic [21]. Deaceea, suplimentarea triiodtironinei la terapia cu antidepressive determină scăderea antidepressivului legat de fracțiunile proteice sangvine și reducerea timpului de acțiune latentă a preparatelor. Conform datelor acestor autori, efectul pozitiv în urma suplimentării hormonilor tiroidieni (L-triiodtironina și tiroxina) la tratamentul cu antidepressive, în cazurile de rezistență terapeutică constituie 64-90%.

O metodă destul de eficace de acțiune asupra organismului bolnavului cu rezistență la terapia cu antidepressive este hemosorbția prin detoxifiere, care prezintă eficiență în 53,8% cazuri. Sunt date care afirmă că într-un șir de cazuri cu rezistență terapeutică față de antidepressive este eficientă reflexoterapia, efectul pozitiv în aceste cazuri obținându-se în 15,8% cazuri [17].

Un interes deosebit al cercetătorilor și al medicilor practicieni față de tratamentul bolnavilor cu stări depresive rezistente terapeutic sunt metodele de tratament prin șoc. Majoritatea autorilor recomandă de aplicat TEC ca metodă alternativă de depășire a rezistenței terapeutice în cazurile de ineficiență psihofarmacologică. Eficiența TEC în aceste cazuri este de 60-65%. Se consideră că pe lângă acțiunea terapeutică propriu-zisă, TEC diminuează gradul de rigiditate a formațiunilor psihopatologice și, concomitent, schimbând reactivitatea organismului bolnavului, crește sensibilitatea față de psihofarmacoterapie. Totuși, există informații, că eficiența TEC nu depășește metoda infuziilor venoase cu antidepressive, de exemplu, cu ludiomil. Pentru creșterea eficienței TEC se propun diferite combinații, de exemplu, combinarea TEC cu sărurile de litiu, dar pe de altă parte există date, că în cadrul rezistenței față de TEC, bolnavii prezintă rezistență și față de sărurile de litiu [12].

Pentru creșterea sensibilității față de psihofarmacoterapie s-a propus metoda de suspendare unimomentană, în combinație cu diureza forțată și efectuarea ulterioară a TEC. Autorii consideră că această metodă manifestă nu numai efect terapeutic direct, dar și determină diminuarea anticorpilor față de preparatele medicamentoase în sângele bolnavilor, ceea ce favorizează depășirea rezistenței terapeutice față de acestea. Suspendarea unimomentană a tratamentului se referă la metodele de șoc, care se aplică în cazurile de rezistență terapeutică [20]. Autorii se bazează pe faptul că suspendarea bruscă a preparatelor, administrate în doze mari, determină preschimbarea bruscă a sistemului limbic, care este însoțit de modificarea adaptației și reducerii simptomatologiei psihopatologice.

Ca o metodă suplimentară de depășire a rezistenței terapeutice, un șir de autori recomandă metoda de deprivare a somnului, cu toate că eficiența acestei metode în cadrul depresiilor rezistente este de doar 30-36%. Se consideră, că

deprivarea somnului determină modificarea metabolismului aminelor biogene din contul resincronizării proceselor circadiene. O importanță deosebită o are și acțiunea stresantă, specifică deprivării somnului, iar pentru ameliorarea rezultatelor acestei metode se recomandă asocierea deprivării somnului cu terapia antidepressivă [10].

Alte metode de depășire a fenomenului refractar constau în stimularea magnetică transcranială a nervului vag, însă accesibilitatea lui este limitată. În cazurile evoluției maligne, cu rezistență terapeutică exprimată și frecvent cu tentative suicidare perseverente, se recomandă efectuarea tractotomiei subcaudale stereotaxice. În timpul operației se distrug porțiuni de țesut neuronal din segmentele ventro-mediale ale lobilor frontali sub *corpus caudatum*, însă rezultatele acestei metode nu sunt identice, astfel unii cercetători au înregistrat ameliorări în 56% cazuri, iar alții - numai în 45% [12]. Cu toate că majoritatea autorilor înregistrează un număr nesemnificativ de complicații ale acestei metode, mai frecvent se constată sindromul psihoorganic.

Bineînțeles, că o anomalie biochimică a unui singur neurotransmițător nu poate explica sindromologia clinică a unor depresii. La rândul lor, aceste perturbări biochimice nu sunt exclusiv cerebrale, ele vizând și perturbări în alte sisteme și organe. Deoarece în depresia refractară sunt implicate diferite structuri anatomo - funcționale, ale monoaminelor, citokinelor etc. deaceea această maladie trebuie analizată și tratată complex. Astfel, deopotrivă cu toate metodele de tratament al depresiilor rezistente terapeutic menționate anterior, unii autori recomandă terapia de recuperare, pentru a preveni formarea modificărilor specifice de personalitate, mobilizarea diferitor mecanisme compensatorii și recuperarea relațiilor sociale dereglate [16]. Deaceea, se recomandă ca toate tipurile de tratament biologic să se combine cu diferite mijloace de acțiune psihosocială: tratament prin intermediul ambianței, stimularea activității sociale, psihoterapia, ergoterapia. De regulă, psihoterapia se bazează pe susținerea, reasigurarea, revalorificarea, responsabilizarea și afirmarea sinelui în paralel cu creșterea încrederii în „sine” și în cei din jur. De asemenea, revalorificarea narcisică, încurajarea prin îngrijiri psihoterapeutice și ocupaționale articulate sub formă de post-cură. Alexitimia, definită ca o capacitate de a-și repera emoțiile și sentimentele, joacă un rol important în obținerea unor rezultate terapeutice bune.

Combinarea medicației și a mijloacelor antidepressive cu o formă de psihoterapie, adecvată fiecărui caz în parte, reprezintă cea mai eficientă abordare terapeutică, așa încât terapia complexă a depresiei determină modificări comportamentale, promovează starea de bine subiectiv, suportul social și productivitatea, precum și ameliorarea simptomatologiei. Observând că depresia este responsabilă, uneori, de o incapacitate funcțională socială, adesea mult mai gravă decât cea determinată de unele afecțiuni somatice, specialiștii au constatat valoarea complementară a psihoterapiei [6].

În ultimii ani s-au impus în terapia depresiei trei tehnici: cea cognitivă, cea de orientare psihodinamică și terapia interpersonală. Psihoterapia cognitivă se concentrează asupra

gândirii pacientului (pe distorsiunile cognitive ale acestuia), terapia interpersonală asupra relațiilor clientului (pe deficiențele interpersonale), iar terapiile psihodinamice - asupra experienței interne a clientului și a relațiilor sale din trecut (pe conflictul intrapsihic) [7].

Terapia cognitivă urmărește testarea și corectarea cognițiilor negative și a ipotezelor subconștiente, bazată pe corectarea distorsiunilor cronice în gândire, legate de depresie, în particular triada cognitivă, sentimente de neajutorare și lipsa speranței pentru sine, pentru viitor și trecut. Psihoterapia cognitivă are drept scop și modificarea, devalorizarea factorilor depresogeni. Astfel, subiectul, printr-un proces de informare, selectare, categorizare și prelucrare a factorilor și fenomenelor depresogene, le evaluează în mod deformat, dându-le o valoare extraordinară, în timp ce își devalorizează propria personalitate și posibilitățile sale de a depăși episodul depresiv. Terapia interpersonală dezvoltă ca tratament specific de scurtă durată și constă în discuții interpersonale curente în opoziție cu dinamica intrapsihică subconștientă [29]. Terapia psihanalitică este o terapie ținută spre rezolvarea conflictelor și motivațiilor inconștiente, care pot să fie stimulantele și susținătoarele psihopatologiei [8]. Anume pentru depășirea și corectarea noțiunii de sine, reverificarea normală a sinelui sunt folosite strategiile psihoterapeutice orientate psihodinamic.

### Discuții

Așadar, în pofida numeroaselor lucrări științifice despre depresiile rezistente terapeutic, problema este puțin studiată. Până în prezent lipsește o abordare metodică unică de studiere a acestui fenomen, iar rezultatele ei în multe cazuri nu sunt identice și, deseori, au caracter contradictoriu. Trebuie, totuși, de admis că o interpretare sigură referitor la etiologia depresiei actualmente nu e posibilă, însă în pofida acestei limite, lucrările ulterioare ar putea să ne ofere în viitorul apropiat studii promițătoare în acest sens. În același timp, numărul bolnavilor cu astfel de patologie și tendințe spre o evoluție persistentă nu numai că se reduce, dar din contra, are tendința spre majorare, crește numărul bolnavilor dezadaptați social și inapți de muncă. Efectuând analizele datelor medicale, farmaceutice, a costurilor, s-a demonstrat că pacienții cu depresii rezistente terapeutic se folosesc de două ori mai mult de servicii medicale decât alte persoane, suportând costuri semnificative prin pierderea capacității de a munci, impunând o povară economică semnificativă angajatorilor. Iată de ce problema depresiilor rezistente rămâne extrem de actuală și necesită un studiu mai detaliat, la fel ca și elaborarea și argumentarea științifică a metodelor eficiente de depășirea acesteia.

În tratamentul stărilor depresive refractare o importanță deosebită are alegerea corectă și consecutivă a metodelor de tratament. Studiarea lucrărilor, consacrate elaborării metodelor de depășire a rezistenței terapeutice, a arătat că la prima etapă de tratament se recomandă de studiat minuțios istoricul bolii pacientului, pentru convingerea că diagnosticul a fost stabilit corect, la fel ca și dozele antidepressivelor. Una dintre cele mai simple metode de depășire a rezistenței terapeutice este schimbarea antidepressivului, folosit tradițional, cu un

preparat cu o altă structură chimică. Celelalte metode de depășire a rezistenței terapeutice pot fi împărțite în câteva grupe mari: metode intensive de tratament farmacologic; metode combinate de tratament farmacologic, pentru potențarea acțiunii antidepressivelor; metode de tratament direcționate spre creșterea reactivității organismului și sensibilității față de antidepressive; metode de șoc; chirurgicale; psihoterapeutice și de reabilitare a pacienților. Astfel că strategiile, referitoare la depășirea tulburărilor depresive rezistente constau în alegerea celei mai favorabile opțiuni terapeutice privind evaluarea corectă a evoluției, evitarea unor greșeli de ordin terapeutic, iar asocierea chimio- și psihoterapiei, măsurile psihoprolifactice și de suport social au ajutat bolnavii să trăiască armonios, fără căutarea unui panaceu de vindecare.

### Concluzii

1. Actualmente sunt puțin studiate condițiile și, îndeosebi, mecanismele patogenetice de dezvoltare a rezistenței terapeutice în cadrul depresiilor. Cu toate că există numeroase cercetări asupra implicării disfuncției substratului biologic în etiopatogenia depresiei rezistente, totuși, până în prezent, nu este clar dacă această tulburare neurobiologică este legată direct de patogenia afecțiunii sau dacă ea acționează ca un factor de vulnerabilitate neurochimică.

2. Depresia rezistentă este o condiție eterogenă în sine, cu o mare diversitate psihopatologică, de aceea se cere o evaluare atentă a persoanelor cu astfel de simptome, pentru o mai bună orientare în cadrul deciziilor de tratament. Lucrările dedicate clasificării și tipologiei depresiilor refractare au fost frecvent bazate pe o abordare tradițională și de aceea sunt puțin informative în planul evoluției și prognosticului. Lipsesc lucrări, în cadrul cărora ar fi studiate mai detaliat particularitățile variantelor clinice principale din cadrul depresiilor refractare.

3. Majoritatea acțiunilor terapeutice, propuse pentru depășirea rezistenței, sunt puțin aplicate în practica medicală din cauza eficienței minime, a folosirii complicate sau a riscului crescut de dezvoltare a efectelor adverse, iar într-un șir de cazuri sunt elaborate insuficient indicațiile diferențiate pentru unele sau altele metode de tratament ale acestor depresii. Astfel, având în vedere larga varietate de opțiuni pentru tratament, importanța rezultatelor pe termen lung pentru pacienții, care se confruntă cu această boală, este evident că alte studii bine realizate sunt necesare.

### Bibliografie

1. Brevet de invenție. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente/ Cărașu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13. *BOPI*. 2009;4.
2. Cărașu Gh. Particularități terapeutice în depresia rezistentă. *Curierul medical*. 2011;2:34-41.
3. Cărașu Gh. Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2011;4:72-78.
4. Cărașu Gh. Terapia antidepressivă în depresiile rezistente. *Curierul medical*. 2006;5:15-17.
5. Chiriță V, Papari A. *Tratat de psihiatrie*. Constanța, 2005;340.
6. Dafinoiu I, Jenő-Laszlo V. *Psihoterapii scurte. Strategii, metode, tehnici*. București: Polirom, 2005;345.
7. Enătescu C. *Tratat de psihanaliză și psihoterapie*. București: Polirom, 2003;385.

8. Freud S. Psihologia inconștientului. OPERE. Vol. 3. București, 2001;264.
9. Gaboș Grecu I. Actualități în terapia depresiiilor. București: University press, 2007;180.
10. Gelder M, Gath D, Mayon R. Tratat de Psihiatrie. Oxford: Ed. A. P. L. R. București, 1994;173-213.
11. Gheorghe MD. Actualități în psihiatria biologică. București, 1999;435.
12. Kaplan G, Sadock B. Manual de buzunar de Psihiatrie Clinică. București: Editura Medicală, 2001;558.
13. Marinescu D, Udriștoiu T, Dehelean P. Elemente neurobiologice și non-biologice în tratamentul cu antipsihotice. Craiova, 2009;234.
14. Nacu A, Cărăușu Gh. Риспаксол (Рисперидон)-клинико-терапевтическая эффективность. *Curierul medical*. 2009;2:11-13.
15. Oprea N, Nacu A, Oprea V. Psihiatrie. Chișinău, 2007;462.
16. Revenco M, Nastas I. Strategii de diagnostic și tratament în depresii. Elaborare metodică. Chișinău, 2008;40.
17. Корнетов НА. Депрессивные расстройства. Систематика, диагностика, семиотика, терапия. Томск, 2001;254.
18. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995;568.
19. Ades, J, Lejoyeux M. Depression et alcoolisme. Paris: Masson, 1997;81-102.
20. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment resistant depression. [CrossRef][Medline]. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:371-386.
21. Anderson I. Depression: the treatment and management of depression in adults. NICE clinical Guideline 90. London, 2009;64.
22. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression. *Int. Clin.Psychopharmacol*. 1993;8S:21-25.
23. Lemperiere T. Aspects evolutifs de la depression. Paris, 1996;160.
24. Lemperiere T. Depressions et comorbidites psychiatriques. Paris, 2001;248.
25. Sartorius N. Depression comorbid with anxiety: results from WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br. J. Psychiatry*. 1996;S30:38-43, 204.
26. Schwenk TI. Depression. Guidelines for Clinical Care. UMHS, 2005;20.
27. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. London, 2003;299.
28. Thase ME. Management of patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):e8.
29. Thase ME. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997;5(4):190-201.
30. WHO. Geneva, 2001;178.
31. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO, 2008;160.
32. WHO. World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. Eds: R.C. Kessler, T.B. Ustun. Geneva: WHO, 2008;698.

## Repere conceptuale ale insuficienței cardiace la copii secundară cardiopatiilor congenitale cu hipertensiune pulmonară

I. Palii

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute  
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. e-mail: inapalii@yahoo.com  
Manuscript received January 16, 2012; revised February 02, 2012

### Conceptual benchmarks of heart failure in children secondary to congenital heart diseases with pulmonary hypertension

The following article contains a synthesis of conceptual benchmarks from contemporary literature and identifies problems for latter research regarding heart failure (HF) in children with congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary hypertension (PH). This syndrome, having the highest frequency in the structure of children's heart diseases, meets a set of pathophysiological, clinical-evolutive, prognostically and therapeutically particularities which are only slightly revealed today. The basic particularity of HF at a paediatric age is the frequent association of LV dysfunction with RV dysfunction. The conceptual definition reveals the pathogenetical aspects implied in the evolution of HF, unanimously recognized to be similar at paediatric age (neurohumoral activation, endothelial system, vasodilatation peptides, cytokines pro-inflammatory, oxidative stress, cardiac remodelling etc.), and their origin and mechanisms of actions. Nevertheless, the pathophysiological processes contributing to RV failure in children with congenital systemic-to-pulmonary shunts and CHD are not entirely known. In children with HF associated with CHD the severity predictors are not emphasized, behaviour management and a unanimous accepted treatment are missing, and there is a lack of hard proof regarding the effectiveness of pulmonary vasodilators on cardiopulmonary hemodynamic, cardiac remodelling processes and RV function. Therefore, a study that will permit appreciation of the level of severity of pathogenetical modifications in the evolution of HF syndrome secondary to CHD with PH and the possibility of correction with the aim of reducing the prognosis is absolutely arguable.

**Key words:** heart failure, congenital heart disease, pulmonary hypertension, children.