

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA**

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.89-008.454+615.851+615.21

CĂRĂUȘU GHENADIE

**STRATEGII CLINICO-TERAPEUTICE ÎN DEPRESIILE
REZISTENTE**

321.06–PSIHIATRIE ȘI NARCOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor habilitat în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată la Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Consultant științific:

Nacu Anatolie, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Chiriță Roxana, prof. dr., UMF „Gr.T.Popa”, Iași, România

Scripcaru Călin, prof. dr., m. c. AȘM România, Institutul de Medicină legală, Iași, România

Bucun Nicolae, dr. hab. psihologie, prof. univ.

Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr.7 din 11.05.2018, în următoarea componență:

Revenco Mircea, președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Chihai Jana, secretar, dr. șt. med., conf. univ.

Lacusta Victor, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. AȘM

Cobîleanschi Oleg, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Prostomolotov Valeriu, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ. (Ucraina)

Moldovanu Ion, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gonciar Veaceslav, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la 12.09.2018, ora 14.00 în ședința Consiliului științific specializat DH 50.321.06-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA / ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 18 iulie 2018.

Secretar științific al Consiliului științific:

dr. șt. med., conf. univ.

Chihai Jana

Consultant științific:

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Nacu Anatolie

Autor:

dr. șt. med., conf. univ.

Cărașu Ghenadie

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Tulburările depresive sunt unele dintre cele mai răspândite afecțiuni psihiatrice [2, 4]. În 2000 tulburarea depresivă unipolară se afla printre maladiile principale privind indicii mondiali DALY, ocupând locul (4,3%) trei și locul (8,2%) unu în țările dezvoltate [47]. Conform pronosticurilor, către 2030 această patologie se va afla pe primul (6,2%) loc în lume, depășind bolile cardio-vasculare (5,5%) și traumatismul (4,9%) [47]. Depresiile rezistente se află printre problemele fundamentale ale psihiatriei actuale care păstrează numeroase aspecte neclarificate. Actualmente este acceptată ideea că 29-46% dintre pacienții depresivi sunt nonresponsivi la tratamentul antidepresiv [19, 32]. Finanțele consumate pentru cercetarea și tratamentul acestei boli în țările civilizate sunt unele din cele mai mari din domeniul medicinei [33]. Această condiție clinică are o extindere în toate păturile sociale, cu impact asupra funcționalității pacientului, deteriorare importantă a calității vieții, izolare și valențe semnificative în mortalitate prin suicidul realizat [6, 9, 10, 15, 28, 39, 51]. Suferința persistentă a persoanei marcate de depresie rezistentă preocupă instituțiile medico-sanitare în vederea soluționării problemelor dificile legate de asistarea curentă, recuperarea, dar și supravegherea de durată cu reinsertia socială a acestor bolnavi [22, 23, 35, 36, 45, 46].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. În ultimele decenii sunt puși în discuție cei mai importanți factori etiopatogenetici, clinici și sociali, care condiționează instalarea rezistenței pe parcursul terapiei depresiilor [7, 20]. Dar în pofida numărului impunător de cercetări, cauzele apariției rezistenței rămân incerte. Datorită unor factori multipli subiecții continuă să fie rezistenți la opțiunile terapeutice disponibile și prin urmare reprezintă o provocare majoră pentru specialiștii din sănătate mintală [4, 11, 12, 13]. Altă problemă, susceptibilă la persistența episoadelor depresive, sunt stresurile psihosociale, care contribuie în mod colectiv la dezvoltarea depresiei rezistente la tratament și sunt asociate cu o povară considerabilă de boală [14].

Literatura de specialitate relevă insuficient căile și metodele de depășire a fenomenului refractar [18]. Cu toate că ultimii ani s-au caracterizat prin succese notorii în tratament datorită aplicării diferitor antidepresive eficiente și metode de psihoterapie, cercetările sunt pline de dezbateri în acest domeniu, astfel că terapia depresiilor rezistente nu este rezolvată [20, 48].

Conform ultimelor date, depresiile refractare sunt ca regulă, rezultatul medicației incorecte a primelor episoade de boală, utilizarea dozelor mici sau aplicarea incorectă a remediilor antidepresive [32]. 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 [27].

Depresiile rezistente, prin vulnerabilitatea lor multifactorială, impactul major asupra sănătății publice, impun o abordare complexă și sistematizată a intervenției terapeutice [36, 44]. Indiferent însă de performanțele științifice, de efectele majore ale mai multor remedii contemporane, problema depășirii rezistenței la terapie rămâne deschisă. Lucrările științifice consacrate acestei probleme sunt sporadice și nu analizează toate aspectele acestui fenomen. Nu există cercetări care să dezvăluie amploarea și gravitatea fenomenului, impactul maladiei asupra stării sănătății mentale. Tema de referință impune un demers terapeutic eficient, deziderat major în acest tip de tulburări afective, cu severe și complexe implicații medicale și sociale. Astfel că o cercetare aprofundată a acestui fenomen ar permite o diagnosticare mai precoce, o descifrare cât mai subtilă a strategiilor terapeutice și profilactice.

Scopul lucrării a fost evaluarea rolului factorilor ce determină rezistența terapeutică la pacienții cu tulburări depresive refractare cu elaborarea managementului clinic și de tratament.

Obiectivele lucrării.

1. Elucidarea și evaluarea factorilor predispozanți, care conduc la rezistență în tulburările depresive refractare.
2. Estimarea factorilor precipitanți și favorizanți în apariția, dezvoltarea și menținerea rezistenței în tulburările depresive.
3. Analiza clinico-psihiopatologică și evolutivă a depresiilor rezistente și identificarea particularităților clinice specifice a acestora.
4. Evidențierea variantelor clinice ale depresiilor rezistente.
5. Elaborarea strategiilor terapeutice în depresiile rezistente.
6. Determinarea eficacității tratamentului pacienților cu diverse forme clinice ale depresiilor rezistente.

Metodologia cercetării științifice. Lucrarea este bazată pe un studiu de cohortă de tip descriptiv a 612 de pacienți cu depresii rezistente, cu utilizarea metodelor de cercetare clinică, testări psihologice, epidemiologie analitică, epidemiologie descriptivă, matematică. Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate metodele: Fisher's exact test, metoda ANOVA, procedeul analizei discriminante, calcularea erorilor, criteriului „t” și gradului de veridicitate „p”, procedee tabelare și grafice, calcularea ratelor, valorilor medii, erorilor standard, riscului relativ, intervalului de încredere, χ^2 , numărului necesar de pacienți tratați.

Noutatea și originalitatea științifică. În baza studiului au fost studiați în premieră factorii predispozanți în dezvoltarea depresiilor rezistente S-a demonstrat elocvent că tulburările afective, afecțiunile somatice, tulburările corelate cu stresul în familiile pacienților se prezintă ca cei mai frecvenți factori ereditari. Decepțiile, suportul emoțional redus în perioada copilăriei ($p < 0,05$), pierderea unuia din părinți ($p < 0,01$), anxietatea ca trăsătură a personalității în perioada premorbidă

($p < 0,05$), introvertirea ($p < 0,05$) se prezintă ca alți factori cu valoare statistică. S-a constatat în baza estimărilor că etatea de peste 60 de ani se prezintă ca factor de risc pentru cea mai mare durată a bolii ($p < 0,001$), iar limita de vârstă de la 50 la 59 ani ca factor de risc pentru cel mai mare număr de episoade anterioare ($p < 0,001$). S-a demonstrat rolul determinat al factorilor precipitanți în declanșarea depresiilor refractare și celor favorizanți în menținerea maladiei. A fost consemnat impactul evenimentelor stresante negative personale prin situații de abandon, separare, divorț, deces. S-a constatat în premieră că lipsa complianței ($p < 0,001$), administrarea unor doze neadecvate ale medicamentelor ($p > 0,05$), anularea precoce a antidepressivelor ($p < 0,001$) se prezintă ca cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate. Studiul a demonstrat că depresiile rezistente se manifestă printr-un polimorfism psihopatologic și structură clinică specifică. Pentru prima dată au fost stabilite particularitățile psihopatologice ale variantelor clinice principale, cu perfectarea metodelor de tratament pentru depresia rezistentă anxios-agitată (*Brevet de invenție. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131; P 25/24*) și pentru depresia rezistentă melancolică (*Brevet de invenție. MD 18 Z 2009.04.30 A61K 31/136; P 25/24*). S-a elaborat o abordare integrată a managementului clinic prin asigurarea unor strategii, care a însumat indicarea diagnosticului, subtipurii de depresie, evaluarea factorilor stresanți, condițiilor medicale comorbide, asigurarea complianței. A fost prezentată o analiză sistematică a strategiilor terapeutice pentru depășirea rezistenței, prin creșterea dozelor de antidepressive, opțiunile de schimbare, combinare, augmentare (*Certificat de inovator Nr. 5433*). În premieră s-a efectuat argumentarea științifică a eficacității administrării unei terapii adecvate, având ca principii evidențierea sindromului psihopatologic principal, prescrierea antidepressivelor predominant cu acțiune multiplă și duale conform formelor clinice depresive (*Certificat de inovator Nr. 5428*). S-a elaborat schema de dozare a farmacoterapiei, cu ajustarea unor doze eficiente a preparatelor, creșterea rapidă a dozelor până la cele adecvate, folosirea în staționar a dozelor în diapazonul de la medii la maxime (*Certificat de inovator Nr. 5430*). S-a confirmat managementul bazat pe evaluarea particularităților clinice ale bolnavilor, utilizarea preparatelor antidepressive eficiente, cu excluderea politerapiei (*Certificat de inovator Nr. 5429*). Am prezentat factorii de protecție puternică și moderată pentru micșorarea simptomelor psihopatologice în urma tratamentului administrat la pacienții cu depresie refractară anxios-agitată și factorii de protecție puternică pentru variantele melancolică și apato-adinamică a depresiilor rezistente.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Problemele aplicative soluționate în cadrul studiului prezentat constau în determinarea celor mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea rezistenței la tratament la pacienții cu tulburări depresive, identificarea tabloului psihopatologic specific, fapt care a determinat precizarea unui management de depășire a rezistenței la terapia antidepressivă, în vederea aplicării tratamentului eficient a depresiilor rezistente.

Semnificația teoretică. Rezultatele obținute reflectă cunoștințe inedite privind esența fenomenului de rezistență în depresii. Am analizat multilateral rolul diferitor condiții în apariția și declanșarea rezistenței terapeutice. Am elaborat recomandări, care includ metode complexe de examinare a bolnavilor, evidențierea diferitor factori în derularea și menținerea rezistenței. Am detaliat tabloul psihopatologic al acestor bolnavi, iar rezultatele obținute reflectă cunoștințe noi privind evoluția procesului morbid. Am analizat variantele clinice mai frecvent întâlnite - anxios-agitată, melancolică și apato-adinamică. Rezultatele obținute au extins și aprofundat cunoștințele existente cu privire la direcțiile noi în strategiile de tratament a depresiilor rezistente. Lucrarea contribuie la crearea competențelor necesare medicilor specialiști pentru prevenirea instalării tulburărilor depresive refractare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Studiul științific s-a axat pe două direcții principale de aplicare: practico-medicală și pedagogică. Informațiile obținute sunt utilizate în calitate de material didactic în procesul de studii cu studenții, rezidenții, medicii cursanți la Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pentru practica medicală din republică s-a elaborat protocolul clinic național (PCN-116) „Tulburări afective (de dispoziție) la adult”, aprobat prin ședința Consiliului de experți nr. 2 din 04. 06. 2010 și prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 545 din 06. 08. 2010 și reactualizat prin ședința Consiliului de experți nr. 2 din 06. 12. 2012 și prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 545 din 06. 01. 2013.

Instituțiilor Medico-Sanitare Publice s-au propus diferite metode de diagnosticare precoce și management al pacienților cu depresie rezistentă, cu un impact favorabil în asistența curativă de specialitate.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.

1. Frecvența depresiilor rezistente în ultimii ani este în creștere. În apariția și declanșarea maladiei este necesar de a ține cont de exercițiul sumativ și de o pondere relevantă al unui complex de condiții de ordin intern și extern.
2. Pentru obiectivizarea semnelor clinice, aprecierea circumstanțelor de derulare a depresiilor rezistente, estimarea pronostică a factorilor ce favorizează declanșarea psihopatologiei depresive refractare, dar și programarea volumului de tratament, este necesară aplicarea unor teste psihologice.
3. Fenomenul de rezistență apare la prezența unei psihotraumatizări persistente, plină de semnificație și greu de rezolvat, la o implicare masivă a individului în conflictul psihologic și prezenței a unui șir de factori ai terapiei neadecvate.

4. În geneza dinamicii nefavorabile a maladiei contribuie mecanismele de sensibilizare față de diferite influențe neprielnice din mediu extern, inclusiv neuroinfecții, traumatisme cerebrale, afecțiuni somatice.
5. Depresiile rezistente se manifestă printr-o psihopatologie și structură clinică specifică, evidențiindu-se câteva variante clinice principale—depresia rezistentă anxios-agitată, depresia rezistentă melancolică și depresia rezistentă apato-adinamică.
6. Managementul clinic în depresiile rezistente necesită o abordare integrată prin asigurarea unui diagnostic precis, inclusiv a subtipului de depresie, evaluarea factorilor de stres psiho-social și a condițiilor medicale comorbide.
7. Managementul terapeutic al bolnavilor cu depresii rezistente necesită administrarea unei terapii adecvate, bazate pe evaluarea particularităților clinice ale bolnavilor, asigurarea complianței și include opțiuni de creștere a dozei administrate, strategiile de schimbare, combinare și de augmentare.
8. Conduita de tratament diferențiat și adecvat al pacienților, cu individualizarea manierei de administrare, este singura modalitate de a anticipa fenomenele psihopatologice rebele.
9. În urma tratamentului administrat pacienților cu diferite variante clinice de depresii rezistente pot fi identificați factorii de protecție puternică și moderată pentru micșorarea simptomelor psihopatologice.

Implementarea rezultatelor științifice. În baza studiului au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament ale pacienților cu depresii rezistente în Centrele Comunitare de Sănătate Mentală, ISMP Spitalele de Psihiatrie, ISMP Spitalele Raionale din Republica Moldova, Dispensarul Republican de Narcologie și în procesul didactic la Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”. În practica medicală au fost aplicate Protocolul Clinic Național-116 Tulburări afective (de dispoziție) la adult, Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie Tulburări afective (de dispoziție). Rezultatele studiului sunt susținute prin 4 certificate de inovator, 4 acte de implementare a inovațiilor și 9 propuneri de implementare în practică.

Aprobarea rezultatelor științifice. Postulatele de bază ale lucrării au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifico-practice: Zilele Universității și Conferințele științifice anuale a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2002-2011); Conferința Științifică Internațională „XXVII Semaine Médicale Balkanique” (Chișinău, 2002); Congresul de Psihiatrie cu participare internațională „Actualități în psihiatrie” (Chișinău, 2004); Weill Cornell Seminar in Psychiatry (Salzburg, 2004); Simpozionul Național de Psihiatrie. Management în asistența psihiatrică a bolilor majore (resurse și particularități) (Durău, Neamț, 2005); 9th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry „The Bio-Psycho-Social

Approach in Psychiatry” (Iași, 2006); Congresul „Terapie și Management în Psihiatrie” (Craiova, 2006); 29th Balkan medical week (Varna, 2006); Weill Cornell Seminar in Psychiatry (Salzburg, 2007); Curs de inițiere în domeniul Psihoterapiei Psihanalitice (Chișinău, 2007-2008); Conferința în domeniul serviciilor comunitare de sănătate mentală cu participare internațională „Actualități în sănătate mentală” (Chișinău, 2008); cursurile preconferință „Organizarea unui departament comunitar comprehensiv de sănătate mintală”, „Viitorul trecutului în istoria științelor medicale”, „Managementul pacientului suicidal” și Conferința Națională „Condiția umană și psihiatria. Noi orizonturi în psihiatria forensică” (Iași, 2008); Seminarul de formare medicală continuă „Aspecte practice ale operelor lui S. Freud în psihoterapia psihanalitică” (Chișinău, 2009-2011); 69-eme Congres de Psychanalystes de Langue française (Paris, 2009); Conferința Națională în Sănătate Mentală cu participare internațională „Psihiatria Comunitară: Trecut, Prezent și Viitor” (Chișinău, 2009); Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT, (Chișinău, 2009); Conferința Națională Terapie și Management în Psihiatrie (Craiova, 2010); a XVI-a Conferință Științifică Internațională „BIOETICA, FILOZOFIA și MEDICINA în strategia de asigurare a securității umane” (Chișinău, 2010); Congresul Național „Aspecte particulare ale psihiatriei integrative și expertale” (Iași, 2010); Seminarul Republican de psihiatrie (Chișinău, 2011); al VI-lea Simpozion Național de Psihiatrie „Actualități și perspective în cunoașterea și tratarea tulburărilor de dispoziție de tip depresiv” (Târgu-Mureș, 2011); Congres dedicat Cercetării Științifice Psihiatrice din România și Zilei Mondiale de Prevenție a Suicidului (Oradea, 2011); Simpozion aniversar cu participare internațională „Coordonate terapeutice în psihiatrie. Actualități și perspective” (Bacău, 2011); al Doilea Congres Internațional de psihiatrie integrativă și expertală (Iași, 2011); Congresul Proiect Național „Multidimensionalitatea asistenței psihiatrice, modele de asistență psihiatrică comunitară - Macro-Mod Project” (Iași, 2011); Seminarele de formare medicală continuă „Aspecte practice a transferului și contratransferului în psihoterapia psihanalitică” (Chișinău, 2014); Simpozionul Național de Psihiatrie „Experimentează noile perspective” (București, 2016); Seminarele Societății de Psihoterapie Psihanalitică din Moldova „Aspecte practice în psihoterapia copilului și adolescentului ale operelor lui M. Klein” (Chișinău, 2016); 1st Eastern European Conference of Mental Health (Galați, 2017).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de Psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a USMF „Nicolae Testemițanu” din 19.03.2011 (proces verbal nr.18), la Seminarul Științific de profil „Psihiatrie și Narcologie” din 30.01.2012 (proces verbal nr.11), la Seminarul Științific de Profil 165.01–Fiziologia omului și animalelor și 161.04–Sanocreatologie din cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM din 24.06.2013 (proces verbal nr.1), Seminarul științific de profil „Psihiatrie și Narcologie” din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova din 18.06.2015 (proces verbal nr.2),

la Seminarul științific de profil „Psihiatrie și Narcologie” din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova din 15.12.2017 (proces verbal nr. 3).

Publicații la tema tezei. Rezultatele cercetării au fost reflectate în 70 lucrări științifice, dintre care 35 fără coautor, o monografie, 10 articole în reviste internaționale, 31 articole în reviste științifice recenzate, 4 articole în culegeri științifice naționale, 12 teze în materialele forurilor științifice internaționale, o recomandare metodică, un protocol clinic național, 2 brevete de invenție, (total 35,4 coli autor).

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 184 pagini tehnoredactate și este constituită din: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 472 titluri, 27 anexe, 14 figuri, 15 tabele.

Cuvinte-cheie: tulburare depresivă recurentă, depresie rezistentă, complianță, farmacoterapie, psihoterapie

CONȚINUTUL TEZEI

În compartimentul **INTRODUCERE** este argumentată actualitatea și importanța problemei, sunt descrise scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

I. ABORDAREA CONTEMPORANĂ A ETIOPATOGENIEI, TABLOULUI CLINIC, EVOLUȚIEI ȘI TRATAMENTULUI DEPRESIILOR REZISTENTE.

Capitolul 1 este o sinteză a publicațiilor de ultima oră din literatura de specialitate, care reflectă problema depresiilor rezistente. Capitolul conține informații ce demonstrează gradul de studiere a problemei puse în analiză și amploarea manifestării ei, atât în plan național, cât și internațional. Este descrisă epidemiologia, evoluția conceptului de depresie rezistentă, mecanismele etiopatogenetice, factorii clinici, care condiționează apariția și menținerea rezistenței terapeutice. De asemenea este descrisă structura acestor depresii, patomorfoza tabloul clinic, unele particularități de debut a bolii, dificultăți de diagnostic. Sunt relatate principalele particularități clinico-evolutive ale depresiilor rezistente, comorbiditatea cu alte maladii. O atenție deosebită a fost acordată intervențiilor terapeutice, relatarea concepțiilor clasice de terapie a pacienților, cu impact pozitiv asupra funcționalității pacientului, dar și metodele principale de depășire a rezistenței terapeutice.

2. MATERIAL ȘI METODE.

Cercetarea științifică a fost realizată în cadrul Catedrei de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cu colectarea materialului în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie.

Pentru a determina prognosticul clinic la pacienții cu depresie rezistentă s-a planificat un studiu de cohortă de tip descriptiv și în baza formulei respective s-a calculat volumul eșantionului reprezentativ:

$$n = P (1 - P) (Z_{\alpha}/d)^2$$

unde:

d - toleranța - (d=0.05)

(1 - α) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de veridicitate rezultatelor obținute $Z_{\alpha}=1.96$

P – Conform datelor bibliografice acest fenomen se întâlnește în 38.0% (P=0,38)

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = 0.38 \times 0.62 (1.96/0.05)^2 = 362$$

Valoarea corectată = $n \times \text{design efect} = 362 \times 1,5 = 543$, rata de non-răspuns de 10.0% și volumul eșantionului este de $= 543/0,90 = 603$ de pacienți cu depresie rezistentă.

În cercetarea actuală în perioada 1996-2011 au fost incluși 612 de pacienți cu depresie rezistentă.

Pacienții au fost incluși în studiu pe baza criteriilor de includere și respectarea criteriilor de excludere. Astfel, criteriile de includere au fost:

1. Pacienți, care au îndeplinit criteriile pentru tulburare depresivă recurentă, episod actual moderat sau sever conform CIM-10.
2. Pacienți de sex masculin sau feminin, cu vârsta între 18 și 69 de ani, care și-au exprimat acordul de participare în cercetare.
3. Subiecți, care au urmat două cure de tratament cu diferite antidepresive administrate în doză terapeutică, cu o durată de cel puțin trei-patru săptămâni, înaintea includerii.
4. Diminuarea valorilor cu mai puțin de 50 la sută conform scalei Montgomery-Asberg.

Criteriile de excludere:

1. Pacienți cu vârsta sub 18 ani și peste 69 de ani.
2. Pacienți diagnosticați cu afecțiuni somatice (cardiovasculare, hepatice, renale, gastroenterologice, endocrinologice, hematologice) severe sau cu risc vital previzibil: hipertensiune arterială, gr. III; infarct miocardic acut în ultimul an; aritmii severe; hepatită cronică, cu activitate maximă; insuficiență renală cronică; colită ulceroasă; diabet zaharat, tip I; anemie, grad III).
3. Pacienți care au refuzat includerea în studiu.

Colectarea datelor anamnestice, predispoziției ereditare, personalității premorbide, stării psihice au constituit elemente principale în vederea stabilirii diagnosticului pentru delimitarea nozologică a bolnavilor. Încadrarea diagnostică a fost efectuată în conformitate cu manualul

diagnostic al OMS–CIM-10 (Clasificarea Internațională a Maladiilor, ediția 10-a) și scoruri totale pe scala HAMD-17 mai mari sau egali cu 18. Scorurile între 18 și 24 au fost considerate etalon pentru depresia moderată, iar cele peste 24–pentru cazurile de depresie severă.

Astfel, 170 de pacienți (27,78%) s-au încadrat în categoria de Tulburare depresivă recurentă, episod actual moderat (F33.1), 276 subiecți (45,10%)–în categoria de Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice (F33.2) și restul de 166 bolnavi (27,12%) au dezvoltat o depresie de intensitate severă cu simptome psihotice (F33.3). Distribuția pe sexe indică o preponderență a femeilor : 491 (80,23%) și 121 (19,77%) de subiecți de sex masculin. Locuitorii orașelor au constituit 416 de subiecți, bărbați–90 (21,63%), femei–326 (78,37%), iar ai satelor au fost în număr de 196 de subiecți, bărbați, 31 (15,82%) și femei, 165 (84,18%).

Vârsta medie a bolnavilor a fost de $47,29 \pm 0,91$ ani. Distribuția completă a subiecților în raport de vârstă asociat debutului clinic declanșat al depresiei rezistente se prezintă astfel: de la 18 la 30 ani–73 pacienți (11,93%); de la 31 la 39 ani–89 (14,54%); de la 40 la 49 ani–178 (29,08%); de la 50 la 59 ani–185 (30,23%) și de la 60 la 69 ani–87 (14,22%).

În studiul prezent ponderea cea mai înaltă au constituit persoanele cu studii medii - 360 de cazuri, (58,8%), bărbați–70 (19,44%), femei–290 (80,56%), apoi urmează cele cu studii superioare–179 cazuri (29,2%), bărbați–41 (22,91%), femei–138 (77,09%), și, în final, cele cu studii medii incomplete–73 cazuri (11,93%), bărbați–10 (13,70%), femei–63 (86,30%).

După statutul social, din totalul celor 612 pacienți, cel mai mare număr de subiecți au fost salariați permanent–292 de cazuri, (47,71%), bărbați–72 (24,66%), femei–220 (75,34%). Locurile următoare ocupau pensionarii/pensionații medical–196 cazuri, (32,03%), bărbați–33 (16,84%), femei–163 (83,16%), șomerii–98 de cazuri, (16,01%), bărbați–13 (13,27%), femei–85 (86,73%) și, în sfârșit, studenții–26 cazuri, (4,25%), bărbați–3 (11,54%), femei–23 (88,46%).

Ponderea pacienților căsătoriți în momentul internării era de 45,92%, restul - 54,08%, fiind divorțați, necăsătoriți sau văduvi.

Durata medie a bolii a fost de $13,25 \pm 0,72$ ani. Tabloul complet al distribuției subiecților în raport de durata bolii se prezintă în felul următor: până la 10 ani–297 (48,5%) pacienți; de la 11 la 19 ani–155 (25,4%); de la 20 la 29 ani–132 (21,5%); 30 de ani și mai mult–28 (4,6%).

În studiul prezent **metodele de cercetare** au fost următoarele:

- Clinică
- Testări psihologice
- Epidemiologia analitică
- Epidemiologia descriptivă
- Matematică

Metoda clinică ne-a permis cercetarea unor aspecte vizate de obiectivele acestei lucrări prin evaluarea complexă a datelor, cu ajutorul unui chestionar, special elaborat de noi. Datele despre bolnavi au fost colectate prin interviul cu pacienții, aparținătorii și din foile de observație clinică psihiatrice. Datorită procedurii anamnestice am constatat legătura în timp între simptome, afecțiuni somatice și factorii psihologici sau sociali, modificarea caracterului maladiei sub influența medicației.

Metoda prin testarea psihologică am efectuat-o tuturor bolnavilor și a fost orientată către investigațiile privind particularitățile personalităților subiecților, stările lor emoționale, relațiile interpersonale, particularitățile modului de reacție ale individului, nivelul de depresie, dar de asemenea și determinarea posibilității autoaprecierii critice și nivelul de aspirații personale. În acest context a fost utilizată scala HDRS (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS)–scala depresiei Hamilton și MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)–scala depresiei Montgomery-Asberg.

Metoda de epidemiologie analitică ne-a permis studierea prognosticului și determinarea eficacității tratamentului la pacienții cercetați. Evaluarea rezultatelor s-a calculat conform tabelului de mai jos.

Tabelul 2.1. Evaluarea rezultatelor conform riscului relativ

RR	Rezultat
0.0-0.3	Factor de protecție puternic
0.4-0.5	Factor de protecție moderat
0.6-0.9	Factor de protecție redus
1.0-1.1	Factor indiferent
1.2-1.6	Risc redus
1.7-2.5	Risc moderat
>2.5	Risc foarte mare

Epidemiologia descriptivă ne-a permis descrierea loturilor în funcție de datele demografice, statutul social etc.

Metode statistice de analiză și interpretare a rezultatelor obținute.

Datele acumulate au fost prelucrate la calculator. Analiza datelor a fost realizată utilizând componenta Excel al suitei Microsoft Office 2003 și programul EpiInfo 7.1. cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Veridicitatea cercetării efectuate a fost asigurată prin:

➤ Aplicarea metodelor clinico-epidemiologice, clinico-statistice și matematico-statistice în cercetarea eșantionului selectat și evaluarea rezultatelor obținute.

La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului factic brut, realizat prin procedee de centralizare și grupare statistică, după parametri și niveluri, în urma cărora s-au obținut indicatorii primari și seriile de date statistice;
- calcularea indicatorilor derivați în funcție de forma de repartizare cu exceptarea valorilor excepționale și anume, indicatorii centrali, dispersiei și variației, indicatorii intensivi și extensivi, coeficientul Student;
- diferențele între două și mai multe grupe de variabile continue au fost analizate cu ajutorul metodei ANOVA (Analysis of Variance);
- măsurarea influențelor factorilor asupra variației fenomenelor s-a efectuat folosind procedeul analizei discriminante;
- măsurarea gradului de intensitate a legăturilor statistice s-a efectuat, folosind coeficientul de corelație;
- estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-a efectuat folosind prin calcularea erorilor, criteriului „t” și gradului de veridicitate „p”;
- prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice.

Pentru analiza comparativă a indicatorilor în aceeași perioadă de timp sau perioadele diferite pentru același teritoriu au fost aplicate tehnici matematico-statistice (indicatorii seriei dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.).

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard.

Pentru determinarea eficienței tratamentului, în baza *Tabelului de contingență 2x2*, au fost calculate: RR (riscul relativ), IÎ (intervalul de încredere), χ^2 , NNT (numărul necesar de pacienți tratați) și alți indici.

Datele dinamicii scorurilor după două cure anterioare de tratament conform scalei de evaluare Montgomery-Asberg au permis selectarea unui grup de 67 (10,9%) de bolnavi, la care s-a notat un răspuns clinic nesatisfăcător. Astfel că cei 612 de pacienți au fost divizați în două loturi de cercetare. Lotul I de studiu a constituit 545 (89,1%) de bolnavi, iar lotul II de cercetare - 67 (10,9%) de pacienți.

3. CARACTERISTICA MANIFESTĂRILOR CLINICO-EVOLUTIVE A DEPRESIILOR REZISTENTE

Studiile demonstrează că tulburarea depresivă la oricare din părinți se asociază cu tulburări emoționale la copii [25]. Deci predispoziția ereditară, prezența tulburărilor psihice în familie, ca și efectele lor asupra altor persoane din anturaj joacă un rol important în declanșarea maladiei depresive. Astfel, vulnerabilitatea genetică, predispoziția familială pentru tulburări afective și mai ales depresia maternă, este recunoscută de literatura de specialitate ca fiind implicată în determinismul tulburărilor depresive majore, fiind un factor de predicție pentru rezistența terapeutică [12, 24, 49].

Prelucrarea statistică a loturilor referitor la antecedentele eredo-familiale a demonstrat, că tulburările afective sunt cele mai frecvente patologii: în prima grupă 140 de cazuri (25,69%); în a doua grupă–18 cazuri (26,87%), ($\chi^2=0,04$), ($p>0,05$). Un număr semnificativ de cazuri au fost observate și în familiile împovărate cu afecțiuni somatice–în I grupă–87 de cazuri (15,96%), în grupa a doua–10 cazuri (14,93%), ($\chi^2=0,49$), ($p>0,05$); cu tulburări corelate cu stresul–în I lot–60 de cazuri (11,01%), în lotul II–11 cazuri (16,42%), ($\chi^2=1,70$), ($p>0,05$).

Pornind de la obiectivele lucrării, ne-am propus să identificăm și alți factorii predispozanți, de predicție pentru rezistența terapeutică, și anume, evenimentele precoc din copilărie, de ex., atitudinile părinților față de copii. Cazurile atestă că cel mai mult îngrijitorii au generat sentimentul de culpabilitate la urmașii lor–145 de cazuri în I lot, (26.61%), în cel de-al doilea lot–25 de cazuri, (37,31%), date veridice statistic ($p<0,05$). Atitudinea supraprotectoare a părinților a fost remarcată în 121 de cazuri, (22.20%) (primul lot), 19 cazuri (28.36%), (în cel de-al doilea); privativă: primul lot–119 cazuri, (21,83%), cel de-al doilea–15 cazuri (22,39%), și umilitoare față de copii, primul lot–113 cazuri, (20,73%), cel de-al doilea–15 cazuri (22,39%).

Conform datelor din literatură, se consideră ca factori de vulnerabilitate semnificativi pierderile parentale precoc, fie prin deces, fie prin separare, modificarea statutului marital al părinților [1, 8]. Pierderea oricărui părinte în primii cinci ani de viață, precum și pierderea tatălui în preadolescență vulnerabilizează depresiv [29]. Abuzurile emoționale, fizice destructurează stima față de sine, declanșază răspunsuri defensive autodescurajante. Astfel se formează premorbidul nevrotic, care este alt factor de predicție pentru rezistența terapeutică [38]. Conform datelor cel mai mare număr de subiecți au suportat decepții, suport emoțional redus, lotul I–139 de cazuri (25,50%), lotul II–24 de cazuri (35,82%), statistic veridic ($p<0,05$), dar și abandon, separare în perioada copilăriei, lotul I–131 de cazuri (24,04%), lotul II–16 subiecți (23,88%), ($p>0,05$). Rezultatele sunt statistic autentice și în cazul pierderii pacienților a unuia din părinți: lotul I–58 de cazuri (10,64%), lotul II–16 cazuri (23,88%), ($p<0,01$), dar și utilizării forței fizice față de copii–lotul I–43 de cazuri (7,89%), lotul II–1 caz (1,49%), ($p<0,05$).

Altă problemă, susceptibilă la persistența episoadelor depresive sunt condițiile corespunzătoare în care trăiește persoana, locuința, sărăcia. Datele prezentate de 44,44% din bolnavi denotă puține resurse economice, lipsuri materiale.

În opinia cercetătorilor maladia depresivă apare, de regulă, atunci, când există o sensibilitate specifică a personalității. Aceste persoane sunt deseori marcate printr-o instabilitate, anxietate, vulnerabilitate la stres, prezența trăirilor obsesionale. Datele obținute, dar și a altor autori au indicat că particularitățile premorbide caracterologice ale persoanei influențează formarea unei dinamici nefavorabile ale episoadelor depresive, fiind factori de predicție pentru rezistența terapeutică [38]. Aceste persoane erau predominant accentuate, de tip polimorf, formate deseori de un mediu familial instabil, nesigur, cu lipsa unui fond de căldură emoțională, toleranță, ajutor și disciplină constructivă. Educația specifică le-a format sentimentul de culpabilitate, responsabilitate și vulnerabilitate afectivă crescută. Conform datelor în structura personalității pacienților erau prezente diferite trăsături, cu predominarea senzitivității: lotul I-229 (42,02%) de cazuri, lotul II - 26 (38,81%) de cazuri; labilității emoționale: lotul I-185 (33,94%) de cazuri, lotul II-25 (37,31%) de cazuri. Însă rezultate autentice ($p < 0,05$) remarcăm în cazul anxietății în perioada premorbidă: lotul I-130 (23,85%) de cazuri, lotul II-24 (35,82%) și introvertirii: lotul I-129 (23,67%) de cazuri, lotul II-23 (34,33%).

Factorii precipitanți de mediu reprezintă condiții de risc în dezvoltarea tulburărilor depresive refractare, iar prezența factorilor de vulnerabilitate din domeniul relațional facilitează efectul depresogen al acestor factori.

Distribuția situațiilor psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv în prezentul studiu sunt expuse în Figura 3.1.

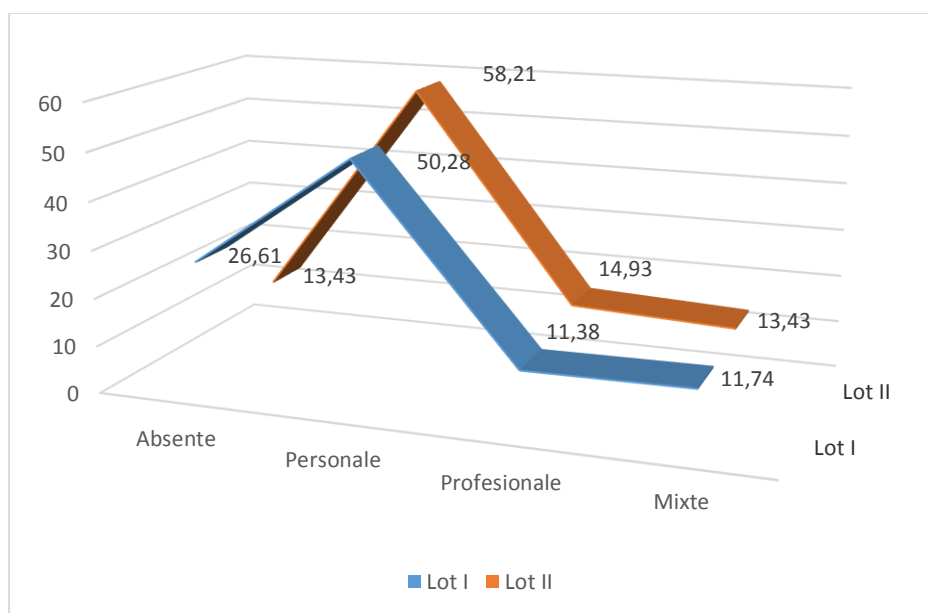


Fig. 3.1. Repartizarea loturilor după situații psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv (%)

Din analiza rezultatelor am constatat că majoritatea pacienților, atât în lotul I–274 (50,28%) cazuri, cât și în lotul II–39 (58,21%) au declarat existența unor evenimente negative, care au afectat viața personală (deces în familie, divorț, probleme intime). Motivele profesionale (șomaj, pensionare, schimbarea locului de muncă) au fost invocate de 62 (11,38%) dintre pacienții lotului I și de 10 (14,93%)–lotului II.

Subiecții studiați au demonstrat că sunt vulnerabili la evenimente stresante din domeniul relațional și mai ales la faptul acumulării lor. Rezultatele denotă că în propria familie cel mai mare lot de subiecți au prezentat abandon, separare, divorț, deces: lotul I–219 (40,18%) cazuri, lotul II–28 (41,79%) de cazuri; suport emoțional redus: lotul I–149 (27,34%) de cazuri, lotul II–20 (29,85%) de cazuri; sentiment de singurătate, rată a vieții personale: lotul I–126 (23,12%) cazuri, lotul II–17 (25,37%) cazuri. Astfel, se observă o predominare a subiecților cu un suport social redus, prin faptul că au rămas singure din cauza divorțului, migrației, condamnărilor, problemelor de integrare, discriminare, cu un nivel socio-economic scăzut, condiții nefavorabile ale mediului de existență, șomaj, părinți bolnavi.

Studiind repartitia factorilor nocivi în perioada premorbidă, s-a constatat că numărul subiecților, la care au fost prezenți afecțiunile somatice, era evident mai crescută decât ceilalți factori, primul lot, 294 (53,94%) cazuri, al doilea lot, 33 (49,25%), ca și a oscilațiilor afective de nivel nevrotic–primul lot, 204 (37,43%) cazuri, lotul al doilea–25 de cazuri, (37,31%), ($p>0,05$). Însă statistic veridică ($p<0,05$) este comparația loturilor în cazul utilizării bolnavilor a substanțelor psihoactive: I lot–69 (12,66%), al II lot–15 (22,39%) subiecți.

Până la instalarea rezistenței, maladia depresivă s-a caracterizat printr-o evoluție de lungă durată. Analiza cazurilor denotă, că durata medie a bolii a fost de $12,81\pm0,39$ ani în primul lot, $14,31\pm1,04$ în lotul doi, date statistic autentice ($p<0,05$) la comparația loturilor studiate.

Observațiile atestă că pacienții din ambele loturi de cercetare au prezentat multiple episoade anterioare. Datele prezentate denotă că numărul mediu de episoade depresive anterioare ale bolnavilor cu depresii refractare sunt în număr de peste cinci: lotul I– $6,42\pm0,23$, lotul II– $7,06\pm0,56$ ($p>0,05$).

În urma analizei dispersionale s-a obținut că subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii– $20,62\pm1,10$ ani, iar bolnavii cu limita de vârstă de la 50 la 59 ani prezintă cel mai mare număr de episoade anterioare– $7,72\pm0,36$. Conform rezultatelor, cea mai semnificativă este corelarea între numărul de episoade depresive anterioare și studiile medii incomplete ($r=+0,84$, $p=0,001$). Cercetarea a demonstrat că numărul de episoade depresive anterioare s-a corelat semnificativ cu așa parametri, cum ar fi pacienții salariați și cei pensionați. Cel mai mare coeficient de corelare s-a constatat între numărul de episoade depresive anterioare

și pacienții salariați ($r=+0,76$, $p<0,001$). De asemenea s-a observat o corelație directă și puternică între numărul de episoade depresive anterioare și pacienții pensionați ($r=+0,71$, $p<0,001$).

În urma analizei materialului nostru este de precizat faptul că lipsa compliancei, lotul I, 350 (64,22%) cazuri, lotul II, 62 (92,54%) cazuri, ($p<0,001$) și dozele neadecvate ale medicamentelor, lotul I, 281 (51,56%) cazuri, lotul II, 39 (58,21%) cazuri, ($p>0,05$) au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior. Și anularea precoce a antidepressivelor prezintă date veridice statistic la comparația loturilor ($p<0,001$), lotul I, 170 (31,19%) cazuri, lotul II, 36 (53,73%) cazuri.

4. SPECIFICUL MANIFESTĂRILOR VARIANTELOR CLINICE ÎN DEPRESIILE REZISTENTE

Observația asupra bolnavilor denotă că per ansamblu manifestările clinice au fost caracterizate preponderent de simptome afective, cele mai frecvente fiind dispoziția depresivă - 612 (100,0%) cazuri, viziunea tristă și pesimistă asupra viitorului-578 (94,4%), ideile de vinovăție și lipsă de valoare-523 (85,5%), suferința-494 (80,7%), reducerea stimei și încrederii de sine - 450 (73,5%), lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute-449 (73,4%), rezultate care sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate [11, 48, 50], somn perturbat - 490 (80,1%), scăderea poftei de mâncare-440 (71,9%), pierderi în greutate-439 (71,7%), trezire matinală cu 2 ore mai devreme decât de obicei-421 (68,8%), scăderea marcată a libidoului-398 (65,0%). Astfel că această deplasare a accentului către latura somatică atestă gravitatea bolii.

Datele relevă predominarea și a altor manifestări caracteristice: stare proastă generală, pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute-439 (71,7%), pierderea intereselor și bucuriilor-420 (68,6%), indispoziție generală, un anumit disconfort, slăbiciune generală, epuizare, reducerea capacității de concentrare și a atenției-370 (60,5%), neliniște generală, tremor intern, jenă interioară. Subiecții s-au plâns de asemenea de somnolență, oboseală, apatie, senzație de neputință generală, dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie-363 (59,3%), scăderea pronunțată a puterilor, activitate diminuată-312 (51,0%). Fondul timiei era scăzut și într-un anumit grad cu reacții rigide față de diverse influențe situaționale. Conținutul întregii vieți emoționale al bolnavilor era schimbat de o factură manifestă, în direcția predominării emoțiilor negative. Caracteristic era apariția tulburărilor emoționale stabile sub formă de irascibilitate, nemulțumire față de cei din jur, plâns facil. Subiecții declarau că s-au schimbat de o factură semnificativă, că sunt copleșiți de tristețe, că nu au nici o dorință de a se adresa celor din jur, se plângeau apreciindu-se pe sine că par a fi într-o stare mai proastă decât ceilalți. Trecutul l-au privit din planul scoaterii la iveală a greșelilor și faptelor negative, trăind într-o permanentă neliniște și stare de apăsare. Dar și simptomatologia hipocondriacă, care purta un caracter amorf,

puțin diferențiat, denota gravitatea maladiei. În aceste condiții, subiecții evitau suprasolicitățile fizice, fixând atenția la cele mai mici schimbări în starea sa morbidă. Solicitând asistență, erau interesați să-și cunoască diagnosticul, incriminându-și o boală gravă.

Este de remarcat faptul, că la mai mult de o treime din pacienți—219 cazuri (35,8%) se observa prezența ideilor suicidare. Rezultatele obținute demonstrează că ideile delirante s-au notat la 114 (18,6 la sută) din subiecții examinați. Majoritatea delirurilor au fost cu conținut de vinovăție, incompetență, de decădere, de ruină, sărăcie, de suferință somatică gravă și incurabilă.

Analiza materialului a demonstrat că depresiile rezistente se deosebesc printr-o atipizare semnificativă a manifestărilor psihopatologice față de sindromul clasic depresiv. Pe de o parte, ele sunt caracterizate de simptome șterse, estompate, nedezvoltate, nedesăvârșite, iar pe de altă parte - printr-un polimorfism sindromal manifestat atât de componenți depresivi obligatorii, cât și asocierea de numeroase tulburări cenestopate, hipocondriace, obsesiv-fobice și de depersonalizare. Cu toate că tulburările afective rămâneau cele mai manifeste și permanente simptome ale sindromului depresiv, ele se deosebeau prin instabilitate și trecere frecventă de la durere morală sau tulburări asteno-adinamice spre anxietate și invers. În aceste situații bolnavii indicau sau augmentarea manifestărilor depresive, sau acceptau cu ușurință dinamica inversă. Este important de semnalat că deseori se nota o combinație instantanee a câtorva componente depresive, însă de obicei unul era predominant și determina tabloul depresiei.

Rezultatele obținute au demonstrat un șir de particularități clinice semnificative ale depresiei refractare. Astfel, în interiorul nucleului afectiv al pacienților se producea o perturbare a raporturilor componenților sindromului, complicarea lui structurală, prin formarea unei simptomatologii monoton, rigide, deseori cu elemente disforice. Astfel că veriga propriu-zisă afectivă a depresiei se prezenta insuficient de diferențiată. În al doilea rând, avea loc o agravare a structurii sindromului, inițial din contul prevalării uneia din simptomele facultative și evidențierea lor pe primul plan în tabloul clinic. Ulterior avea loc o aderare la acest sindrom și a altor simptome, fapt ce crea un polimorfism psihopatologic.

Evaluarea psihopatologiei polimorfe ale depresiilor rezistente a permis evidențierea variantelor clinice principale: depresia refractară anxios-agitată—248 cazuri, (40,52%), depresia refractară melancolică—214 pacienți, (34,97%) și depresia refractară apato-adinamică—150 bolnavi, (24,51%).

Structura psihopatologică a depresiei rezistente anxios-agitată se deosebea prin mobilitatea tulburărilor afective, o prezență majoră a instabilității emoționale și a labilității simptomelor anxioase. Acest tablou se deosebea prin trăsături de vitalitate, prezentându-se ca un sindrom integru, cu componente caracteristice propriu-zise afective, motorii, ideatorii și somatice. În aceste cazuri agitația era însoțită de perplexitate și se însoțea cu semne de ușoară încetinire psihomotorie

și simptome melancolice. Datele au demonstrat că anxietatea era trăită de pacienți ca o stare de neliniște, frământare, tensionare lăuntrică, iar senzațiile în formă de arsură, ardere, junghiuri, înțepături se localizau mai frecvent în regiunea inimii și după stern. Precizăm faptul că în conștiința pacienților dominau reprezentările despre boala psihică prezentă. Declarațiile subiecților purtau un caracter egocentric, ce determina conținutul ideilor de autoacuzare și învinuirea celor din jur, însă și idei sau acte de auto-vătămare sau suicid. Simptomele psihotice ale depresiei anxioase, cu o săracă elaborare intelectuală, o fenomenologie psihopatologică dominată de o trăire tristă și dureroasă, dar interpretată și exprimată într-un mod delirant, se prezenta în același timp și cu tulburări de percepție prin voci acuzatoare. Uneori trăirile emoționale erau dominate de apariția raptusului melancolic, manifestat printr-o stare de neliniște, dezordine motorie de mare violență, impulsuni de autoliză, care izbucneau fără un motiv aparent sau la o incitație minoră din mediu. Pentru această variantă de depresie a fost caracteristic combinarea senzației fizice a tristeții cu o simptomatologie cenesto-hipocondriacă masivă.

Datele demonstrează că tabloul clinic al pacienților cu depresie rezistentă melancolică se caracteriza prin tristețe distinctă, cu component vital, tensionare, încetinire psihomotorie. Totodată, manifestările externe ale anxietății erau ne semnificative sau lipseau. Dispoziția depresivă se însoțea cu o senzație de greutate în corp, mâini, picioare, senzație de suferință fizică. Dereglările motorii se exprimau prin sărăcirea reacțiilor mimice și pantomimice. Ideile delirante ale acestor subiecți erau monotone, sărace, acceptate pasiv ca o fatalitate, cu tendință de extindere la ambianță, încărcate de o trăire penibilă, cu tentă hipocondriacă. Datele au demonstrat că alte caracteristici ale acestei variante, erau absența dorințelor, inițiativei și interesului. Incluserile anxietății uneori spre seară determina înrăutățirea dispoziției, dificultăți de adormire. Deopotrivă cu aceasta, se nota exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente, trăirilor anestetice cu senzația de indiferență suferindă față de persoanele apropiate, ideilor de autoacuzare, trăirilor cu conținut hipocondriac. Rezultatele obținute indică că la unii subiecți, pe fonul acestei stări, pe primul plan se notau simptomele depersonalizării depresive cu senzația morbidă de pierdere a sentimentelor.

Cazurile atestă că în manifestările clinice ale bolnavilor cu depresie rezistentă apato-adinamică pe primul plan se reliefa scăderea activității în toate cazurile, dar și a impulsurilor voliționale, apariția asponanietății, cu senzația de moleșală și slăbiciune fizică. Bolnavii erau indiferenți și nepăsători la tot ce se întâmpla în jurul lor, nu se interesau de viața copiilor, nu mai erau captivați de interesele, activitățile și pasiunile de odinioară, nu se interesau despre evoluția tratamentului, perspectivele lui. Dacă și erau acuze la senzație de tristețe retrosternală, atunci ele erau puțin manifeste și puteau fi depistate numai la o interogare detaliată. La acești subiecți se semnalau uneori într-un mod rudimentar fenomene de depersonalizare depresivă, cu senzație de

schimbare a lor, uneori în formă de pustietate fizică, dar fără trăiri chinuitoare de schimbare a sentimentelor sale. Este important de semnalat că comportamentul bolnavilor cu această variantă clinică era marcat de sentimentul inutilității, de anergie, astenie vitală fizică și psihică, oboseală accentuată, ce nu permitea pacientului a se mișca și de a se consuma în diverse acțiuni. Cu toate că credeau că știu ce trebuie să facă, dar nu puteau acționa, alunecând în lumea trăirilor depresive.

Observațiile au stabilit că maladia a îmbrăcat atât un caracter de debut acut, cât și gradual. În debutul gradual boala se dezvoltă treptat, deseori în condițiile de situație permanent psihotraumatizantă. Subiecții resimțeau o indispoziție, oboseală, labilitate emoțională, anxietate periodică, încetinire ideativă și motorie, fatigabilitate, dificultăți de adormire. În debutul acut, manifestările bolii se accentuau rapid, fiind precedate în majoritatea cazurilor de situații psihotraumatizante importante (desfacerea familiei, decesul celor apropiați). Analizând datele obținute, remarcăm ponderea ridicată a pacienților cu un mod de debut gradual al bolii față de cel brusc. Astfel în lotul I debutul insidios s-a notat la 408 (74,86%) subiecți; debutul brusc—la 137 (25,14%) pacienți. În lotul II debutul insidios s-a observat la 49 (73,13%) bolnavi, iar debutul brusc—la 18 (26,87%) subiecți.

Analiza datelor a demonstrat că există o serie de maladii comorbide asociate diagnosticului psihiatric. Se evidențiază o predominanță în ambele loturi a pacienților, care au prezentat boli somatice asociate: 307 (56,33%) de bolnavi în primul lot, 44 (65,67%)—în lotul II. Rezultatele studiului denotă că și subiecții cu sechele după afecțiuni organice cerebrale se înregistrează într-o proporție mare: 287 (52,64%) bolnavi în I lot și 43 (64,18%) de pacienți—în lotul II.

5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI A DIVERSELOR FORME CLINICE ALE DEPRESIILOR REZISTENTE

În cercetarea actuală alegerea metodelor terapeutice s-a efectuat în funcție de fondul etiopatogenetic al pacienților, nivelul premorbid de funcționare, caracterul tabloului clinic, gradul de severitate al simptomelor. Obiectivele terapeutice în studiul prezent au inclus metode diferențiate de tratament, axate pe teoria adecvanței terapeutice. Astfel încât, medicația antidepressivă, prin acțiunea sa psihofarmacologică, să poată corecta deficitul biochimic specific. Au fost utilizate preparate antidepressive cu acțiune predominant presinaptică (unimodale) asupra unui singur neurotransmițător (*single target*): ISRS—Sertralina, Fluoxetina și cu acțiune asupra mai multor neurotransmițători—acțiune multiplă (*multiple target*): IRSN—Venlafaxina, dar și antidepressive cu acțiune pre-și postsinaptică (duale) noradrenergică și serotoninergică: triciclicele—Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina și tetraciclicele—Mianserina. În conformitate cu algoritmele bazate pe dovezi în tratamentul depresiilor rezistente, opțiunile de bază sunt venlafaxina, triciclicele, litiul [3, 41]. Venlafaxina este în general bine susținută de literatura de

specialitate, cu rezultate destul de bune și în condiții comorbide [30, 31]. Altă opțiune de bază sunt triciclicele—substanțe cu o eficiență clinică dovedită, larg utilizate, necostisitoare, cu susținere variabilă în literatura de specialitate [40]. Aceste antidepresive (amitriptilina, imipramina, clomipramina) au un profil larg de acțiune biochimică și efect puternic timoanaleptic. Preparatele sunt extrem de eficiente, cu reacții adverse mult mai puține în comparație cu IMAO, nu necesită respectarea unui regim alimentar special și multe restricții privind medicamentele utilizate în mod simultan. Un alt medicament antidepresiv utilizat în tratamentul depresiilor rezistente, cu o susținere în literatura de specialitate, este mianserina. Acesta este un preparat tetraciclic, un antidepresiv noradrenergic și specific serotoninergic, blocant presinaptic al autoreceptorilor [5]. Acest preparat a fost indicat mai ales pentru a exercita un efect sinergic împreună cu triciclicele. Deoarece mianserina are un efect sedativ, acest medicament a fost administrat în mod util seara. Sertralina, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei dispune de proprietăți relativ selective pentru inhibarea recaptării la nivel presinaptic pentru serotonină, deci, crește concentrația de 5-HT. Deoarece are mult mai puține efecte secundare, există o complianță mai bună din partea pacienților, inclusiv și în cazurile de combinare a preparatelor.

Opțiunile contemporane, folosite pentru a depăși un răspuns parțial la tratament antidepresiv, constau în terapii de schimbare, augmentare, combinare și optimizare, strategii denumite pe scurt—„SACO” [26]. Deci a fost rezonabil ca și în cercetarea noastră să ne axăm pe aceste importante opțiuni pentru depășirea unui răspuns parțial la tratamentul antidepresiv. Astfel, managementul (strategiile) terapeutic a inclus strategii de creștere a dozei administrate, schimbare (substituție), combinare, augmentare (potențare).

Conform datelor din literatura de specialitate [16, 43, 50], prescrierea dozelor maxime de antidepresive la pacienții cu depresie rezistentă la tratament este asociată cu o probabilitate mai mare de răspuns decât dozele mai mici. Deci creșterea dozei a fost un pas rezonabil în cazurile de non-răspuns la medicamentele antidepresive la doza standard, atâta timp cât doza standard a fost bine tolerată, iar pacientul a avut o atitudine pozitivă față de medicament în cauză. Optimizarea dozei actuale de medicație a constat, în general, în creșterea dozei de medicamente, cel puțin la doze maxime standard, potențial considerate supraterapeutice. Această strategie s-a referit în special pentru persoanele, care au solicitat medicamente în doze mari în trecut sau au demonstrat o bună tolerabilitate.

Cele mai frecvent studiate antidepresive, utilizate în depresiile rezistente, bazate pe numărul și calitatea studiilor randomizate, au fost inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (venlafaxina) și antidepresivele triciclice [37]. Astfel, luând în considerație faptul că cea mai dovedită substituție eficientă este pentru medicamentele cu o potențare mult mai puternică atât a serotoninei, cât și a noradrenalinei, au fost utilizate preparate cu acțiune multiplă

și duală, și anume venlafaxina, amitriptilina, imipramina și clomipramina. În observațiile noastre această strategie a fost atât pentru pacienții cu depresie clinică moderată, cât și severă și multiple episoade evolutive. Este de menționat faptul că antidepressivele triciclice au fost utilizate numai la pacienții de vârstă tânără, fără probleme somatice, neurologice și cognitive, sau cu alte riscuri de administrare, în special, cardiovasculare. Astfel indicarea triciclicelor a fost rezervată pacienților, la care nu s-a reușit terapia de schimbare cu alte tipuri de antidepressive.

În cercetare a fost utilizată predominant strategia de schimbare (switch) cross-taper, care a presupus:

- reducerea treptată a antidepressivului anterior cu retragerea lui completă;
- introducerea celui de-al doilea antidepressiv într-o doză mică în timpul reducerii primului antidepressiv, astfel încât, la un moment dat, pacientul ia ambele antidepressive simultan;
- creșterea dozei celui de-al doilea antidepressiv la doza terapeutică, atunci când primul antidepressiv a fost oprit.

Deci, modificările dozei sunt puse în aplicare numai la un singur medicament, la un moment dat. Astfel, această strategie a păstrat beneficiul terapeutic, obținut de medicamentul anterior și a avantajat procesul terapeutic prin simplitate în terapie, îmbunătățire a complianței, lipsa potențialelor interacțiuni medicamentoase, mai puține efecte secundare, costuri reduse de medicație.

Strategia de terapie combinată este o practică clinică comună. În cercetarea noastră am utilizat politimolepsia în scopul sporirii acțiunii ineficiente sau parțial eficiente a primului antidepressiv prin acțiunea unui alt antidepressiv, îndepărtării simptomelor clinice reziduale neacoperite de primul preparat, fapt ce a permis posibilitatea scăderii dozelor preparatelor combinate.

Terapia de augmentare a implicat adăugarea unui al doilea agent (dar care nu este considerat în mod obișnuit un antidepressiv) la regimul terapeutic, în scopul de a exercita un efect antidepressiv sinergic. Recomandările pentru augmentare au suportul standartelor medicinei bazate pe dovezi [46], dar și bazate parțial pe experiența clinică și pe consensul experților [42]. Am luat în considerare adăugarea unui al doilea agent în special în cazul în care a existat necesitatea unui rezultat mai rapid, un răspuns insuficient privind antidepressivul curent, dar cu o bună tolerabilitate și o siguranță a combinației propuse. Avantajele augmentării au inclus menținerea de optimism terapeutic („nerenunțarea” la un preparat), „câștigarea de mai mult timp” pe medicamente anterioare, evitarea potențialelor simptome de întrerupere, posibilitatea de reacție rapidă, datorat neuropotențării farmacologice și absenței perioadei de discontinuare, menținerea efectelor benefice obținute până în acel moment.

Augmentarea cu litiu, mai ales la ADT, ISRS, dar și la alte antidepresive, ca de ex., venlafaxina, sunt tratamentele cele mai bine validate și mai promițătoare [21]. Luând în considerație faptul, că predictorii de răspuns probabil la augmentarea cu litiu includ depresia majoră recurentă cu mai mult de 3 recurențe și un istoric familial la rudele de gradul I de depresie unipolară, sărurile de litiu au fost administrate anume în aceste cazuri, în doze flexibile, pentru a păstra o litemie de 0,4-0,6 mmol/l.

Observațiile au stabilit că principalele indicații de prescriere a acidului valproic au fost stabilizarea timiei, tratamentul fenomenelor psihotice. Inițial valproații au fost indicați în doze de 300 mg/zi, ca ulterior dozele acestui preparat să fie mărite până la cele optime (20-30 mg/kg/zi). Am utilizat valproați ca factor de augmentare la ADT, asociere bine tolerată. Carbamazepina este un alt preparat util, care diminuează proeminența manifestărilor depresive, produce atenuarea lăbilității afective, stabilizând astfel nivelul timiei. La primele administrări, carbamazepina a fost indicată în doze de 200 mg/zi. Inițial preparatul a fost indicat seara, iar dozele au crescut progresiv cu 100 mg/zi până la cele optime. Este de remarcat faptul că lamotrigina, care blochează 5-hidroxitriptamina 3 receptori, potențiază dopamina. Preparatul a fost indicat în doze de 100-200 mg /zi, preponderent în combinație cu venlafaxina.

Exista dovezi din studii clinice randomizate controlate pentru eficacitatea și unor medicamente antipsihotice de generația a doua ca agenți de augmentare [34]. Aceste preparate demonstrează o activitate timoleptică prin ameliorarea transmisiei serotoninergice, creșterea eliberării de noradrenalină, dopamină, precum și de alți neurotransmițători, cum ar fi glutamatul. Este de remarcat că neurolepticele le-am utilizat în depresiile marcate de neliniște, agitație, idei delirante, risc suicidar iminent, fenomene halucinatorii. Astfel, antipsihotice atipice, în asociere cu antidepresivele, au amplificat efectul antidepresiv, au corectat elementele psihotice și riscul virajului dispozițional. Însă odată ce a fost atins un răspuns stabil, trebuie luată în considerare retragerea treptată a acestor agenți. În observațiile noastre, antipsihoticele atipice au fost administrate la doze, în general, mult mai mici decât cele recomandate pentru schizofrenie: olanzapina (5-10 mg/zi), risperidona (0,5-1,0 mg/zi), amisulprida (50-100 mg/zi) și quetiapină (100-200 mg/zi).

Din motivul că benzodiazepinele acționează rapid asupra unor componente ale depresiei, ca de ex., anxietatea, s-a indicat clonazepamul în doze de 0,5-1,0 mg/zi, dar nu ca monoterapie, ci ca terapie adjuvantă pe termen scurt de câteva săptămâni, pentru a reduce la minimum riscul de dependență.

Din momentul reducerii simptomatologiei, subiecții au beneficiat de diferite măsuri depresolitice importante, cum ar fi ședințele de psihoterapie, măsuri de ergoterapie, petrecute atât separat, cât și în combinație una cu alta. Aceste terapii au fost aplicate cu scopul de a-i menține

pacientului abilitățile sociale la un nivel constant, dar și cu scopul detașării și distanțării pacienților de frământările legate de variatele lor evenimente psihotraumatizante.

Reviurile/metaanalizele (rezumate de Cuijpers și colab., 2009) au ajuns la concluzia că la adulți cu simptome depresive există dovezi de eficacitate a terapiilor psihologice, inclusiv a terapiei cognitiv-comportamentale (91 studii, ES 0,67), psihoterapiei interpersonală (16 studii, ES 0,63), terapiei de rezolvare a problemelor (13 studii, ES 0,83), terapiei non-directivă de susținere (14 studii, ES 0,57) și psihoterapiei psihodinamice pe termen scurt (5 studii, ES 0,69).

Înainte de începerea ședințelor cu pacienții s-au desfășurat câteva discuții, pe parcursul cărora s-a studiat profund personalitatea subiecților, particularitățile modului lor de a reacționa, motivația. Deoarece pacienții se simțeau izolați, singuri, un imens ajutor pentru ei era să vorbească despre problemele lor, iar terapeutul să-i asculte. Prin aceste instrumente am refăcut punțile dintre bolnavi și lumea lor exterioară. Însă numai subiectului i-a revenit rolul de a o construi din explicațiile și interpretările noastre. Realizarea încă de la prima convorbire cu pacientul a unui raport afectiv pozitiv, a avut un rol semnificativ în conștientizarea faptului, că el va fi ajutat.

Pe parcursul ședințelor de psihoterapie psihodinamică (de orientare psihanalitică) au fost explorate conflictele recurente interne și relaționale, inclusiv experiențele din copilărie și paternurile istorice. Obiectivul a fost de a spori înțelegerea acestora, precum și impactul lor asupra prezentului, în scopul de a ajuta la rezolvarea conflictelor și de a aduce o schimbare. Psihoterapia a derulat din momentul, când pacientul a putut funcționa asociativ, prezentând reprezentări psihice, motivație la schimbare, capacități adaptative la cadru, un oarecare număr de insight-uri, capacitate de introspecție. Ședințele se deosebeau prin faptul că nu am fost directivi și nu am încercat să controlăm sau să planificăm conținutul lor. Intervențiile au fost petrecute bisăptămânal, cu o durată de jumătate de oră.

În studiu au fost utilizate preponderent asocierea măsurilor de recuperare. Astfel încât, de ergoterapie în ateliere și psihoterapie au beneficiat cea mai mare parte a pacienților - lotul I, 143 (26,24%), lotul II, 3 (4,48%). 140 (25,69%) subiecți din lotul I și 1 (1,49%) pacient din lotul II au efectuat măsuri de recuperare, care a însumat ergoterapie în ateliere, secție și ședințe de psihoterapie. Și în final, de ergoterapie în ateliere și secție au beneficiat 101 (18,53%) pacienți din lotul I și 7 (10,45%) subiecți din lotul II.

Pentru studierea prognosticului și determinarea eficacității tratamentului la pacienții cercetați am utilizat metoda de epidemiologie analitică, iar evaluarea rezultatelor s-a calculat conform riscului relativ.

Asfel, în continuare este expusă eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu diferite variante clinice de depresie rezistentă.

Datele denotă că tratamentul administrat la pacienți cu depresie refractară anxios-agitată din lotul I este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a) agitației psihomotorie în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,17$, $I\hat{I}_{95}=0.0633-0.4553$, $p=0.0004$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 6 pacienți ($NNT=6,20$);
- b) viziunii triste și pesimiste asupra viitorului în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,20$, $I\hat{I}_{95}=0.0952-0.4363$, $p=0.0001$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 5 pacienți ($NNT=4.52$);
- c) ideilor de vinovăție și lipsă de valoare în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,22$, $I\hat{I}_{95}=0.0868-0.5492$, $p=0.0012$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6.58$);
- d) suferinței în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,24$, $I\hat{I}_{95}=0.1145-0.4936$, $p=0.0001$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 5 pacienți ($NNT=4.72$);
- e) somnului perturbat în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,26$, $I\hat{I}_{95}=0.1236-0.5644$, $p=0.0006$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 5 pacienți ($NNT=5.44$);
- f) anxietății în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,32$, $I\hat{I}_{95}=0.1350-0.7365$, $p=0.0077$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 8 pacienți ($NNT=7.51$);
- g) pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,28$, $I\hat{I}_{95}=0.1232-0.6183$, $p=0.0018$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 6 pacienți ($NNT=6.22$);
- h) pierderii în greutate (5% din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună) în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,39$, $I\hat{I}_{95}=0.1629-0.9636$, $p=0.0412$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 10 pacienți ($NNT=9.94$);
- i) reducerii stimei și încrederii de sine în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1495-0.9054$, $p=0.0295$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 9 pacienți ($NNT=9.49$);

Rezultatele demonstrează că tratamentul administrat la pacienți cu depresie refractară anxios-agitată din lotul I este un factor de protecție moderat pentru micșorarea:

- a) dispoziției depresive în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,40$, $I\hat{I}_{95}=0.2401-0.6663$, $p=0.0004$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 4 pacienți ($NNT=4,29$);

- b) pierderii intereselor și bucuriilor în comparație cu pacienți din lotul 2 ($RR=0,45$, $I\hat{I}_{95}=0.2295-0.8936$, $p=0.0224$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 7 pacienți ($NNT=7,31$);
- c) cenestopatiilor în comparație cu pacienți din lotul 2 ($RR=0,41$, $I\hat{I}_{95}=0.2133-0.7788$, $p=0.0066$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 6 pacienți ($NNT=6.08$).

Datele demonstrează că tratamentul administrat la pacienți cu depresie refractară melancolică din lotul I este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a) dispoziției depresive în comparație cu pacienți din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1390-0.9675$, $p=0.0427$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6,71$);
- b) viziunii triste și pesimiste asupra viitorului în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,33$, $I\hat{I}_{95}=0.1399-0.7684$, $p=0.0103$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 5 pacienți ($NNT=5,06$);
- c) variației diurne în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1390-0.9675$, $p=0.0427$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6,71$);
- d) pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1390-0.9675$, $p=0.0427$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6,71$);
- e) lipsei reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,35$, $I\hat{I}_{95}=0.1482-0.8040$, $p=0.0137$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 5 pacienți ($NNT=5,19$);
- f) pierderea intereselor și bucuriilor în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,35$, $I\hat{I}_{95}=0.1299-0.9172$, $p=0.0329$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 6 pacienți ($NNT=6,49$);
- g) pierderii în greutate (5% din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună) în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1390-0.9675$, $p=0.0427$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6,71$);
- h) reducerii stimei și încrederii de sine în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0.1495-0.9054$, $p=0.0295$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 9 pacienți ($NNT=9.49$).

Datele denotă că tratamentul administrat la pacienți cu depresie refractară apato-adinamică din lotul I este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a) dispoziției depresive în comparație cu pacienți din lotul 2 ($RR=0,37$, $I\hat{I}_{95}=0,1390-0,9675$, $p=0.0427$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 7 pacienți ($NNT=6,71$);
- b) lentorii psihomotorii în comparație cu pacienții din lotul 2 ($RR=0,24$, $I\hat{I}_{95}=0,0846-0,6658$, $p=0.0063$). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nedorit este egal cu 6 pacienți ($NNT=5,57$).

CONCLUZII GENERALE

1. Printre factorii predispozanți în depresiile rezistente mai frecvenți s-au dovedit a fi prezența tulburărilor afective în familiile pacienților, precum și atitudinile supraprotectoare, privative, umilitoare și generatoare de culpabilitate în perioada copilăriei, suport emoțional redus, separarea îndelungată de părinți sau pierderea unuia din părinți. În structura personalității pacienților în perioada premorbidă erau prezente diferite trăsături, însă predominau senzitivitatea, labilitatea emoțională, anxietatea și introvertirea.
2. Ca factori determinanți ai declanșării depresiilor rezistente la pacienții cu depresii refractare se disting situațiile psihotraumatizante complexe, de durată, cu un caracter dificil al rezolvării lor. Factorii stresanți personali se manifestau preponderent prin abandon, separare, divorț, emigrarea partenerului, iar cei profesionali - prin șomaj, pensionare, schimbarea locului de muncă.
3. Studiul denotă un rol important al comorbidităților medicale printre factorii favorizanți semnificativi în menținerea rezistenței depresiilor. Rezultatele indică un fundal somatic nefavorabil prin afecțiuni cronice ale tractului gastrointestinal, boli ale organelor respiratorii, precum și ale sistemului cardio-vascular și urogenital, și organicitate cerebrală.
4. Pacienții studiați au prezentat o evoluție trenantă a maladiei, cu un debut predominant gradual al episodului depresiv rezistent și o dezvoltare treptată a unei simptomatologii cenesto-hipocondriacă puțin diferențiată. În debutul brusc maladia era precedată preponderent de psihotraume, cu o declanșare rapidă a psihopatologiei.
5. Depresiile rezistente s-au manifestat printr-un polimorfism clinic, cu formarea unei psihopatologii monotone, rigide față de diverse influențe situaționale, complicarea sindromului depresiv, cu prezența simptomelor hipochondriace și de depersonalizare.
6. Variantele clinice principale ale depresiei refractare au fost: anxios-agitată, melancolică și apato-adinamică. Pentru depresia anxios-agitată este caracteristică o labilitate a tulburărilor afective cu nuanță anxioasă și multiple cenestopatii, pentru cea melancolică-psihopatologie afectivă cu fenomene de anestezie psihică, iar pentru cea apato-adinamică-asponanietate și fenomene de depersonalizare.

7. Managementul terapeutic al depresiei refractare s-a axat pe prescrierea preponderent a antidepresivelor cu mecanisme de acțiune triplă (venlafaxina) și duală (clomipramina, amitriptilina, imipramina, mianserina) cu diverse efecte terapeutice, care s-a soldat cu corecția rezistenței, obținerea unui pronostic terapeutic favorabil.
8. În funcție de particularitățile clinice ale depresiei refractare s-a ajustat tratamentul combinat, prin asocierea timoizolepticelor (pentru atenuarea labilității afective, corecția variațiilor dispoziției și potențarea efectului antidepresiv), antipsihoticelor atipice (pentru corecția elementelor psihotice) și anxioliticelor benzodiazepinice (pentru corecția componentei anxioase), iar suplimentarea tratamentului antidepresiv prin ergoterapie și psihoterapie a sporit potențialul de adaptare socială a pacienților.
9. Tratamentul administrat pacienților cu depresie rezistentă anxios-agitată este un factor de protecție puternic ($p < 0.041$) pentru reducerea manifestărilor patologice, ranjate conform eficienței de protecție în ordinea de descreștere: suferință=viziuni triste și pesimiste asupra viitorului<somn perturbat<agitației psihomotorii<idei de vinovăție și lipsă de valoare<pierderea interesului și a plăcerii în activități<anxietate<reducerea stimei și încrederii de sine<pierderea în greutate.
10. Intervențiile terapeutice în depresia rezistentă melancolică sunt un factor de protecție puternic ($p < 0.042$) privind reducerea simptomelor psihopatologice, ranjate conform eficienței de protecție în ordinea de descreștere: viziuni triste și pesimiste asupra viitorului<lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente plăcute<reducerea stimei și încrederii de sine< pierderea intereselor și bucuriilor<dispoziție depresivă<variație diurnă a dispoziției<pierderea interesului sau a plăcerii în activități<pierderea în greutate. Terapia bolnavilor cu depresie rezistentă apato-adinamică este un factor de protecție puternic ($p < 0.043$) pentru reducerea manifestărilor patologice, ranjate conform eficienței de protecție în ordinea de descreștere: lentoare psihomotorie<dispoziție depresivă.
11. Rezultatele principiale noi pentru știință și practică, obținute în cadrul studiului prezentat, constau în determinarea celor mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea rezistenței la tratament la pacienții cu tulburări depresive, identificarea tabloului psihopatologic specific, fapt care a determinat precizarea unui management de depășire a rezistenței la terapia antidepresivă, în vederea aplicării tratamentului eficace a depresiilor rezistente.

RECOMANDĂRI

1. Managementul depresiilor rezistente necesită a fi efectuat prin elucidarea factorilor predispozanți și determinanți, care ar putea conduce la apariția formelor rezistente și luarea măsurilor de tratament la etapele inițiale ale maladiei.

2. În depresiile rezistente selectarea adecvată a antidepresivelor trebuie efectuată în baza particularităților mecanismelor de acțiune, efectelor terapeutice și dozelor acestora în dependență de formele clinice ale depresiilor refractare.
3. Terapia depresiilor refractare presupune combinarea diferitor antidepresive, precum și altor preparate psihotrope (antipsihotice, anxiolitice, timoizoleptice) pentru depășirea rezistenței depresiei și stabilizarea stării pacienților.
4. Utilizarea antidepresivelor necesită a fi efectuată prin alegerea preparatelor „țintă” în combinație cu alte metode de tratament psiho-social (psihoterapie, ergoterapie).
5. Pentru prevenirea episoadelor repetate e necesară monitorizarea evoluției depresiilor rezistente și a eficacității tratamentului medicamentos.

BIBLIOGRAFIE

1. Amital D, Fostick L, Silberman A, Beckman M, Spivak B. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients. *J Affect Disord.* 2008; 110(3):260–4.
2. Anderson I. and al. NICE clinical Guideline 90. (October 2009). Depression: the treatment and management of depression in adults. London, 64 p.
3. Anderson IM and al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008; 22(4):343-96.
4. Bschor T., Bauer M., Adli M. Chronic and Treatment Resistant Depression. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Nov; 111(45): 766–776.
5. Bschor T., Hartung HD. Antidepressiva-Kombinationsbehandlung. In: Bschor T., editor. *Behandlungs manual therapieresistente depression. Pharmakotherapie-somatische Therapieverfahren - Psychotherapie.* Stuttgart: Kohlhammer; 2008. pp. 86–101.
6. Cărașu G. Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2011, nr. 4, p. 72-78.
7. Cărașu G. Clinical-evolutionary features of refractory depression. *Bulletin of Integrative Psychiatry.* Iași, România, 2012, no.2, p.25-33.
8. Cărașu G. Condiții predispozante în instalarea depresiei refractare. Al II-lea Congres al cercetării științifice psihiatrice românești. În: *Analele Universității din Oradea. Fascicula medicală.* Oradea, România, 2011, nr.7, p. 125-139.
9. Cărașu G. Self-destructive events in resistant depression. In: *Romanian Journal of Psychopharmacology*, vol. 10, suppl. 2, year 2010. Craiova, Romania, 2010, p.32-33.
10. Carausu G. Therapeutic Management in Resistant Depression. In: *American Journal of Psychiatry and Neuroscience.* Volume 5, Issue 6-1, 2017, p. 33.

11. Cărașu G., Cărașu M. Particularități clinico-evolutive ale depresiei rezistente melancolice. În: Buletin de psihiatrie Integrativă. Iași, România, 2008, nr.3, p. 94-99.
12. Carausu G., Crasmari A., Sinita E. Predisposing and Precipitating Factors in Refractory Depression. Romanian Journal of Psychopharmacology, vol. 15, issue 3, year 2015. Craiova, Romania, 2015, p. 156-62.
13. Carausu G., Culiș N. Several aspects of the premorbid period in patients with treatment-resistant depression. Romanian Journal of Psychopharmacology, vol. 16, issue 1, year 2016. Craiova, Romania, 2016, p. 32-39.
14. Casey MF, Perera DN, Clarke DM. Psychosocial treatment approaches to difficult-to-treat depression. Med J Aust. 2013 Sep 16; 199 b (6 Suppl):S52-5.
15. Chirita R. et al. Socioeconomic implications of underdiagnosing teenager's depression. Revista Medico-chirurgicală. Iași, România, 2010, nr. 2, p. 391-398.
16. Cobîleanschi O., Făuraș V., Gheorghică N. Perspective de recuperare și tratamentul depresiilor rezistente. În: Curierul Medical, Chișinău, 2007, nr. 3, p. 46-49.
17. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. Depress Anxiety. 2009; 26(3):279-88.
18. Fava M. Augmentation and combination strategies for complicated depression. J Clin Psychiatry. 2009; 70(11):e40.
19. Fava M., Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996; 19(2):179-200.
20. Friedman ES, Anderson IM. Handbook of Depression. London. Springer Healthcare, 2014, 105 p.
21. Gotto J, Rapaport MH. Treatment options in treatment-resistant depression. Prim Psychiatry. 2005; 12:42–50.
22. Haddad P., Talbot P., Anderson I., McAllister-Williams RH. Managing inadequate antidepressant response in depressive illness. British Medical Bulletin, 2015, 115:183–201.
23. Hotineanu M., Nacu A., Revenco M., Cărașu G. Sterpu V. Tulburări afective (de dispoziție) la adult. Protocol Clinic Național (PCN-116). Chișinău, 2012, 35 p.
24. Husain MM and al. Family history of depression and therapeutic outcome: findings from STAR*D. J Clin Psychiatry. 2009; 70(2):185-95.
25. Kasper S., Montgomery S. Treatment resistant depression. 2013, Wiley-Blackwell, 228 p.
26. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction. J Affect Disord. 2009; 117 (Suppl 1):S1–2.

27. Khalid S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 369–388. 284.
28. Lacusta V. Stimularea transcraniană direct cu curent continuu: tratament alternativ în psihoneurologie. Monografie. Chișinău : Tipografia „Elena-V.I.” SRL, 2011, 204 p. ISBN 978-9975-106-67-2.
29. Maalouf FT, Atwi M, Brent DA. Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management. *Depress Anxiety*. 2011; 28:946–954.
30. Moldovanu I., Pavlic G. Boala Parkinson: aspecte diagnostice și de tratament. Chișinău: Editura „Tipografia Centrală”, 2011, 260 p.
31. Nacu A., Căraușu G. Venlafaxina. Eficacitate clinică, caracteristici comparative. *Curierul medical*. Chișinău, 2007, nr. 6, p. 49-52.
32. National Institute of Mental Health. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml>.
33. Olchanski N, McInnis Myers M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther*. 2013; 35:512–522.
34. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun; 68(6):826–31.
35. Revenco M., Nastas I. Strategii de diagnostic și tratament în depresii. Elaborare metodică. Chișinău, 2008, 40 p.
36. Ruhe HG., van Rooijen G., Spijker J., Peeters FP., Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 137:35–45.
37. Rush AJ., Trivedi MH., Stewart JW., et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168:689–701.
38. Scott J., Eccleston D. Prediction, treatment and prognosis of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1991; 6 (suppl.1): 41-49.
39. Scripcaru C. Suicidul. Monografie. Iași : Editura „Sedcom libris”, 2006, 230 p.
40. Smith D., Dempster C., Glanville J et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with SSRI and other antidepressants: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180; 396-404.
41. Taylor D., Paton C., Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines. 10 th Edition. Informa Healthcare. ISBN-13: 978 1 84184 699 6. London, 2009, 523 p.
42. Taylor D., Paton C., Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. London, 2003, 299 p.

43. Thase ME. Management of patients with treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2008; 69 (3):e8.
44. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. J Clin Psychiatry. 2011; 72:e18.
45. Treatment-resistant depression: no panacea, many uncertainties. Adverse effects are a major factor in treatment choice. Prescrire Int. 2011; 20:128–133. [No authors listed].
46. Triezenberg D, Vachon D, Helmen J, Schneider D. Clinical inquiries: how should you manage a depressed patient unresponsive to an SSRI? J Fam Pract. 2006; 55:1081–1087.
47. 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.
48. Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Резистентные депрессии. Практическое руководство. Киев: Медкнига, 2013, 400 с.
49. Кэрэушу Г.Ф. Особенности предрасполагающих факторов в развитии резистентной депрессии. В: «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». Одеса, Україна, 2015, № 1, с. 41-46.
50. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Русский медицинский журнал. М., 2005, №12 (13), с. 852-857.
51. Простомолотов В. Ф. Психосоматические расстройства (клиника, патогенез, терапия, профилактика). Руководство для психологов и врачей. Одесса: КП ОГТ, 2007, 296 с.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

- **Monografie monoautor**

1. **Cărăușu G.** Variante clinice în depresiile refractare. Chișinău: „Tipografia Reclama” SA, 2011, 168 p. ISBN 978-9975-105-70-5.

- **Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute**

2. **Cărăușu G.** Riscul suicidal și depresiile refractare. În: Buletin de psihiatrie integrativă. Iași, România, 2003, nr.1, p. 113-115.
3. **Cărăușu G.** Comportamentul autodestructiv în depresiile rezistente. În: Buletin de psihiatrie integrativă. Iași, România, 2003, nr.1, p. 116-119.
4. **Cărăușu G., Cărăușu M.** Particularități clinico-evolutive ale depresiei rezistente melancolice. În: Buletin de psihiatrie Integrativă. Iași, România, 2008, nr.3, p. 94-99. CNCSIS B+, INDEXCOPERNICUS, (IF: 4.35).
5. **Cărăușu G., Chiriță V.** Clinical particularities of resistant anxious-agitated depression. In: Bulletin of Integrative Psychiatry. Iași, România, 2010, no. 4, p.15-26. CNCSIS B+, INDEXCOPERNICUS, (IF: 4.35).

6. **Cărăușu G.** Condiții predispozante în instalarea depresiei refractare. Al II-lea Congres al cercetării științifice psihiatrice românești. În: Analele Universității din Oradea. Fascicula medicală. Oradea, România, 2011, nr.7, p. 125-139.
7. **Cărăușu G.** Clinical-evolutionary features of refractory depression. In: Bulletin of Integrative Psychiatry. Iași, România, 2012, no. 2, p. 25-33. CNCSIS B+, INDEXCOPERNICUS, (IF: 4.35).
8. **Кэрэушы Г.Ф.** Клинико-терапевтические особенности резистентных депрессий. В: «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». Одеса, Україна, 2013, № 2, с. 93-98.
9. **Cărăușu G.** Măsurile de recuperare și tratament de întreținere în depresiile refractare. În: Archives of the Balkan Medical Union. București, România, 2015, vol. 50, nr. 2, supl. 1, p. 214-217.
10. **Кэрэушы Г.Ф.** Особенности предрасполагающих факторов в развитии резистентной депрессии. В: «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». Одеса, Україна, 2015, № 1, с. 41-46.
11. **Carausu G.,** Crasmari A., Sinita E. Predisposing and Precipitating Factors in Refractory Depression. In: Romanian Journal of Psychopharmacology, vol. 15, issue 3, year 2015. Craiova, Romania, 2015, p. 156-62. CNCSISB+ INDEXCOPERNICUS, (IF: 4.40).
- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)**
- **categoria B**
12. **Cărăușu G.** Psihoterapia cognitivă în depresie. În: Curierul medical. Chișinău, 2006, nr. 3, p. 55-57. ISSN 1875-0666.
13. **Cărăușu G.** Terapia antidepresivă în depresiile rezistente. În: Curierul medical. Chișinău, 2006, nr. 5, p. 15-17. ISSN 1875-0666.
14. **Nacu An., Cărăușu G.** Venlafaxin. Eficacitate clinică, caracteristici comparative. În: Curierul medical. Chișinău, 2007, nr. 6, p. 49-52. ISSN 1875-0666.
15. **Nacu An., Cărăușu G.** Риспаксол (Рisperидон)—клинико-терапевтическая эффективность. În: Curierul medical. Chișinău, 2009, nr. 2, p. 11-13. ISSN 1875-0666.
16. **Cărăușu Gh.** Particularități terapeutice în depresia rezistentă. În: Curierul medical. Chișinău, nr. 2, p. 34-41, 2011. ISSN 1875-0666.
17. **Cărăușu Gh.** Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, nr. 4, p. 72-78, 2011. ISSN 1729-8687.
18. **Cărăușu G.** Actualități etiopatogenetice, clinico-evolutive și de tratament în depresiile rezistente. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 1, p. 41-51. ISSN 1875-0666.
19. **Cărăușu G., Cărăușu M.** Particularități clinice ale comorbidităților psihiatrice în depresia rezistentă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr. 1(33), p. 214-218. ISSN 1857-0011.

20. **Cărăușu G.**, Cărăușu M. Factori ai terapiei neadecvate în depresia rezistentă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, nr. 1(33), p. 218-222. ISSN 1857-0011.
 21. **Cărăușu G.** Terapia diverselor forme clinice a depresiilor rezistente. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 240-249. ISSN 1857-0011.
 22. **Cărăușu G.** Manifestări clinico-evolutive în depresiile refractare. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 249-257. ISSN 1857-0011
- **categoria C**
23. **Cărăușu G.** Intervenții psihoterapeutice în depresiile rezistente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2004, vol. II, p. 612-616. ISSN 1857-1719.
 24. **Cărăușu G.**, Zaharov M., Vilkov N., Ivanov N. Evaluarea și tratamentul depresiilor rezistente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2004, vol. II, p. 627-632. ISSN 1857-1719.
 25. **Cărăușu G.**, Prisăcaru I. Particularități de depășire a depresiei rezistente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005, vol. III B, p. 154-159. ISSN 1857-1719.
 26. **Cărăușu G.** Unele variante clinice în depresiile refractare. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005, vol. III B, p. 160-164. ISSN 1857-1719.
 27. **Cărăușu G.**, Făuraș V. Principii de tratament în depresiile severe. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2006, vol. III, p. 355-358. ISSN 1857-1719.
 28. **Cărăușu G.**, Stan R., Prisăcaru I. Conduita terapeutică în sindroamele depresive. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2006, vol. III, p. 359-362. ISSN 1857-1719.
 29. Pastela O., **Cărăușu G.**, Anistiadi S., Chitic S. Caracteristici ale tentativelor suicidare în funcție de vârstă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2007, vol. III, p. 503-506. ISSN 1857-1719.
 30. **Cărăușu G.**, Rassohina A., Terzi N., ș.a. Comportament autolitic în depresiile rezistente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2007, vol. III, p. 512-515. ISSN 1857-1719.
 31. Nacu An., **Cărăușu G.** Somnol (zopiclone)–eficacitate clinico-terapeutică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, vol. III, p. 502-507. ISSN 1857-1719.
 32. **Cărăușu G.**, Copăceanu N., Timofti L. Conduita terapeutică în depresia anxioasă la femei. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. III, p. 444-447. ISSN 1857-1719.

33. **Cărașu G.**, Bacalu A. Tentative autolitice în depresiile refractare. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. III, p. 431-436. ISSN 1857-1719.
 34. **Cărașu G.**, Lopusanscaia M., Nicolescu D., Cărașu M. Tulburări de somn în depresii. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. III, p. 436-440. ISSN 1857-1719.
 35. **Cărașu G.**, Sidorenko L. Tulburări depresive în hipertensiunea arterială. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. III, p. 440-443. ISSN 1857-1719.
 36. **Cărașu G.** Condiții în instalarea tulburărilor depresive rezistente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 496-505. ISSN 1857-1719.
 37. **Cărașu G.**, Bujac C. Psihoterapia tulburărilor depresive, asociate cu maladii concomitente. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 506-515. ISSN 1857-1719.
 38. **Cărașu G.**, Plăcintă I. Psihoterapia comportamentului autolitic în tulburările depresive. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 526-535. ISSN 1857-1719.
 39. **Cărașu G.** Particularitățile complianței în tulburările depresive refractare. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 486-495. ISSN 1857-1719.
 40. **Cărașu G.**, Cimpoeș V. Terapia comportamentului suicidal în tulburările depresive. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. III, p. 515-525. ISSN 1857-1719.
 41. Chihai J., Babin C., **Cărașu G.** Reabilitarea psihiatrică - o metodă eficientă de incluziune socială a persoanelor cu tulburări psihice (revista literaturii). În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. III, p. 501-507. ISSN 1857-1719.
 42. Mățu V., **Cărașu G.** Aspecte clinico-terapeutice în comportamentul suicidal demonstrativ. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. III, p. 662-666. ISSN 1857-1719.
- **Articole în reviste aflate în proces de acreditare**
 - 43. **Cărașu G.**, Petrov N. Strategii terapeutice în depresia rezistentă. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2002, vol. II, p. 431-434.
 - 44. **Cărașu G.**, Ivanescu N., Petrova N. ș.a. Strategii terapeutice în depresia cronică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2003, vol. II, p. 355-358.
 - 45. **Cărașu G.**, Bălici V., Babin C. ș.a. Particularități clinice în depresia persistentă. În: Revista de sănătate mintală. Chișinău, 2004, p. 58-62.
 - **Articole în culegeri științifice naționale**

46. **Cărăușu G.**, Ivanes N., Zaharov M. Variante clinice în depresiile rezistente. În: Culegere de lucrări, dedicate 110 ani de activitate a Spitalului Clinic de Psihiatrie. Chișinău, 2005, p. 86-91.
 47. **Cărăușu G.**, Ivanes N., Zaharov M. Factorii biologici și clinici în depresiile rezistente. În: Culegere de lucrări, dedicate 110 ani de activitate a Spitalului Clinic de Psihiatrie. Chișinău, 2005, p. 262-267.
 48. **Cărăușu G.** Conceptul de rezistență terapeutică. În: Culegere de lucrări, dedicate 110 ani de activitate a Spitalului Clinic de Psihiatrie. Chișinău, 2005, p. 268-273.
- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale în republică**
 - 49. **Cărăușu G.** Evoluția variantei apatic-inhibate a depresiei refractare. În: A XVI-a Conferință Științifică Internațională „BIOETICA, FILOZOFIA și MEDICINA în strategia de asigurare a securității umane”. Chișinău, 2010, p. 249-252.
 - **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale cu participare internațională**
 - 50. **Cărăușu G.** Considerațiuni asupra depresiei rezistente. În: Actualități în psihiatrie. Congresul de psihiatrie cu participare internațională. Chișinău, 2004, p. 369-372.
 - 51. **Cărăușu G.** Aspecte privind particularitățile clinice în depresia refractară. În: Actualități în psihiatrie. Congresul de psihiatrie cu participare internațională. Chișinău, 2004, p. 364-368.
 - **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
 - 52. **Cărăușu G.** Probleme terapeutice în depresiile refractare. În: Terapie și management în psihiatrie. Craiova, România, 2004, p. 87-88.
 - 53. **Cărăușu G.** Principii de terapie în depresiile rezistente. În: Terapie și management în psihiatrie. Craiova, România, 2004, p. 88.
 - 54. **Cărăușu G.** Utilizarea psihoterapiei în depresiile rezistente. În: Simpozionul Național de Psihiatrie. Durău, Neamț, România, 2005, p. 35.
 - 55. **Cărăușu G.** Psihoterapia depresiilor persistente. În: Simpozionul Național de Psihiatrie. Durău, Neamț, România, 2005, p. 37.
 - 56. **Cărăușu G.** Psihoterapia psihanalitică în depresiile rezistente. În: Simpozionul Național de Psihiatrie. Durău, Neamț, România, 2005, p. 30.
 - 57. **Cărăușu G.**, Ivanes N. Eficacitatea paroxetinei în depresiile rezistente. În: 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry. Iași, România, 2006, p. 70.
 - 58. Nedelciuc G, Furtună V., **Cărăușu G.** Clinico-social factors of resistant depression. In: 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry. Iași, România, 2006, p. 96.

59. Nedelciuc G., **Cărăușu G.** The clinical evolution of resistant depression. În: 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry. Iași, România, 2006, p. 97.
60. **Cărăușu G.** Clinical-socials factors of refractory depression. In: 29 th Balkan medical Week. Varna, Bulgaria, 2006, p. 56.
61. **Cărăușu G.**, Ivanes N. Methods to overcome the resistant depression. In: Therapy and management in psychiatry. Craiova, Romania, 2006, p. 64-65.
62. **Cărăușu G.** Self-destructive events in resistant depression. In: Romanian Journal of Psychopharmacology, vol. 10, suppl. 2, year 2010. Craiova, Romania, 2010, p.32-33.
63. **Carausu G.** Therapeutic Management in Resistant Depression. In: American Journal of Psychiatry and Neuroscience. Volume 5, Issue 6-1, 2017, p. 33

• **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale în republică**

64. **Cărăușu G.**, Furtună V. La depression et le risque suicidaire. In: Official Journal of The Balkan Medical Union. Chisinau, 2002, p. 16-d.

• **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale expuse la saloanele de invenții**

65. **Cărăușu G.** Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente. Brevet de invenție de scurtă durată. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. BOPI, nr. 4/2009, p. 51.
66. **Cărăușu G.** Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente. Brevet de invenție de scurtă durată. MD 18 Z 2009.04.30 A61K 31/136;P 25/24. BOPI, nr. 4/2009, p. 51-52.
67. **Cărăușu G.** Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente. În: Catalog oficial. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT-2009. Chișinău, 2009, p. 96.
68. **Cărăușu G.** Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente. În: Catalog oficial. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT-2009. Chișinău, 2009, p. 96-97.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

• **Indicații /îndrumări metodice**

69. Nacu A., **Cărăușu G.** Urgențe în Psihiatrie. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2005, 30 p.

• **Protocoale clinice:**

70. Hotineanu M., Nacu A., Revenco M., **Cărăușu G.** ș.a. Tulburări afective (de dispoziție) la adult. Protocol Clinic Național (PCN-116). Chișinău, 2010, 35 p.

ADNOTARE
Cărașu Ghenadie
„Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente”
Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2018

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 184 pagini, constă din introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 472 titluri, 27 anexe, 14 figuri, 15 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 70 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tulburare depresivă recurentă, depresie rezistentă, complianță, farmacoterapie, psihoterapie

Domeniul de studiu: psihiatrie și narcologie

Scopul cercetării: evaluarea rolului factorilor ce determină rezistența terapeutică la pacienții cu tulburări depresive refractare cu elaborarea managementului clinic și de tratament.

Obiectivele lucrării: elucidarea și evaluarea factorilor predispozanți, care conduc la rezistență în tulburările depresive refractare; estimarea factorilor precipitanți și favorizanți în apariția, dezvoltarea și menținerea rezistenței în tulburările depresive; analiza clinico-psihopatologică și evolutivă a depresiilor rezistente și identificarea particularităților clinice specifice a acestora; evidențierea variantelor clinice ale depresiilor rezistente; elaborarea strategiilor terapeutice în depresiile rezistente; determinarea eficacității tratamentului pacienților cu diverse forme clinice ale depresiilor rezistente.

Noutatea și originalitatea cercetării. Au fost studiați în premieră factorii de risc în dezvoltarea depresiilor rezistente. Am determinat rolul factorilor precipitanți și favorizanți în declanșarea și menținerea depresiilor refractare. A fost specificată structura sindromului depresiv rezistent. Am stabilit particularitățile psihopatologice ale variantelor clinice principale, cu perfectarea metodelor de tratament. Au fost obținute rezultate inedite privind aplicarea managementului terapeutic pentru depășirea rezistenței. S-a efectuat argumentarea științifică a eficacității administrării unei terapii adecvate, cu elaborarea schemei de dozare. Strategiile terapeutice propuse au permis determinarea eficacității tratamentului la pacienții studiați.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute, care au determinat crearea unei noi direcții științifice sau soluționarea unei probleme științifice aplicative de importanță majoră constau în determinarea celor mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea rezistenței la tratament la pacienții cu tulburări depresive, identificarea tabloului psihopatologic specific, fapt care a determinat precizarea unui management de depășire a rezistenței la terapia antidepressivă, în vederea aplicării tratamentului eficace a depresiilor rezistente.

Semnificația teoretică. Rezultatele obținute reflectă date inedite privind esența fenomenului de rezistență, rolul diferitor condiții în apariția, declanșarea rezistenței terapeutice în depresii. Rezultatele obținute au completat, extins și aprofundat cunoștințele existente cu privire la diagnosticul precoce, direcții noi în strategiile de tratament în funcție de mecanismele patogenetice și sindroamele afective principale.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele implementate deja în practica medicală și activitatea pedagogică din Republică vor îmbunătăți calitatea serviciilor medicale acordate populației. **Implementarea rezultatelor științifice.** În baza studiului au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament ale pacienților cu depresii rezistente în Centrele Comunitare de Sănătate Mentală, ISMP Spitalele de Psihiatrie, ISMP Spitalele Raionale din Republica Moldova, Dispensarul Republican de Narcologie și în procesul didactic la Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”. În practica medicală au fost aplicate Protocolul Clinic Național-116 Tulburări afective (de dispoziție) la adult, Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie Tulburări afective (de dispoziție). Rezultatele studiului sunt susținute prin 4 certificate de inovator, 4 acte de implementare a inovațiilor și 9 propuneri de implimentare în practică.

РЕЗЮМЕ

Кэрэушу Геннадие

„Клинико-терапевтические стратегии при резистентных депрессиях”

Диссертация на соискание научной степени доктора хабилитат медицинских наук
Кишинев, 2018

Структура диссертации: диссертация содержит 184 страниц основного текста, состоит из введения, 5 глав, общих выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающая 472 источников, 27 приложений, 14 рисунков, 15 таблиц. Полученные результаты освещены в 70 научных трудах.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, резистентная депрессия, комплаенс, фармакотерапия, психотерапия

Область исследования: психиатрия и наркология

Цель работы: изучение роли факторов, определяющих терапевтическую резистентность у пациентов с рефрактерными депрессивными расстройствами с разработкой клинического менеджмента и лечения пациентов. **Задачи исследования:** оценка предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих факторов в развитии резистентности при рефрактерных депрессивных расстройствах; анализ психопатологической картины, особенностей течения и выделение специфических клинических особенностей резистентных депрессий; выделение клинических вариантов резистентных депрессий; разработка терапевтического менеджмента пациентов с резистентной депрессией; определение эффективности лечения пациентов с различными клиническими формами резистентной депрессии.

Новизна и оригинальность исследования. Впервые изучены факторы риска развития резистентной депрессии; определена роль предрасполагающих и провоцирующих факторов в возникновении и поддержании рефрактерной депрессии; определена структура резистентного депрессивного синдрома; выделены психопатологические особенности основных клинических вариантов с разработкой методов их лечения; получены новые результаты в отношении применения терапевтического менеджмента для преодоления резистентности; проведено научное обоснование эффективности соответствующей терапии с разработкой схемы дозирования. Предлагаемые терапевтические стратегии позволили определить эффективность лечения у исследованных пациентов.

Принципиально новые научные и практические результаты, способствующие созданию нового научного направления или решающие научные, прикладные или особо важные проблемы состоят в определении наиболее частых факторов риска развития резистентности к лечению пациентов с депрессивными расстройствами, выявление специфической психопатологической картины, что привело к уточнению менеджмента по преодолению резистентности к антидепрессантной терапии с целью применения эффективного лечения резистентных депрессий. **Теоретическая и практическая значимость.** Результаты объясняют феномен резистентности, роль различных факторов в развитии терапевтической резистентности при депрессии. Результаты расширили и углубили знания о ранней диагностике, новых направлениях в стратегиях лечения в зависимости от патогенетических механизмов и основных аффективных синдромов. Внедрённые в педагогическую и медицинскую практику результаты исследования будут способствовать улучшению качества оказываемых медицинских услуг.

Внедрение результатов. На основании данного исследования внедрены новые методы диагностики и лечения пациентов с резистентной депрессией в Коммунитарных Центрах психического здоровья, Психиатрических больницах, Центральных районных больницах Республики Молдова, Республиканском наркологическом диспансере, а также в педагогическом процессе кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГУМФ им. Н. Тестемицану. В медицинской практике внедрены НКП -116 Аффективные расстройства (настроения) у взрослых, СКП для семейных врачей. По результатам исследования получены 4 инновации и 9 актов по внедрению в медицинскую практику.

SUMMARY
Cărașu Ghenadie
„Clinical and therapeutic strategies in resistant depression”
PhD thesis habilitat in medical sciences
Chișinău, 2018

Structure of the thesis. The thesis consists of 184 pages; it begins with introduction, followed by 5 chapters, general conclusions, practical recommendations, 472 bibliographical sources and includes 27 annexes, 15 tables and 14 figures. The results were reflected in 67 scientific publications. **Key words:** recurrent depressive disorder, resistant depression, compliance, pharmacotherapy, psychotherapy

The field of the study: psychiatry and narcology

Purpose and objectives of the thesis. The aim of the thesis was to evaluate the role of the factors that determine the therapeutic resistance in patients with refractory depressive disorders with clinical management and treatment. Objectives: elucidating and evaluating predisposing factors that lead to resistance in refractory depressive disorders; estimation of precipitating and favoring factors in the development, development and maintenance of resistance in depressive disorders; clinical-psychopathological and evolutionary analysis of resistant depressions and identification of their specific clinical particularities; highlighting clinical variants of resistant depressions; developing therapeutic strategies in resistant depressions; determining the efficacy of treatment of patients with various clinical forms of resistant depression.

The novelty and scientific originality. The risk factors for the development of resistant depression have been studied for the first time. We have determined the role of precipitating and favored factors in triggering and maintaining refractory depressions. The structure of resistant depressive syndrome has been specified. We have established the psychopathological particularities of the main clinical variants, with the elaboration of the treatment methods. New results have been obtained regarding the application of therapeutic management to overcome resistance. The scientific reasoning of the efficacy of appropriate therapy with the development of the dosing scheme was performed. The proposed therapeutic strategies have made it possible to determine the efficacy of the treatment in the patients studied.

New scientific results for science and practice that led to the creation of a new scientific direction or the solving of a major scientific application problem consist in the determination of the most frequent risk factors in the development of resistance to treatment in patients with depressive disorders, the identification of specific psychopathology, which led to the management of overcoming resistance to antidepressant therapy in order to apply the effective treatment of resistant depressions.

Theoretical value. The obtained results reflect novel data on the essence of the resistance phenomenon, the role of different conditions in the occurrence, the triggering of the therapeutic resistance in depressions. The results obtained completed, expanded and deepened the existing knowledge on early diagnosis, new directions in treatment strategies according to pathogenetic mechanisms and the main affective syndromes.

Applied value. The results, already implemented in the medical practice and pedagogical activity in the Republic, will improve the quality of the medical services provided to the population.

Practical implementation. New methods of diagnosis and treatment of patients with resistant depression were implemented in the Community Centers of Mental Health, Psychiatric Hospitals, District Hospitals of the Republic of Moldova, Republican Dispensary of Narcology, and in the Didactic Process at the Department of psychiatry, narcology and medical psychology of PI „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy. In medical practice was applied the National Clinical Protocol-116 Affective Disorder (mood) in Adult, Standard Clinical Protocol Affective Disorders (mood) for Family Physicians. The results of the study are supported by 4 innovator certificates, 4 innovations implementation and 9 proposals for implementation in practice.

LISTA ABREVIERILOR

5-HT	cinci hidroxitriptofan
ADT	Antidepresiv triciclic
DALY	Disability adjusted life year (suma între anii de viață potențial pierduți datorită mortalității premature și anii de viață productivă pierduți din cauza incapacității)
DR	Depresie rezistentă
IMAO	Inhibitor al monoaminoxidazei
IRSN	Inhibitor ai recaptării serotoninei și noradrenalinei
ISRS	Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei

CĂRĂUȘU GHENADIE

**STRATEGII CLINICO-TERAPEUTICE ÎN DEPRESIILE
REZISTENTE**

321.06–PSIHIATRIE ȘI NARCOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 29.05.2018
Hârtie ofset.
Coli de tipar: 2.00

Formatul hârtiei A4
Tipar digital. Tiraj 80 ex.
Comanda nr.53

Tipografia „PRINT-CARO”
Sst. Astronom Nicolae Donici 14, mun. Chișinău, MD-2049
Tel. 02285-33-86