

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

**Teză  
de doctor habilitat în științe medicale**

**Consultant științific:**

**Nacu Anatolie,**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar  
(321.06-Psihiatrie și Narcologie)

**Autor:**

**Cărăușu Ghenadie,**  
doctor în științe medicale,  
conferențiar universitar

**CHIȘINĂU, 2018**

**© Cărașu Ghenadie, 2018**

## CUPRINS

<b>ADNOTARE</b> (lb. română, rusă, engleză).....	5
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	8
<b>INTRODUCERE</b> .....	9
<b>1. ASPECTE CONTEMPORANE ALE ETIOPATOGENIEI, TABLOULUI CLINIC, EVOLUȚIEI ȘI TRATAMENTULUI DEPRESIILOR REZISTENTE</b> .....	18
1.1. Date epidemiologice, criteriile de diagnostic ale episodului depresiv. Etiopatogenia tulburărilor depresive, tipurile de depresie rezistentă terapeutic.....	18
1.2. Rolul diferitor factori în apariția rezistenței terapeutice.....	26
1.3. Particularități clinico-evolutive ale depresiilor rezistente. Comorbiditatea depresiei cu alte maladii.....	31
1.4. Tratamentul depresiilor rezistente.....	33
1.5. Concluzii la capitolul 1.....	50
<b>2. METODOLOGIA CERCETĂRII</b> .....	51
2.1. Caracteristica generală a cercetării.....	51
2.2. Metode de cercetare.....	61
2.3. Metode matematice de analiză și interpretare a rezultatelor obținute.....	65
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	66
<b>3. CARACTERISTICA MANIFESTĂRII CLINICO-EVOLUTIVE A DEPRESIILOR REZISTENTE</b> .....	67
3.1. Caracteristica etapei premorbide a pacienților.....	67
3.2. Particularități evolutive și de tratament ale pacienților cu depresii recurente.....	83
3.3. Concluzii la capitolul 3.....	88
<b>4. SPECIFICUL MANIFESTĂRIILOR VARIANTELOR CLINICE ÎN DEPRESIILE REZISTENTE</b> .....	90
4.1. Particularități clinice ale pacienților cu depresie rezistentă.....	90
4.2. Particularități clinico-psihiopatologice ale pacienților cu depresie rezistentă anxios-agitată.....	96
4.3. Particularități clinico-psihiopatologice ale pacienților cu depresie rezistentă melancolică.....	104
4.4. Particularități clinico-psihiopatologice ale pacienților cu depresie rezistentă apato-adinamică.....	112
4.5. Particularitățile debutului, afecțiunilor comorbide la pacienții cu depresii rezistente.....	117
4.6. Concluzii la capitolul 4.....	129
<b>5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI A DIVERSELOR FORME CLINICE A DEPRESIILOR REZISTENTE</b> .....	131

5.1. Managementul terapeutic al bolnavilor cu depresii rezistente.....	131
5.2. Tratamentul non-farmacologic al pacienților cu depresii rezistente.....	146
5.3. Evaluarea eficacității tratamentului. ....	155
5.4. Concluzii la capitolul 5.....	158
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....</b>	<b>161</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....</b>	<b>181</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>185</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>219</b>
Anexa 1. Scala Hamilton de evaluare depresiei.....	219
Anexa 2. Scala Montgomery-Asberg de evaluare a depresiei.....	222
Anexa 3. Tabelul A 3.1. Indicii tabloului clinic al pacienților cu depresie rezistentă.....	224
Anexa 4. Tabelul A 4.1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare anxios-agitate..	226
Anexa 5. Tabelul A 5.1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare melancolice...	228
Anexa 6. Tabelul A 6.1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare apato- adinamice.....	230
Anexa 7. Tabelul A 7.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară anxios-agitată.....	232
Anexa 8. Tabelul A 8.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară melancolică.....	235
Anexa 9. Tabelul A 9.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară apato-adinamică.....	238
Anexele 10-11. Brevete de invenție.....	241
Anexele 12-23. Acte de implementare.....	245
Anexele 24-27. Certificate de inovator.....	259
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>263</b>
<b>CV-ul AUTORULUI .....</b>	<b>264</b>

## ADNOTARE

Cărăușu 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 depresii; analiza clinico-psihiopatologică 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 psihiopatologice 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 psihiopatologic 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 implementare în practică.

## РЕЗЮМЕ

Кэрэушу Геннадий „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 Университета Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану. В медицинской практике внедрены Национальный клинический протокол-116 Аффективные расстройства (настроения) у взрослых, Стандартизированный клинический протокол для семейных врачей Аффективные расстройства (настроения). По результатам исследования получены 4 инновации и 9 актов по внедрению в медицинскую практику.

## SUMMARY

### Cărașu Ghenadie „Clinical and therapeutic strategies in resistant depression”

Thesis for Doctor Habilitat of 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 70 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 depression; 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 „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 UTILIZATE ÎN TEZĂ

5 - HIA	Acid 5 - Hidroxi - Indol Acetic
5 - HT	cinci hidroxitriptofan
AD	Antidepresiv
ADT	Antidepresiv triciclic
CBZ	Carbamazepină
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
GABA	Acid gabaaminobutiric
HDRS	(Hamilton Depression Rating Scale)–Scala depresiei Hamilton
IMAO	Inhibitorii monoaminoxidazei
ISRS	Inhibitor selectiv ai recaptării serotoninei
LCR	Lichid cefalorahidian
MADRS	(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)–Scala depresiei Montgomery-Asberg
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PCN	Protocol clinic național
PIP	Psihoterapie interpersonală
SCR	Studiu clinic randomizat
SMT	Stimularea magnetică transcraniană
SNC	Sistem nervos central
TCC	Traumă cranio-cerebrală
TDM	Tulburare depresivă majoră
TDR	Tulburare depresivă recurentă
TDU	Tulburare depresivă unipolară
TEC	Terapia electroconvulsivantă
TO	Terapia ocupațională
TOC	Tulburare obsesiv-compulsivă
YLD	Years Lived with Disability (ani trăiți cu incapacitate)



## INTRODUCERE

### Actualitatea și importanța problemei abordate

În ultimele decenii, atât medicina teoretică, cât și cea practică manifestă un interes deosebit față de tulburările depresive, care la nivel mondial afectează aproximativ 5% din populație. În prezent, depresia este a patra boală după frecvență pe glob, fiind considerată unul din cel mai răspândit flagel al secolului XXI [112, 176, 461]. De la 18 până la 23% femei și 8-11% bărbați au făcut măcar o dată în viață un episod depresiv evident, iar pentru 6% femei și 3% bărbați a fost necesar tratament în condiții de staționar [220, 228]. În 2005 tulburarea depresivă unipolară se afla printre afecțiunile principale privind indicii mondiali DALY, ocupând locul (4,3%) trei în lume și locul (8,2%) unu în țările dezvoltate [133, 461]. Conform pronosticurilor OMS, către 2030 această patologie se va afla pe primul (6,2%) loc în lume, depășind bolile cardio-vasculare (5,5%) și traumatismul (4,9%) [461]. Perioada în care are loc cel mai frecvent debutul acestor afecțiuni se situează între a doua și a treia decadă a vieții, când persoana își desăvârșește educația, își planifică o carieră și își pune problema întemeierii unei familii, fapte ce au un puternic impact asupra evoluției vieții persoanei.

Interesul pentru studiul depresiei este justificat și de frecvența constant crescută a formelor rezistente ale acesteia, care se află printre problemele fundamentale ale psihiatriei contemporane. Actualmente este acceptată ideea că prevalența depresiei rezistente la tratament este de 10%-30% [243], dar unii cercetători au sugerat că aceasta ar putea fi mai mult de 30% [321, 253, 327], conform definițiilor depresiei rezistente la tratament și a altor aspecte metodologice. Rezultatele lui M. Fava sugerează că între 29% și 46% dintre pacienții depresivi nu răspund pe deplin la tratamentul antidepressiv printr-un regim și o durată adecvată [176]. Cu progresul în tratamentul depresiei rezistente, nu este surprinzător faptul că prevalența acesteia s-ar schimba.

Resursele financiare necesare pentru cercetarea și tratamentul acestei boli în țările civilizate sunt unele din cele mai mari din domeniul medicinei [204, 211, 238, 278, 341, 410, 466]. Depresiile rezistente, prin ponderea lor tot mai mare în patologia psihiatrică și numeroase aspecte neclarificate, reprezintă o provocare majoră atât pentru medici, cât și pentru pacienți, care, datorită senzației de inutilitate, culpabilității exorbitante, lipsa motivației, dificultăților financiare și fricii de stigmatizare le provoacă abținerea de la o adresare la timp după asistență medicală specializată.

Această situație clinică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu o extindere în toate păturile sociale [4, 82], cu impact asupra funcționalității pacientului, deteriorare importantă a calității vieții, izolare și valențe semnificative în mortalitate prin cea mai de temut complicație - suicidul realizat [102]. O altă problemă actuală este afectarea profundă a stării de sănătate, preferențial a persoanelor active și apte pentru muncă, prin scăderea productivității și a

capacității de lucru, modificarea statutului social, cu consecințe sociale severe și impact economico-financiar semnificativ [127]. Povara reprezentată de această patologie asupra individului însuși, a familiei și societății, reprezintă argumentul fundamental de a considera DR ca fiind un obiectiv major de sănătate publică [180].

Cu toate că în ultimii ani a fost acumulat un vast material clinic despre rezistența unei părți a stărilor depresive la tratament, cercetările științifice sunt controversate, astfel că pentru rezolvarea acestei probleme nu a fost elaborată o poziție unică. Sunt discutabili cei mai importanți factori etiopatogenetici, clinici, sociali, care condiționează instalarea rezistenței pe parcursul terapiei depresiilor [188]. Însă, în pofida numărului impunător de publicații, mecanismul apariției rezistenței rămâne incert.

În concepția științifică despre depresia rezistentă persistă încă numeroase probleme de controversă și aspecte insolubile, inclusiv și în domenii atât de importante cum ar fi particularitățile clinico-psihiopatologice, variantele clinice și de evoluție, astfel că o cercetare aprofundată a acestor fenomene ar permite o diagnosticare mai precoce, o descifrare cât mai subtilă a mecanismelor prin care să se poată acționa efectiv în recuperarea pacienților și definirea strategiilor terapeutice și profilactice [66, 29, 197].

Literatura de specialitate relevă insuficient și particularitățile de asociere a DR cu alte boli concomitente [259, 265]. Consecințele comorbidității ridicate înseamnă mai multe dizabilități psihosociale, un risc mai mare în ceea ce privește tentativa de sinucidere, un răspuns terapeutic incomplet [279, 290]. De aceea recunoașterea comorbidității este esențială pentru îmbunătățirea tratamentelor.

Conform ultimelor date, depresiile refractare sunt ca regulă, rezultatul medicației incorecte al primelor episoade de boală, utilizarea dozelor mici sau aplicarea incorectă a preparatelor antidepressive, când nu se iau în considerație particularitățile sedative, cumulative sau de interacțiune ale medicamentului [320, 327, 343]. Se evidențiază câteva probleme și caracteristici specifice legate de DR—diagnosticarea greșită a subtipului depresiv, utilizarea rară a TEC, administrarea prea scurtă a AD-lor, insuficiența unui sprijin intens pentru a continua un tratament care până în prezent nu a dat rezultate pozitive [31, 43, 356].

Astfel că depresiile rezistente, prin vulnerabilitatea lor multifactorială, impun la o abordare complexă, pluridimensională și sistematizată a intervenției terapeutice. Orientările actuale recomandă atât mărirea dozelor de antidepressive, cât și combinarea lor cu alte medicamente. Însă tratamentele de baza în DR sunt medicația antidepressivă și psihoterapia, care, administrate corect și îmbunătățind simptomele, pot face intervențiile terapeutice mai eficiente pentru acești subiecți [369, 405, 433].

O direcție importantă în cercetările rezistenței rămâne căutarea căilor și metodelor de depășire a fenomenului refractar, care poate fi împărțit în câteva grupuri mari: terapie medicamentoasă intensivă, terapie medicamentoasă combinată, terapie de șoc, dar și metode psihoterapeutice și de reabilitare. De regulă, eficacitatea terapeutică a fiecărei din aceste metode se estimează de la 10-15% până la 70-80% [32, 68, 85, 93, 114, 141, 150, 203].

Din acest motiv, este imperios necesară revizuirea datelor privind eficiența strategiilor terapeutice, la care se poate face apel. Nu numai absența unui răspuns, ci și un răspuns parțial, prin reducerea funcționării persoanei suferinde sub parametri optimi, ascunde costuri enorme. În plus, presiunea economică, prin îngrijire psihiatrică mai crescută a acestor pacienți, o frecvență mai mare a spitalizărilor sau a consultațiilor în regim de urgență, va forța din ce în ce mai mult clinicianul să promoveze cea mai potrivită ofertă terapeutică dintre cele care și-au dovedit eficacitatea. Tratamentul acestor pacienți consumă cea mai mare parte a timpului unui medic și constituie o permanentă sursă de abordări terapeutice, astfel că problema depășirii rezistenței la terapie rămâne deschisă.

Indiferent însă de performanțele științifice, de efectele majore ale mai multor medicamente contemporane, suferința persistentă a persoanei marcate de depresie rezistentă rămâne o problemă mereu actuală, care 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 [213, 250, 273, 292]. Tema de referință impune descrierea unor repere pronostica, pentru un demers terapeutic eficient, deziderat major în acest tip de tulburări afective cu severe și complexe implicații medicale și sociale.

Problematica complexă a acestui contingent dificil de pacienți permite de a considera foarte actuală studierea depresiilor rezistente la terapie, elucidarea mecanismelor patogenetice de formare a acestui fenomen, cercetarea manifestărilor clinico-psihiopatologice, elaborarea metodelor efective de depășire a rezistenței terapeutice prin sporirea eficienței metodelor de tratament.

Considerând dezideratele relevante, ne-am propus să realizăm un studiu amplu în acest domeniu, intenție pentru care a fost desemnat scopul tezei în următoarea formulă: 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 depresii.
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.

**Noutatea științifică a rezultatelor obținute.** În baza unui studiu clinic au fost sistematizați în premieră factorii predispozanți în dezvoltarea depresiilor rezistente. S-a demonstrat elocvent că tulburările afective, afecțiunile somatice, tulburările, corelate cu stresul, schizofrenia în familiile pacienților se prezintă ca cei mai frecvenți factori ereditari. Decepțiile, suportul emoțional redus în perioada copilăriei ( $p < 0,05$ ), pierderea pacienților a unuia din părinți ( $p < 0,01$ ), utilizarea forței fizice față de copii ( $p < 0,05$ ), 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 ( $p > 0,05$ ), suspendarea precoce a antidepresivelor ( $p < 0,001$ ) se prezintă ca cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate. Studiul a demonstrat că depresiile rezistente se manifestă printr-un polimorfism psihiopatologic și structură clinică specifică. Pentru prima dată au fost stabilite particularitățile psihiopatologice 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 prezentat o abordare integrată a managementului clinic prin asigurarea unor strategii, care au însumat stabilirea diagnosticului precis, subtipului de depresie, evaluarea factorilor stresanți, condițiilor medicale comorbide, asigurarea complianței. S-a prezentat o analiză sistematizată a strategiilor terapeutice pentru depășirea rezistenței, prin creșterea dozelor de antidepresive, opțiunile de substituție, asociere, augmentare a antidepresivelor (*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 antidepresivelor predominant cu acțiune neselectivă și selectivă conform formelor clinice depresive (*Certificat de inovator Nr. 5428*). S-au elaborat scheme de farmacoterapie, cu ajustarea dozelor eficiente ale preparatelor, modificarea regimului de dozare cu stabilirea diapazonului adecvat de doze (*Certificat de inovator Nr. 5430*). S-a confirmat managementul bazat pe evaluarea particularităților clinice ale bolnavilor, utilizarea preparatelor antidepresive eficiente, cu excluderea politerapiei (*Certificat de inovator Nr. 5429*). S-au estimat 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.

**Rezultatele principale noi pentru știință și practică, obținute**, 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.

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** 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-inhibată. 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.

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 în 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.

**Aprobarea rezultatelor.** 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); 29<sup>th</sup> 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 suicidar” 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); 1<sup>st</sup> 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, 1 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, 1 recomandare metodică, 1 protocol clinic național, 2 brevete de invenție, (total 35,4 coli autor).

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

**Sumarul compartimentelor tezei.** Lucrarea este expusă pe 189 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.

În compartimentul **Introducere** este elucidată actualitatea problemei cercetate, prezentându-se raționamentele ce argumentează necesitatea și importanța studiului. Sunt indicate scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, rezultatele principial noi obținute pentru știință și practică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării, aprobarea rezultatelor științifice.

**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 evoluția conceptului de depresie rezistentă, mecanismele etiopatogenetice, factorii clinici, care condiționează apariția și menținerea rezistenței terapeutice. De asemenea este descrisă structura acestor depresii, patomorfoza tabloului clinic, unele particularități de debut a bolii, dificultăți de diagnostic. O atenție deosebită a fost acordată intervențiilor terapeutice, prezentarea concepțiilor clasice de terapie a pacienților, cu impact pozitiv asupra funcționalității pacientului. Un compartiment aparte este dedicat metodelor principale de depășire a rezistenței la tratament.

**Capitolul 2** include referințe cu privire la caracteristica generală a cercetării, metodele de investigație și etapele ei, criteriile de includere și excludere a pacienților, formarea loturilor de studiu, sunt elucidate metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului și este prezentat design-ul cercetării.

În **Capitolul 3** este descrisă etapa premorbidă a pacienților, cu reflectarea factorilor predispozanți, de predicție pentru instalarea depresiei ca: predispoziția ereditară, microclimatul familial, situații psihotraumatizante din copilărie, particularitățile premorbide caracterologice ale persoanelor. În acest capitol sunt reflectate rezultatele analizei datelor referitor la cei mai frecvenți factori psihotraumatizanți la manifestarea episodului depresiv refractar, caracteristica situațiilor create în familie, structura bolnavilor în raport de afecțiunile din perioada premorbidă. Capitolul conține caracteristica particularități evolutive și de tratament ale pacienților cu depresii recurente, inclusiv durata medie a bolii, numărul de episoade anterioare, factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, prezentarea unui caz clinic, care ilustrează și demonstrează impactul diferitor factori asupra evoluției bolii.

**Capitolul 4** este dedicat analizei manifestărilor clinice la bolnavii cu depresii rezistente, tabloului psihopatologic specific al pacienților cu diferite variante clinice: anxios-agitate, melancolice și apato-adinamice. Capitolul conține descrierea particularităților structurii sindromului depresiv, caracteristica debutului, afecțiunilor comorbide la pacienții cu depresii rezistente, cazuri clinice pentru fiecare variantă în parte și care reflectă de asemenea particularitățile debutului și maladiilor comorbide.

**Capitolul 5** este dedicat managementului terapeutic al bolnavilor, bazat pe strategii de maximizare a dozelor, tratament de schimbare, combinare și augmentare. Acest capitol include avantajele acestor intervenții terapeutice prin utilizarea diferitor preparate farmacologice, măsurilor non-farmacologice. În acest compartiment este expusă eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu diferite variante clinice de depresie rezistentă. Capitolul conține și prezentări de cazuri clinice, care ilustrează evoluția bolii sub acțiunea tratamentului complex.



În **Sinteza rezultatelor obținute**, de rând cu datele din literatură, sunt sistematizate rezultatele proprii, care confirmă rolul factorilor predispozanți, determinanți și favorizanți în dezvoltarea și menținerea depresiilor rezistente. Este analizată multilateral structura personalității pacienților, acțiunea factorilor nocivi în evoluția de lungă durată a bolii. Un compartiment aparte îl constituie analiza rezultatelor referitor la tabloul psihopatologic general al bolnavilor, polimorfismul clinic, variantele clinice principale ale maladiei, managementul bolnavilor bazat pe strategii terapeutice complexe.

Teza este finalizată cu 10 concluzii și 5 recomandări practice.

## **1. ASPECTE CONTEMPORANE ALE ETIOPATOGENIEI, TABLOULUI CLINIC, EVOLUȚIEI ȘI TRATAMENTULUI DEPRESIILOR REZISTENTE**

### **1.1. Date epidemiologice, criteriile de diagnostic ale episodului depresiv. Etiopatogenia tulburărilor depresive, tipurile de depresie rezistentă terapeutic**

Tulburările depresive sunt unele dintre cele mai răspândite afecțiuni psihiatrice în întreaga lume. Actualmente se estimează că circa 350 de milioane de oameni suferă de depresie, însă dintre aceștia, mai puțin de jumătate sunt diagnosticați corect [361, 431, 460, 461]. Conform PCN Depresia din 2017, în Republica Moldova datele privind depresia (F32-F33) nu sunt colectate dezagregat, fiind incluse în grupa „Tulburări Mintale și de Comportament cu Caracter Nonpsihotic”.

Incidența maximă a depresiei se situează între 25-45 ani, afectând ambele sexe cu predominarea la femei (raportul femei bărbați fiind de 2:1) [20]. La ora actuală prevalența tulburării depresive unipolare este de 5% [220, 462]. Aproximativ 17% din populația adultă a SUA dezvoltă cel puțin un episod depresiv major de-a lungul vieții și un alt procent de 5 la sută din populație - episoade ușoare sau moderate de depresie [69, 70].

După datele cel de-al doilea val al Studiului european privind interviul asupra sănătății (European health interview survey (EHIS) din 2014, la nivelul UE-28, Norvegiei și Turciei, cu referire la persoanele cu vârsta de 15 ani și peste, care a inclus întrebări privind autoevaluarea stării de sănătate a unui individ și date privind bolile cronice diagnosticate de un medic în ultimele 12 luni, 7,1% din populație a raportat depresie cronică. Cu o pondere de 11,9%, Portugalia s-a clasat pe primul loc, urmată de Turcia (11,0%), Germania (10,6%), Finlanda (10,5%). În Suedia, Luxemburg și Letonia ponderea persoanelor, care au raportat depresie cronică a fost de asemenea peste 9,0%, în timp ce cea mai mică incidență a depresiei este în Bulgaria și România (sub 3,5%).

Conform datelor, la nivel mondial patru din zece cazuri de incapacitate pentru persoanele de la cinci ani în sus sunt datorate tulburărilor mentale [319, 461]. Depresia a reprezentat a patra cauza majoră a incapacității măsurată în DALY (Disability adjusted life year - suma între anii de viață potențial pierduți datorită mortalității premature și anii de viață productivă pierduți din cauza incapacității) la grupa mare a bolilor în anul 2000 [65, 314].

La ora actuală tulburarea depresivă este a doua cauză a DALY pentru categoria de vârstă cuprinsă între 15 și 44 de ani. Pentru anul 2020 se estimează că această maladie va ocupa locul doi al rangului calculat în DALYs pentru toate vârstele și ambele sexe, urmând bolii ischemice în ceea ce privește nivelul incapacității și al costurilor pentru societate [314].

Tulburarea depresivă a devenit în ultimele decenii o reală problemă de sănătate publică, reprezentând actualmente principala cauză de dizabilitate exprimată prin ani de viață pierduți

datorită mortalității premature (Years of Life Lost–YLL) [461]. Condițiile neuropsihice sunt lideri mondiali în YLDs (Years Lived with Disability (ani trăiți cu incapacitate), reprezentând aproape 30%. Tulburarea depresivă unipolară reprezintă cauza majoră a incapacității măsurată în YLD, acumulând de una singură 11% din YLDs global [210]. Dizabilitatea în urma tulburării depresive majore produce cea mai mare povară asupra femeilor și începe devreme în viață. Există evaluări distincte de invaliditate doar pentru tulburarea depresivă majoră, nu și pentru depresiile rezistente la tratament. Însă cel mai sever handicap este cel al bolnavilor cu depresie, rezistentă la tratament [210].

Conform Clasificării tulburărilor mintale și de comportament (Simptomatologie și diagnostic clinic) CIM-10 [18] în episoadele depresive tipice ușoare, moderate sau severe, pacientul suferă de obicei de o dispoziție depresivă, pierderea intereselor și bucuriilor și o reducere a energiei, ce duce la fatigabilitate crescândă și la o activitate diminuată. O oboseală accentuată după un efort mic este obișnuită.

Alte simptome comune sunt:

- (a) reducerea capacității de concentrare și a atenției;
- (b) reducerea stimei și încrederii de sine;
- (c) idei de vinovăție sau lipsă de valoare;
- (d) viziune tristă și pesimistă asupra viitorului;
- (e) idei sau acte de auto-vătămare sau suicid;
- (f) somn perturbat;
- (g) apetit diminuat.

Dispoziția scăzută variază puțin de la zi la alta și este adesea non-respondentă la circumstanțe, dar poate totuși manifesta o variație diurnă caracteristică. Pentru episoadele depresive, indiferent de gradul de severitate, este necesară pentru stabilirea diagnosticului de o perioadă de minimum 2 săptămâni, dar pot fi acceptate perioade de timp mai scurte dacă debutul este rapid, iar simptomele neobișnuit de severe.

Din numărul mare de ipoteze etiopatogenetice ale depresiei cele mai frecvent luate în discuție sunt teoriile biochimice: 1) monoaminergice și 2) membranare [15].

Teoriile monoaminergice sunt următoarele: a) cantitative, bazate pe deficiențe de transmitere monoaminergice și b) teoria dezechilibrului între cele două căi monoaminergice, care ar consta în hipocatecolaminergie și hiperserotoninergie.

Dezechilibrul ar proveni din acțiunea competitivă la nivelul barierei hematoencefalice a precursorilor fiecăreia din aceste căi (tirozina pentru catecolamine și triptofanul pentru serotonină), fiecare dintre precursori putând inhiba intrarea celuilalt, antrenând astfel

preponderența unei căi asupra alteia, după care, prin mecanisme de feedback, s-ar inversa situația, creându-se un dezechilibru în sens invers [1].

Teoriile monoaminergice de deficiență de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se fie la noradrenalină (NA), fie la serotonină (5-HT) privesc deficitul de transmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupe biochimice a depresiilor: prin deficit de serotonină, respectiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători evidențiind nivele scăzute la bolnavii depresivi și au constituit modelul de acțiune al antidepresivelor clasice. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, din cauza frecvenței crescute a episoadelor depresive apărute în cursul evoluției bolii Parkinson. Însă deficiența dopaminică poate fi evocată ca mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii - depresiile dopamin-dependente. Teoriile membranare includ: a) anomalii ale permeabilității membranei, datorate modificărilor metabolismului apei, sodiului, potasiului și a altor electroliți; b) plasticitatea funcțională - capacitatea de adaptare la excesul sau deficiența neurotransmițătorilor prin modificări de număr sau sensibilitate [15].

Ca mecanism de bază în declanșarea depresiei se consideră deficitul noradrenergic la nivel limbic. Se evidențiază următoarele anomalii ale sistemului NA: diminuarea eliberării presinaptice a NA și hipersensibilitatea postsinaptică adaptativă; hiposensibilitatea receptorilor postsinaptici; hiposensibilitatea presinaptică cu diminuarea modalităților presinaptice de eliberare a NA, cu accelerarea mecanismelor de transport presinaptic, ce facilitează recaptarea NA și diminuarea transmisiei semnalului noradrenergic în etajul postsinaptic.

Depresia prin deficit NA se caracterizează prin indispoziție, astenie pronunțată, anhedonie, lentoare psihomotorie, fatigabilitate, indiferență, labilitate emoțională, anxietate periodică, hipersomnie diurnă, asociată cu insomnie matinală, diminuarea atenției, dificultăți de concentrare și memorare, deficit cognitiv, slăbire în greutate, dar și deshidratare, bradicardie. Psihofarmacologic, se poate discuta de o veritabilă depresie noradrenergică, cu mecanism predominant presinaptic, ceea ce explică eficacitatea inhibitorilor selectivi ai recaptării noradrenalinei în corectarea depresiei, dar și ameliorarea spectaculoasă a calității vieții pacientului prin corectarea deficitului cognitiv. Existența joncțiunii NA/5-HT explică rolul de control pe care îl exercită transmisia NA asupra celei serotoninice și eficacitatea unor antidepresive duale [23].

Ipoteza serotoninergică a depresiei se bazează în special pe investigații post-mortem, relevând o concentrație diminuată a acestui monoamin în creier. Serotonina este implicată în etiologia depresiei în baza următoarelor date: număr crescut de receptori 5-HT<sub>2</sub> în cortexul frontal

la sinucigași; curbă 5-HIAA mult scăzută la sinucigași; curbă scăzută de 5-HIAA în LCR la cei cu tentative de suicid violente; valori scăzute în depresie a dozării triptofanului liber. Din punct de vedere biochimic, pacienții pot fi împărțiți în două categorii, cei cu nivel scăzut al serotoninei: care sunt predispuși la sinucidere violentă (marker obiectiv de apreciere a riscului suicidal) și cei cu nivel normal. Modelul „deficitului serotoninic” este susținut de argumente psihofarmacologice clinice și experimentale. Unele antidepresive triciclice inhibă recaptarea monoaminelor și, deci, și a 5-HT (acțiune nespecifică), iar antidepresivele din generația a doua - inhibă specific recaptarea 5-HT; administrarea pe termen lung a antidepresivelor, fie de tip triciclic, fie din a doua generație, antrenează o desensibilizare a receptorilor 5-HT<sub>2</sub> la proba cu iprindol.

Depresia prin deficit 5-HT îmbracă din punct de vedere clinic două forme: *depresia anxioasă* cu indispoziție, anxietate, panică, neliniște psihomotorie marcată, insomnie de adormire; hiperfagie; *depresia ostilă*, cu tendință la agresivitate, acte antisociale, impulsivitate, iritabilitate, crize de mânie, consum de alcool, comportament suicidal recurent [23, 97].

Rolul dopaminei în depresii este sugerat de câteva argumente farmacologice: starea depresivă ce apare la lăuze, anterior lactației, așa-numitul „third-day blue”; deficitul de dopamină din boala Parkinson asociat cvasiconstant cu depresii melancoliforme; L-dopa sau bromcriptina utilizate în tratamentul parkinsonismului ameliorează depresia odată cu sindromul neurologic; administrarea amfetaminelor produce catecolaminergie și, totodată o eliberare de dopamină. Argumentele implicării DA în depresie sunt susținute de eficacitatea specifică a unor medicamente antidepresive cu proprietăți preponderent dopaminergice - amineptina, bupropionul și nomifensina. Depresia prin deficit DA se manifestă clinic ca și o depresie inhibată, cu somn agitat și treziri multiple pe timpul nopții; albirea precoce a părului; semne extrapiramidale [3, 23].

În tulburările depresive, nivelele GABA în LCR și plasmă sunt scăzute, la fel ca și un deficit de GABA în cortexul prefrontal, prezentând variații concordante cu modificările dispoziționale. Medicamentele GABA-ergice exercită efecte terapeutice la pacienții depresivi. Deci, mecanismele GABA-ergice joacă un rol evident în modularea dispoziției, exercitând efect antidepresiv prin mediere noradrenergică și serotoninergică. Depresia prin deficit GABA se caracterizează prin rezistență terapeutică la AD clasice, răspunzând la substanțe GABA-ergice asociate cu antidepresivele din noua generație și moleculele antipsihotice atipice, iar în ultimă instanță la TEC [3, 23].

Implicarea acetilcolinei în suportul neurobiologic al depresiei este corelată cu ipoteza dezechilibrului balanței adrenocolinergice, în sensul unei hipercolinergii. Depresia prin deficit Ach

îmbracă clinic un aspect polimorf instabil și variabil de la un moment la altul, dar însoțit întotdeauna de deficit cognitiv [3, 23].

Studierea parametrilor morfometrici, care indică starea funcțională a creierului, a dat o șansă de a găsi încă o posibilă cauză a rezistenței terapeutice. S-a stabilit că în declanșarea evoluției persistente a depresiilor și a rezistenței terapeutice un rol important îl au stările funcționale ale nucleilor neurosecretori ai hipotalamusului, care reglează ritmurile circadiene, iar o acțiune insuficient de activă asupra mecanismelor patogenetice a depresiilor determină o activitate insuficientă a funcțiilor nucleilor hipotalamici indicați. Autorii cred că astfel de devieri cu vârsta se pot accentua, ceea ce explică accelerarea evoluției cronice a depresiilor în a doua jumătate a vieții [14, 23, 188]. Studiile prin imagistică (CT și RMN) atestă o creștere în volum a glandei hipofize și corticosuprarenale la pacienții depresivi, iar scintigrafia a remarcat o creștere a activității adrenergice. Cercetările de imagistică structurală și funcțională sugerează că între circuitele neuroanatomice implicate în depresie sunt incluse și structurile limbice și în special amigdala, hipocampul, talamusul și cortexul prefrontal în relație cu nucleii striați. Evaluările prin imagistică funcțională la pacienții cu depresie rezistentă terapeutic au confirmat existența unor anomalii hipocampo-amigdaliene. Disfuncțiile hipocampice sunt corelate frecvent cu tulburările cognitive, însă, datorită interacțiunilor realizate cu sistemele 5-HT, NA și cu glucocorticoizii, ele sunt implicate și în depresie [23, 215, 283, 321]. Principalele modificări structurale cerebrale prezente în tulburările depresive sunt: ventriculomegalie; lărgirea șanțurilor cerebrale, în special a celor interemisferic și silvian; atrofia vermisului cerebelos; creșterea radiodensității la nivelul nucleului caudat bilateral, evidențiat în imagini CT; diminuarea volumului nucleilor caudați și a putamenului, relevată prin studii MRI; alterarea structurilor subcorticale, remarcată în studii MRI la depresivii ce au efectuat TEC. Tulburările funcționale cerebrale, relevate de studii PET și SPECT denotă descreșterea fluxului cerebral sanguin și a metabolismului cerebral; creșterea activității lobului temporal drept; densitate înaltă a receptorilor 5-HT<sub>2</sub> în emisfera dreaptă la nivel frontal, parietal și temporal [332].

Sunt recunoscute câteva circuite neuroanatomice, care sunt acreditate cu responsabilități în fiziopatologia depresiei: cortico-talamo-limbic, care include amigdala, nucleul mediodorsal talamic și cortexul prefrontal și cortico-talamo-pallido-striato-limbic, care include în principal striatul și globus pallidus. Ipoteza neurobiologică a depresiei aduce în discuție interacțiunea sistemelor monoaminergice, care se controlează reciproc printr-un mecanism de cascadă [3, 23].

Efectele patofiziologice ale depresiei includ câteva mecanisme. În primul rând, depresia este însoțită de hipercortizolemie. Aceasta include atenuarea răspunsului hormonului adrenocorticotrop la administrarea corticotropin-releasing factor, nonsupresia secreției

cortizolului după administrarea dexametazonei și concentrații mari ale corticotropin-releasing factorului în fluidul cerebrospinal la pacienții depresivi. Se constată o hiperplazie a suprarenalelor și a hipofizei, astfel notându-se un grad de vulnerabilitate biologică specific depresiei pentru aceste glande [23, 164].

Rezultatele unor studii contradictorii au permis formularea ipotezei, conform căreia depresia este asociată cu o perturbare importantă a imunității. Citokinele au un rol important ca imunomediatori, iar sinteza lor este sub influența anumitor NT cum ar fi substanța P și sugerându-se că hipersecreția de IL-6 are un rol particular. În același timp au fost remarcăți indicatori ai activării sistemului imun celular, cum ar fi creșterea activității limfocitelor T-helper (CD4) și a raportului CD4/ CD8 (limfocitele T-helper/celulele T supresoare citotoxice [308].

Indivizii depresivi pot avea modificări importante în funcția plachetelor, inclusiv creșterea reactivității plachetare și eliberarea produselor plachetare așa ca factorul 4 plachetar și  $\beta$  - tromboglobulina [3, 28, 40]. Combinarea între hipercolesterolemie și creșterea funcției plachetare stabilește bazele teoretice pentru explicarea efectelor proaterogenice ale depresiei. Scăderea variabilității ratei cardiace și controlul vagal slăbit au fost constatate la pacienții depresivi. Aceasta presupune că pacienții depresivi posedă, de asemenea, un potențial aritmogen.

Actualmente este acceptată ideea că prevalența depresiei rezistente la tratament este de 10%-30% [243], dar unii cercetători au sugerat că aceasta ar putea fi mai mult de 30% [321, 253, 327], conform definițiilor depresiei rezistente și a altor aspecte metodologice. Rezultatele lui Fava M. și Davidson KG [176] sugerează că între 29% și 46% dintre pacienții depresivi nu reușesc să răspundă pe deplin la tratamentul antidepresiv cu o doză și o durată adecvată, date relatate și de mulți alți autori [35, 44, 208, 291, 330, 439]. Cu progresul în tratamentul depresiei rezistente, nu este surprinzător faptul că prevalența acesteia s-ar schimba.

În pofida numeroaselor lucrări științifice, consacrate lipsei reacției la tratament, până în prezent nu s-a formulat o abordare unică pentru definirea acestei noțiuni. Nu există păreri unanime privind clasificarea tipurilor de rezistență, cauza acestora fiind lipsa standardelor comune. Unii autori [37, 89, 176] abordează noțiunea de „depresie rezistentă terapeutic” foarte larg, bazându-se pe cele mai comune criterii ale terapiei. Printre alte condiții se propune caracterul tratamentului, însă este nedeterminat, ca de exemplu, „sistematic” sau „insuficient”, adică este foarte vag.

DR se referă la un episod depresiv, care nu a răspuns la tratament [213, 305]. O definiție larg folosită este eșecul de ameliorare în ciuda a două cure clinice adecvate cu antidepresive, dar nu există o definiție universal acceptată. Termenul de DR are dezavantaje inerente. Ea dihotomizează în mod arbitrar capacitatea de reacție la tratament și se concentrează pe o „categorie de pacient”, ignoră de obicei tratamentele psihologice, rareori definește gradul de ameliorare

necesară și neglijează rolul caracteristicilor de boală, factorii psihosociali, intoleranța la tratament, răspuns parțial și răspunsul la tratament în episoadele anterioare [39, 213]. Eticheta de „DR” poate fi, de asemenea, stigmatizantă și să încurajeze neputința în pacient și clinician. Din 2009 NICE (Institutul National pentru Sănătate și Excelență) în ghidul pentru depresie s-a distanțat de utilizarea termenului de DR, preferând să utilizeze răspuns inadecvat. Cu toate acestea DR rămâne un termen utilizat pe scară largă și poate fi o prescurtare utilă.

În opinia majorității cercetătorilor rezistența terapeutică se apreciază ca neatingerea scopului terapeutic sau lipsa reacției la terapia adecvată cu antidepresive [27, 38, 305, 322]. Alți autori tind să aprecieze doar durata tratamentului, după care depresia poate fi considerată rezistentă terapeutic [31, 73, 181, 334]. Durata de tratament necesară acestei categorii de pacienți variază de la 3 săptămâni până la 6 luni [75, 89, 119, 148, 174, 305]. După părerea noastră durata de tratament de 3 săptămâni este insuficientă ca depresia să poată fi apreciată ca refractară. Experții de sănătate mintală sunt de acord că depresia rezistentă ar trebui să fie diagnosticată numai la pacienții, care nu au fost ajutați de două cure de tratament antidepresiv în doză și de o durată adecvată. Conform sugestiilor de terminologie pentru depresii rezistente la tratament [433] doza adecvată este doza orală, care este aproape de doza maximă recomandată de producător, iar durata adecvată a tratamentului - cel puțin 3 săptămâni, timp în care pacientul a avut o doză adecvată.

Unii autori [40, 45] atribuie „rezistența terapeutică” și depresiei frecvent recidivante. Noțiuni inexacte sunt indicate și în definițiile savanților, care evidențiază nu numai astfel de criteriu important ca durata tratamentului, dar și stabilirea dozelor, cantitatea minimă a ședințelor terapeutice, combinarea acestora, necesare pentru aprecierea rezistenței terapeutice [73, 94, 170].

În baza unor concepte [248, 305, 389, 445], depresia este considerată rezistentă, dacă pe parcursul a două cursuri consecutive (3-4 săptămâni) de monoterapie adecvată cu medicamente, farmacologic diferite, se notează lipsa sau un răspuns clinic insuficient (reducerea simptomelor conform scalei Hamilton și Montgomery este mai mică de 50%). Se consideră doză adecvată doza de antidepresiv echivalent cu 200 mg de imipramină sau 200 - 300 mg de amitriptilină [18, 23, 179].

„Rezistentă la tratament” nu înseamnă că depresia este netratabilă, doar că aceasta nu răspunde imediat la tratamentul standard [85, 455, 463]. Cele mai exacte și argumentate noțiuni, după părerea noastră, sunt cele care propun de a considera depresia rezistentă terapeutic, dacă pe parcursul tratamentului cu două antidepresive diferite, cu spectrul adecvat de acțiune și în doze adecvate nu este observat un efect pozitiv pregnant [89, 112, 305, 339, 389, 437].

Adesea depresia rezistentă la tratament este confundată cu depresia cronică, iar răspunsul insuficient poate fi datorat unor diagnosticuri inadecvate sau unor strategii de tratament, aplicate



inadecvat [443, 468]. Însă acestea sunt două entități diferite. După CIM-10, DSM- IV și DSM-IV-TR [18, 69, 70] depresia cronică (distimia) este o tulburare depresivă a dispoziției, cu o durată de cel puțin câțiva ani, care nu este suficient de severă sau în care episoadele individuale nu sunt destul de prelungite pentru a justifica un diagnostic de tulburare depresivă recurentă ușoară, moderată sau severă. Această maladie este mai frecventă și mai cronică la femei decât la bărbați, având un debut insidios și care apare mai des la persoane cu antecedente de expunere îndelungată la stres sau de pierderi bruște. Debutul se produce în general între 20 și 35 de ani, deși tipul cu debut precoce începe înainte de 21 de ani. Afecțiunea este mai frecventă la rudele de gradul întâi ale pacienților cu tulburare depresivă majoră. Simptomele, care tind să se accentueze în a doua parte a zilei, trebuie să includă cel puțin două din următoarele: apetit scăzut, hiperfagie, tulburări de somn, oboseală (astenie/fatigabilitate), stimă de sine scăzută, tulburări de concentrare sau dificultăți în luarea deciziilor, sentimentul de pierdere a speranțelor. Distimia coexistă adesea cu alte tulburări psihiatrice (de ex., abuzul de substanțe, tulburările de personalitate, tulburarea obsesiv-compulsivă).

Cercetătorii deosebesc mai multe tipuri de rezistență terapeutică, ca de exemplu cea absolută, având în vedere lipsa reacției terapeutice în prezența evoluției îndelungate a stării depresive, diagnosticate corect și supuse terapiei adecvate, care n-a dat răspunsul pozitiv așteptat [29, 46]. Însă majoritatea pacienților nu au rezistență absolută, ci relativă la tratament, această noțiune fiind definită ca efect terapeutic clinic insuficient asociat de simptome reziduale, dar și în cazurile când a fost stabilit un diagnostic greșit sau a fost indicat un tratament neadecvat [36]. Se relatează și despre faptul că la 50% dintre pacienți este stabilit diagnosticul greșit de tulburare de personalitate și la 20% - schizofrenie, motiv din care a fost alocat tratament incorect, determinând rezistență terapeutică [49, 197, 265].

Fenomenul de rezistență trebuie însă diferențiat de cel de intoleranță, care reflectă incapacitatea pacientului de a continua tratamentul farmacologic în dozele optime, din cauza apariției efectelor secundare. De asemenea, nu trebuie confundat cu tratamentul inadecvat al depresiei. Prescrierea medicației antidepressive în doze prea joase sau pe perioade prea scurte de timp sunt cele mai comune cauze ale eșecului terapeutic.

Rezistența terapeutică a mai fost clasificată în două tipuri—idiopatică sau condiționată genetic (primară) și secundară, determinată de diferite cauze interne sau externe, dar și în timpul stării acute sau cronice a bolii [302, 306]. Există lucrări [45, 55], în care noțiunea de „depresie rezistentă terapeutic”, „persistentă” sau „cronică” se subînțeleg ca sinonime, deși în realitate ele reflectă calități diferite ale procesului patologic.

Unii autori [432], în baza clasificării DR s-au bazat pe stadializarea în cinci etape a dezvoltării rezistenței la tratament, însă în această clasificare lipsesc caracteristici privind doza și durata tratamentului [37].

## **1.2. Rolul diferitor factori în apariția rezistenței terapeutice**

Apariția rezistenței terapeutice este determinată de factorii clinico-genetici prin anamneza familială nefavorabilă de depresie, prezența tulburărilor psihice neafective, inclusiv schizofrenia, psihopatiile, întârzierile mentale la rudele apropiate, patologia medicală cronică, sexul feminin, dar și vârsta bolnavului mai mare de 50 de ani [42, 96, 335].

Printre cauzele, care determină apariția rezistenței terapeutice, într-un șir de lucrări sunt indicați factorii sociali: suprasolicitările familiale, numărul mare de copii, singurătatea, neplăcerile între soți, diferite eșecuri, căsătoria nereușită, dizabilitatea mai mult de 2 ani, pierderea mamei până la 11 ani, șomajul, premorbidul nevrotic [71, 120, 138, 139, 227, 288, 289, 339, 363]. Se consideră că semne destul de importante în tabloul clinic al depresiilor rezistente sunt labilitatea afectivă și sensibilitatea crescută a bolnavilor față de excitanții externi reactivi [370, 379].

Ca semne caracteristice, care indică posibila rezistență terapeutică, au fost descrise trăsăturile personale premorbide patologice, inclusiv isteroide, structura depresivă sau nevrotică a personalității [294, 400, 414]. Trăsăturile personale premorbide, de regulă, cele isteroide și schizoide redau un aspect deosebit depresiilor rezistente—în rezultat bolnavii sunt sau prea teatraliști, care solicită o atenție sporită față de sine, pretențioși, nesatisfăcuți de nimic sau autistici, ocupați de gândurile sale cu pasivitate, pesimism. În cadrul evoluției persistente a tulburărilor depresive la bolnavi apar schimbări personale, care se caracterizează prin fatigabilitate crescută, slăbiciune și restrângerea relațiilor interpersonale [9, 40, 121]. Persoanele, care suferă de depresie, în premorbidul lor deseori sunt stenici, activi, responsabili, despre sine vorbesc ca fiind „inutili, egoiști și dependenți” [11]. Ca predictor ai tulburărilor depresive unii autori propun caracterul „oral”, deoarece a fost evidențiat că bolnavii respectivi frecvent sunt persoane obeze, care preferă să mănânce, să fumeze, să vorbească, să se sărute. „Ei au tendința de a descrie experiența sa emoțională, folosind analogia cu hrana și foamea” [47]. Persoanele cu un astfel de caracter sunt „dependenți de alții cu menținerea stimei față de sine, în combinație cu pasivitate extremă”. Ei pretind la satisfacție permanentă și se „lipesc” la cei din jur, „rar spontan și neconflictuos resimt sentimentul de ură”. Psihanaliștii apreciază ca una dintre cele mai importante particularități personale ale melancolicilor este identificarea enormă cu „obiectul” [12]. Persoanele cu caracter oral sunt descrise ca comunicative, care primesc satisfacție de la conversație, de regulă, care se prezintă pe sine într-o ipostază favorabilă, dispunând de un nivel verbal ridicat, conștientizare

minimă a dorințelor sale [13]. Acestea le sunt atribuite un nivel scăzut al agresivității, lipsa punctului de vedere real asupra faptelor, „imposibilitatea de a sta pe propriile picioare”, sentimentul de pustietate interioară „chiar și în relațiile amoroase”. Depresia la persoanele cu tipul oral se caracterizează prin ciclitate și persistență.

A fost atrasă atenția și la astfel de particularități caracteriale, ca tendința către ordine și curățenie, încăpățănare, perseverență. La melancolici se asociază și procesul de proiecție. „Eu nu pot să iubesc oamenii, eu trebuie să-i urăsc” –și proiectând această formulă în exterior primesc - „oamenii mă urăsc pe mine, de aceea eu sunt nefericit și deprimat”. Astfel de trăsături ca necesitate ascunsă în protecție, dependență exagerată de stimulii exteriori, dependență de nereușite minime cu tendință de a reacționa cu sentimentul de vină, se considera un ansamblu necesar de trăsături a bolnavilor cu depresie [11, 12]. În structura personalității depresive sunt prezente astfel de trăsături stabile ca stimă scăzută față de sine, neajutorare, sentiment cronic de culpabilitate, dependență, dar și incapacitate de a iubi și tendință spre un comportament isteric.

O. Kernberg a lansat noțiunea de tulburare de personalitate depresiv-mazochistă și a arătat legătura ei cu „depresie caracterologică” [257]. Bolnavii cu tulburare de personalitate depresiv-mazochistă se caracterizau prin cerințe extrem de ridicate față de Super-Ego, autocritică, necesități crescute în aprobări, în dragoste, exprimarea agresivității. Conform opiniei autorului, subiecții inconștient obligă pe alții să simtă vină față de imposibilitatea de a-și îndeplini dorințele. Consecințele unui astfel de patern de interacțiune este refuzul de cooperare din partea altor persoane, care nu doresc să fie o parte din relațiile, în care ei nu realizează nevoile pacientului.

După alți autori, există persoane, care se atașează foarte strâns, dar nu suportă când în relațiile lor apar probleme, deoarece în altceva ei se văd pe sine însuși [12]. Predispunerea la ofense și refuz în acest caz este foarte mare. În interior acum există un obiect de substituie, față de care sunt adresate sentimentele anterioare de dragoste și de invidia din nou apărută, în rezultat se „înviează” conflictul ambivalenței. A fost lansată și noțiunea de „statotimie” –rezistență patologică, „împotmolirea” gândurilor și sentimentelor, ca cea mai sclipitoare și mai importantă clinic caracteristică premorbidă personală a bolnavilor depresivi [47]. Persoana cu astfel de caracter nu poate simți ușurare, dacă nu va realiza până la sfârșit ceea ce a început odată. În plan social aceștia sunt permanent exemplari, de încredere, persoane serioase, astfel că ei sunt permanent tensionați, în asociere cu „realizarea obligatorie a acțiunilor”.

Rigiditatea tipului melancolic este determinată nu de trăsăturile anancaste și psihastenice, dar de „tendința de păstrare a funcției de identitate” [12, 47]. La baza acestui comportament este frica „de pierdere a identității”, nivelul scăzut de conștientizare a propriului Eu. Ca rezultat, în comportament se depistează insuficiența poziției proprii, a propriului Eu. Pentru explicarea

particularităților de reacționare a pacienților cu depresie monopolară, a fost lansată noțiunea de „dedublare insuportabilă” (cognitivă și emoțională). Astfel că la ei lipsesc obiectivele negative și „de împărtășire” în atitudinea față de alte persoane. Exterior aceasta se poate exprima prin blândețe, amabilitate, adaptare extremă, idealizarea persoanelor care îi înconjoară, „adoptarea pozițiilor străine cu retragerea de la interesele sale”.

„Trăsăturile caracteristice pentru „Typus melancholicus”, scriu T. Nakanashi ș.a. și T. Sato ș.a. în depresii oricând sunt permanente, independent de vârstă și gen, de debutul, gravitatea stărilor depresive, frecvența episoadelor depresive, încordarea evenimentelor vieții” [317, 395]. Bazându-se pe rezultatele cercetărilor efectuate, ei au concluzionat de a evidenția obligatoriu Typus melancholicus ca „predictor” personal la bolnavii cu depresie unipolară, marker vulnerabil stabil a depresiei unipolare primare, subliniind importanța în patogeneza depresiei a perfecționismului, rigidității, în combinație cu orientarea ridicată față de normele sociale și toleranță mică față de frustrație.

După alți autori [45], bolnavii depresivi se caracterizează ca sensibili, retrași în manifestările exterioare, extrem de conștiincioși, ambițioși, chiar și agresivi, pedanți, cu cerințe extreme față de sine, adeseori dedicându-se în efectuarea unor probleme neînsemnate, neimportante, iar prezența în structura personalității a trăsăturilor dependente și anancaste corelează pozitiv cu gradul de gravitate a tulburării depresive.

Conform lui S. Freud, melancolia este remarcată din punct de vedere psihic printr-o indispoziție foarte dureroasă, printr-o anulare a interesului pentru lumea exterioară, prin pierderea capacității de a iubi, prin inhibarea oricărei performanțe și prin deprecierea încrederii în sine, depreciere ce se manifestă prin reproșuri și insulte făcute sieși, și care ajunge chiar la o așteptare delirantă a pedepsei [12].

Inhibiția melancolică ne lasă o impresie enigmatică, deoarece nu putem vedea ce-l absoarbe pe bolnav într-un mod atât de complet. Melancolicul ne mai arată ceva ce lipsește în cazul doliului, anume o depreciere ieșită din comun a sentimentului de sine, o mare sărăcire a Eu-lui. În doliu, lumea a devenit săracă și goală, în melancolie sărac și gol este Eu-l însuși.

Bolnavul ne descrie Eu-l său ca nefiind bun de nimic, incapabil și reprobabil din punct de vedere moral, el își face reproșuri, se ocărește și așteaptă pedeapsa și alungarea din comunitate. El se umilește în fața oricărui altuia, îl deplânge pe oricare din jurul său că e legat de o persoană atât de nedemnă. El nu are imaginea unei schimbări ce s-a petrecut cu el, ci își extinde autocritica și asupra trecutului; el afirmă că nu a fost niciodată mai bun [12].

Tabloul clinic al melancoliei face să se evidențieze în raport cu alte manifestări nemulțumirea morală față de propriul Eu: infirmitățile trușești, urâtenia, slăbiciunile, inferioritatea

socială sunt mult mai rar obiect al autoaprecierii; doar sărăcia ocupă un loc privilegiat printre temerile sau afirmațiile bolnavului.

Dacă ascultăm cu răbdare diversele autoacuzății ale melancolicului, atunci nu putem să ne ferim în cele din urmă de impresia că cele mai puternice dintre ele se potrivesc adesea doar într-o foarte mică măsură propriei persoane, dar se potrivesc, cu mici modificări, unei alte persoane pe care bolnavul o iubește, a iubit-o sau ar trebui s-o iubească.

Reproșurile aduse propriei persoane sunt aduse unui obiect al iubirii, ce au fost luate de la acesta și puse pe seama Eu-lui propriu. Plângerile lor sunt acuzații; ei nu se rușinează și nu ascund nimic, căci tot ceea ce rostesc depreciativ despre ei este spus de fapt despre altcineva [12].

Existase o alegere de obiect, o legare a libidoului de o anumită persoană; prin acțiunea unei supărări reale sau a dezamăgirii venite din partea persoanei iubite s-a produs o zdruncinare a acestei relații în obiect. Rezultatul nu a fost cel normal, de retragere a libidoului din acest obiect și deplasare a lui către un nou obiect, rezultatul a fost altul. Libidoul liber nu a fost deplasat către un alt obiect, ci retras în Eu. Acolo el nu a putut găsi însă o utilizare oarecare, ci a servit la restaurarea unei identificări a Eu-lui cu obiectul pierdut. În acest fel, pierderea obiectului s-a transformat într-o pierdere a Eu-lui [12].

Cele mai comune particularități ale tabloului clinic a stărilor depresive rezistente sunt manifestările psihopatologice atipice și polimorfe, caracterizate prin simptomatologie structural complicată, prezența includerilor eterogene în sindromul afectiv, manifestările psihopatologice afective proprii „șterse” [9, 33, 128, 188].

Se consideră că nu tabloul clinic al depresiei condiționează evoluția malignă, ci din contra, în anumite condiții se formează particularități deosebite a stării psihopatologice date, iar pentru caracterizarea stărilor depresive rezistente se propun următoarele semne suplimentare: dizarmonia și disocierea sindromului afectiv, care poate fi înțeles prin necorespunderea între intensitatea manifestărilor triadei depresive și nivelului exprimat al simptomelor facultative și intensitatea tulburărilor afective, astfel că aceste tulburări rămân definitorii în structura sindromului.

Sunt contradictorii opiniile cercetătorilor privind tipul de afect în depresiile rezistente. Astfel, unii savanți consideră că în structura acestor depresii predomină tulburările asteno-adinamice, susținând că predominarea sindroamelor depresive asteno-adinamice explică rezultatul dezvoltării inverse a simptomatologiei psihopatologice, caracteristice pentru perioada acută a bolii [194, 269].

Altă grupă de cercetători, din contra, consideră, că în structura depresiilor refractare predomină anxietatea, care reprezintă un factor de pronostic nefavorabil în dezvoltarea rezistenței

terapeutice, dar și manifestări cu vitalitate profundă și schimbarea ciclică a elementelor afective fundamentale [54, 197, 254, 292].

Părerile cercetătorilor sunt contradictorii și privind particularitățile componentelor ideatorii și motorii a triadei depresive. O parte dintre ei consideră că componenta ideomotorie a depresiei este redusă și corespunde cu tulburările afective de intensitate mică [53, 305, 311], iar pe de altă parte vorbesc despre inhibiție psihomotorie marcată și diferențe, statistic veridice, cu depresiile acute curabile, și evidențiind o anumită dinamică a componentei ideomotorii a triadei depresive, când paralel cu creșterea duratei depresiei se reduce componenta motorie și cu timpul rămân doar tulburările ideatorii și cu o atipie marcată a inhibiției ideatorii în cadrul depresiilor anxioase [323, 366].

Contradictorii sunt și părerile privind tulburările vitale în cadrul depresiilor rezistente. Majoritatea autorilor sunt predispuși să creadă că tulburările vitale în aceste cazuri sau lipsesc definitiv sau sunt extrem de reduse și cu greu sunt diagnosticate pe fundalul numeroaselor acuze ale bolnavilor [42], însă părerile altor savanți sunt contrarii, afirmând că componenta vitală a depresiilor rezistente este extrem de evidentă, atingând la 10-40% dintre bolnavii cu această depresie [391].

De asemenea sunt contradictorii părerile diferitor savanți privind rolul tulburărilor somato-vegetative. Majoritatea savanților, descriind tabloul clinic al depresiilor rezistente terapeutic, nu abordează această întrebare.

Totuși, se comunică despre evidența marcată a acestor tulburări, care dau un polimorfism oarecare tabloului clinic, îndeosebi în fazele inițiale de dezvoltare ale depresiei [400]. Un alt criteriu important de diagnostic al depresiilor refractare se consideră ideile depresive de culpabilitate, astfel că trăirile pacienților preiau un caracter obsesiv, în care ei se „înmormântează” [413].

Ca semne caracteristice pentru stările depresive rezistente, practic în toate lucrările sunt numite manifestările psihopatologice eterogene sau facultative a sindromului afectiv. Printre aceste semne pot fi evidențiate ideile hipocondriace, elemente de derealizare și depersonalizare, inclusiv și elemente de anestezie psihică, tulburări cenestopate și obsesivo-fobice, idei de relație și includeri paranoide [419, 435]. În tabloul clinic al depresiilor rezistente toate tulburările eterogene, descrise mai sus, sunt fragmentare, reduse și puțin exprimate, iar frecvent asociindu-se între ele, acestea redau stărilor depresive un aspect extrem de polimorf și atipic.

### **1.3. Particularități clinico-evolutive ale depresiilor rezistente. Comorbiditatea depresiei cu alte maladii**

Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor rezistente terapeutic este debutul insidios al bolii, cu dezvoltarea lentă a depresiei pe parcursul de la câteva luni până la 20 ani [9, 25]. O altă parte de savanți afirmă că o caracteristică tipică pentru depresiile rezistente terapeutic este debutul acut al stării depresive [31, 35]. Analizând dinamica depresiilor rezistente autorii evidențiază două variante a acestora: cu evoluție continuă și simptomatologie monotonă, „înghețată” și cu evoluție intermitentă, cu creșterea frecvenței fazelor depresive, care treptat se apropie de evoluție continuă sau evoluție tip „defect” depresiv.

Studii clinice, efectuate la interval de un an și de cinci ani de evoluție pe subiecții depresivi, au evidențiat că la un an recurența a fost întâlnită la 19% cazuri, evoluția cronică—la 33%, iar remisiunea—la 48% cazuri. La cinci ani recurența a fost observată la 55% cazuri, evoluția cronică—la 12% cazuri, iar remisiunea—la 33% cazuri [34, 42, 89, 175, 336, 362].

Semne depresive importante sunt remarcate la peste 30 la sută din toți pacienții ce suferă de o maladie somatică [28, 48, 50, 318, 333]. Pe de altă parte, persoanele depresive au mai multe maladii decât cele fără depresie și apelează la servicii medicale mai frecvent, iar pronosticul multor boli este mai nefavorabil la acest grup de pacienți, fapt care duce la micșorarea activității ocupaționale sau a rolului social [51].

Cele mai importante comorbidități somatice ale tulburării depresive sunt reprezentate de bolile cardio-vasculare, diabetul zaharat, accidentele vasculare cerebrale, cancerul, durerea cronică, hepatitele virale, obezitatea sau bolile neurodegenerative. Aceste condiții medicale complică semnificativ atât prognosticul bolii, cât și intervenția psihofarmacologică și calitatea răspunsului terapeutic. Prezența comorbidităților somatice reprezintă un factor de risc de importanță majoră pentru evoluția persistentă a depresiei [52, 219, 303]. Deci, comorbiditatea depresiei cu diferite afecțiuni sunt factorii clinici, care condiționează apariția rezistenței terapeutice [53, 56, 212].

Comorbiditatea depresia/ boli cardiovasculare impune o monitorizare clinică și terapeutică strictă atât a afecțiunii somatice, cât și a celei psihiatrice, pentru că între ele există o intercondiționare negativă: depresia fiind un factor de agravare pentru boala somatică și invers [48, 52, 55, 123, 303]. De asemenea, comorbiditatea cu cancerul limitează substanțial terapia psihiatrică. ¼ din pacienții cu artrită reumatoidă prezintă o depresie majoră, care contribuie la agravarea dizabilității funcționale a acestor pacienți, dar remarcându-se o eficacitate antidepresivă similară după administrare de Paroxetină și Amitriptilină. În ceea ce privește comorbiditatea depresia/ diabet zaharat există recomandarea administrării de medicamente sub controlul glicemiei

și a unui regim alimentar strict și aceasta pentru că este cunoscută posibilitatea asocierii hipoglicemiei după administrarea de AD [51, 303].

Depresia este frecvent întâlnită la pacienții post-stroke, mai ales în prima lună după producerea accidentului, astfel că reacția psihologică la îmbolnăvire este importantă. Un interes particular a fost acordat raportului între frecvența și intensitatea depresiei, pe de o parte, și localizarea leziunii vasculare, pe de altă parte. Astfel, pentru unii depresia are frecvența cea mai ridicată la pacienții cu leziunii vasculare ischemice, localizate predominant în emisfera dreaptă, iar pentru alții aceeași corelație este valabilă dar cu emisfera stângă, mai ales cu polul frontal [49]. Depresia cunoaște o prevalență ridicată și în demențele degenerative sau în alte afecțiuni ale SNC cu o evoluție potențială spre demență, de ex., boala Parkinson [28, 303].

Prezența comorbidității dintre depresie și diferite boli psihice poate avea drept consecință o agravare a simptomatologiei ambelor tulburări [351]. În aceste condiții se observă o scădere a complianței la tratament, cu o creștere a ratei tentativelor suicidare și a spitalizărilor [276, 351].

Există destule posibilități de eroare diagnostică atunci când un pacient prezintă simultan depresie și tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) [49, 303]. O situație de acest gen este reprezentată de cea în care pacientul menține în secret simptomele obsesiv-compulsive și relatează doar simptome depresive. Uneori conținutul gândirii depresive este similar celui întâlnit în TOC, dar cel mai adesea ideea depresivă este focalizată asupra trecutului și apare sub forma rumațiilor autoacuzatoare. Există însă și pacienți cu depresie majoră, care prezintă veritabile rumații obsesive. O altă problemă de diagnostic diferențial o ridică lentoarea obsesională primară, care implică executarea fiecărei activități într-un ritm extrem de lent. Substratul acestui tip de comportament pare să fie dorința de a face lucrurile meticulos și la un standard înalt. Un astfel de pacient poate părea, la o primă vedere, ca având o depresie cu lentoare psihomotorie. Depresia, cu simptomatologie obsesiv-compulsivă, care trebuia delimitată de gândirea depresivă obsesională, este una dintre cele mai refractare la medicație, iar în acest caz strategia terapeutică trebuia să fie orientată, în primul rând, asupra jugulării obsesiilor [49, 276].

Interacțiunea între depresie și alcoolism a fost observată de mulți autori, descriindu-se „melancolia alcoolică” și alte depresii secundare alcoolismului [229, 276, 344]. Studii epidemiologice arată că 65% dintre femeile alcoolice și 44% dintre bărbații alcoolici prezintă cel puțin o tulburare psihică [49, 303]. Cercetările clinice demonstrează că la femei legăturile dintre depresie și alcoolism sunt mai strânse, pentru că alcoolismul mărește riscul de depresie și ca atare prevalența depresiilor la femeile alcoolice este de trei ori mai ridicată. Depresiile primare, complicate cu alcoolism sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. Alcoolismul precede depresia în 78% din cazuri la bărbați, în timp ce la femei—în 66% din cazuri [49, 276, 344]. Prevalența



depresiei în alcoolism variază în funcție de starea pacientului și de momentul în care se face cercetarea, astfel că înainte de sevraj, 80% din pacienți cu alcoolism prezintă sindroame depresive de severitate majoră, iar după 7-10 zile de privare, prevalența depresiei scade la 13%. De altfel, prevalența depresiei la pacienții cu alcoolism variază de la un studiu la altul, iar aceste variații sunt favorizate și de eterogenitatea pacienților studiați; diversitatea metodelor de evaluare a depresiei. În CIM-10 acest tip de depresie este încadrată în categoria „Tulburărilor mentale și comportamentale legate de utilizarea de substanțe psihoactive” [17].

Depresia și anxietatea coexistă la mulți bolnavi. Interacțiunile dintre depresie și anxietate sunt foarte complexe, iar persistența depresiei și/sau a anxietății, netratate la timp și integrat, înrăutățește calitatea vieții, crescând și riscul suicidar [35, 229, 276, 309]. Destul de frecvent, pacienții anxioși apelează la consumul de antidepressive, datorită proprietăților sale anxiolitice, dezinhibitorii și psihostimulante [35, 303]. Alături de benzodiazepine, inhibitorii serotoninei și noradrenalinei au devenit pe termen lung tratamentele cele mai indicate ale anxietății generale și a tulburărilor de panică cu condiția ca ele să fie asociate cu diferite metode de psihoterapie [165].

Tulburările specifice de personalitate în depresii se prezintă prin atitudini și comportament dizarmonice, implicate într-o largă gamă de situații personale și sociale, care conduc la un disconfort subiectiv [35, 276, 294, 303, 312, 424]. De cele mai dese ori este observată asocierea depresiei cu tulburarea paranoidă de personalitate, cu tulburarea schizoidă de personalitate, cu tulburarea emoțional-instabilă de personalitate, de tip borderline, dar și cu tulburarea de personalitate histrionică [17].

#### **1.4. Tratamentul depresiilor rezistente**

În ultimele decenii intervențiile terapeutice în depresia refractară sunt axate asupra tratamentului medicamentos [256, 284]. Cercetările în această direcție s-au focalizat asupra perturbărilor în neurotransmisia cerebrală și a mecanismelor care mediază, la nivel celular, modificările pe termen lung, care se produc în funcționarea neuronilor sub acțiunea antidepressivelor [73, 85]. Însă majoritatea studiilor apreciază eficiența terapiei psihofarmacologice antidepressive în manieră cantitativă—a reducerii, pe o perioadă determinată de timp, a scorurilor diferitelor categorii simptomatice. Dar medicația antidepressivă deseori nu reduce simptomele psihotice ale depresiei, chiar amplifică halucinațiile, manifestările delirante, comportamentale, dar și riscul de suicid [23, 375]. De aceea îmbunătățirea semnificativă în DR se poate obține odată și cu administrarea altor psihotrope, de ex., a antipsihoticelor, mai ales a celor din a doua generație, confirmându-se beneficul terapeutic pentru amisulpridă, risperidonă, olanzepină, quetiapină, dar

și prin utilizarea medicației timostabilizatoare, de tip derivați de acid valproic, carbamazepină, lamotrigină [86, 87, 124, 130, 140, 440, 442].

Farmacoterapia DR a cunoscut diferite evoluții și de aceea, în prezent, antidepresivele reprezintă un domeniu prioritar al psihofarmacologiei [209, 261, 269, 280, 295]. Descoperirea ADT a facilitat posibilitatea abordării terapeutice a depresiei în funcție de intensitatea acesteia. De asemenea, aceste substanțe au permis efectuarea unor corelații între tipologia simptomatologică a depresiei, intensitatea acesteia și a eventualelor comorbidități, permițând stabilirea unui model clinico-evolutiv al afecțiunii. Aceste substanțe, apreciate inițial ca o soluție terapeutică, au permis, cu timpul, constatarea unei evoluții diferențiate, ajungându-se la etichetarea unor forme de depresie ca fiind cu o evoluție cronică sau cu rezistență terapeutică [101]. De aceea, progresiv atenția a fost orientată în sensul depistării unor noi substanțe cu proprietăți antidepresive și elaborării unor alternative terapeutice privind depresia rezistentă farmacologic [202, 270, 299].

Antidepresivele au acțiuni diverse asupra sistemelor monoaminergice, acțiuni eventual responsabile de efectul terapeutic. Se cere o alegere corectă din punct de vedere clinico-farmacologic a medicației, implicațiile pe care le au în etiopatogenia depresiei diferitele sisteme de neurotransmițători cerebrali, adică existența unei deficiențe de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se în special fie la noradrenalină, fie la serotonină [23, 286].

Aceste teorii privesc deficitul de transmițători numai în sens cantitativ, ducând la împărțirea în două subgrupe biochimice a depresiilor: prin deficit de serotonină, respectiv de noradrenalină, dozarea metaboliților pentru fiecare din acești neurotransmițători evidențiind nivele scăzute la bolnavii depresivi. Dopamina a fost și ea incriminată în unele tipuri de depresie, dar cu toate acestea, deficiența dopaminică poate fi evocată ca mecanism etiopatogenic numai la o categorie limitată de depresii–dopamin-dependente [23].

Este necesar de menționat și particularitățile farmacocinetice ale preparatelor. Astfel, absorbția antidepresivelor triciclice poate fi considerabil redusă la administrarea concomitentă a preparatelor cu proprietăți oxidante puternice, de exemplu acidul ascorbic, ca și în cadrul unor afecțiuni (infecții respiratorii, gastroenterite, etc.), când crește considerabil legarea preparatului de proteinele plasmatică, ceea ce determină scăderea eficienței acestuia [25, 77].

Biotransformarea antidepresivelor crește considerabil la alcoolici. În așa mod acționează barbituricele, activând enzimele microsomale ale ficatului [32]. Se menționează, că unele preparate medicamentoase (neurolepticele fenotiazidice, opiaceele, metilfenidatul) cresc concentrația de antidepresive în plasma sangvină din contul eliminării prin concurența legării cu

fracțiunile plasmatică [40, 42]. Modificarea nivelului de transformare biologică a preparatului uneori poate fi obținută prin schimbarea modului de administrare a antidepresivului [132].

Un rol important privind concentrația sangvină a antidepresivelor îl constituie eliminarea din organism pe cale renală. Există date care indică scăderea timpului de înjumătățire a antidepresivelor la persoanele în vârstă și la bolnavii cu insuficiență renală [49]. La indicarea preparatului este necesar de ținut cont și de un așa factor important ca nivelul de eficiență a metaboliților antidepresivelor, care se formează în organism, deoarece la unele preparate, activitatea metaboliților în organism este considerabil redusă, decât a preparatului de bază (de exemplu, clomipramină-dexmetilclomipramină).

Factorii biologici ai rezistenței terapeutice sunt direct legați de mecanismele neurobiologice diferite de acțiune a antidepresivelor-serotonergice, noradrenergice și colinergice. Au fost descoperite unele particularități, care indică posibila rezistență față de eficiența antidepresivelor și alegerea acestora. S-a stabilit, că nivelul inițial scăzut de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol determină rezistență față de antidepresivele serotonergice neselective (amitriptilină și clomipramină), însă când nivelul inițial al acestui metabolit este crescut, se constată rezistență terapeutică față de antidepresivele noradrenergice (imipramina, dezipramina, maprotilina) [42].

Încă un predictor biochimic important al eficienței terapiei cu antidepresive - conținutul catecol-o-metiltransferazei (COMT), constatându-se că în cadrul depresiilor inhibitate se observă un nivel scăzut al COMT, ceea ce corelează cu răspunsul pozitiv la antidepresivele noradrenergice (imipramina) și practic lipsește efectul față de antidepresivele serotonergice. Iar în cadrul depresiilor agitate, dimpotrivă, se constată un nivel ridicat al COMT și un răspuns terapeutic adecvat față de antidepresivele serotonergice și lipsa răspunsului față de cele noradrenergice [42]. În așa mod a fost confirmată ipoteza empirică de selectare a antidepresivelor în funcție de spectrul lor de acțiune. Unul dintre mecanismele mai puțin studiate în declanșarea rezistenței terapeutice față de antidepresive este formarea anticorpilor față de moleculele preparatului, stabilindu-se că prezența anticorpilor, de ex. față de imipramină, demonstrează despre ineficiența tratamentului [42].

Toate variantele de clasificare a stărilor depresive, rezistente terapeutic, indicate mai sus, reflectă doar aspectele diagnostice și pronostice (într-o măsură mai mică) a acestei probleme. Importanța practică a acestor clasificări constă în alegerea cât mai adecvată și a terapiei individuale, dar această direcție de cercetări practic nu a atins nivelul necesar de dezvoltare. Doar unii autori încearcă să indice un tropism oarecare a diverselor metode terapeutice. Astfel, metoda de dezintoxicare prin hemosorbție este mai efektivă în cadrul variantelor obsesiv-fobice a

depresiilor rezistente terapeutic, TEC–în cadrul depresiilor anxios-paranoide, metoda delirurilor atropinice - în cadrul depresiilor melancolice, anxioase și anestetice [42, 46, 56, 358].

Conform protocolului clinic național (PCN-116) „Tulburări afective (de dispoziție) la adulți”, (casetă 19), aprobat prin ședința Consiliului de experți nr. 2 din 06. 12. 2012 acțiunile medicului în depresia rezistentă include: terapie prin perfuzie/administrare intramusculară monodrog antidepressiv; terapie prin perfuzie/administrare intramusculară/terapie orală cu două antidepressive; combinarea terapiei antidepressive+timostabilizatoare+aplicarea psihoterapiei; combinația antidepressive+neuroleptice; metoda de suspendare momentană a tuturor preparatelor psihotrope; terapia electroconvulsivantă [17].

Una dintre metodele terapeutice intensive este administrarea intravenoasă în perfuzie a antidepressivelor [17, 28, 29]. S-a constatat, că datorită acestei metode poate fi obținută eficiență terapeutică în 59-80% cazuri de depresii rezistente terapeutic, din contul obținerii mai rapide a concentrației ridicate și permanente în sânge a substanței de bază, dar nu a metaboliților ei puțin eficienți.

Un șir de autori [264] propun de a intensifica tratamentul depresiilor rezistente terapeutic, administrând doze mari și foarte mari de antidepressive până la limita toleranței, comunicând despre administrarea reușită a dozelor mari de IMAO la bolnavii, care anterior au urmat 8 cure de tratament adecvate, independente cu antidepressive. Deși în majoritatea cercetărilor științifice, dedicate studierii concentrației preparatelor în plasma sangvină, nu se observă o relație directă între doza preparatului și efectul terapeutic, dar s-a stabilit o relație între concentrația preparatului în plasmă și efectul terapeutic (fereastră terapeutică), ceea ce s-a discutat anterior. În așa mod, metoda de tratament de depășire a rezistenței terapeutice, descrisă anterior, este necesar de a o combina cu verificarea concentrațiilor plasmatică a preparatelor.

Luând în considerație ipoteza serotoninergică a depresiei, bazându-se pe presupunerea că L-triptofanul potențează efectul antidepressivelor IMAO, s-a propus în scopul depășirii rezistenței terapeutice de a combina antidepressivele serotoninergice (clomipramina, amitriptilina) sau IMAO cu 5-hidroxi-triptofan (0,5-1,0 mg/24h) [42], cu pindolol [200, 301, 459] sau cu metilfenidat [360].

Pentru depășirea deficitului de monoamine, care reprezintă principala verigă în patogeneza depresiei, un șir de autori [42] au propus de adăugat la terapia cu antidepressive rezerpina, care împiedică transportul de monoamine din citoplasmă, unde ele se sintetizează și se depun, iar captarea lor inversă este blocată de antidepressive. În așa mod se reface concentrația necesară de monoamine. A fost propus și mitandanul, ca substanță care influențează metabolismul catecolaminelor la nivelul SNC, presupunându-se că preparatul, activând metabolismul catecolaminelor, crește sensibilitatea receptorilor respectivi față de antidepressive. Iar eficiența

administrării amitriptilinei în combinație cu mitandanul, la bolnavii cu rezistență terapeutică anterioară a constituit 56,6% [42]. Încă un preparat, care influențează schimbul dopaminei și noradrenalinei, este L-DOPA, care a fost propus pentru tratamentul cazurilor rezistente terapeutic, presupunându-se că din contul adăugării L-DOPA la antidepresive în plasma sangvină crește cantitatea de dopamină și noradrenalină, eficiența acestei metode constituind 25% [42]. Dar ameliorarea obținută a fost de scurtă durată și nestabilă. Reieșind din faptul că estrogenii determină eliberarea catecolaminelor endogene la nivelul hipotalamusului și cresc biodisponibilitatea preparatelor medicamentoase prin inhibarea MAO, s-a propus de administrat hormoni estrogeni femeilor cu rezistență terapeutică față de antidepresive. Cu toate că eficiența acestei metode s-a înregistrat în 20%, cercetătorii recomandă folosirea acesteia în cazurile când metodele de bază de depășire a rezistenței terapeutice prezintă eficiență nulă [42].

Ketamina administrată intravenos (0,5 mg /kg timp de 40 min) a demonstrat efecte rapide antidepresive, ceea ce o face un candidat potențial atractiv pentru pacienții cu depresie rezistentă și cu un risc iminent de sinucidere [40, 122, 315, 365, 371, 393]. Studiile au arătat că ketamina este bine tolerată și poate avea proprietăți susținute ca antidepresiv [88, 234, 304], inclusiv prin administrare intranasală [272]. Ketamina pare a avea un efect antidepresiv rapid, în câteva ore sau o zi, cu toate că aceste efecte durează doar timp de 7-10 zile [365, 393, 472]. Semnele vitale ale pacienților sunt monitorizate îndeaproape de medicul anesteziolog. La fel ca alte anestezice, ketamina produce, de asemenea, efecte secundare cognitive de la ușoare până la moderate. Ketamina pare a ameliora simptomele depresive la pacienții cu depresii majore, care nu au avut anterior un răspuns la TEC.

Reieșind din ipoteza noradrenergică de apariție a depresiei s-a propus folosirea beta-adrenomimeticilor pentru depășirea rezistenței terapeutice. Conform datelor activitatea antidepresivă a salbutamolului în aceste cazuri era comparată cu activitatea antidepresivelor triciclice [42]. În ultimul timp sunt date, care confirmă activitate colinergică crescută în cadrul depresiilor melancolice, inclusiv și a celor rezistente terapeutic. Pe aceasta este bazată activitatea terapeutică crescută a trihexifenidilului atât în monoterapie, cât și în asociere cu antidepresive în cadrul tratamentului depresiilor rezistente terapeutic, în tabloul clinic al cărora predomină tulburările melancolice.

Pe lângă metodele intensive de tratament farmacologic, metodele combinate de tratament farmacologic pentru potențarea acțiunii antidepresivelor, celelalte metode de depășire a rezistenței terapeutice pot fi împărțite în câteva grupuri mari: metode de tratament direcționate spre creșterea reactivității organismului și sensibilității față de antidepresive, metode de șoc, metode chirurgicale,

metode psihoterapeutice și de reabilitare a pacienților [141, 143, 145, 148, 153, 159, 163, 168, 177, 201, 260, 377, 437].

În căutarea metodelor de depășire a rezistenței terapeutice un număr semnificativ de lucrări științifice sunt dedicate tendințelor de a modifica reactivitatea generală a organismului și creșterea sensibilității individuale față de tratamentul cu antidepressive. Ca substanțe, ce cresc sensibilitatea nespecifică a receptorilor față de antidepressive, sunt hormonii tiroidieni–L-triiodtironina și tiroxina, în diferite lucrări evidențiindu-se că la majoritatea pacienților cu rezistență terapeutică se observă un hipotiroidism subclinic [42, 61, 136, 237, 285, 346, 373]. De aceea, suplimentarea triiodtironinei la terapia cu antidepressive determină scăderea cuplării antidepressivului cu proteinele plasmatiche sangvine și reducerea latenței acțiunii preparatelor. Conform datelor acestor autori, efectul pozitiv în urma suplimentării hormonilor tiroidieni (L-triiodtironina și tiroxina) la tratamentul cu antidepressive, în cazurile de rezistență terapeutică constituie 64-90%.

Alte medicamente, care determină creșterea sensibilității organismului bolnavului față de substanțele psihotrope, sunt preparatele cu proprietăți imunomodulatorii - levamizolul și timalinul [42]. Autorii menționează că mecanismul de acțiune a acestei combinații posibil este determinat de normalizarea sistemului imun celular T și B și restabilirea nespecifică a reactivității organismului. Au fost făcute tentative de creștere a proprietăților funcționale ale organismului și SNC, prin suplimentarea la tratamentul antidepressiv al preparatelor, care posedă acțiune stimulatorie evidentă asupra funcțiilor SNC (de ex. amfetamina) [42]. Totuși, din cauza efectelor secundare exprimate (crize hipertensive frecvente și reacții hipertermice), această combinație nu și-a găsit aplicare vastă.

În ultimul timp pentru depășirea rezistenței terapeutice se folosește piracetamul, care posedă proprietăți nootrope. Sunt date, care afirmă că suplimentarea piracetamului în doze de 4000 mg/24h la tratamentul inefficient cu antidepressive, în cazurile, când predomină tulburările adinamice, efectul clinic a fost depistat în 52 % cazuri [42].

Au fost descrise câteva metode nespecifice nemedicale biologice, care cresc reactivitatea organismului. Una dintre ele este dietoterapia, iar ca metodă de depășire a rezistenței față de tratamentul antidepressiv și-a demonstrat eficiența în 60-77% cazuri [40, 45]. S-a propus ca metodă nespecifică de acțiune asupra reactivității organismului bolnavului și diminuarea consumului de vanadiu, deoarece se presupune că vanadiul inhibă ATF, mărirea căruia determină scăderea natriului în celule, și în așa mod indirect acționează asupra simptomatologiei depresive. Diminuarea consumului de vanadiu se obține prin respectarea dietelor speciale sau prin administrarea acidului ascorbic.

Ca o metodă destul de eficace de acțiune asupra organismului bolnavului cu rezistență la terapia cu antidepressive este hemosorbția prin detoxifiere, care prezintă eficiență în 53,8% cazuri [40, 49]. Sunt date care afirmă că într-un șir de cazuri cu rezistență terapeutică față de antidepressive este eficientă reflexoterapia, efectul pozitiv în acest cazuri obținându-se în 15,8% cazuri [42].

Ca o metodă suplimentară de depășire a rezistenței terapeutice, un șir de autori [29] recomandă de folosit metoda de deprivare a somnului, cu toate că eficiența acestei metode în cadrul depresiilor rezistente este de doar 30-36%. Se consideră, că deprivarea somnului determină modificarea metabolismului aminelor biogene din contul resincronizării proceselor circadiene. O importanță deosebită o are și acțiunea stresantă specifică a deprivării somnului, iar pentru ameliorarea rezultatelor acestei metode se recomandă se asociază deprivarea somnului cu terapia antidepressivă [29, 42].

Încă o metodă terapeutică a depresiilor rezistente este terapia prin delirurile atropinice, metodă care presupune că aceste deliruri provoacă simpaticotonie și din contul blocării structurilor colinergice la nivelul SNC—crește activitatea sistemelor adrenergice. Concomitent cu creșterea activității adrenergice se creează premise pentru creșterea sensibilității față de antidepressive cu mecanisme neurobiologice de acțiune corespunzătoare, în aceste cazuri metoda fiind eficientă în 70-88% [29].

Pentru creșterea sensibilității față de psihofarmacoterapie s-a propus metoda de suspendare unimomentană, în combinație cu diureza forțată și efectuarea ulterioară a terapiei electroconvulsivante [29, 95]. Autorii consideră că această metodă manifestă nu numai efect terapeutic direct, dar și determină diminuarea anticorpilor față de preparatele medicamentoase în sângele bolnavilor, ceea ce favorizează depășirea rezistenței terapeutice față de acestea. Suspendarea unimomentană a tratamentului se referă la metodele de șoc, care se aplică în cazurile de rezistență terapeutică [29]. Autorii se bazează pe faptul că suspendarea bruscă a preparatelor, administrate în doze mari, determină preschimbarea bruscă a sistemului limbic, care este însoțit de modificarea adaptației și reducerii simptomatologiei psihopatologice.

Un interes deosebit al cercetătorilor și a medicilor practicieni față de tratamentul bolnavilor cu stări depresive rezistente terapeutic sunt opțiunile de tratament fizic. Terapia electroconvulsivantă (TEC) este cel mai eficient tratament pentru depresie refractară, cu o rată de răspuns de 50% până la 85%, în general, și 50% până la 75% dintre non-responderii la medicamente antidepressive [95, 340, 451]. Deci TEC este o metodă alternativă de depășire a rezistenței terapeutice în cazul în care pacienții nu au răspuns la alte tratamente. TEC contemporană are riscuri minime și efecte secundare. Anestezia generală și relaxarea musculară farmacologică, administrată de un anestezist, previn activitatea musculară tonico-clonică și

leziunilor, care ar putea rezulta. Ventilația cu oxigen previne hipoxia cerebrală, iar stimularea electrică cerebrală cu impulsuri de undă intermitente reduc cantitatea de energie necesară pentru a provoca o criză grand mal [103]. Tulburările cognitive, care implică în principal memoria de scurtă durată, sunt observate relativ frecvent după TEC, dar ele sunt tranzitorii și nu mai mult de patru zile de la terminarea tratamentului [402]. Principalul dezavantaj clinic principal este rata ridicată de recurență precoce după un curs inițial cu succes a TEC până la 80%, în termen de șase luni. Această cifră se aplică în cazul în care nici un tratament medicamentos nu este indicat după TEC, însă ea poate fi redusă semnificativ de un medicament antidepressiv, ca de ex., imipramina [390, 453].

Așadar, terapia electroconvulsivantă are un loc în managementul pacienților, care nu au reușit mai multe monoterapii optimizate, opțiuni de schimbare, abordări combinate și a strategiilor de augmentare, dar implică un risc de tulburări de memorie reversibile [444]. TEC diminuează gradul de rigiditate a formațiunilor psihopatologice și concomitent, schimbând reactivitatea organismului bolnavului, crește sensibilitatea față de psihofarmacoterapie. În mod surprinzător, pacienții cu depresie rezistente la tratament, care au răspuns la TEC, s-au dovedit a avea o rată de recidivă ridicată [390], care ar putea fi prevenite prin TEC de întreținere. Unele studii nu au raportat tulburări cognitive cu TEC la adolescenți cu depresie rezistente la tratament [203]. Totuși, există studii, în care se notează că eficiența TEC nu depășește metoda infuziilor venoase cu antidepressive, de exemplu, cu maprotilină. Pentru creșterea eficienței TEC se propun diferite combinații, de ex. combinarea TEC cu sărurile de litiu [331, 340, 396, 451].

Stimularea transcraniană cu curent continuu are dovezi limitate de eficacitate la pacienții rezistenți la alte forme de tratament și nu este recomandată în practica clinică de rutină cu excepția ca parte a unui studiu clinic și în cazul în care evaluarea prospectivă a rezultatelor este planificată [90, 187, 450].

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă are dovezi limitate de eficacitate, dar ar putea fi luate în considerare pentru persoanele care nu tolerează alte tratamente și care nu au răspuns la strategiile inițiale de tratament [79, 182, 192, 214, 307, 348, 382]. Însă disponibilitatea SMTR este limitată, precum și lipsa dovezilor aduse în sprijinul beneficiului la pacienții care nu răspund la mai mult de 3-4 tratamente antidepressive [81, 90, 92, 109, 169, 195, 224, 240, 410].

Alte metode de depășire a fenomenului refractar este stimularea nervului vag (SNV), care a fost aprobat recent în SUA ca terapie adjuvantă, însă accesibilitatea lor este limitată [98, 118, 159, 199, 271, 376, 386]. Ea ar trebui să fie efectuată doar în centre specializate cu evaluarea rezultatelor prospective și în cazul în care monitorizarea pe termen lung este disponibilă. Stimularea nervului vag are dovezi limitate de eficacitate și nici pozitive în studiile dublu-orb,



randomizate, controlate, dar ar putea fi luate în considerare în pacienții cu hepatită cronică și /cu depresie recurentă, care nu au reușit să răspundă la patru sau mai multe tratamente antidepresive [59, 78, 137, 142, 266, 316, 328, 337].

Alte opțiuni nonfarmacologice, ca de ex., stimularea cerebrală profundă sau psihochirurgia, sunt numai experimentale și nu sunt disponibile pe scară largă [149, 158, 160, 225, 372, 376], 398. Ea se recomandă numai în centre specializate ca parte a unui proces de cercetare sau de un program clinic sub rezerva unei supravegheri independente.

Neurochirurgia ablativă ar putea fi luată în considerare pentru pacienții, care nu răspund la toate celelalte tratamente farmacologice și psihologice, dar ar trebui să fie furnizate numai în centre foarte specializate cu echipe multidisciplinare, care au experiență în evaluarea și gestionarea acestor pacienți și în cazul în care procedurile sunt efectuate ca parte a unui studiu clinic sau a unui program clinic supus independent de supraveghere [246].

În cazurile evoluției maligne, cu rezistență terapeutică exprimată și frecvent cu tentative suicidare perseverente, se propune de efectuat tractotomie subcaudală stereotaxică [254]. În timpul operației se distrug porțiuni de țesut neuronal din segmentele ventro-mediale a lobilor frontali sub corpus caudatum. Însă rezultatele acestei metode nu sunt identice, astfel că unii cercetători au înregistrat ameliorări în 56% cazuri, iar alții—numai în 45% [254, 287]. Cu toate că majoritatea autorilor înregistrează un număr nesemnificativ de complicații a acestei metode, mai frecvent se constată sindromul psihoorganic.

În acest sens, aceste intervenții neurochirurgicale pot fi aplicate izolat, în cazuri severe de depresie rezistente la tratament, dar au unele efecte secundare și au nevoie de cercetări suplimentare, studii randomizate controlate deosebit de mari, care vizează anumite zone din creier implicate în depresie majoră și tratamentul depresiei rezistente [231, 242, 249, 253, 287, 458].

O altă problemă majoră în tratamentul DR este non-complianța la medicație [298, 416, 422]. Conform specialiștilor, după episodul întâi de boală o treime din pacienți devin necomplianți, după un an de tratament frecvența crește la 1/2 și după 2 ani de tratament această frecvență crește la 2/3-3/4 [174, 188]. Este susținută ideea că non-complianța este responsabilă de 40% dintre recăderile după 1 an de la primul episod, 11% cazuri de întrerupere a tratamentului după o săptămână, 32% după 6 săptămâni și 53% după 12 săptămâni [194, 217]. Efectele adverse reprezintă doar unul din factorii care influențează complianța. Alți factori semnificativi sunt particularitățile personalității. Astfel, extroversia este un factor de predicție negativă a complianței, iar scepticismul pacientului asupra medicației are valoare predictivă în ce privește întreruperea prematură a tratamentului [217, 312].

Cu atât de multe opțiuni de tratament disponibile, se pune întrebarea - în ce ordine ar trebui să fie utilizate? Un algoritm de tratament, fundamentat științific, ar fi de dorit, deoarece administrarea nediferențiată în serie a mai multor medicamente în doze inadecvate este acum considerată o cauză importantă de rezistență la tratament [63]. Rezultate mai bune ar trebui să poată fi obținute cu un algoritm de tratament, în care ameliorarea manifestărilor depresive este evaluată în mod standardizat, la intervale de timp predeterminate și cu o evaluare a constatărilor pentru a determina ulterior, dacă tratamentul trebuie schimbat.

Studiile clinice randomizate controlate au arătat în mod repetat că tratamentul în conformitate cu un algoritm aduce un răspuns mai des și mai rapid decât tratamentul convențional la discreția medicului curant [85, 462]. Într-un studiu, pacienții din grupul de algoritm au luat mai puține medicamente și au suferit schimbări mai puțin frecvente în strategia lor de tratament. Se poate concluziona că utilizarea de algoritmi previne terapiile scatter-shot inutile și schimbarea precoce a măsurilor de tratament [85].

Algoritmul bazat pe dovezi pentru tratamentul depresiei majore refractare prevede printre altele ca medicația de primă linie să fie aleasă pe baza unor factori clinici, cum ar fi răspunsul anterior, subtipul depresiv, comorbiditățile, efectele secundare, precum și potențialul de interacțiuni medicamentoase. La fiecare punct de decizie, atunci când există un răspuns parțial sau nici un răspuns, medicul ar trebui să reevalueze problemele de diagnostic, riscul de suicid și să ia în considerare asocierea psihoterapiei. Trecerea la un alt antidepresiv cu o acțiune neurochimică diferită, se recomandă, în general, în cazul în care există non-răspuns după optimizarea primului antidepresiv. Mulți experți indică augmentarea numai după al doilea antidepresiv, iar strategiile de augmentare, folosind litium, sunt tratamentele cele mai bune validate. Se ia în considerare și raționamentul de a combina antidepresivele cu diferite acțiuni neurochimice pentru persoanele care nu au răspuns în monoterapie. Asocierea strategiilor de augmentare și combinare poate fi luate în considerare pentru pacienții mai refractari [256, 436].

Astfel, depresiile rezistente, fiind condiții medicale dificile, necesită o aplicare a unui management atât clinic, cât și terapeutic [185, 256, 295, 353].

Studierea lucrărilor, consacrate elaborării metodelor de depășire a rezistenței terapeutice, a arătat că la prima etapă de tratament toți autorii recomandă de studiat minuțios istoricul bolii pacientului, pentru convingerea că diagnosticul, dozele și spectrul de acțiune a antidepresivelor au fost stabilit corect. Respectarea acestor condiții frecvent determină ameliorarea rezultatelor tratamentului [23, 125, 126, 151, 235, 275, 385, 397, 412].

Una din caracteristicile principale ale strategiilor este optimizarea duratei tratamentului antidepresiv. Pentru că prescrierea nerațională de medicamente antidepresive în ceea ce privește

durata este o cauză frecventă a eșecului tratamentului [329, 433, 439]. Într-un studiu efectuat s-a demonstrat că doar 11% dintre pacienții, care necesită tratament antidepresiv, au primit o durată adecvată a tratamentului [243]. De aceea, înainte de a modifica orice tratament, este important să se permită un proces de durată corespunzătoare, de obicei trei-patru săptămâni, la doze adecvate, iar mai recent—chiar și de 1-2 săptămâni [245, 384]. Deoarece durata medie a unui episod depresiv este de 3 luni [417], un total de 10-12 săptămâni este suficient pentru a obține un răspuns complet la tratamentul antidepresiv.

Ca condiție importantă a eficienței psihofarmacoterapiei este alegerea dozelor optimale și spectrului terapeutic de acțiune al antidepresivelor [297, 325, 345]. S-a constatat, că dozele mici și mijlocii de antidepresive triciclice sunt considerabil mai puțin eficiente, decât dozele mai mari de 250 mg/24h, demonstrându-se că 300 mg/24h de imipramină este mai eficientă decât 150 mg/24h [365, 377]. Principiul „mai mult este mai bine” referitor la dozele de antidepresive este valabilă doar pentru unele din medicamente, dar nu pentru toate. Studiile clinice au arătat în mod constant că o doză mai mare de ISRS nu este mai eficace decât tratamentul la doză standard. Deci nu există nici o indicație pentru creșterea dozei în caz de non-răspuns. Un studiu SPECT a arătat că tratamentul cu paroxetină la doza standard de 20 mg/zi provoacă deja blocarea aproximativ a 80% dintre transportatorii serotonină din SNC. Pe de altă parte, pentru ADT-ce și venlafaxină, dozele ridicate s-au dovedit a fi mai eficiente decât dozele standard [173, 368, 378, 411, 423]. Creșterea dozei ar fi un pas următor rezonabil în caz de non-răspuns la una dintre aceste medicamente la doza standard, atâta timp cât doza standard a fost bine tolerată, iar pacientul are o atitudine pozitivă față de medicamentul în cauză [62]. Când se indică antidepresivele, trebuie de ținut cont nu numai de doza și spectrul terapeutic al preparatului, dar și de timpul necesar pentru instalarea efectului terapeutic. De obicei, acesta constituie de la 2-4 săptămâni până la 5-6 săptămâni [23, 56, 73]. Însă s-a constatat, că concentrația preparatului în plasma sangvină a bolnavilor variază considerabil chiar și la administrarea uneia și aceleași doze, demonstrându-se că concentrația de imipramină în plasma sangvină la administrarea a 150 mg/24h poate fi de la 80 până la 800 mg/ml. De aceea, majoritatea cercetătorilor recomandă insistent de monitorizat concentrația preparatului în plasma sangvină ca măsură de profilaxie a rezistenței terapeutice [75, 141]. Pentru majoritatea antidepresivelor sunt indicate limite minime și maxime a concentrației în plasmă, numită „fereastră terapeutică”. Neatingerea sau depășirea acestor concentrații, de regulă, determină rezistență față de tratamentul indicat. Nu se permite, de asemenea, creșterea treptată a dozelor preparatului, deoarece are loc adaptarea organismului la preparatul dat și dezvoltarea pseudorezistenței [1, 2, 170].

Altă strategie de depășire a rezistenței terapeutice este schimbarea antidepresivului, folosit tradițional, cu un preparat cu o altă structură chimică [108, 132, 134, 184, 352, 381]. Există trei strategii principale pe care ar trebui să fie luate în considerare atunci, când se decide cel mai bun mod de a schimba medicamentele: a) suprapunerea, b) diminuarea sau start/stop și c) eliminarea. Cea mai comună strategie clinică utilizată este de a extrage medicamentul inițial și de a introduce al doilea preparat, în scopul de a reduce la minimum orice perioadă intermediară de suprapunere a medicamentelor. În practică, alegerea strategiei de schimbare depinde de gradul de răspuns obținut din medicația antidepresivă inițială [10, 63, 73, 105, 126, 434]. Riscurile de toxicitate sunt mai mari în cazul unei perioade de eliminare necorespunzătoare, ca de ex. a clomipraminei, fluoxetinei, antidepresive, care necesită perioade de eliminare mai lungi.

Nu mai puțin eficientă este tratamentul combinat cu antidepresive, atât cu acțiune neurobiochimică serotoninergică, cât și noradrenergică, ceea ce dă posibilitate de a acționa imediat asupra a două mecanisme patogenetice de dezvoltare a depresiei, efectul terapeutic fiind obținut în 48-88% cazuri [134, 135, 286, 325, 355]. De asemenea combinarea antidepresivelor tri - și tetraciclice cu IMAO, care se consideră periculoasă din cauza posibilelor efecte secundare, însă riscul efectelor secundare a acestor combinații este minim, dacă se respectă următoarele recomandări: de adăugat IMAO la antidepresivele triciclice cu creșterea treptată a dozelor de IMAO sau concomitent de indicat 2 feluri de preparate după 10-14 zile de suspendare a terapiei anterioare [264].

Depresia refractară este acum indicația principală pentru inhibitori MAO ireversibili (în Germania: tranilcipromină), care sunt considerate a fi mai eficiente în depresia refractară decât inhibitorii reversibili MAO (moclobemidă) [64, 280]. Cu toate că această concluzie a fost elaborată în principal, din studii mai vechi, care nu îndeplinesc standardele metodologice actuale, cei mai mulți experți consideră corect acest lucru. Ca urmare, tratamentul cu un inhibitor MAO ireversibil ocupă un pas de la sine în algoritmul curent pentru tratamentul depresiei. Inhibitorii MAO ireversibili nu mai sunt medicamente de primă alegere, deoarece pacienții care le iau, trebuie să adere la o dietă săracă în tiramină pentru a înlătura riscul unei crize hipertensive [264]. Experiența a arătat că, în general, pacienții aderă la o dietă săracă în tiramină fără dificultate, iar dieta chiar a fost declarată a avea un efect placebo, în mod independent, benefic. Din cauza dependenței de doză a răspunsului la Tranilcipromină la pacienții cu depresie refractară, doza țintă este de obicei, aproximativ 60 mg/zi (doza trebuie crescută lent, medicamentul fiind prescris dimineața și la prânz) [63]. Inhibitorii MAO ireversibili nu trebuie administrați în asocieră cu medicamente serotoninergice cum ar fi ISRS, IRSN, sau clomipramină, sau prea devreme după ce aceste medicamente au fost întrerupte.

Studiile clinice randomizate demonstrează eficacitatea mai mare a unei combinații de două antidepresive comparativ cu un singur antidepresiv combinat cu placebo, disponibile mai ales pentru combinațiile care implică un inhibitor al recaptării (de exemplu, un ISRS, IRSN sau ADT) asociate cu un blocant presinaptic al autoreceptorilor (mianserina, mirtazapina sau trazodona) [264]. Astfel de combinații au fost studiate mai intens decât altele deoarece medicamentele din aceste două clase la indicarea lor împreună, se poate de așteptat, teoretic, pentru a exercita un efect sinergic. Aproape toate studiile, cu o singură excepție, au demonstrat astfel de combinații pentru a fi eficiente. Este clar că acestea pot fi recomandate ca o strategie de tratament în caz de non-răspuns la monoterapie. Clinicienii acceptă astfel de combinații, deoarece mirtazapina, mianserina și trazodona au un efect sedativ (spre deosebire de ISRS) și, prin urmare, pot fi administrați în mod util seara. Nu este clar din dovezile disponibile dacă fiecare dintre cele două medicamente în astfel de combinații trebuie administrate în doză standard utilizată în monoterapie, sau dacă doze mai mici ar putea fi suficiente. Se presupune că, deși nu a fost încă documentate, că dozele standard sunt mai eficiente. Este important de menționat că combinațiile de inhibitori MAO cu antidepresivele serotoninergice ca fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina sunt contraindicate, deoarece ele inhibă sistemul enzimatic al citocromului P450.

În majoritatea lucrărilor științifice o importanță deosebită se acordă elaborării diferitor metode de terapie de augmentare, orientate spre potențarea efectului antidepresivelor, propunând de a combina antidepresivele cu neurolepticele, inclusiv atipice, care au activitate antidepresivă și sunt capabile de a crește concentrația antidepresivelor în plasma sangvină din contul eliminării prin concurență a fracțiunilor legate plasmatic [7, 67, 76, 87, 130, 293, 324, 354, 359, 408, 448, 456].

De asemenea s-a stabilit că tratamentul îndelungat cu antidepresive determină sensibilizarea receptorilor postsinaptici neuronali, iar indicarea timostabilizatoarelor, mai ales a sărurilor de litiu, favorizează activarea presinaptică a neuronilor serotoninergici, potențând efectul antidepresivelor [22, 84, 114, 178, 206, 239]. Una dintre principalele indicații ale sărurilor de litiu sunt: prevenirea sau diminuarea intensității episoadelor recurente depresive refractare; profilaxia și tratamentul de întreținere în tulburarea depresivă recurentă [274]. Contraindicațiile tratamentului cu săruri de litiu decurg în primul rând din toxicitatea pe termen lung a acestuia, dată fiind durata nedeterminată a tratamentului de susținere. Anumite asocieri medicamentoase cresc riscul de toxicitate. În cazul prescrierii simultane a litiului cu Carbamazepina, Acidul valproic crește neurotoxicitatea ambelor medicamente. Și din contra are loc un efect timoreglator sinergic în cazul prescrierii simultane a carbamazepinei și acidului valproic. În cazul prescrierii simultane a litiului cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei crește nivelul seric și neurotoxicitatea litiului, dar

are loc și un exces serotoninic. În cazul prescrierii simultane a litiului cu Clozapina crește neurotoxicitatea și efectele extrapiramidale, dar și riscul de agranulocitoză. Deoarece administrarea tratamentului cu săruri de litiu comportă riscul major al apariției toxicității, se cer a fi luate unele reguli de precauție, și anume: examen clinic general, ce urmărește depistarea bolilor somatice cronice; investigarea funcției renale; control cardiologic, ionograma, dar și dozarea litiului la două luni, control somatic general [245, 396].

Totuși, s-a constatat că nu numai sărurile de litiu potențează efectul antidepresivelor, dar și un șir de alte preparate, care posedă acțiune „profilactică” asupra tulburărilor afective - carbamazepina și derivații acidului valproic [16, 73, 125, 172]. Se consideră, că carbamazepina contribuie la creșterea considerabilă a concentrației triptofanului în plasma sangvină, care fiind predecesorul serotoninei, are efect terapeutic direct.

Bineînțeles, că o anomalie biochimică a unui singur neurotransmițător nu poate explica sindromologia clinică a unor depresii. La rândul lor, aceste perturbări biochimice nu sunt exclusiv cerebrale, ele vizând și perturbări în alte sisteme și organe. Deoarece în depresia refractară sunt implicate diferite structuri anatomofuncționale, ale monoaminelor, citokinelor etc., de aceea această maladie trebuie analizată și tratată complex. Astfel că, deopotrivă cu toate metodele de tratament a depresiilor rezistente terapeutic menționate anterior, unii autori recomandă de efectuat terapia de recuperare, pentru a preveni formarea modificărilor specifice de personalitate, mobilizarea diferitor mecanisme compensatorii și recuperarea relațiilor sociale perturbate [6, 8, 313, 350, 369, 420]. De aceea se recomandă ca toate tipurile de tratament biologic de combinat cu diferite mijloace de acțiune psihosocială: tratament prin intermediul ambianței, stimularea activității sociale, ergoterapia, psihoterapia.

Numeroase studii atestă că terapia complexă este mai eficace decât tratamentul medicamentos și psihoterapia efectuate separat [400, 407, 447, 449, 452]. Combinarea medicației și a mijloacelor antidepresive cu o formă de psihoterapie adecvată fiecărui caz în parte reprezintă cea mai eficientă abordare terapeutică, așa încât terapia complexă a depresiei determină modificări comportamentale, promovează starea de bine subiectiv, suportul social și productivitatea, precum și ameliorarea simptomatologiei [412, 417]. Observând că depresia este responsabilă, uneori, de o incapacitate funcțională socială, adesea mult mai gravă decât cea determinată de unele afecțiuni somatice, specialiștii au constatat valoarea complementară a psihoterapiei [313, 438, 449, 471].

De regulă, psihoterapia se bazează pe susținerea, reasigurarea, revalorificarea, responsabilizarea și afirmarea sinelui în paralel cu creșterea încrederii în „sine” și în cei din jur. De asemenea este importantă revalorificarea narcisică, încurajarea bolnavilor prin îngrijiri psihoterapeutice și ocupaționale. Alexitimia, definită ca o capacitate de a-și repera emoțiile și

sentimentele, joacă un rol important în obținerea unor rezultate terapeutice bune. Asociația Europeană de Psihoterapie a acreditat diferite modalități de psihoterapie, inclusiv psihanaliza, psihoterapia de grup, psihoterapia psihodinamică/psihanalitică, terapia comportamentală, care pot fi utilizate în tulburările depresive.

Studiile controlate au arătat că psihoterapia interpersonală (PIP), terapia comportamentală și terapia cognitivă sunt tratamente eficiente pentru depresii [438]. În plus, pe scară largă, studiile clinice asupra grupurilor de pacienți cu diagnostice mixte furnizau dovezi de eficacitate pentru psihanaliză și terapia psihodinamică pe termen scurt [464]. Potențialul eficacității metodelor psihoterapeutice în tratamentul depresiei refractare a fost foarte puțin studiat, dar unele tipuri de psihoterapie au fost dezvoltate special pentru tratarea depresiei cronice.

În ultimii ani în terapia depresiei s-au impus trei tehnici: cea cognitivă, cea de orientare psihodinamică și terapia interpersonală. Psihoterapia cognitivă se concentrează asupra gândirii pacientului (pe distorsiunile cognitive ale acestuia), terapia interpersonală—asupra relațiilor bolnavului (pe deficitul interpersonal), iar terapiile psihodinamice— asupra experienței interne a subiectului și a relațiilor sale din trecut (pe conflictul intrapsihic) [41, 223, 109, 169, 207, 429].

Indiferent de tehnica propusă, unii pacienți obțin suficient beneficiu în urma acestui contact scurt cu terapeutul, iar alții utilizând terapia ca pe o intervenție în criză [66, 146, 471].

Scopul terapiei cognitiv-comportamentale (TCC) este de a face pacienții conștienți de favorizarea bolilor, modurile lor depresive-negative ale percepției și a gândurilor automate, astfel încât să se poată debarasa de ele. TCC se bazează pe presupunerea că cognițiile disfuncționale perturbă emoțiile și comportamentul pacientului. Strategiile importante de tratament pentru depresiile cronice includ depășirea retragerii sociale a pacientului, presupusa neajutorare, și lipsa de consolidare pozitivă. Terapia cognitiv comportamentală este destinată pentru a corecta aceste cogniții disfuncționale [105, 161]. Terapia cognitivă urmărește testarea și corectarea cognițiilor negative și a ipotezelor inconștiente, bazată pe corectarea distorsiunilor cronice în gândire, legate de depresie, în particular triada cognitivă, sentimente de neajutorare și lipsa speranței despre sine, viitor și trecut. Psihoterapia cognitivă are drept scop și modificarea, devalorizarea factorilor depresogeni [103]. Astfel, subiectul, printr-un proces de informare, selectare, categorizare și prelucrare a factorilor și fenomenelor depresogene, le evaluează în mod deformat, dându-le o valoare extraordinară, în timp ce își devalorizează propria personalitate și posibilitățile sale de a depăși episodul depresiv. Datorită următoarelor caracteristici ale terapiei cognitive: structura ei în timp; deschiderea și transparența demersurilor terapeutice motivate și participarea comună (terapeut și pacient) în acest proces deschis; interesul terapeutului în rezolvarea problemelor pacientului depresiv, pornind de la cunoașterea realității care rămâne ultimul criteriu pentru

decizii; valorificarea și normalizarea conștiinței de sine; pe măsura ameliorării, reluarea responsabilității asupra problemelor și activității sale, sunt speranțe că această metodă va avea un loc în arsenalul terapeutic al stărilor depresive rezistente.

Psihoterapia interpersonală este un tip de terapie pe termen scurt, care a fost dezvoltat special pentru tratamentul pacienților acuți cu depresie, bazat pe ideea că depresia apare de obicei într-un anumit context, interpersonal sau psiho-social. Prin urmare, PIP este orientată spre problemele curente din viața pacientului, de obicei, într-una sau mai multe din cele patru domenii problematice: schimbările de rol, conflictele interpersonale, deficite sociale și durere [103]. Trebuie remarcat faptul că depresia, odată ce devine cronică, este mai strâns legată de evenimentele din viața curentă decât depresia acută. Pacienții, care au fost deprimați de ani de zile, au adesea așteptări negative de tratament, o rețea socială săracă și conflicte interpersonale cronice. Acestea sunt domeniile în care PIP ar putea interveni în mod util pentru depresie cronică. Terapia interpersonală constă în discuții interpersonale curente în opoziție cu dinamica intrapsihică subconștientă [104].

Terapia de orientare psihodinamică este cea mai veche metodă de psihoterapie pentru tratarea depresiei, iar accentul se pune pe scoaterea la iveală a emoțiilor inconștiente și a traumelor din copilărie, considerate cauza directă a personalității vulnerabile. Obiectivul terapiei constă în a aduce la nivelul conștiinței conținuturile inconștiente („insight”) în vederea restructurării personalității și integrării elementelor descoperite în structurile ego-ului [11, 47]. Principalele tehnici utilizate sunt interpretările, asociațiile libere, analiza viselor, analiza rezistențelor și a transferului [11, 47]. Persoana vorbește liber și necenzurat în timpul ședințelor. Deși rădăcinile sale se află în psihanaliză, psihoterapia psihodinamică tinde să fie de mai scurtă durată și este mai puțin intensivă comparativ cu psihanaliza tradițională. Psihoterapia psihodinamică se centrează pe relevarea conținutului inconștient al psihismului pacientului cu scopul de ameliorare a tensiunii psihice. În psihoterapie psihodinamică, inclusiv a psihoterapiei dinamice intensive pe termen scurt, relația medic-pacient oferă bolnavului posibilitatea de a retrăi experiențe emoționale de relații nefavorabile ale trecutului într-un cadru protejat [60, 392]. La începutul tratamentului, tulburarea depresivă este abordată cu ceea ce poate fi considerat ca „măsuri de protecție a mediului”: atitudinea empatică, care este atât de importantă pentru pacienții cu depresie, împreună cu o rezonanță emoțională pe care pacienții o pot aprecia, sunt cele mai bine asigurate de o atitudine psihoterapeutică de acceptare cu atenție constantă a contratransferului din partea terapeutului. Anume pentru depășirea și corectarea noțiunii de sine, reverificarea normală a sinelui sunt folosite strategiile psihoterapeutice orientate psihodinamic. Terapia psihanalitică clasică încurajează verbalizarea gândurilor pacienților, incluzând aceleași asociații libere, fantezii și vise, din care



terapeutul interpretează natura conflictelor inconștiente, care pot să fie stimulantele și susținătoarele psihopatologiei [11, 12, 47].

Terapia centrată pe persoană (TCP), care a fost dezvoltată pe baza psihologiei umaniste, pornește de la premisa că orice persoană, care caută ajutor de la un psihoterapeut, are deja capacitatea de a se vindeca pe el însuși [105]. Scopul psihoterapiei este, prin urmare, de a crea condiții favorabile, care să permită auto-vindecarea. Terapeutul trebuie să înțeleagă ceea ce pacientul simte (empatie), și atitudinea terapeutului față de pacient trebuie să fie caracterizată prin veritabilități (congruență) și acceptare (necondiționată în aspect pozitiv).

Psihoterapia cognitiv - comportamentală analitică de sistem (PCCAS) este singura metodă psihoterapeutică dezvoltată special pentru tratamentul depresiei cronice, care încorporează strategii comportamentale, cognitive și interpersonale și ține seama de traume psihologice la care mulți pacienți deprimați cronic au fost expuși mai devreme în viață [106]. PCCAS este destinată să ajute pacientul să devină conștient de consecințele propriului comportament, să dobândească empatie, să învețe abilități de rezolvare a problemelor și strategii de adaptare și să beneficieze de un proces interpersonal pentru vindecarea traumei psihice. Principalele tehnici de realizare a acestor obiective în PCCAS sunt așa-numitele analiza situației și a strategiilor interpersonale speciale. Studii clinice randomizate la scară largă au produs dovezi atât pozitive [252], cât și negative [263] cu privire la eficacitatea probabilă a PCCAS.

Așadar, în pofida numeroaselor lucrări științifice despre depresiile rezistente terapeutic, problema este puțin studiată. Până în prezent lipsește o abordare metodică unică de studiere a acestui fenomen, iar rezultatele ei în multe cazuri nu sunt identice și frecvent au caracter contradictoriu. Trebuie totuși de admis că o interpretare sigură referitor la etiologia depresiei actualmente nu e posibilă, însă în pofida acestei limite, lucrările ulterioare ar putea să ne ofere în viitorul apropiat studii promițătoare în acest sens. Dar, în același timp, numărul bolnavilor cu astfel de patologie și tendințe spre o evoluție persistentă nu numai că se micșorează, dar din contra, are tendința spre majorare. Crește numărul bolnavilor dezadaptați social și incapabili de muncă. Iată de ce problema depresiilor rezistente rămâne extrem de actuală și necesită un studiu mai detaliat, la fel ca și elaborarea și argumentarea științifică a metodelor eficiente de depășire a acesteia.

Analiza surselor bibliografice a permis formularea scopului și obiectivelor cercetării actuale.

Scopul cercetării constă în 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 depresii; analiza clinico-psihiopatologică și evolutivă a depresiilor rezistente și identificarea particularităților clinice specifice ale acestora; evidențierea variantelor clinice ale depresiilor rezistente; elaborarea strategiilor terapeutice în depresiile rezistente; determinarea eficacității tratamentului pacienților cu diverse forme clinice ale depresiilor rezistente.

### **1.5. Concluzii la capitolul I**

- 1.** Analiza diverșilor factori în apariția și menținerea rezistenței sunt la momentul dat unele dintre cele mai actuale și insuficient cercetate probleme în cadrul depresiilor refractare. În literatura de specialitate sunt puține lucrări științifice orientate spre estimarea repercusiunilor diferitor factori asupra pronosticului final al maladiei.
- 2.** Revista literaturii de specialitate ne-a demonstrat că există controverse cu privire la multiple aspecte etiopatogenetice, structura sindroamelor refractare, iar particularitățile evolutive, variantele clinice ale depresiilor rezistente reprezintă încă subiectul multor studii contradictorii.
- 3.** Actualmente nu există o viziune unică privind conduita de tratament a pacienților, acțiunile terapeutice propuse până în prezent fiind cu efect minim de acțiune și un risc major de dezvoltare a efectelor adverse. Din aceste considerente elaborarea unui management terapeutic optim, orientat spre minimalizarea complicațiilor, ameliorarea rezultatelor terapeutice al acestui contingent de bolnavi este indispensabil și poate aduce beneficii evidente.

## 2. METODOLOGIA CERCETĂRII

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării

Cercetarea științifică a fost realizată în cadrul Catedrei de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cu colectarea materialului în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Pacienții au fost considerați a avea depresie rezistentă la tratament în cazul în care aceștia au fost tratați cu două cure succesive de antidepressive cu diferite mecanisme farmacologice, în doze adecvate pentru perioade adecvate de timp și la care nu s-a observat un răspuns pregnant [428, 433, 452].

Pentru a determina prognosticul clinic la pacienți 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 -  $\alpha$ ) - 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 [176, 432, 433] 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 cercetare actuală în perioada anilor 1996-2011 au fost incluși 612 de pacienți cu depresie rezistentă.

Având în vedere faptul că depresiile rezistente se prezintă ca o condiție clinică complexă, s-a propus o abordare integrată a managementului clinic și cel terapeutic, opțiuni prezente și în alte cercetări [185, 256, 268, 295, 353].

Astfel, managementul clinic a însumat asigurarea unui diagnostic precis, inclusiv subtipul de depresie, evaluarea factorilor de stres psiho-social și a condițiilor medicale comorbide.

Managementul terapeutic al bolnavilor cu depresii rezistente a inclus creșterea dozei administrate, strategiile de substituție (schimbare), combinare și de potențare (augmentare).

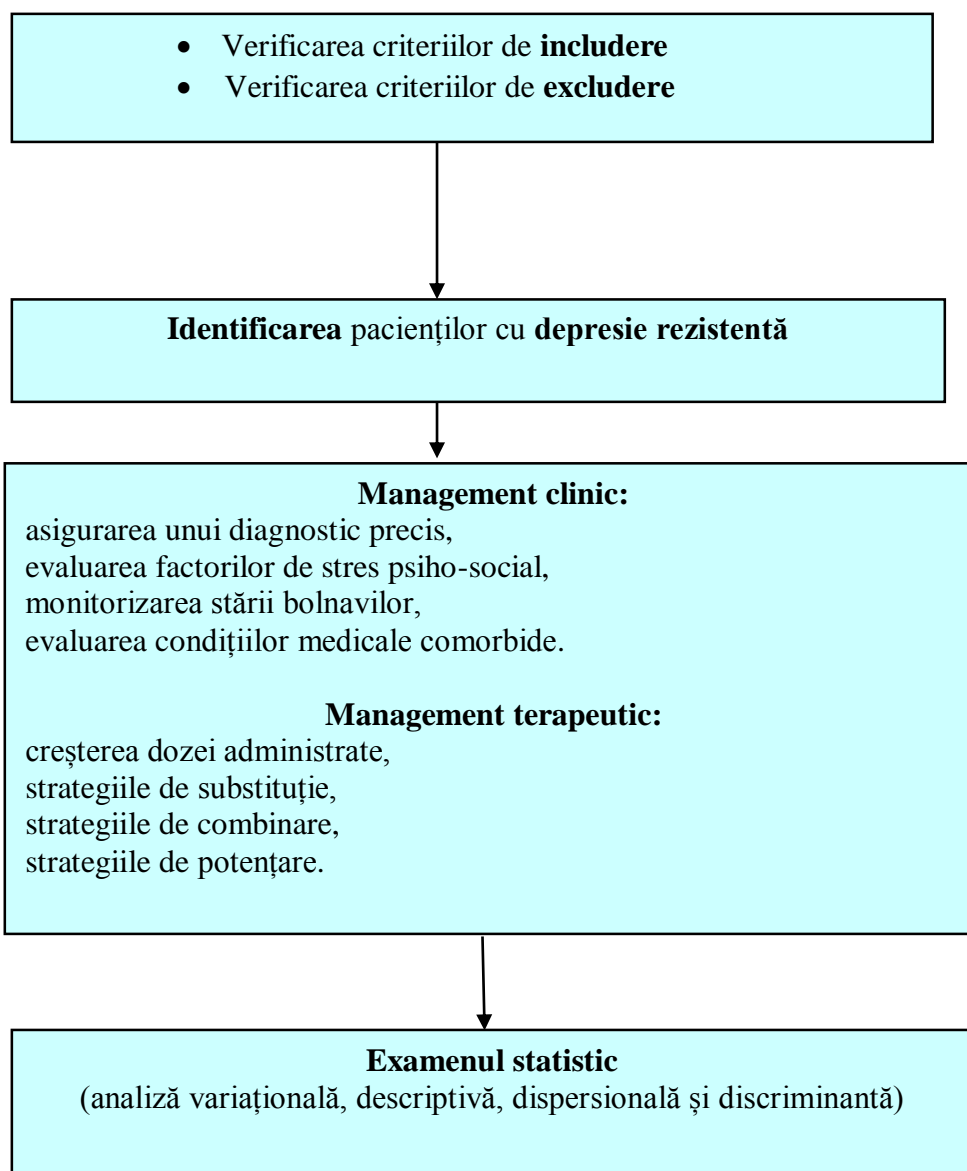


Fig. 2.1. Design-ul cercetării.

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

1. Pacienții, 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. Pacienții 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.

#### **Etapele efectuării studiului**

##### *Etapa I - Planificarea efectuării cercetării*

- ✓ Definirea problemei, scopului și obiectivelor studiului
- ✓ Determinarea volumului, dimensiunilor eșantionului și metodelor de cercetare
- ✓ Elaborarea chestionarului

##### *Etapa II - Colectarea materialului:*

- ✓ Analiza bibliografică
- ✓ Chestionarea

##### *Etapa III - Prelucrarea informației*

- ✓ Gruparea și sistematizarea materialului

##### *Etapa IV - Analiza și evaluarea*

##### *Etapa V - Elaborarea lucrării*

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) [18] 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) (Figura 2.2).

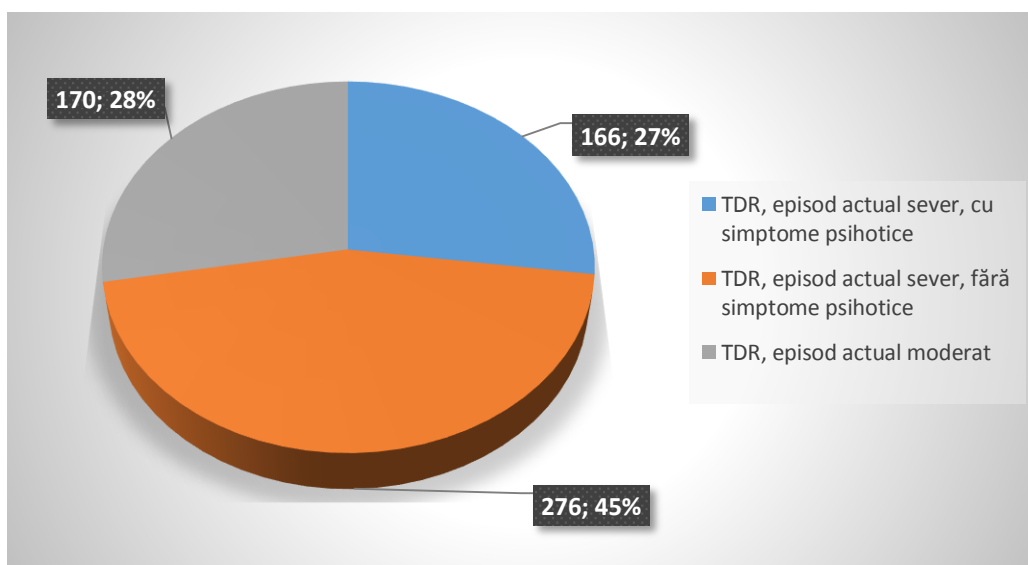


Fig. 2.2. Structura pacienților după nozologie (abs., %).

Remarcăm că numărul subiecților cu TDR, episod actual moderat și, respectiv cu TDR, episod actual sever cu simptome psihotice, s-au regăsit în proporții aproximativ egale.

Majoritatea cazurilor diagnosticate provin din mediul urban, fapt datorat în mare parte adresabilității crescute a serviciilor psihiatrice în acest mediu. Raportat la întregul lot, se remarcă predominanța femeilor din mediul rural, a căror pondere—84,18%, este mai mare decât a celor din mediul urban—78,37%; indicatorul de raport—1.07:1.0. Bărbații sunt reprezentați în proporții aproape asemănătoare, însă cu predominanța în mediul de rezidență urban - 21,63%, respectiv - 15,82%— în rural; indicatorul de raport fiind de 1.37:1.0.

Per ansamblu locuitorii orașelor au constituit 416 de subiecți, bărbați—90 (21,63%), femei—326 (78,37%). Locuitorii satelor au fost în număr de 196 de subiecți, bărbați, 31 (15,82%) și femei, 165 (84,18%) (Figura 2.3).

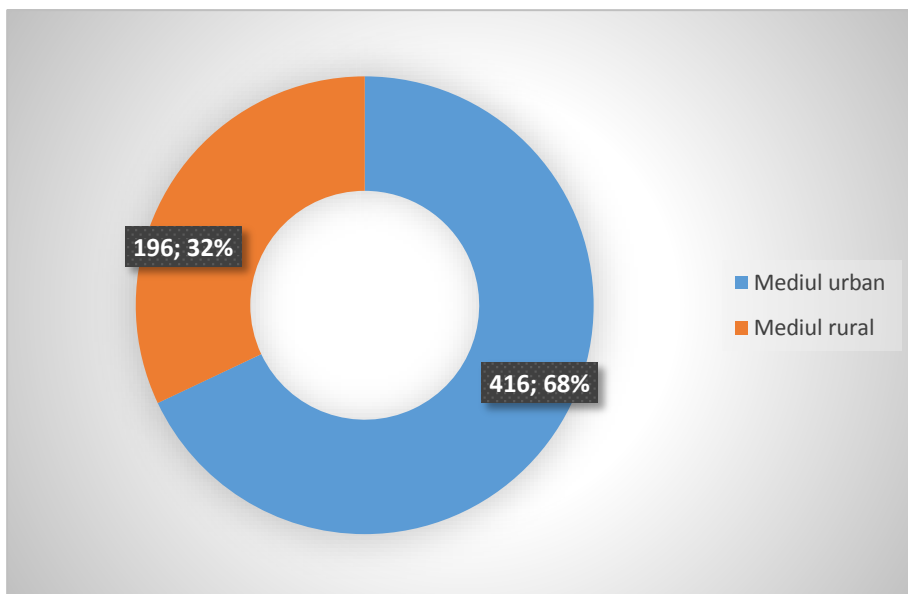


Fig. 2.3. Structura pacienților după mediul de reședință (abs., %).

Depresia este o tulburare eterogenă, cu rate variabile de răspuns la tratament, iar acesta din urmă ar putea fi nu numai din cauza genului pacientului, dar și a vârstei [407]. Pacienții vârstnici pot fi oarecum mai puțin receptivi la tratament decât cei de la mijlocul vieții [433].

Repartiția bolnavilor per total în funcție de distribuția pe sexe indică o preponderență a femeilor: 491 (80,23%) paciente de sex feminin și 121 (19,77%) de subiecți de sex masculin. Din repartiția pe sexe a celor 612 de pacienți indicatorul de raport este de 4.01:1.0 (Figura 2.4).

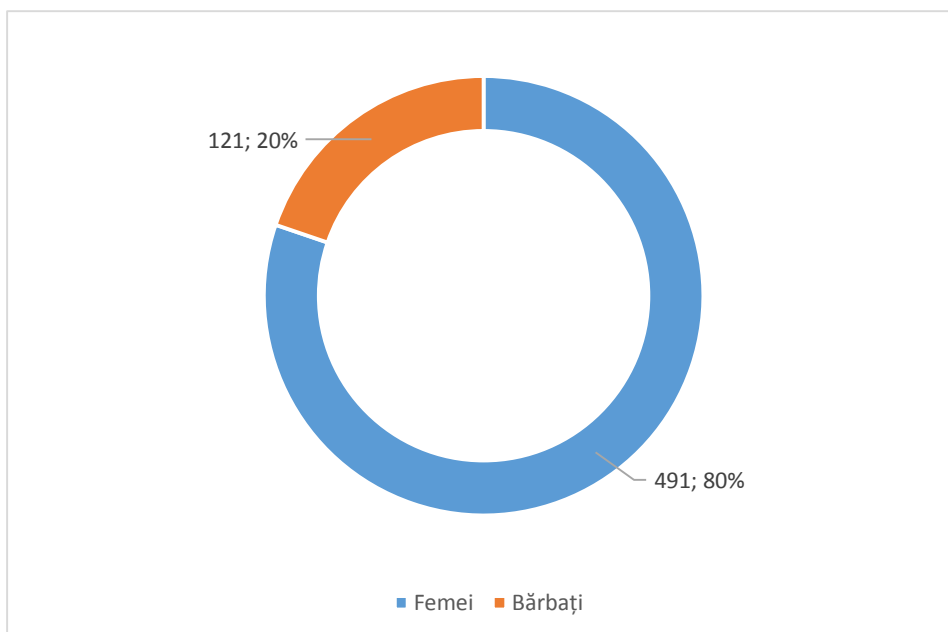


Fig. 2.4. Structura pacienților după gen (abs., %).

Distribuția pe sexe a pacienților relevă următoarele: bărbați cu Tulburare depresivă recurentă, episod actual moderat au constituit 32 (18,82%) de persoane, femeile–138 (81,18%), indicatorul de raport F/B este de 2.56:1.0; pacienți cu Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice (F33.2)–bărbați–56 (20,29%), femeile–220 (79,71%), indicatorul de raport F/B este de 3,93:1.0 și pacienți cu Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever cu simptome psihotice (F33.3)–bărbați–33 (19,88%) și femeile–133 (80,12%); indicatorul de raport F/B este de 4.03:1.0.

Vârsta medie per total a bolnavilor a fost de 47,29±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%) (Figura 2.5).

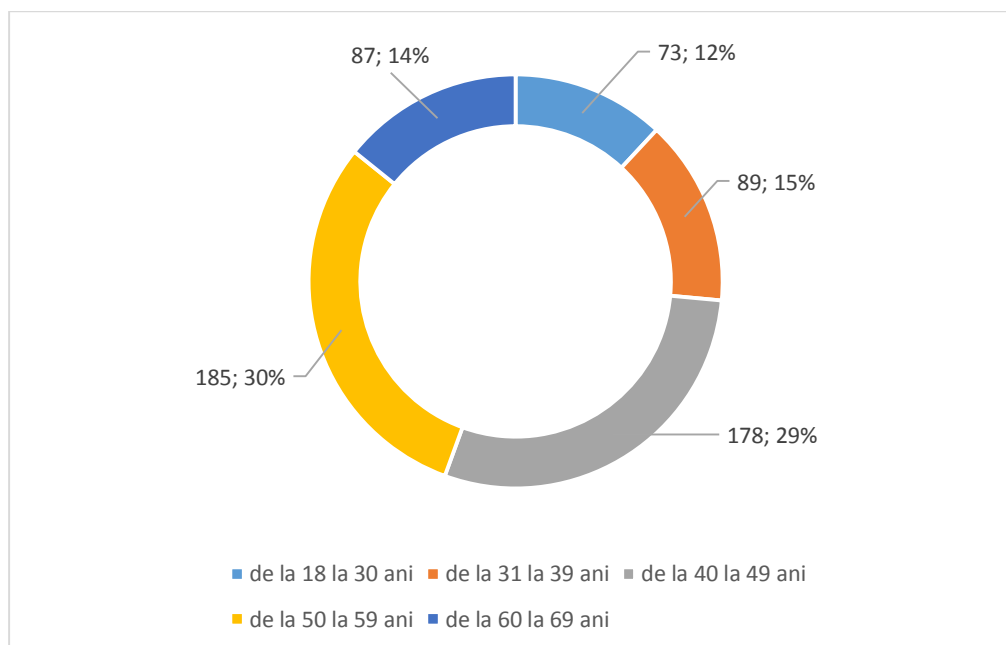


Fig. 2.5. Structura pacienților în funcție de vârstă (abs., %).

Distribuția cazurilor relevă o preponderență a apariției acestora la pacienții în grupa de vârstă de la 50 la 59 ani. Pe grupe de vârstă, se remarcă ponderea redusă a subiecților cu vârste tinere, intervalul sub 30 ani fiind slab reprezentat.

În studiul prezent ponderea cea mai înaltă au constituit persoanele cu studii medii - 360 de cazuri, (58,8%), bărbați–70 (19,44%), femeile–290 (80,56%), apoi urmează cele cu studii superioare–179 cazuri (29,2%), bărbați–41 (22,91%), femeile–138 (77,09%), și, în final, cele cu studii medii incomplete–73 cazuri (11,93%), bărbați–10 (13,70%), femeile–63 (86,30%) (Figura 2.6).



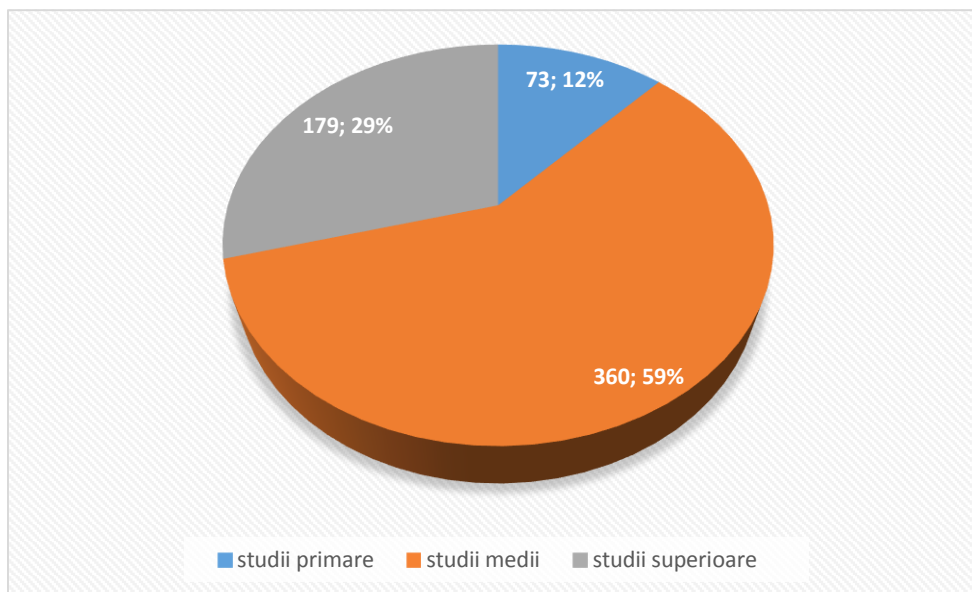


Fig. 2.6. Structura pacienților după nivelul educațional (abs., %).

Datele diagramei relevă că majoritatea pacienților incluși în lotul de studiu (70,7%) au prezentat studii primare și medii de educație.

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%) (Figura 2.7).

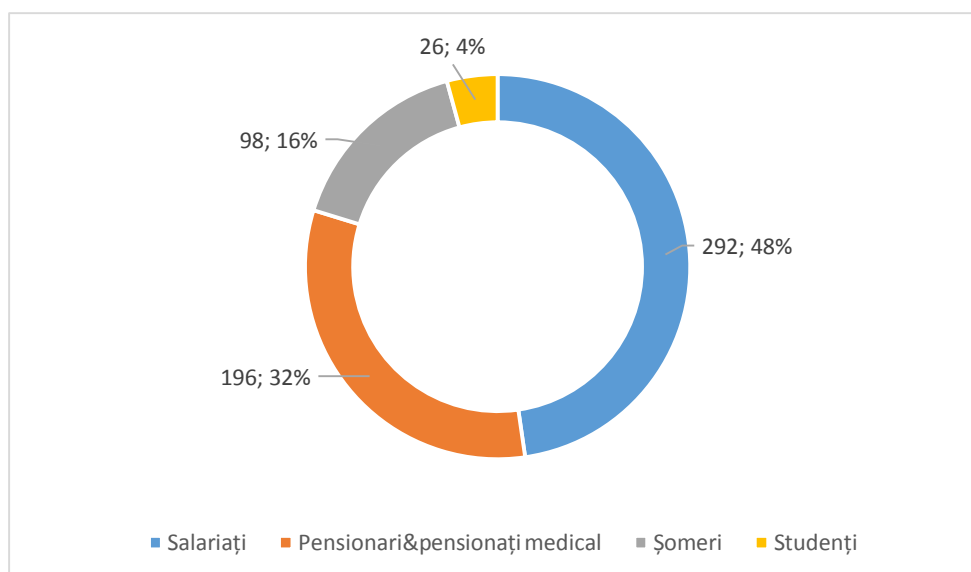


Fig. 2.7. Structura pacienților după statutul social (abs., %).

După statutul ocupațional predomină în proporție de 47,71% angajații în serviciu la momentul internării în spital. O pondere relativ importantă–32,03% au deținut pensionarii de vârstă și cei din motive medicale, în timp ce numărul persoanelor fără o ocupație stabilă este 16,01%, iar a studenților și mai redus–4,25%. Distribuția pe sexe, în funcție de categoria ocupațională, atestă că la pensionari sex ratio=4,93, la studenți–7,66 în favoarea femeilor; la șomeri și persoane fără ocupație, raportul este tot în favoarea femeilor, dar cu o valoare de 6,53, în timp ce la subiecții cu loc de muncă stabil–raport F/B =3,05.

Ponderea pacienților căsătoriți în momentul internării era de 45,92%, restul–54,08%, fiind divorțați, necăsătoriți sau văduvi (Figura 2.8).

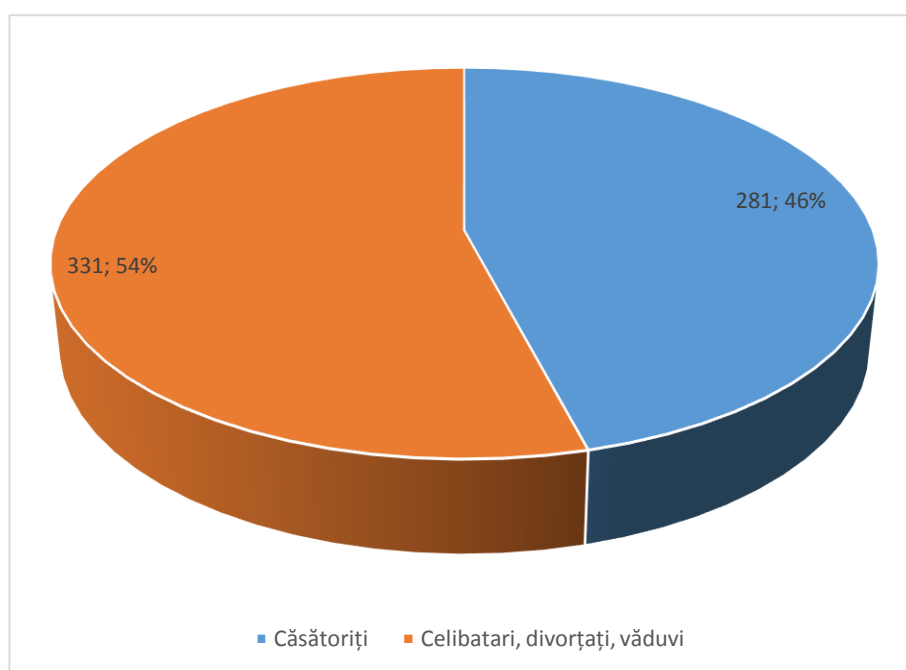


Fig. 2.8. Repartiția pacienților în funcție de apartenența la starea civilă (abs., %).

Se observă predominanța persoanelor necăsătorite, bolnavii din această categorie au afirmat că locuiesc singuri, că nu sunt implicați în nici o relație de concubinaj sau că tocmai au ieșit dintr-o astfel de relație.

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%) (Figura 2.9).

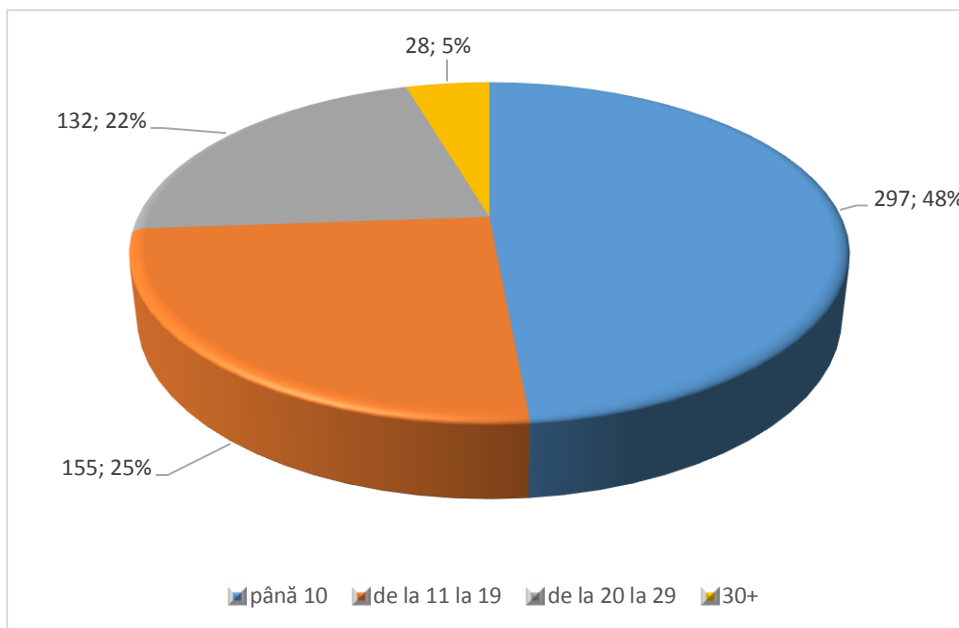


Fig. 2.9. Structura pacienților după durata bolii în ani (abs., %).

Deoarece pacienții manifestau tulburări clinice pronunțate, inclusiv dereglări de adaptare, risc suicidar, refuz de a mânca sau a bea, risc pentru viața sau bunăstarea membrilor familiei, dar și dificultăți sociale prelungite, ei au beneficiat de observație și tratament în condiții de staționar. Conform algoritmilor de conduită (Protocol Clinic Național Depresia), punctul C. 1. 1. Etapizarea îngrijirii pacientului cu depresie (Etapa 5), bolnavii cu depresia rezistentă la tratament necesită tratament farmacologic intens în serviciile psihiatrice spitalicești (Casetă 12). Conform HOTĂRĂRII GUVERNULUI Nr. 1387 din 10.12.2007 cu privire la aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală, publicată în data de 21.12.2007 în Monitorul Oficial Nr. 198-202, art Nr: 1443, decizia referitor la durata tratamentului în condiții de spital, în fiecare caz concret, se ia de către medicul curant și/sau consiliul medical, pe baza standardelor (protocoalelor) de tratament aprobate de Ministerul Sănătății.

Astfel, după STANDARDELE medicale de diagnostic și tratament în psihiatrie (old.ms.md/\_files/14696-1.3.14.%2520Psihiatrie.pdf) etapa spitalicească pentru bolnavii cu Tulburări ale dispoziției afective este de 30 de zile.

Spitalizarea a asigurat:

- ✓ adresabilitate,
- ✓ accesibilitate pentru consultare fără discriminări,
- ✓ gratuitatea îngrijirii,
- ✓ suport eficace,

- ✓ confort,
- ✓ confidențialitate.

Toți acești factori au favorizat complianța terapeutică, fiind percepută în aceeași manieră ca orice alt spital, lipsit de orice conotație stigmatizantă. Internarea a urmărit scurtarea accesului morbid, măsuri de supraveghere în vederea eliminării riscului vital prin combaterea negativismului alimentar.

Intervențiile pentru tratament în spital au avut ca scop principal protejarea pacientului de consecințele propriului său comportament, astfel eliminându-se riscul suicidar.

Internarea pacienților în staționar a permis excluderea și unor factori contextuali, ca de ex.:

- ✓ inaccesibilitatea medicamentelor,
- ✓ senzația bolnavului că este tratat sub presiunea timpului,
- ✓ dificultățile financiare,
- ✓ cheltuielile legate de drumurile destinate obținerii medicamentelor,
- ✓ programările ulterioare și
- ✓ posibilele amânări ale consultului.

Astfel, subiecții au putut avea acces comod la numeroase servicii. Simțindu-se bine, confortabil, pacienții au obținut o toleranță bună a tratamentului, și deci o probabilitate crescută a unei complianțe terapeutice ridicate.

În scopul facilitării instalării efectului terapeutic managementul terapeutic al bolnavilor a presupus adoptarea următoarelor strategii psihofarmacologice: creșterea dozelor, schimbarea, combinarea și augmentarea. Pentru realizarea acestui program am utilizat mijloace farmacologice standard, dar și noi posibilități psihofarmacologice. Alegerea corectă a medicației a fost un factor important în determinarea complianței la tratament. Prescrierea tratamentului s-a bazat atât pe diagnosticul nozologic, cât și pe cel fenomenologic, iar pe baza fenomenologiei psihopatologice s-au delimitat următoarele sindroame principale: sindrom depresiv anxios-agitat, sindrom depresiv melancolic, sindrom depresiv apato-inhibat.

Cu toți bolnavii s-au discutat măsuri de ameliorare a relațiilor sociale, aveau loc interviuri de susținere, era încurajat rolul rudelor, dar și al pacienților în analiza problemelor abordate. Nu numai gravitatea stării, eșecul tratamentului anterior, dar și un anturaj indiferent, chiar ostil, o ambianță dezastruoasă, circumstanțe penibile au impus spitalizarea. Aceasta din urmă a avut ca scop îndepărtarea pe un timp a bolnavului de ambianță, iar izolarea, absența vizitelor s-au prezentat ca măsuri terapeutice hotărâte de medic, chiar dorite cel mai des de pacient. Bine explicată, spitalizarea a terminat prin a fi acceptată de către subiect și anturajul său pentru o perioadă de câteva săptămâni. Uneori s-a recurs și la internări contra voinței pacientului din cauza gravității

situației, dar anturajul a fost ajutat să înțeleagă acest justificativ, conștientizând că persoanele dragi se aflau în primejdie.

Majoritatea studiilor apreciază eficiența terapiei psihofarmacologice antidepresive în manieră cantitativă—a reducerii, pe o perioadă determinată de timp, a scorurilor diferitelor categorii simptomatice [69, 73, 85, 89, 111, 179, 442].

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 (scădere mai mică de 25%). 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.

Caracteristicile demografice comparative ale acestor două loturi de bolnavi sunt prezentate în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Caracteristici de bază în loturile studiate (abs., medii)

Caracteristici	Lotul I (545)	Lotul II (67)
Bărbați: femei	103 : 442	18 : 49
Mediu de proveniență (urban: rural)	373 : 172	43 : 24
Vârsta medie a pacienților	46,6±0,53 (18-69 ani)	47,96±1,28 (18-68 ani)

## 2.2. Metode de cercetare

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 și din foile de observație psihiatrice. În acesta o semnificație deosebită s-a acordat obținerii informației plene referitor la:

- sex, mediul de proveniență;
- statutul marital și social;
- gradul de instruire;

- durata spitalizării;
- durata bolii, numărul de episoade anterioare;
- antecedentele eredo-familiale;
- atitudinea părinților față de copii;
- situațiile psihotraumatizante în copilărie;
- trăsăturile personalității premorbide;
- situațiile conflictuale în propria familie;
- nocivitățile în perioada premorbidă;
- comorbiditățile în timpul bolii;
- condițiile în care au apărut sau au fost sesizate primele semne morbide;
- situațiile psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv;
- modul de debut al bolii;
- manifestările clinice ale episoadelor depresive;
- variantele clinice ale episodului depresiv;
- caracteristicile metodelor de tratament utilizate în staționar.

Aceste proceduri sunt în deplină concordanță cu **Pașii obligatorii** în examinarea pacientului cu depresie [20, 23] privind examenele de bază a bolnavilor:

1. examenul clinic psihiatric, somatic și neurologic complet;
2. obținerea informației din surse suplimentare (rude, prieteni, colegi etc.).

Datorită procedurii anamnetice am constatat legătura în timp între simptome, afecțiuni somatice și factorii psihologici sau sociali, modificarea caracterului maladiei sub influența medicației. Anamneza ne-a permis evaluarea consecințelor bolii asupra funcționării pacienților, gradul de afectare a calității vieții, comportamentul bolnavilor în diferite perioade de boală, activitatea profesională, randamentul/pensionarea.

În întreținerea cu aparținătorii s-au precizat antecedentele personale și de familie, vechimea dereglărilor, gravitatea lor, prezența ideilor de sinucidere [20, 193, 196]. Astfel, partenerul pacientului, prin prezența sa, a devenit indispensabil pentru evaluarea gravității bolii. A fost expusă strategia terapeutică și rolul fiecăruia, explicând de ce este nevoie de medicamente, precizând rolul lor respectiv și indicând ce se așteaptă de la ele, la fel ca și efectele lor nedorite. Am accentuat ideea că tratamentul medicamentos și cel psihologic este indispensabil, ca și chestiunea de a fi bine informat. Atât bolnavii, cât și anturajul au avut nevoie de repere pentru înțelegerea maladiei, însă și pentru conduita tratamentului. Prin faptul de a-i aminti ce a spus terapeutul și ajutându-i să se proiecteze în mod pozitiv, aparținătorii au putut ajuta mult subiecții. Am rugat rudele să

acompanieze subiecții pe toată durata tratamentului, vizitându-i de mai multe ori, pentru că rezultatele așteptate nu puteau veni repede.

Evaluarea tuturor acestor date ne-a permis aplicarea unei atitudini de conduită terapeutică cât mai adecvată.

În contextul celor relatate mai sus, pe parcursul lucrării am identificat trei grupuri de factori patogeni în dezvoltarea DR: predispozanți, precipitanți (declanșatori) și favorizanți (de întreținere) [188, 194, 218, 227, 233, 262].

**Factorii predispozanți** sunt acei factori, care poartă un caracter constituțional, au fost prezenți înainte de instalarea tabloului clinic, iar acțiunea lor începe, de cele mai multe ori, în primii ani de viață și care determină vulnerabilitatea persoanei față de agenții etiologici, care, mai târziu, vor însoți apariția bolii. Aici sunt incluse povara genetică, viața intrauterină, precum și factorii fizici, psihologici și sociali ce acționează asupra sugarului, dar și persoanelor în prima copilărie. Evenimentele precoce au fost diverse, de aceea în acest caz am diferențiat: tipul de pierdere parentală (deces sau separare); în caz de separare - contextul și durata acesteia; sexul subiectului și a părintelui, obiect de pierdere; vârsta subiectului în timpul pierderii. Pierderea parentală pe durata copilăriei a reprezentat un factor de vulnerabilitate depresivă la vârsta adultă, însă riscul depresiv indus de o separare prelungită a fost mai semnificativ decât cel legat de un deces parental, iar semnificația a fost și mai marcată când acesta privește părintele de același sex. Efectul pierderii parentale a fost cu mult mai marcat atunci, când acesta a survenit într-un climat de discordie conjugală și/ sau relație cu părintele rămas a fost de rea calitate.

**Factorii precipitanți** (determinanți) au fost evenimente, care se petreceau cu puțin timp înainte de debutul unei tulburări, provocau în mod direct simptomatologia, fiind necesari declanșării tabloului clinic: situațiile psihotraumatizante (dificultăți profesionale, doliu, ruptură sentimentală, probleme familiale-căsătoria, separările, divorțurile, destrămările, abandonul) sau factori fizici, sociali. Capacitatea lor de a produce o tulburare, precum și tipul de tulburare, depind în parte de existența factorilor constituționali. Uneori același factor poate acționa pe mai multe căi.

**Factorii favorizanți** joacă în psihopatologie rolul de catalizatori (deficiența organică cerebrală, bolile somatice cronice). Ei prelungesc cursul unei tulburări după ce ea a fost provocată, de aceea le-am atras o atenție deosebită în alcătuirea planului terapeutic.

**Metoda prin testarea psihologică** am efectuat-o tuturor bolnavilor și a fost orientată către investigațiile privind particularitățile personalităților subiecților, stărilor lor emoționale, relațiilor 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 (anexele 1, 2) [467].

**Scala de evaluare a depresiei Hamilton** (*Hamilton Depression Rating Scale–HDRS*), reprezentând „standardul de aur” pentru scalele de depresie, am utilizat-o pentru cuantificarea severității simptomelor depresive. În interviurile clinice cu pacienții am folosit varianta cu 17 itemi, pentru că anume această variantă măsoară depresia, inclusiv intensitatea ei. Pe baza scorului fiecărui item am calculat scorul general al scalei, deoarece el este cel mai frecvent raportat în lucrări științifice [9, 40, 467]. Pentru această scală, scorul total se poate întinde de la 0 la 50, astfel că un scor de 7-17 semnifică o depresie ușoară, 18-24–reprezintă o depresie de severitate medie, iar peste 25–o depresie severă.

**Scala de depresie Montgomery-Asberg** (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale–MADRS*) se bazează mai mult pe simptome psihice și am utilizat-o pentru cuantificarea efectului tratamentului antidepressiv, întrucât ea este sensibilă la cele mai mici modificări clinice, atunci când un pacient depresiv folosește medicamente. Această scală am aplicat-o mai ales și pentru faptul că este simplu de administrat. Structura scalei MADRS reprezintă 10 itemi: tristețea aparentă, tristețea raportată, tensiunea internă, reducerea somnului, reducerea apetitului, dificultățile de concentrare, lentoarea, incapacitatea de a simți, gândurile pesimiste și gândurile suicidare. Fiecare item are o definiție operațională și este scorat cu 7 puncte în care „0” reprezintă absența simptomului și „6”–frecvența și intensitatea cea mai mare a simptomului. Scorurile pentru diferite severități ale depresiei sunt următoarele: 0-6=absența depresiei; 7-19=depresie minoră; 20-34=depresie moderată și 35-60=depresie severă.

**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 2.2. Evaluarea rezultatelor conform riscului relativ

<b>RR</b>	<b>Rezultat</b>
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.

### **2.3. Metode matematice de analiză și interpretare a rezultatelor obținute.**

Datele acumulate au fost prelucrate la calculatorul individual. 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 factual 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 legităților 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.

Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” > „t tabelar” = diferența **semnificativă** statistic. Dacă din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități, este ne semnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” < „t tabelar” = diferență **ne semnificativă**. Pentru exemplificare și verificare, în același timp, vom lua aceleași exemple pe care le-am apreciat, sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

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

Etapa prelucrării datelor s-a îmbinat cu analiza acestora. Deoarece procesul cunoașterii statistice este interactiv, prelucrarea pe următoarea treaptă s-a efectuat numai după evaluarea rezultatelor investigațiilor la etapa precedentă, iar rezultatele analizei s-au finalizat prin elaborarea cercetării actuale.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabele, grafice și diagrame.

## **2.4. Concluzii la capitolul 2**

1. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor propuse am realizat un studiu de cohortă de tip descriptiv pe un lot 612 pacienți cu depresie refractară.
2. Cercetarea științifică s-a bazat pe următoarele metode de cercetare: istorică, clinică, testare psihologică, epidemiologie analitică, epidemiologie descriptivă, matematică.
3. Pentru evaluarea rezultatelor obținute la eșantionul selectat au fost utilizate următoarele metode: clinico-epidemiologice, clinico-statistice și matematico-statistice.

### **3. CARACTERISTICA MANIFESTĂRILOR CLINICO-EVOLUTIVE A DEPRESIILOR REZISTENTE**

#### **3.1. Caracteristica etapei premorbide a pacienților**

Datele premorbide ale unui pacient cu depresie prezintă o anumită valoare în desfășurarea algoritmului diagnostic și de tratament [9, 17, 20, 121, 188]. De aceea, în cadrul colectării datelor anamnestice am completat numeroase rubrici, comune tuturor specialităților clinice:

- ✓ antecedentele eredo-colaterale patologice, prin afecțiuni psihiatrice, inclusiv cazuri de suicide, alcooldependență, dar și alte maladii medicale cronice, de care au suferit sau suferă rudele pacientului;
- ✓ antecedentele personale patologice (boli somatice, TCC), etc.

Însă în cadrul colectării datelor biografice prin interviul cu bolnavii și din datele din foile de observație psihiatrice am specificat și rubrici speciale pentru pacienții psihiatrici:

- perceperea pacientului a relației maritale a părinților;
- situațiile psihotraumatizante în copilărie;
- personalitatea premorbidă, bazată, de regulă, pe autodescriere și întregită cu informații de la apropiați, însoțitori, aparținători;
- situațiile conflictuale în propria familie;
- nocivitățile în perioada premorbidă.

Anume metoda clinico-anamnestică de cercetare ne-a permis aplicarea unei atitudini de conduită terapeutică cât mai adecvată, constatând legătura în timp între simptome, diferite afecțiuni și factorii nocivi. Dacă unele informații sau date nu puteau fi luate direct de la pacient, atunci era întrebată ruda, cu care a venit la internare sau persoanele, care vizitau bolnavul. La interviurile anamnestice cu aparținătorii am precizat antecedentele personale și de familie, vechimea dereglărilor, gravitatea lor.

Conform obiectivelor lucrării ne-am propus să elucidăm factorii de risc personal în dezvoltarea rezistenței. Studiile demonstrează că tulburarea depresivă la oricare din părinți se asociază cu tulburări emoționale la copii [11, 29, 226]. 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 [233, 254, 401, 444].

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%), ( $\chi^2=0,04$ ), ( $p>0,05$ ). Acest fapt este în concordanță deplină cu datele din literatura de specialitate [140, 233].

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%), ( $\chi^2=1,70$ ), ( $p>0,05$ ); cu schizofrenie–în I grupă–56 de cazuri (10,28%), în grupa a doua–5 cazuri (7,46%), ( $\chi^2=0,53$ ), ( $p>0,05$ ) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica subiecților în raport de antecedentele eredo-familiale (abs.,%)

Nozologii		Lotul I		Lotul II		$\chi^2$	p
		Abs	%	Abs	%		
Schizofrenie	Da	56	10,28	5	7,46	0,53	*
	Nu	489	89,72	62	92,54		
Tulburări afective	Da	140	25,69	18	26,87	0,04	*
	Nu	405	74,31	49	73,13		
Tulburări mentale organice, inclusiv epilepsie	Da	44	8,07	7	10,45	0,44	*
	Nu	501	91,93	60	89,55		
Utilizare de substanțe psihoactive	Da	44	8,07	8	11,94	1,15	*
	Nu	501	91,93	59	88,06		
Tulburări de personalitate	Da	30	5,50	7	10,45	2,57	*
	Nu	515	94,50	60	89,55		
Retard mental	Da	17	3,12	2	2,99	0,01	*
	Nu	528	96,88	65	97,01		
Tulburări corelate cu stresul	Da	60	11,01	11	16,42	1,70	*
	Nu	485	88,99	56	83,58		
Procese proliferative	Da	32	5,87	6	8,96	0,97	*
	Nu	513	94,13	61	91,04		
Afecțiuni somatice	Da	87	15,96	10	14,93	0,49	*
	Nu	458	84,04	57	85,07		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% ( $p>0.05$ )

J. Bowlby a pus accentul pe importanța, în primii ani de viață, a procesului general de atașare a copilului de părinții săi, ca și legăturile emoționale mai selective [99]. Deși legătura cu mama a fost cea mai importantă, iar copilul trebuia să aibă o relație sigură și foarte apropiată cu ea, erau necesare de asemenea legături importante și cu tatăl, dar și cu alte persoane apropiate, ca și un comportament de atașare bine stabilit, o identificare cu părinții, adoptarea unor standarde. Tatăl și mama au influențat subiecții nu numai prin comportamentul lor individual, ci și prin natura relațiilor lor conjugale, mai ales a celor conflictuale. Pentru că copiii, fiind rezultatul naturii relațiilor dintre ei, le-au generat la rândul lor, tulburări, în primul rând, afective.

Pornind de la obiectivele lucrării, ne-am propus să identificăm și alți factorii predispozanți, de predicție pentru rezistența terapeutică, și anume, evenimentele precoce din copilărie, de ex., atitudinile părinților față de copii (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristica atitudinilor părinților față de copii (abs.,%)

Atitudini		Lotul I		Lotul II		$\chi^2$	p
		Abs	%	Abs	%		
Abuzivă	Da	49	8.99	10	14.93	2,41	*
	Nu	496	91.01	57	85.07		
Supraprotectoare	Da	121	22.20	19	28.36	1,28	*
	Nu	424	77.80	48	71.64		
Privativă	Da	119	21.83	15	22.39	0,01	*
	Nu	426	78.17	52	77.61		
Umilitoare	Da	113	20.73	15	22.39	0,10	*
	Nu	432	79.27	52	77.61		
Generatoare de culpabilitate	Da	145	26.61	25	37.31	3,41	**
	Nu	400	73.39	42	62.69		
Stimulativă	Da	103	18.90	11	16.42	0,24	*
	Nu	442	81.10	56	83.58		
Afectuoasă	Da	54	9.91	6	8.96	0,06	*
	Nu	491	90.09	61	91.04		
Tolerantă	Da	65	11.93	7	10.45	0,13	*
	Nu	480	88.07	60	89.55		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% ( $p > 0.05$ ); \*\*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 95,0% ( $p < 0.05$ ).

Cazurile noastre 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%).

În geneza dinamicii nefavorabile a simptomatologiei pacienților în viața adultă o importanță majoră au traumatizările psihice de lungă durată și adeseori cu caracter repetat, prin mecanism de „intricare și însumare” din copilărie, care reprezintă factori de vulnerabilitate depresivă la vârsta adultă [99, 210]. Conform datelor din literatură, se consideră ca factori de vulnerabilitate semnificativi pierderile parentale precoce, fie prin deces, fie prin separare, modificarea statutului marital al părinților [107, 383]. Pierderea oricărui părinte în primii cinci ani de viață, precum și pierderea tatălui în preadolescență vulnerabilizează depresiv [14]. În unele lucrări se arată că depresivii adulți au rămas orfani în copilărie în 51% [110]. Abuzurile emoționale, fizice destructurează stima față de sine, declanșează răspunsuri defensive autodescurajante. Astfel se formează premorbidul nevrotic, care este alt factor de predicție pentru rezistența terapeutică [401].

Lucrările cercetătorilor au condus la un larg interes legat de experiența precoce a amenințării sau „privării de mamă”, situații, care conduc mai târziu la depresie [99, 100]. Însă efectul separării depinde de mai mulți factori, inclusiv vârsta copilului în momentul separării, motivele separării, relațiile anterioare cu mama și tata. Bolnavii cu atașamente emoționale reduse prezintă și dificultăți majore în stabilirea relațiilor sociale. Această separare împiedică copiii în „construcția” lor, în formarea lor ca personalitate după modelul oferit de imaginea celuilalt, cu identificarea și imitația unui model. Pentru că, înainte de a fi el însuși, copilul este „altul” sau „alții”. Acest proces se făcea în raport cu presiunile sau reprimările, exercitate de părinți asupra copilului, astfel devenind „obiectul” dorințelor, tendințelor, emoțiilor și aspirațiilor celor din jurul său [100]. Urmările decesului sau absența tatălui sunt deseori lipsa suportului social, material și emoțional din partea mamei. Aceasta se manifestă prin faptul, că mama sau o bună parte a timpului lipsește de acasă, pentru a câștiga bani sau este foarte ocupată în obligațiunile casnice, sau nesatisfăcută sau chiar deprimată, și, respectiv, mai puțin capabilă să acorde atenție copiilor săi. Astfel, acestor copii le-a lipsit dragostea, empatia, afecțiunea manifestă din partea celor apropiați. Cu toate că rolurile principale în educație le-au avut părinții, la formarea copilului au mai contribuit și alte rude apropiate, de ex., bunicii, frații mai mari, etc.

Un eveniment de tip pierdere, ce are capacitate crescută de predicție a depresiei la vârsta adultă, este reprezentat de decesul unui părinte în jurul vârstei de 9 ani, deoarece în jurul acestei vârste este conștientizat caracterul ireversibil al procesului morții [291].

În șirul factorilor predispozanți se notează diferite alte situații psihotraumatizante din copilărie, cum ar fi abuzurile fizice, care pot lăsa sistemul neuroendocrin hipotalamo-hipofizo-suprarenalian vulnerabil pentru tot restul vieții, fapt ce va contribui la apariția depresiei atunci când noi evenimente stresante de viață apar la vârsta adultă [291]. Caracteristica situațiilor psihotraumatizante în copilărie este relatată în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Caracteristica situațiilor psihotraumatizante în copilărie (abs.,%)

Situații		Lot I		Lot II		$\chi^2$	p
		Abs	%	Abs	%		
Pierderea unuia din părinți	Da	58	10,64	16	23,88	9,84	***
	Nu	487	89,36	51	76,12		
Pierderea ambilor părinți	Da	25	4,59	3	4,48	0,00	*
	Nu	520	95,41	64	95,52		
Decăderea economică, morală a familiei	Da	102	18,72	13	19,40	0,19	*
	Nu	443	81,28	54	80,60		
Abandon, separare	Da	131	24,04	16	23,88	0,00	*
	Nu	414	75,96	51	76,12		
Decepții, suport emoțional redus	Da	139	25,50	24	35,82	3,25	**
	Nu	406	74,50	43	64,18		
Agresiune fizică	Da	43	7,89	1	1,49	3,66	**
	Nu	502	92,11	66	98,51		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95,0% ( $p > 0,05$ ).

\*\*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 95,0% ( $p < 0,05$ ).

\*\*\*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 99,0% ( $p < 0,01$ ).

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%), ( $p < 0,05$ ).

Nici o structură de personalitate nu conferă ființei umane invulnerabilitate la depresie. În opinia cercetătorilor maladia 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. Astfel că persoanele dependente sunt mai vulnerabile la evenimente din domeniul relațional, iar cele relativ mai autonome, sunt mai sensibile la evenimentele care implică subiectul într-o realizare personală [186].

Datele noastre au indicat că particularitățile premorbide caracterologice ale persoanei influențează formarea unei dinamici nefavorabile ale episoadelor depresive, fiind factori de predicție pentru rezistența terapeutică [401]. 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. Din datele noastre cele armonioase erau în minoritate, I lot–44 de cazuri, (8,07%), lotul II–3 cazuri, (4,48%). Subiecții armonioși s-au diferențiat prin caracter liniștit și plin de bucurii pentru viață, comunicativitate, mobilitate, un fond uniform și liniștit al timiei, o sferă largă de interese și capacitate de adaptare rapidă la noi situații.

În familie și la locul de muncă au fost apreciate ca persoane liniștite, politicoase, amabile, disciplinate, cu țeluri în viață bine precizate, buni familiști (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Caracteristica subiecților după trăsăturile personalității premorbide (abs.,%)

Trăsături		Lotul I		Lotul II		$\chi^2$	P
		Abs	%	Abs	%		
Armonioase	Da	44	8,07	3	4,48	1,09	*
	Nu	501	91,93	64	95,52		
Rigiditate	Da	65	11,93	10	14,93	0,50	*
	Nu	480	88,07	57	85,07		
Scrupulozitate	Da	120	22,02	21	31,34	2,93	*
	Nu	425	77,98	46	68,66		
Anxietate	Da	130	23,85	24	35,82	4,54	**
	Nu	415	76,15	43	64,18		
Senzitivitate	Da	229	42,02	26	38,81	0,25	*
	Nu	316	57,98	41	61,19		



Tendințe pentru formarea obsesiilor	Da	100	18,35	14	20,90	0,26	*
	Nu	445	81,65	53	79,10		
Labilitate emoțională	Da	185	33,94	25	37,31	0,30	*
	Nu	360	66,06	42	62,69		
Hipocondrie	Da	125	22,94	20	29,85	1,58	*
	Nu	420	77,06	47	70,15		
Introvertire	Da	129	23,67	23	34,33	3,63	**
	Nu	416	76,33	44	65,67		
Autodramatizare	Da	115	21,10	12	17,91	0,37	*
	Nu	430	78,90	55	82,09		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% ( $p > 0.05$ ); \*\*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95,0% ( $p < 0.05$ ).

Se poate cu certitudine observa că 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 [379, 387, 433, 439]. Datele prezentate de 272 (44,44%) bolnavi denotă puține resurse economice, lipsuri materiale.

Există o serie de factori, evenimente stresante de viață (lipsa unui loc de muncă, absența suportului social, microclimat familial tensionat, prin procese de divorț, situație de separare prelungită de o persoană apropiată în urma emigrării, de asemenea doliu instalat în urma pierderii unei persoane dragi, impactul abuzului fizic și sexual), care influențează instalarea și evoluția diferitelor forme clinice ale depresiilor refractare [366, 404, 439].

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

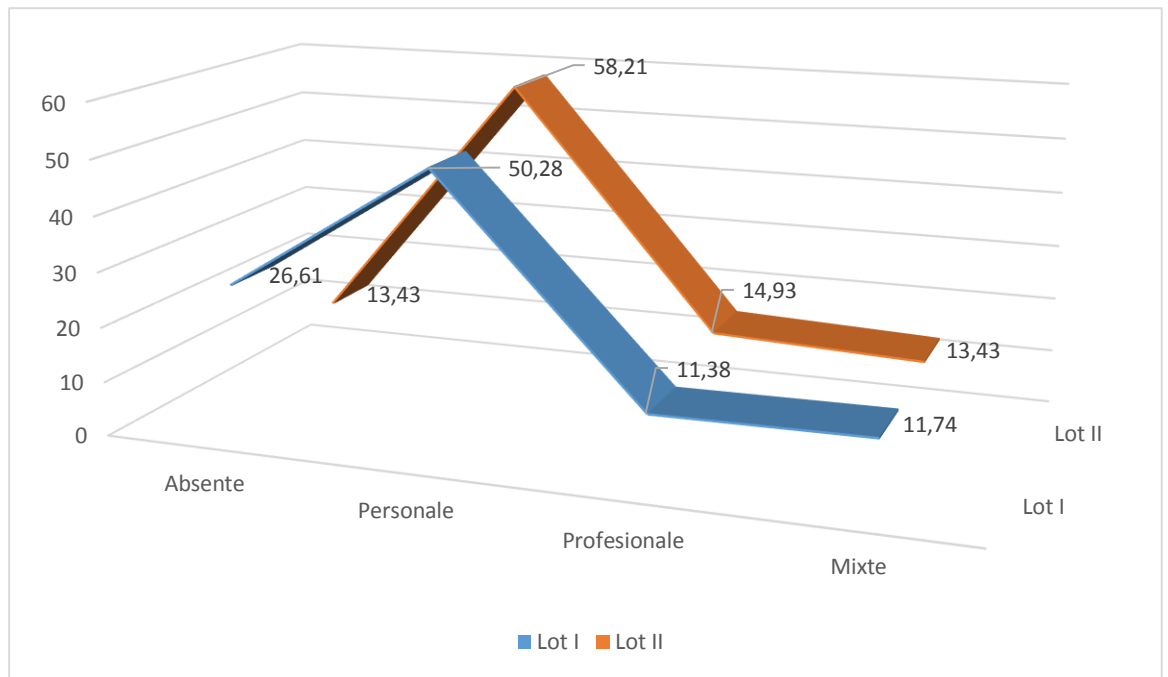


Fig. 3.1. Repartizarea loturilor după situații psihotraumatizante la manifestarea episodului depresiv (%).

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.

În opinia cercetătorilor, microclimatul familial exercită o influență semnificativă asupra instalării maladiilor depresive, stabilindu-se că riscul de a dezvolta o stare depresivă refractară este mai înalt la persoanele celibatate, solitare, divorțate, la persoanele fără copii, etc. [302, 320]. Iar dintre factorii precipitanți, cel mai frecvent invocați în declanșarea tulburării afective, este cel al separării/pierderii unei persoane apropiate, lucru validat printr-o succesiune de studii [205]. Evenimentele stresante de viață, în special cele cu semnificație de pierdere, pot juca un rol determinant de vulnerabilitate pentru depresie, indiferent dacă pierderea este reală (de exemplu deces, divorț) sau simbolică (de exemplu pierderea încrederii într-un confident sau în partenerul de viață). Chiar și dacă până la boală persoanele au avut o viață maritală armonioasă, prin însăși boala pot ajunge la serioase probleme. De aceea armonizarea relațiilor intrafamiliale este importantă. Aceste relații necesită corectare, deoarece familia este la baza construcției siguranței de sine.

Subiecții studiați au demonstrat că sunt vulnerabili la evenimente stresante din domeniul relațional și mai ales la faptul acumulării lor. Mai mult decât atât, persoanele cu mai puține resurse

interpersonale, sprijin familial insuficient pot fi, de asemenea, mai puțin receptive la tratament antidepressiv [387, 433, 439].

La fel și alte condiții, ca neîmpărtășirea emoțiilor, suport emoțional redus, lipsa relațiilor intime, atitudine ostilă față de copii, îngrijirea copiilor până la 14 ani, locuință nesatisfăcătoare, gelozie, boli venerice, lipsa relației de încredere, agresiune fizică, sentiment de singurătate, ratare a vieții personale, emigrarea partenerului, abandon, separare, divorț produc o instabilitate a vieții personale, cu o repercusiune directă asupra familiei [205]. În aceste situații subiecții transferă responsabilitatea dezvoltării situației de semnificație morbidă asupra partenerului conjugal. Atenuarea situațiilor psihotraumatizante influențează puțin la ameliorarea stării bolnavului, iar agravarea stării apare deseori chiar și sub acțiunea factorilor „neutrali”, care nu prezintă semnificație patogenă (jigniri ne semnificative, griji cotidiene, conflicte neînsemnate etc).

Rezultatele obținute de noi sunt prezente în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Caracteristica situațiilor create în propria familie (abs.,%)

Situații		Lotul I		Lotul II		$\chi^2$	P
		abs	%	abs	%		
Neîmpărtășirea emoțiilor	Da	96	17,61	15	22,39	0,92	*
	Nu	449	82,39	52	77,61		
Suport emoțional redus	Da	149	27,34	20	29,85	0,19	*
	Nu	396	72,66	47	70,15		
Lipsa relațiilor intime	Da	123	22,57	18	26,87	0,62	*
	Nu	422	77,43	49	73,13		
Atitudine ostilă față de copii	Da	67	12,29	11	16,42	0,91	*
	Nu	478	87,71	56	83,58		
Îngrijirea copiilor până la 14 ani	Da	72	13,21	9	13,43	0,00	*
	Nu	473	86,79	58	86,57		
Locuință nesatisfăcătoare	Da	53	9,72	5	7,46	0,36	*
	Nu	492	90,28	62	92,54		
Lipsa relației de încredere	Da	123	22,57	19	28,36	1,12	*
	Nu	422	77,43	48	71,64		
Agresiune fizică	Da	65	11,93	6	8,96	0,51	*
	Nu	480	88,07	61	91,04		
Sentiment de singurătate, ratare a vieții personale	Da	126	23,12	17	25,37	0,17	*
	Nu	419	76,88	50	74,63		

Emigrarea partenerului	Da	99	18,17	12	17,91	0,00	*
	Nu	446	81,83	55	82,09		
Abandon, separare, divorț, deces	Da	219	40,18	28	41,79	0,06	*
	Nu	326	59,82	39	58,21		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% (p>0.05)

Din datele prezentate se observă 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, ratare 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, acceptare, discriminare, cu un nivel socio-economic scăzut, condiții nefavorabile ale mediului de existență, șomaj, părinți bolnavi.

Cele relatate pot fi urmărite prin prezentarea următorului caz clinic.

#### **Caz clinic 1. Pacienta E., 23 ani.**

**Anamneza.** Mama suferea de astm bronșic, se găsea foarte des în spitale, rar era prezentă acasă. Pe parcursul gravidității atât tatăl pacientei, cât și fratele lui, dar și bunelul au rămas fără serviciu. În același apartament locuiau trei familii. Soțul bolnavei tot timpul insista să treacă în alt apartament, dar din motive financiare nu s-a reușit acest lucru. Părinții pacientei erau în divorț din cauza tatălui, care consuma băuturi alcoolice. Bolnava întreține legături și cu fratele, cu șase ani mai mare decât ea, celibatar, care lucrează la o baie publică. Mai are și o soră de 37 de ani, care are 3 copii, dar pacienta nu dorește să vorbească mai detaliat despre soră, familia ei. Sora mai mare continuă să locuiască cu ei, deoarece apartamentul este dat în chirie. Pacienta este născută de la al treilea bărbat al mamei. După ea maică-sa a mai născut încă o fetiță, moartă. Mai are un frate cu 7 ani mai mic ca bolnava. Tot timpul a avut grijă de el, îl conducea la grădiniță. Toți trei sunt de la trei bărbați diferiți. Pacienta nu cunoaște primii bărbați ai mamei. Mama răspundea permanent, că cu ei i-a fost greu, dar „a trecut”. Acuma maică-sa este pensionară, tot timpul a fost dominantă în familie. Cu ei mai locuiește bunica, de 90 ani, pe linia mamei, care suferă de dureri de picioare. Iar tata a dispărut, „nu-i”, mai mult de 9 ani, el a devenit bețiv.

Ultimele luni de graviditate a mamei cu pacienta relațiile cu soțul au fost încordate, deseori se certau, tatăl era irascibil, făcea scandaluri. Fiind însărcinată cu această pacientă, mama era foarte nemulțumită, mai ales de atitudinea personalului medical, care nu se putea aprecia precis asupra termenilor de graviditate, deseori era trimisă la USG. Într-o zi chiar i-a fost declarat, că fătul poate avea o anomalie, demonstau acest lucru studenților, unii spuneau că este o situație de supratermen, și că ea trebuie să nască, urgent, prin cezariană, alții ziceau că este prea devreme. Oricum, toate încercările, perfuziile efectuate, stimularea artificială nu au dat rezultate. Nașterea a fost foarte grea, născută în asfixie, mamei i-a fost declarat că copilul nu va trăi nici până dimineața. În primele luni a suportat pneumonie, s-a aflat în reanimare timp de o lună, inclusă la aparate. Toată această

perioadă mama a fost într-o stare „groaznică”. Au urmat luni de masaj, proceduri fizioterapice. La 5 luni mama face mastită. Până la 6 luni a fost hrănită numai cu un sân, ca ulterior să-l piardă și pe acesta, alimentând copilul artificial. Știe despre acest lucru de la mama și că suptul era dificil, și „din această cauză la mama s-a dezvoltat mastită”.

În copilărie prezenta diferite mișcări obsesive, își mușca unghiile, buzele, cu acest prilej i se făceau observații. Părinți deseori se certau din acest motiv. Cineva spunea că ea trebuie să consulte doctorii, altcineva zicea că sunt simptome tranzitorii, legate de vârstă. Avea diferite frici, credea că dacă va închide ochii, atunci nu se va trezi, nu-i permitea mamei să plece de la ea. Copilul a luat tratament totuși la neurolog.

Primele zile de aflare la grădiniță le-a suportat greu, plângea, acuza dureri în regiunea epigastrică. Noaptea dormea rău, plângea în timpul somnului, striga. În școală ușor retrasă, iubea să deseneze, mai mult natura, soarele. Creștea foarte responsabilă. Se trezea deseori noaptea, deoarece mama se simțea rău, vedea cum tata ținea lumânarea, în momentele celea mama îi spunea tatălui să aibă grijă de copii. Iubea să privească filme despre război, filme groază, unde erau spânzurați oamenii. Aceste secvențe îi aminteau despre viața ei din familie. Și-a dorit să se căsătorească cât mai repede și să plece din această familie. Tot timpul dormea cu cineva și numai la 10 ani, când a rămas fără tată, se culca singură. Tot timpul închidea ușa, nu poate explica ce fel de frică avea, de ce se temea. Pacienta singură îngrijea fratele mai mic. Tatăl, care a emigrat în Grecia și-a găsit acolo o altă femeie, pacienta știa acest lucru, de aceea în familie era o situație încordată. Bolnava a încercat să discute cu tata, dar fără nici un rezultat. Cu toate că tata continua să facă abuz, pacienta oricum a suferit din cauza decesului lui. Tatăl a decedat de cancer, ca și mama lui, bunica pacientei. Mama era foarte nervoasă, nu suporta observații. Bolnava niciodată nu a găsit limbă comună cu mama, nu putea discuta cu ea chestiuni mai intime, mama nu a pregătit-o către viață de cuplu, nu știa nimic despre sarcini, nașteri, nici nu credea că ar fi putut rămâne însărcinată după primul contact sexual, iar la naștere țipa, cerea să-i făcută cezariană, nu voia să vadă sânge.

Din cauza lipsei tatălui își socotea familia imperfectă. Tot timpul și-a dorit să fie sprijinită de tata, el îi lipsea mult. Toate lucrurile le hotăra mama. Voia ca mama să fie și mai activă, de ex., să se apropie de învățători, poate eventual cu mici cadouri. În școală era cea mai bună la reușită. Dar niciodată n-a putut vorbi cu mama deschis, sufletește. Mensis s-a început târziu, la 16 ani, suferea din această cauză, câțiva ani de-a rândul ascundea aceste lucru de la colegile ei de clasă.

Pacienta a suportat varicelă, hepatită virală A, dar și trei operații, pe parcursul ultimei auzea de la infirmiere că ea oricum va muri. După școală, a mers la oraș. A lucrat femeie de serviciu, concomitent și într-un bar de noapte, chelneriță. Se întorcea foarte târziu, consuma periodic băuturi alcoolice, fuma. Inițial era surprinsă că fetele vorbeau deseori despre relațiile avute cu băieții, discutau despre contactele sexuale cu ei, iar ea nu se putea „lăuda cu nimic”. Peste câteva săptămâni, reîntoarsă acasă, întreține o legătură sexuală ocazională, rămâne însărcinată, nu știa ce să facă. Numai peste un timp îi comunică mamei cele întâmplare, cavalerul i-a cerut să facă avort, însă ea și mama au decis să lase copilul. Băiatul acceptă căsătoria. Pacienta nu-l iubea, el deseori venea în stare de ebrietate, era gelos, făcea scandal. Bolnava voia să se arunce sub mașină sau peste geam. Lucrurile s-au aranjat, deoarece a fost luat în armată. A născut copilul singură. Pe parcursul gravidității discuta cu fătul, dar aflând la USG că se va naște băiat, și-a schimbat radical atitudinea. Avea o repulsie față de el, și după naștere nici nu-și dorea să-l hrănească. Nu-și dorea băiat, el îi amintea de soț. Și-a dorit o fetiță, credea că dacă s-ar fi născut o fiică totul ar fi fost altfel. Nu a fost pregătită deloc de funcția de mamă. După naștere face sepsis, lua zilnic perfuzii. Auzea vorbe că ea ar fi repetat soarta mamei, adică după naștere avea șanse să moară. Nu avea surse de existență, nimeni din rude, prieteni nu a telefonat-o, nu se interesa de soarta ei de mai departe. A mai întâlnit alt bărbat, cu care a prietenit 2,5 ani. Nu poate explica de ce l-a ales anume pe el, cu toate că încerca să se întâlnească cu ea alți cavaleri înalți, chipeși. Dar peste un timp nu se mai înțelegeau, deseori se certau, peste un timp a fost omorât. Timp de un an și jumătate s-a

întâlnit cu un alt băiat, dar mama a insistat ca această relație să se termine, deoarece el era o rudă îndepărtată. Pe parcursul a mai mulți ani a întreținut niște legături cu o persoană de peste hotare, dar această relație nu avansează și ea este derutată. Însă crede că va depăși și această problemă, pentru că a trecut peste necazuri și mai grele. A avut încă un bărbat, cu 11 ani mai în vârstă, a rămas însărcinată de la el, își dorea acest copil, voia să-l crească, însă acest bărbat nu voia. În noaptea următoare face un coșmar, dimineața se încep eliminări sanguine, pierde copilul.

Ultimul timp pacienta s-a îndrăgostit de un bărbat căsătorit. Actualmente pacienta este în concubinaj cu acest bărbat mult mai în vârstă decât ea, îl învinuiește că este foarte gelos. Locuind împreună, apare irascibilitate, toată ziua gătea, apoi mergeau la cumpărături, luau lucruri scumpe, cu toate că afirmă că banii n-o interesează. Spune că el nu vorbește, tace, nu discută cu ea, n-o invită la vre-o cafea, zicând că mâncare este și acasă. Fiind în mașină, la fel, tace, iar discuția are loc numai atunci, când ea începe prima. O deranjează că la el vin copiii de la prima soție, de acum adolescenți. Niciodată n-a numit-o pe nume, se adresează cu diferite diminutive. Ea, însă, nu poate invita rudele, prietenele sale, mama. Plânge, spune că-i este tare dor de mama. Simte că nu este acceptată în familia bărbatului. Nu știe ce să facă, pe de o parte ar vrea să plece de la el, pe de altă parte-nu. Afirmă că s-a săturat de el, el tot timpul tace, nu iese cu ea în oraș. Povestește că înainte nu a fost așa ceva. El fiind o rudă a stăpânilor apartamentului, i-a oferit niște bani pentru reparație, el la fel era în gazdă, deoarece și el a plecat de la a treia soție, având de la câteva femei trei copii. Atunci când el și-a cumpărat apartament, a rugat-o să rămână la el câteva săptămâni, dar a rămas mult mai mult, gătea. Fiind la mare, încerca să-l cuprindă, el însă o respingea, reproșându-i - „nu fi copil”. Ea însă voia mult să-l cuprindă. Continua să-l păcălească, zicându-i că se simte bine cu el în pat. În general nu-i plăcea de el, pentru că vorbea urât despre femei. Crede că ar fi mai bine să locuiască separat. Plânge, declară că niciodată n-o ajută, tot greul a căzut pe spatele ei, inclusiv gătitul, casa, îngrijirea copilului.

Se îmbolnăvește în 2004, scade dispoziția, apare greutate pe suflet, pierde pofta de mâncare, scade în greutate, socotea că a obosit și că totul este în zădar, și nu are nici un scop. Expunea idei de sinucidere, gânduri rele de a se strangula. În același an a fost internată în IMSP SCP. Ulterior a fost spitalizată încă de trei ori. În tabloul clinic se nota dispoziție scăzută, labilitate emoțională, cefalee, amețeli, somn perturbator, oscilații ale tensiunii arteriale, instabilitate în mers, lipsa poftei de mâncare, teamă periodică. Bolnava declara că nu mai are puteri, au apărut „fierbințeli, dureri” de spate, grețuri, „arsuri” în ochi, fatigabilitate, indiferență, scăderea memoriei. Se plângea de slăbiciuni, deseori își lua pulsul, chema salvarea, se adresa la doctori cu diferite acuze, se considera grav bolnavă. Se simțea într-o stare de imponderabilitate, „parcă zburam undeva”, simțea „o pustietate în corp”.

**Catamneza:** după ultima ieșire din spital dispoziția rămânea scăzută, nu putea face nimic, capacitatea de muncă era scăzută, nu suporta pe nimeni, inclusiv persoanele apropiate. Avea o senzație de neliniște, tensionare, tremur, plâns facil, amețeli, grețuri, constipații. Trezirile erau devreme, cu imposibilitate ulterioară de a readormi. Considera că nu se va mai însănătoși, pentru că se internează de multe ori, însă după spital se simte bine numai pentru un timp foarte scurt. Trimisă de psihiatru în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție ușor diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=110/70 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase

D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinește corect. Semne meningiene absente. Tremur ușor al membrilor superioare.

**Examenul psihic.** Fixează privirea, greu alege cuvintele, declară frică că ar putea muri. Afirmă că dispoziția este mereu scăzută, are gânduri rele, nu se descurcă cu lucrurile elementare. Se declară „o proastă”, „fără de talent”, susține că nu este „la nivel” în cercul prietenilor. Relatează că somnul este superficial, se trezește la trei noaptea, cu teamă de moarte, în aceste momente deseori cheamă salvarea. Declară că s-a săturat de lucru, vrea să plece undeva. Acuză „arsuri”, „încordare” în corp, lipsa puterilor, cefalee, uscăciune în gură, dureri de cap, bătăi de inimă, „frământări” în picioare, scădere în greutate, constipatii. Susține că nu știe ce să facă, deseori vorbește despre mai multe momente stresante. A „obosit de viață”, crede că este datoare multora, iar ea ar putea să moară și copilul va rămâne singur. „Sunt distrusă, indiferentă, derutată”, „mi-am pierdut speranțele”, „sunt într-un complex de inferioritate”. Socoate că memoria „nu funcționează”, nu are nici o siguranță în sine, zice că nu face bine, este închisă, cu „numeroase complexe”, pasivitate. Afirmă că face numai greșeli, greu susține orice examen al vieții, nu poate memoriza și nimic nu se schimbă spre bine. Consideră că unele momente dispar din memorie. „Nu pot face glume, totul este fals”, nu-și poate aprecia faptele, nu știe ce să facă, sunt „bariere” în cap.

În secție, pe parcursul primelor săptămâni, declara că vrea o persoană care ar fi alături, se teme că va adormi și nu se va trezi. A obosit de sfaturile numeroase, pe care le oferă prietenii, dar și de învinuirea că ea ar fi fost vinovată de moartea unuia din bărbați. Tot timpul și-a dorit un bărbat puternic, ca s-o poată proteja, să-i ofere căldură, dragoste. Deseori își pune întrebarea, „de ce m-am născut”, „cine are nevoie de mine”. Vorbește tot timpul despre viață și moarte. „Cei din jur îmi spun că am depresie, dar ea nu înțeleg ce înseamnă aceasta”. Merge des la biserică, se considera păcătoasă, „deoarece am avut un avort”. Trebuie să umple toată ziua, să-și găsească vre-o activitate. Relatează că a lucrat câțiva ani peste hotare din cauza stării materiale precare, n-a terminat nici măcar liceul. Atunci când băiatul întreabă cum a fost tatăl, de fiecare dată spunea că el a fost rău, nu-i atrăgea atenția, îl păcălea, spunându-i că ei s-au întâlnit mai mult timp, apoi s-au căsătorit și numai după aceasta s-a născut copilul. Acuma are teamă de a mai rămâne însărcinată, dar cu toate acestea își dorește să se căsătorească, să mai nască un copil. Însă toate acestea evoluează cu amintirile precedente. Se teme să se îmbolnăvească psihic, să moară, deseori ieșea în stradă cu buletinul, ca să fie „recunoscută” în caz de „deces”. Se temea ca copilul să nu rămână orfan. Consideră că a făcut o mare greșală, căsătorindu-se, nu mai dorește să repete aceeași greșală.

Pe parcursul tratamentului s-a instalat un transfer pozitiv, astfel că pacienta declara că a găsit în persoana medicului un om, care o poate asculta, spunând că și ea, la rândul ei, vrea să ajute oamenii. Povestea deseori despre diferite visuri, în care apărea într-un spațiu închis, încerca să înțeleagă unde se află, atingea cu mâinile, simțea ceva moale, dar nu putea explica ce anume. A prezentat de mai multe ori și niște visuri repetitive, unde era plină de noroi, într-o băltoacă. Bolnava vorbește și despre un alt vis, care se repetă de mai mult de jumătate de an, vede mult sânge, mulți oameni, care se băteau unul cu altul, unul din ei fiind mai puternic. Nu poate spune pentru ce ei se bat, nu știe unde se petrece aceasta, ea este deoparte și privește cu alarmă. Se trezește în frică, într-o dispoziție proastă. În alt coșmar ea cade într-o prăpastie. Iar într-un vis recent, unde ea se află la balcon și vede cum la etajul cinci, în casa de vizavi, se jucau niște copii. La un moment observă o fetiță, care fiind la balcon, a lunecat de pe margine și a văzut-o căzând, s-a întors cu spatele în groază, după care s-a trezit în frică. Au fost făcute mai multe interpretări, iar pacienta prin asocierile sale a găsit legături cu evenimentele din viața ei. Ulterior visurile urâte au dispărut, celelalte care apăreau, erau pe teme erotice.

Pacienta a urmat două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu citalopram 40 mg/zi, clomipramină 150 mg/zi, dar fără efect scontat, valorile scalei Montgomery-Asberg sub 50%. Ulterior i-a fost administrată venlafaxină, în doze crescând până la 225 mg/zi, depakin chrono până la 600 mg/zi, tratament simptomatic, a fost aplicată psihoterapie, gimnastică curativă,

ergoterapie. Înainte de ieșire bolnava afirmă că dispoziția este cu ameliorare, nopțile petrece liniștit, nu se mai trezește, crede că s-a instalat o stabilitate, expune încredere în viitor. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. ECG–FCC 72 pe min. Axa electrică normală. Oftalmolog: f. ochiului–N. Neurolog–Fără semne neurologice de focar. Terapeut–Hepatitis cronică. Colecistopancreatită cronică. Ginecolog–sănătoasă. Psiholog. Dialogul verbal se formează lent, la întrebări răspunde monoton, dar conform celor înaintate. Prezintă o scădere a elanului vital, sentiment de inutilitate, incapacitate, autodeprecieri cu lipsă de speranță, lipsă de energie. Dispoziția diminuată. Instrucțiunea o percepe suficient de bine, se străduie să fie îndeplinită cu succes. Fluxul ideativ încetinit, gândirea cu conotație mai mult negativă, pierde capacitatea de a diferenția dintre esențial și neesențial. Memoria și atenția cu ușoară deficiență de fixare pe fon afectiv. Praxisul constructiv și gnozisul fără particularități. Astfel la moment se constată o funcționare cognitivă ce corespunde vârstei, vulnerabilitate la stres cu posibile repercusiuni la nivelul proceselor psihice la o persoană susceptibilă, depresivă.

**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Intermisiune.

### **Rezumat.**

Tatăl a fost consumator de băuturi alcoolice. Mama se prezintă cu o tulburare psihosomatică gravă, după caracter conflictuală, dominantă în familie, căsătorită de numeroase ori. Gravitatea mamei a decurs cu o stare emoțională tensionată, provocată de neînțelegeri în familia mare din cauza șomajului membrilor, dificultăților existențiale și materiale. Pacienta născută în asfixie, cu o pneumonie la vârstă fragedă, alimentată artificial. Unele simptome psihice erau observate încă în copilărie–mișcări obsesive, rosul unghiilor, diferite fobii, stări de anxietate, cu un tratament la neurolog. Greu suporta certurile cu mama, mai ales atunci când era condusă la grădiniță, iar starea se prezenta cu labilitate emoțională, senzații neplăcute în corp, tulburări de somn, irascibilitate.

Problemele nictemirale continuau și în perioada de adolescență, pacienta fiind martor la accesele de astm ale mamei. Dar erau prezente și alte simptome, de ex., frica de a rămâne singură. Și-a dorit reîntoarcerea tatălui atunci când el a plecat din familie, dar și atunci când a decedat, manifestând o stare de doliu. Rămasă fără tată, își socotea familia imperfectă, nu a mai putut găsi limbă comună cu maică-sa, nu reușea să discute problemele personale, inclusiv faptul că ciclul menstrual s-a instalat destul de târziu. Bolnava a mai suportat câteva noxe, inclusiv boli virale, operații cu narcoză, situații tensionate pentru ea.

În viața adultă rupe brusc anturajul, trece cu traiul în oraș, lucrând în diferite locuri. Fiind absolut nepregătită în ceea ce privește relațiile intime, rămâne însărcinată la primul act sexual. Primul soț s-a dovedit a fi gelos, scandalos, băutor. Pe acest fondal apar idei de sinucidere. Nefiind pregătită și nici pentru funcția de mamă, se îmbolnăvește de sepsis, iarăși, a câta oară, auzea de la



personalul medical că este pe cale de moarte. Rămasă fără soț, după ce el a fost încorporat în rândurile armatei, a avut o situație grea materială, agravată și prin faptul că nu a fost susținută emoțional de rude. Ulterior, în viața pacientei apar mai mulți bărbați, inclusiv căsătoriți, dar relațiile nu avansează. Din aceste relații ocazionale rămâne iarăși însărcinată, însă pierde copilul. Ultimul bărbat este cu mult mai în vârstă decât ea, nu este satisfăcută de aceste relații, deseori plânge pentru că tot greul familiei este pe umerii ei.

Boala debutează cu o scădere a dispoziției, durere morală, inapetență, scădere ponderală, oboseală, idei suicidare de strangulare, fapt ce a condiționat internarea în SCP. Ulterior se spitalizează repetat în aceeași instituție, cu labilitate emoțională, cefalee, probleme nictemirale, oscilații ale tensiunii arteriale, instabilitate în mers, frică periodică. Pe parcurs se asociază diverse cenestopatii în formă de „arsuri” în ochi, „fierbințeli”, „dureri” de spate, trăiri de depersonalizare - „pustietate” în corp, stare de „imponderabilitate”. Devine hipocondriacă, se considera grav bolnavă, solicita ajutor. Tratamentele repetate în staționar nu au adus o ameliorare psihică. Iar înainte de ultima internare scade și randamentul, apar gânduri despre o boală irecuperabilă, însoțită de trăiri anxioase, dificultăți de somn, scăderea optimismului privitor la o vindecare grabnică. La actuala internare, inițial în secție, se considera că nu mai este la justa ei valoare. Senzațiile psihopatologice corporale - „încordare” în corp, uscăciune în gură, bătăi de inimă, „frământări” în picioare, devin de durată, greu de suportat. Bolnava este derutată, simțindu-se într-un complex de inferioritate, cu numeroase „bariere” în cap și o memorie „nefuncțională”. A fost axată pe mai multe evenimente stresante, visuri repetitive traumatice. Se considera păcătoasă, vinovată, indiferentă, își punea deseori întrebarea de ce s-a născut pe lume, vorbea continuu despre viață și moarte. Pe de altă parte și-a dorit tot timpul un bărbat puternic, care ar fi putut s-o protejeze, să-i ofere căldură. Iar tratamentul, care s-a datorat nu numai medicației, dar și instalării unei relații de transfer și contrtransfer productiv, a produs o ameliorare semnificativă, printr-o stabilitate dispozițională, discernământ critic asupra propriei stări.

O influență deosebită asupra evoluției depresiilor pot avea factorii nocivi somatogeni și organici cerebrali, care, afectând organismul, pregătesc terenul pentru instalarea unei simptomatologii psihopatologice [9, 29]. Influențele somatice, intervențiile chirurgicale, dar și abuzul de alcool, potențează o evoluție prelungită a maladiei, jucând un rol semnificativ în apariția unei dinamici nefavorabile. Iar în caz de ameliorare a acestor condiții, diversele manifestări psihopatologice se reduc din intensitate [33, 48, 49].

În observațiile noastre mai frecvent au fost întâlnite boli somatice cronice ale tractului gastrointestinal, boli ale organelor respiratorii, ale sistemului cardio-vascular și urogenital.

Tulburările somatice la majoritatea subiecților s-au instalat asociat prezenței altor factori, luând parte activă la formarea simptomatologiei. În cazul unor suferințe somatogene, tulburarea depresivă se manifestă printr-o hiperbolizare a senzațiilor patologice deja existente, iar simptomatologia depresivă se intrică cu simptome astenice, obsesivo-fobice și hipocondriace. Influență asupra evoluției au manifestat traumatismele cranio-cerebrale, neuroinfecțiile, dar și diferite oscilații afective de nivel nevrotic, maladii, care nefiind tratate, au condus la o evoluție mai persistentă a bolii.

Repartizarea bolnavilor în raport de maladiile din perioada premorbidă este reflectată în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Structura afecțiunilor în perioada premorbidă (abs.,%)

Forma nozologică		Lotul I		Lotul II		$\chi^2$	p
		abs	%	abs	%		
Afecțiuni somatice	Da	294	53,94	33	49,25	0,53	*
	Nu	251	46,06	34	50,75		
Intervenții chirurgicale	Da	94	17,25	12	17,91	0,02	*
	Nu	451	82,75	55	82,09		
Traumatism cranio - cerebral	Da	137	25,14	22	32,84	1,84	*
	Nu	408	74,86	45	67,16		
Utilizarea substanțelor psihoactive	Da	69	12,66	15	22,39	4,77	**
	Nu	476	87,34	52	77,61		
Oscilații afective de nivel nevrotic	Da	204	37,43	25	37,31	0,00	*
	Nu	341	62,57	42	62,69		

Notă: \*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% ( $p > 0.05$ ); \*\*Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 95,0% ( $p < 0.05$ ).

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.

Așadar, observăm la pacienții studiați diverși factori premorbizi, inclusiv ereditari, personal patologici, structuri complexe de personalitate, diferite condiții stresante în mediul

familial, maladii suportate. Putem menționa că condițiile stresante din familie deseori sunt legate de instabilitatea vieții personale (lipsa soțului, necomplianța psihologică a soților, dizarmonia sexuală), frământările legate de activitatea profesională (conflicte, licențiere din serviciu, insatisfacțiile profesionale), dar și de caracterul insolubil al problemelor material-existențiale (lipsa spațiului locativ, salariu insuficient). Dar, pentru ca asemenea stări să devină patogene, este nevoie mai ales de o îmbinare variabilă între experiențele educative în copilărie și evenimentele traumatizante actuale.

### 3.2. Particularități evolutive și de tratament ale pacienților cu depresii recurente

Rata depresiei scăzute în copilărie și adolescență crește odată cu înaintarea în vârstă, perioadă de profunde schimbări ale individului, atingând peak-ul la maturitate [40, 45]. Este de menționat faptul că aproximativ o treime din pacienți, care au manifestat un episod depresiv major, vor avea în următorii cinci ani încă un episod, rata recurenței crescând direct proporțional cu numărul episoadelor depresive [20, 186, 320]. Iar numărul de zile de internare variază semnificativ în funcție de gravitatea diagnosticului, cel mai mare număr de zile/pat pot avea pacienții cu episoade depresive de nivel psihotic [162, 194].

În ultimii ani cercetătorii acordă o atenție deosebită factorilor clinici, în particular - particularităților clinico-dinamice ale tulburărilor depresive [197, 205, 268].

În observațiile noastre, până la instalarea rezistenței, maladia depresivă s-a caracterizat printr-o evoluție de lungă durată. Tabloul complet al distribuției subiecților în raport de durata bolii pe loturi se prezintă în felul următor (Tabelul 3.7):

Tabelul 3.7. Distribuția subiecților pe loturi în raport de durata medie a bolii (ani)

Indici		Abs	M	ES	p
Durata medie a bolii	Lotul I	545	12,81	0,39	**
	Lotul II	67	14,31	1,04	

Notă: \*\* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 95.0% ( $p < 0.05$ ).

Analiza cazurilor denotă, că durata medie a bolii a fost de  $12,81 \pm 0,39$  ani în primul lot,  $14,31 \pm 1,04$  în lotul doi, date statistic autentice ( $p < 0,05$ ) la comparația loturilor studiate.

În opinia savanților, depresiile, care au fost precedate de trei și mai multe faze depresive, răspund deseori insuficient la tratamentul indicat [295, 320]. De aceea, pentru noi a contat evaluarea istoricului bolii, mai ales numărul de episoade suportate de pacient până la studiul prezent.

Perspectiva biologică demonstrează diferențe semnificative între primul episod de depresie și depresia cu episoade multiple. Primul episod depresiv este asociat unui deficit predominant presinaptic al unui singur neuromediator, responsivitatea terapeutică fiind dependentă de adecvanța terapeutică [23]. Prin adecvanță terapeutică se înțelege alegerea unui antidepresiv cât mai apropiat de modelul etiopatogenic al bolii. Inadecvanța terapeutică este o sursă importantă de remisiuni incomplete cu recidive sau cu rezistență terapeutică. Remisiunea incompletă la primul episod este prezentă la 75% din cazurile tratate în condițiile de nonadecvare terapeutică, riscurile remisiunii incomplete fiind episoade multiple și rezistență terapeutică.

Cercetările au demonstrat că, de regulă, în perioada inițială a bolii, nu are loc dezadaptarea pacienților. Însă, ulterior, se observă o accentuare treptată a particularităților premorbide de caracter, sensibilitate sporită la schimbările ne semnificative din exterior, monotonie în activitate, scăderea motivațiilor și inițiativei, retragere socială. La acești bolnavi apar trăsături astenice, care se manifestă prin fatigabilitate sporită, un regim de cruțare în activități, tendință de a evita situațiile, care ar putea, în opinia pacienților, să declanșeze următoarea fază [323, 332].

Observațiile noastre atestă că pacienții din ambele loturi de cercetare au prezentat multiple episoade anterioare, rezultatele obținute fiind reflectate în Tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Numărul mediu de episoade anterioare ale pacienților cu tulburare depresivă recurentă (abs., medii)

Indici		Abs	M	ES	p
Nr de episoade anterioare	Lotul I	545	6,42	0,23	*
	Lotul II	67	7,06	0,56	

Notă: \*Semnificația statistică ale rezultatelor dintre loturi este mai puțin de 95.0% ( $p > 0.05$ ).

Datele prezentate denotă că numărul mediu de episoade depresive anterioare ale bolnavilor cu DR sunt în număr de peste cinci: lotul I– $6,42 \pm 0,23$ , lotul II– $7,06 \pm 0,56$  ( $p > 0,05$ ).

În urma analizei dispersionale s-a obținut că subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii– $20,62 \pm 1,10$  ani, iar bolnavii cu limita de vârstă de la 50 la 59 ani prezintă cel mai mare număr de episoade anterioare– $7,72 \pm 0,36$  (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Durata bolii și numărul de episoade anterioare în funcție de grupele de vârstă ale respondenților

Indici	18-30 ani			31-39 ani			40-49 ani			50-59 ani			60-69 ani			F	p
	Abs	M	ES	Abs	M	ES	Abs	M	ES	Abs	M	ES	Abs	M	ES		
Durata bolii (ani)	73	3.64	0.41	89	7.45	0.50	178	11.9 3	0.54	185	14.8 7	0.64	87	20.62	1.10	64.50	****
Numărul de episoade anterioare	73	2.25	0.33	89	3.83	0.29	178	5.91	0.29	185	7.72	0.36	87	6.87	0.74	53.29	****

Notă: \*\*\*\* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 99,9% ( $p < 0.001$ ).

În continuare prezentăm datele obținute în lucrare referitor la corelarea între numărul de episoade depresive anterioare și gradul de instruire al respondenților (Figura 3.2).

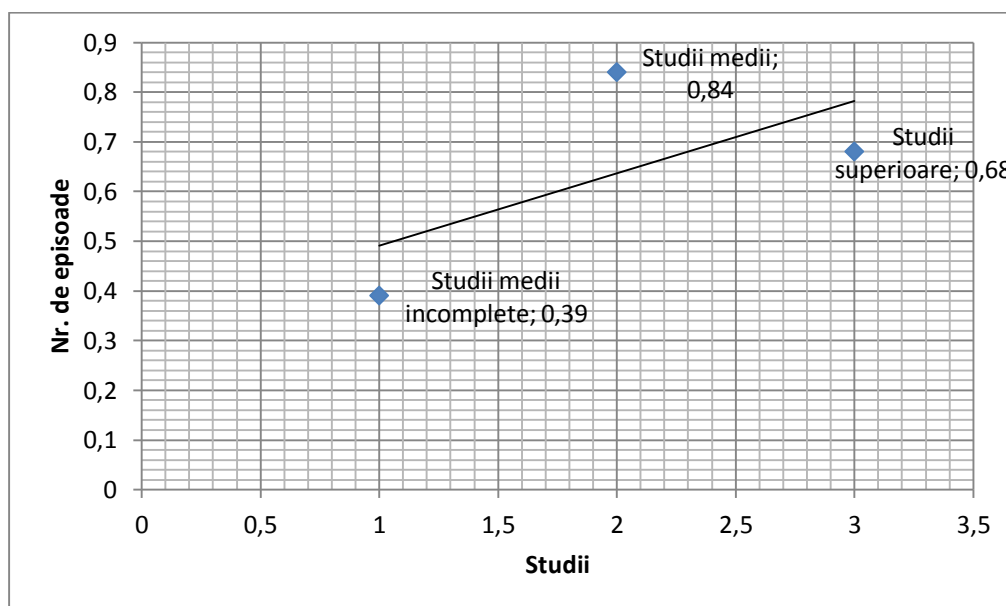


Fig. 3.2. Corelația între numărul de episoade depresive anterioare și gradul de instruire al respondenților.

Conform rezultatelor cea mai semnificativă este corelarea între numărul de episoade depresive anterioare și studiile medii incomplete ( $r = +0,84$ ,  $p = 0,001$ ).

Un interes denotă corelarea între numărul de episoade depresive anterioare și statutul social al respondenților (Figura 3.3).

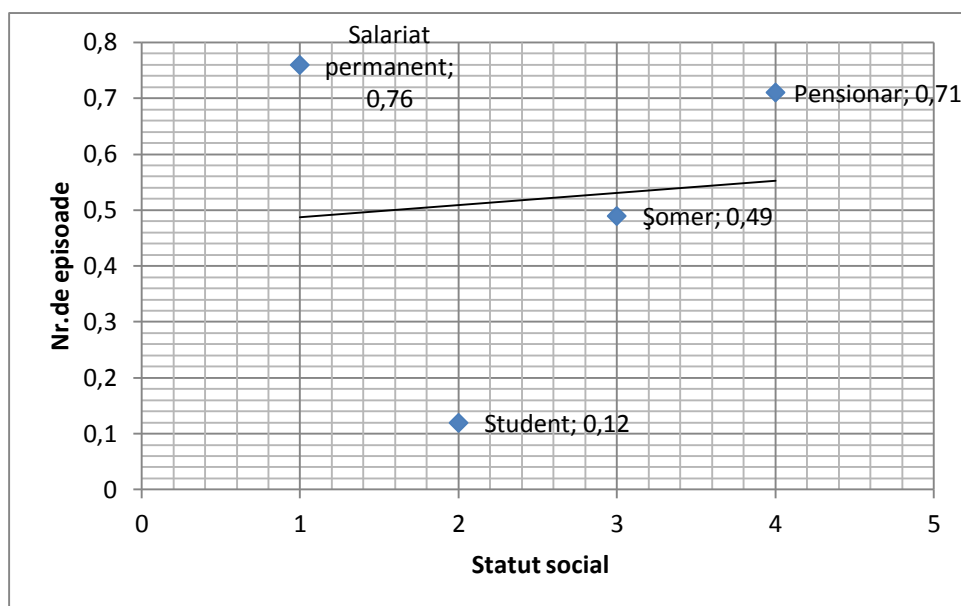


Fig. 3.3. Corelația între numărul de episoade depresive anterioare și statutul social al respondenților.

Cercetarea statistică 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 ( $r=+0,71$ ,  $p<0,001$ ).

Datele din literatură demonstrează că în evoluția nefavorabilă a tulburărilor depresive un rol important îl joacă unii factori, aplicați pacienților anterior [21, 23, 29, 73, 332]. Reprezentarea grafică a pacienților în raport de factorii terapiei neadecvate, aplicate anterior, este redat în Figura 3.4.

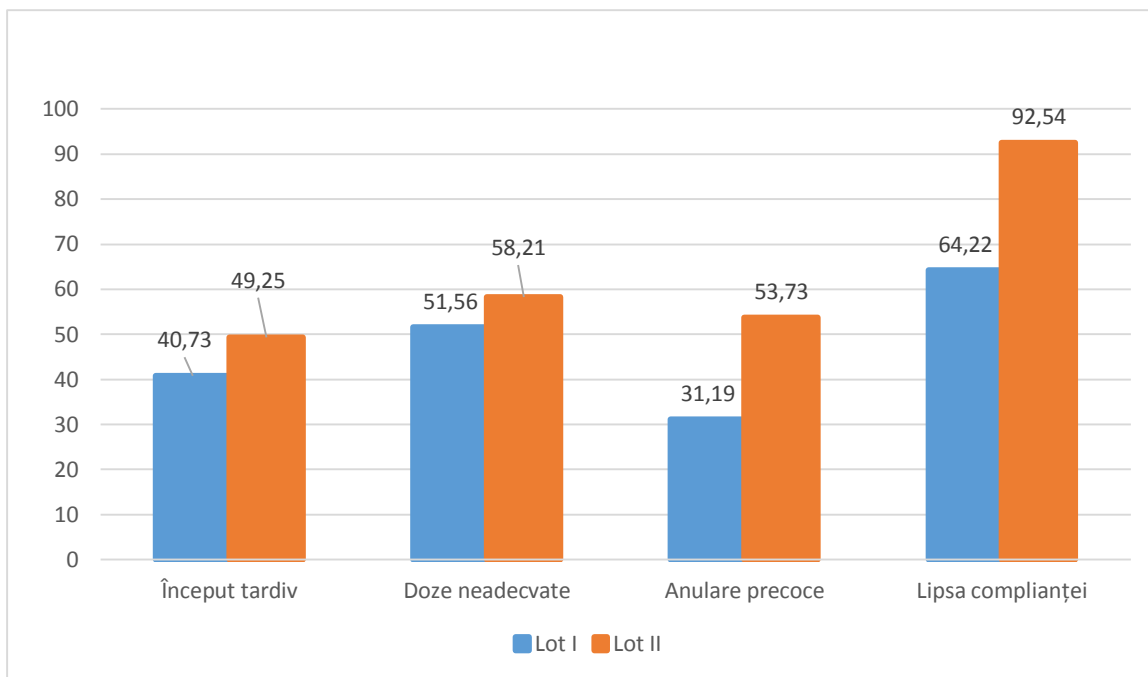


Fig. 3.4. Distribuția factorilor ai terapiei neadecvate (%).

În urma analizei materialului nostru este de precizat faptul că lipsa complianței, 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.

Luând în considerație, că lipsa complianței prezintă valori semnificative, în studiul actual ne-am propus să îndepărtăm frica nejustificată a bolnavilor față de medicație, să alegem corect preparatele, să înlăturăm prejudecățile aparentei dependențe de terapie, să îndepărtăm conotația stigmatizantă a necesității continuării tratamentului, măsuri descrise și în alte lucrări [217].

În cazurile noastre am preconizat ca complianța să fie augmentată și prin înțelegerea de către pacienți a scopului tratamentului, eficacității medicamentelor, motivului precis al administrării medicamentelor, cu evitarea subdozării și supradozării substanțiale, dozării intermitente (erori ale intervalelor dintre doze) sau întreruperea prematură și nu în ultimul rând, asigurarea unei urmăririi suportive de-a lungul întregului proces terapeutic. Prin includerea unui număr cât mai redus de agenți farmacologici utilizați, vom evita reducerea motivației, dificultățile de concentrare și greutatea în memorarea sarcinilor, asigurând pacientului o satisfacție în procesul

de consultare, evitarea declanșării unor suferințe emoționale. Acest lucru permite subiecților să înțeleagă informația oferită și să-și ridice nivelul de cunoștințe medicale [27].

Evaluarea acestor date permite să conchidem că actul medical trebuie să fie subordonat consimțământului liber al pacientului, cu implicarea semnificativă a subiectului în alegerea tratamentului. Prin formarea bolnavului, informarea, explicarea clară că el suferă de o afecțiune, se reușește îndepărtarea scepticismului față de tratament. Această informație constituie o exigență, o etapă necesară în luarea obligațiilor, ea fiind personalizată și adaptată subiectului, cu dozarea accesibilă de informații, iar pe parcurs–reactualizată, factori indispensabili la relația terapeutică [298].

Așadar, numai o abordare concisă și sprijin intens pentru fiecare caz în parte, cu evaluarea factorilor premorbizi, situațiilor psihotraumatizante, bolilor concomitente, evitarea terapiei neadecvate, va menține speranța pacienților cu depresie refractară pentru continuarea tratamentului, care până în prezent nu a dat rezultate pozitive.

### **3.3. Concluzii la capitolul 3**

1. Tulburările afective se prezintă ca cele mai frecvente antecedente eredo-colaterale: 25,69% cazuri în prima grupă, 26,87%—în cea de-a doua, urmate de afecțiuni somatice: 15,96% în I grupă, 14,93%—în grupa a doua și tulburări corelate cu stresul: în I lot—11,01%, în lotul II—16,42%. Referitor la atitudinea părinților față de copii s-a demonstrat, că cel mai mult îngrijitorii au generat sentimentul de culpabilitate la urmașii lor—în I lot 26.61%, în cel de-al doilea—37,31%, dar și atitudini supraprotectoare a părinților—22.20% (primul lot), 28.36% (lotul doi), privative față de copii: primul lot—21,83%, cel de-al doilea—22,39% și umilitoare: primul lot—20,73%, cel de-al doilea—22,39%.

2. Lipsa unei familii organizate, stabile și sigure a avut un efect profund nefavorabil asupra dezvoltării psihice în copilărie. Analiza datelor atestă că cel mai mare număr de subiecți au suportat decepții, suport emoțional redus în perioada copilăriei, lotul I—25,50%, lotul II—35,82%, ( $p < 0,05$ ), abandon, separare în perioada copilăriei, lotul I—24,04%, lotul II—23,88%, ( $p > 0,05$ ), dar și pierderea pacienților a unuia din părinți: lotul I—10.64%, lotul II—23.88%, ( $p < 0,01$ ), utilizării forței fizice față de copii—lotul I—7,89%, lotul II—1,49%, ( $p < 0,05$ ).

3. În structura personalității pacienților erau prezente diferite trăsături, însă predomina sensibilitatea: lotul I—42,02% cazuri, lotul II—38,81% cazuri, ( $p > 0,05$ ); labilitatea emoțională: lotul I—33,94%, lotul II—(37,31%, ( $p > 0,05$ ); anxietatea în perioada premorbidă: lotul I—23,85%, lotul II—35,82%, ( $p < 0,05$ ); introvertirea: lotul I—23,67%, lotul II—34,33%, ( $p < 0,05$ ).



4. Majoritatea pacienților, atât în lotul I–50,28% cazuri, cât și în lotul II–58,21% au declarat existența unor evenimente negative în ultimele luni, care au afectat viața personală. Motivele profesionale au fost invocate de 11,38% dintre pacienți aparținând lotului I și de 14,93% dintre subiecții lotului II. Datele obținute demonstrează faptul că în propria familie cel mai mare lot de subiecți au suportat situații de abandon, separare, divorț, deces: lotul I–40,18% cazuri, lotul II–41,79% de cazuri, suport emoțional redus: lotul I–27,34%, lotul II–29,85% și sentimente de singurătate, ratare a vieții personale: lotul I–23,12%, lotul II–17 25,37% cazuri.
5. 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, 53,94% cazuri, al doilea lot, 49,25%, ca și a oscilațiilor afective de nivel nevrotic–primul lot 37,43%, lotul al doilea–37,31%, ( $p>0,05$ ). Însă statistic veridică ( $p<0,05$ ) este comparația loturilor în cazul utilizării bolnavilor a substanțelor psihoactive: I lot–12,66%, al II lot–22,39%.
6. Analiza cazurilor denotă, că durata medie a bolii a fost de  $12,81\pm 0,39$  ani în primul lot,  $14,31\pm 1,04$  în lotul doi, ( $p<0,05$ ), iar numărul mediu de episoade depresive anterioare ale bolnavilor cu DR sunt în număr de peste cinci: lotul I– $6,42\pm 0,23$ , lotul II– $7,06\pm 0,56$  ( $p>0,05$ ). Datele obținute atestă că subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii– $20,62\pm 1,10$  ani ( $p<0,001$ ), iar bolnavii cu limita de vârstă de la 50 la 59 ani–cel mai mare număr de episoade anterioare– $7,72\pm 0,36$  ( $p<0,001$ ). Conform rezultatelor cea mai semnificativă este corelarea între numărul de episoade depresive anterioare și studiile medii incomplete ( $r=+0,84$ ,  $p=0,001$ ). De asemenea s-a observat o corelație directă și puternică între numărul de episoade depresive anterioare și pacienții salariați ( $r=+0,76$ ,  $p<0,001$ ), și subiecții pensionați ( $r=+0,71$ ,  $p<0,001$ ).
7. Lipsa complianței, lotul I 64,22% cazuri, lotul II–92,54% cazuri, ( $p<0,001$ ) și dozele neadecvate ale medicamentelor, lotul I–51,56%, lotul II–58,21%, ( $p>0,05$ ) au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior. Și anularea precoce a antidepressivelor prezintă date veridice statistic ( $p<0,001$ ), la comparația grupurilor, lotul I–31,19% cazuri, lotul II–53,73% cazuri.

## 4. SPECIFICUL MANIFESTĂRILOR VARIANTELOR CLINICE ÎN DEPRESIILE REZISTENTE

### 4.1. Particularități clinice ale pacienților cu depresie rezistentă

În majoritatea lucrărilor științifice, dedicate problemei depresiilor rezistente terapeutic, un rol important este atribuit analizei cauzelor de bază, care determină fenomenul dat. În primul rând se iau în considerație factorii de risc clinici, iar printre ei–tabloul psihopatologic, gradul de severitate al depresiilor [291]. Sindroamele depresive de bază, care au de la bun început curabilitate joasă sunt: sindroamele de derealizare-depersonalizare, cenestopato-hipocondriace, obsesivo-fobice și delirante [23, 28, 33]. În calitate de manifestări maligne psihopatologice ale depresiilor sunt și astfel de simptome ca anxietatea, agitația [50, 53, 112, 129], ideile suicidare [77, 131, 156, 229].

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 [31, 32, 39, 43], 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. Tabloul clinic complet al pacienților este redat în anexa 3.

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, tremur 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. Pacienții nu se bucurau de nimic, nu resimțeau nici o satisfacție, nici o mulțumire, tratând supradimensionat orice eveniment nesemnificativ. Chiar și atunci, când

prezentau o ameliorare evidentă a stării lor, ei manifestau totuși o atitudine sceptică față de orice perspectivă, socotind-o pe aceasta temporară și instabilă. 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 plâneau 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 suprasolicitările 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. Puteau utiliza cu ușurință termeni medicali, deseori întrerupeau asistența medicală prin intervențiile lor, impunându-și propria părere. Iar apariția dorinței de compasiune și participare afectivă a celor din jur, plâns în mod demonstrativ, pretențiozitatea și capriciozitatea subiecților, releva o ameliorare a stării.

Este de remarcat faptul, că la mai mult de o treime din pacienți—219 cazuri (35,8%) se observa prezența ideilor suicidare, date în concordanță cu alte surse din literatură [77, 131, 156]. Fenomenologia depresivă refractară, prin prezența neliniștii anxioase, ideilor delirante, diminua dorința de a trăi și stimula bolnavii să formuleze, mai mult sau mai puțin deliberat, dorința de a muri. Pacienții suicidari aveau o decizie fermă de a renunța la viață, identitatea personalității era „spartă în bucăți”, în așa fel încât bolnavii nu se mai suportau pe sine și nu-i suportau nici pe ceilalți. Subiecții confundau tristețea, durerea morale cu chemarea morții. În aceste situații a fost necesară o supraveghere permanentă cu atenție și bunăvoință, asigurarea unei prezențe liniștitoare și a unui climat de încredere în jurul pacientului, cu îndepărtarea obiectelor potențial periculoase, medicamentelor de la îndemâna bolnavilor. La baza supravegherii bolnavului a stat și o relație de stimă reciprocă între el și personalul medical, pentru că o simplă supraveghere risca să fie interpretată de pacient ca o formă de neîncredere, ceea ce ducea la o stare de anxietate.

Rezultatele obținute de noi demonstrează că ideile delirante s-au notat la 114 (18,6%) din subiecții examinați. Majoritatea delirurilor au fost cu conținut de vinovăție, incompetență, de decădere, de ruină, sărăcie, de suferință somatică gravă și incurabilă. Ideile delirante de autoacuzare se manifestau prin faptul că bolnavii se considerau nedemni de a trăi în societate, afirmând că sunt acuzați chiar și de pacienții din jurul lor, de personalul medical. Ei se învinovăteau în fapte josnice în trecut, declarând că au „stricat” viața multor persoane și considerând că și-au trăit viața incorect și nimic nu mai poate fi schimbat. Unii din ei afirmau că sunt o povară pentru familie, nu au oferit nimic bun copiilor și că sunt ținuți în spital din milă. Alții

se învinovăteau pe sine în toate nenorocirile și necazurile rudelor apropiate. Subiecții își reproșau în instabilitatea lor afectivă, numindu-se oameni inutili, lipsiți de orice valoare, care merită un dispreț general, cerând să fie pedepsiți.

Alte simptome sunt prezente în mai puțin de jumătate de cazuri, inclusiv stuporul depresiv, care s-a notat numai la 6 la sută din subiecții studiați, manifestat prin imobilitate și înțepenire.

Manifestările psihopatologice ale bolnavilor după loturi este redat în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Indicii tabloului psihopatologic general al bolnavilor după loturi

Simptome		Lot I		Lot II		$\chi^2$	P
		Abs	%	Abs	%		
1		2	3	4	5	6	7
Dispoziție depresivă	Da	545	100,0	67	100,0	1,45	*
	Nu	0	0	0	0		
Pierderea intereselor și bucuriilor	Da	381	69,91	39	58,21	3,79	**
	Nu	164	30,09	28	41,79		
Fatigabilitate crescândă	Da	226	41,47	17	25,37	6,46	**
	Nu	319	58,53	50	74,63		
Activitate diminuată	Da	284	52,11	28	41,79	2,54	*
	Nu	261	47,89	39	58,21		
Oboseală accentuată	Da	245	44,95	26	38,81	0,91	*
	Nu	300	55,05	41	61,19		
Reducerea capacității de concentrare și a atenției	Da	338	62,02	32	47,76	5,07	**
	Nu	207	37,98	35	52,24		
Reducerea stimei și încrederii de sine	Da	397	72,84	53	79,10	1,20	*
	Nu	148	27,16	14	20,90		
Idei de vinovăție și lipsă de valoare	Da	469	86,06	54	80,60	1,43	*
	Nu	76	13,94	13	19,40		
Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	Da	512	93,94	66	98,51	2,37	*
	Nu	33	6,06	1	1,49		
Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	Da	192	35,23	27	40,30	0,67	*
	Nu	353	64,77	40	59,70		
Somn perturbat	Da	437	80,18	53	79,10	0,04	*
	Nu	108	19,82	14	20,90		
Apetit diminuat	Da	397	72,84	43	64,18	2,22	*
	Nu	148	27,16	24	35,82		
Variație diurnă	Da	530	97,25	66	98,51	0,37	*
	Nu	15	2,75	1	1,49		
Anxietate	Da	227	41,65	36	53,73	3,55	**
	Nu	318	58,35	31	46,27		
Suferință	Da	433	79,45	61	91,04	5,15	**
	Nu	112	20,55	6	8,96		
Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	Da	162	29,72	31	46,27	7,56	***
	Nu	383	70,28	36	53,73		

Iracibilitate	Da	221	40,55	30	44,78	0,44	*
	Nu	324	59,45	37	55,22		
Cenestopatii	Da	83	15,23	15	22,39	2,27	*
	Nu	462	84,77	52	77,61		
Comportament histrionic	Da	190	34,86	16	23,88	3,22	*
	Nu	355	65,14	51	76,12		
Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	Da	271	49,72	28	41,79	1,50	*
	Nu	274	50,28	39	58,21		
Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	Da	203	37,25	29	43,28	0,92	*
	Nu	342	62,75	38	56,72		
Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	Da	385	70,64	54	80,60	2,92	*
	Nu	160	29,36	13	19,40		
Trezirea matinală, devreme	Da	376	68,99	46	68,66	0,00	*
	Nu	169	31,01	21	31,34		
Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	Da	392	71,93	57	85,07	5,28	**
	Nu	153	28,07	10	14,93		
Agravare matinală	Da	396	72,66	44	65,67	1,44	*
	Nu	149	27,34	23	34,33		
Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	Da	329	60,37	33	49,25	3,05	*
	Nu	216	39,63	34	50,75		
Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	Da	400	73,39	39	58,21	6,79	***
	Nu	145	26,61	28	41,79		
Scăderea marcată a libidoului	Da	361	66,24	37	55,22	3,18	*
	Nu	184	33,76	30	44,78		
Delir	Da	114	18,59	20	30,17	4,74	**
	Nu	498	81,41	47	69,83		
Halucinații	Da	88	16,15	14	20,90	0,97	*
	Nu	457	83,85	53	79,10		
Stupor depresiv	Da	32	5,87	5	7,46	0,27	*
	Nu	513	94,13	62	92,54		

Notă: \* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95,0% ( $p > 0.05$ ).

\*\* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 95.0% ( $p < 0.05$ ).

\*\*\* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de 99,0% ( $p < 0.01$ ).

Datele denotă rezultate autentice statistic referitor la pierderea intereselor și bucuriilor: lot I-381 (69,91%) cazuri, lot II-39 (58,21%), ( $p < 0,05$ ); fatigabilitate crescândă: lot I-226 (41,47%) cazuri, lot II-17 (25,37%), ( $p < 0,05$ ); reducerea capacității de concentrare și a atenției: lot I-338 (62,02%) subiecții, lot II-32 (47,76%), ( $p < 0,05$ ); anxietate: lot I-227 (86,31%), lot II-36 (53,73%), ( $p < 0,05$ ); suferință: lot I-443 (79,45%), lot II-61 (91,04%), ( $p < 0,05$ ); dovezi evidente

și obiective de agitație psihomotorie: lot I-162 (29,72%) bolnavi, lot II-31 (46,27%), ( $p < 0,01$ ); lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute: lot I - 392 (71,93%) cazuri, lot II-57 (85,07%), ( $p < 0,05$ ); pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună): lot I-400 (73,39%), lot II- 39 (58,21%), ( $p < 0,01$ ); delir: lot I-101 (18,59%) pacienți, lot II-20 (30,17%), ( $p < 0,05$ ).

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, de cele de depersonalizare, fenomene descrise și în alte lucrări științifice [30, 40, 50]. Cu toate că tulburările afective rămâneau cele mai manifeste și permanente simptome ale sindromul depresiv, ele se deosebeau printr-o instabilitate și schimbări frecvente a afectului depresiv, astfel că dominant devenea sau cel anxios, sau cel adinamic. În aceste cazuri avea loc o trecere frecventă de la durere morală sau tulburări asteno-adinamice spre anxietate și invers, încât 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 afecte depresive, însă de obicei unul era predominant și determina tabloul depresiei. Astfel că, pe de o parte, pacienții acuzau durere morală, greutate pe suflet accentuată și, simultan, anxietate cu teamă, temeri sau frământare cu tremur lăuntric și neliniște. Pe de altă parte, tabloul clinic al depresiei apato-adinamice cu simptome de încetinire ideomotorie și apatie, putea să se extindă datorită apariției durerii morale sau manifestărilor anxioase, care, însă, rar luau un caracter vital și se derulau mai degrabă la nivelul ideativ. Alte componente ale triadei depresive, ca inhibiția motorie și ideativă, în tabloul clinic al depresiei sunt prezente neuniform. De obicei mai manifeste sunt dereglările ideative, prin scăderea concentrației și perspicacității, comparativ cu manifestările de inhibiție motorie, care se pot accentua la exacerbarea dereglărilor psihopatologice. Manifestările vitale se deosebeau prin oscilații ale intensității, legate de augmentarea dereglărilor depresive.

Rezultatele obținute, dar și de alți autori [9, 17, 28, 188, 197, 268] au demonstrat un șir de particularități clinice semnificative ale depresiei refractare. Astfel, în interiorul nucleului afectiv al pacienților se derulau modificări ale corelațiilor de bază între afecte. Acest fapt producea o perturbare a raporturilor componenților sindromului și complicarea lui structurală, prin formarea unui afect monoton, rigid, deseori cu elemente disforice. Astfel că veriga propriu-zisă afectivă a depresiei se prezenta insuficient de diferențiată. Totodată, disocierea reflecta dezacordul în caracterul afectului de bază și dereglarea ideatiilor, în forma scăderii intensității lor și apariția

senzației de deficiență intelectuală. Tempoul de rezoluție al tulburărilor ideative, comparativ cu afectul, era dizarmonic, adică nu corespundea gradului de manifestare a triadei clasice. În al doilea rând, avea loc o agravare a structurii sindromului, inițial din contul prevalării unuia din simptomele facultative asupra intensității afectului 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. În legătură cu pierderea semnificației sindroamelor formate ale afectului principal, devenea posibilă schimbarea modalității depresiei, cu formarea într-o linie a astfel de fenomene relativ opuse, ca depersonalizare și hipocondriace. Totodată, simptomele facultative regresau pe calea sărăcirii intensității afective, nu corespundeau afectului principal, astfel că relațiile lor cu afectul depresiv deveneau tot mai colaterale, determinând modificarea structurii sindromului.

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%). După cum reiese din rezultatele noastre ca incidență predomină depresia refractară anxios-agitată—40,52%, ceea ce este în concordanță cu datele literaturii [51, 111].

În lucrare s-a efectuat și divizarea variantelor clinice după loturi, rezultate expuse în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Analiza comparativă a pacienților cu depresie refractară în funcție de variantele clinice principale (abs.,%)\*

Variante	Lotul I (545)		Lotul II (67)	
	Abs	%	Abs	%
Anxios-agitată	212	38,90	36	53,73
Melancolică	197	36,15	17	25,37
Apatic-inhibată	136	24,95	14	20,90

Notă:\* Semnificația statistică a rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95,0% ( $p < 0.05$ ).

Datele din tabel atestă prevalența depresiei refractare anxios-agitate: I lot—212 (38,90%) bolnavi, lotul II—36 (53,73%) pacienți și a celei melancolice: I lot—197 (36,15%), lotul II—17 (25,37%).

În continuare relatăm unele particularități clinico-psihopatologice și de evoluție ale bolnavilor cu variantele clinice principale ale depresiei refractare.

## **4.2. Particularități clinico-psiropatologice ale pacienților cu depresie rezistentă anxios-agitată**

Conform datelor noastre, dar și ale altor savanți [29, 35, 53, 309, 320, 323] structura psiropatologică a acestor depresii se deosebea prin mobilitatea tulburărilor afective, o prezență majoră a instabilității emoționale și a labilității afectului anxios. Acest afect se deosebea prin trăsături de vitalitate, prezentându-se ca un sindrom integru, cu componente caracteristice propriu-zise afective, motorii, ideatorii și somatice. Agitația era însoțită de perplexitate, pacienții mișcându-se dintr-un loc în altul fără încetare, gesticulând. Totodată, anxietatea, 247 cazuri (99,60%) se însoțea cu semne de ușoară încetinire psihomotorie și afect melancolic, cu senzația de greutate retrosternală. La acești bolnavi afectul melancolic corela cu intensitatea celui anxios și producea impresia ca secundar față de anxietate. Concomitent cu tulburările caracteristice ale gândirii, aici aveau loc și dificultăți de concentrare ale atenției—116 cazuri (46,77%), scăderea perspicacității și senzație subiectivă de pierdere a memoriei, aproape de depersonalizare. Pacienții slăbeau în greutate—181 pacienți (72,98%), se nota un apetit diminuat—184 (74,19%), scădea marcat libidoul—160 bolnavi (64,52%), iar la femei se deregla ciclul menstrual.

Datele au demonstrat că afectul anxios era trăit de pacienți ca o senzație de neliniște, frământare, tensionare lăuntrică, agitație psihomotorie—193 cazuri (77,82%), agitație care de fapt masca încetinirea. Senzațiile în formă de arsură, ardere, junghiuri, înțepături se localizau mai frecvent în regiunea inimii și după stern. Erau caracteristice și senzațiile de tremur lăuntric, pulsație în corp. Tulburările motorii se manifestau prin înviorarea reacțiilor mimice și pantomimice, tendință spre mișcare, către un mers agitat. Dereglările ideatorii se prezentau prin limbaj inconsecvent, cu cuvinte monosilabice și pauze de durată. Subiecții comunicau despre scăderea dispoziției și intereselor. Se observau și elemente de pasivitate, moleșală, o agitație motorie minoră. Tulburările de somn—202 cazuri (81,45%) se caracterizau atât prin dificultăți de adormire, dar nu rareori și prin treziri precoce—119 pacienți (47,98%). Pacienții erau predispuși la creșterea tensiunii arteriale, tahicardie. Intensitatea acestor simptome, acuitatea lor predispucea la formarea trăirilor hipocondriace—108 cazuri (43,55%). Deseori erau prezente manifestările de fatigabilitate—43 cazuri (17,34%), activitatea diminuată—26 (10,48%) și epuizarea fizică—42 bolnavi (16,94%).

Pe parcursul zilei se observa o mobilitate crescută a depresiei—236 cazuri (95,16%), în dependență de intensitatea trăirilor cu o prevalență în orele dimineții. A fost stabilită legătura între agravarea stării dimineața—180 cazuri (72,58%), aprofundarea dispoziției anxios-melancolice și augmentarea fenomenelor astenice, inclusiv a irascibilității, dar și a celor anxioase, cu o reducere moderată a deprimării și pesimismului spre seară. 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-78 cazuri (31,34%). În cinci cazuri s-a notat raptus suicidar, prin impulsivitate, brutalitate, comportament neașteptat, cu tendințe de a se arunca peste geam. În situațiile de conflict, deseori manifestau idei de acuzare a rudelor pentru o atitudine ostilă față de ei. Pe sine însuși subiecții se acuzau în credulitate excesivă față de oameni, anxietate crescută și susceptibilitate, fapt ce putea duce la boală. Pacienții prezentau teamă de singurătate în viitor, iar depresia era trăită de bolnavi ca o stare nouă, necunoscută de ei după experiența trecută, diferită de reacțiile anxioase din perioada anterioară. Perseverența manifestărilor afective și schimbările lor pe parcursul zilei, dar și aprofundarea depresiei, cu accentuarea anhedoniei, pierderea intereselor și bucuriilor-168 cazuri (67,74%), lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute-164 (66,13%), pierderea interesului și a plăcerii în activități în mod normal plăcute-160 (64,52%) erau calificate de subiecți ca semne de agravare a patologiei psihice.

Am semnalat că simptomatologia clinică se manifesta printr-o puternică și violentă deznădejde, viziune tristă și pesimistă asupra viitorului-232 cazuri (93,55%), cu idei de vinovăție și lipsă de valoare-213 (85,89%), suferință-204 (82,26%), reducere a stimei și încrederii de sine-175 (70,56%), în care excitația, uneori provocată de consum de alcool-51 cazuri (20,56%), părea un mod de supraviețuire. În acest tip de depresie lupta între „Ego” și „Super-Ego” este în plină desfășurare, comparativ cu depresia inhibată, în care „Ego” capitula în fața „Super-Ego” [12]. 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-45 cazuri (18,15%). Ideile delirante-57 (22,98%) erau predominant de culpabilitate, de doliu, cu convingerea decesului celor apropiați, de ruină, pierderea averii, a bunurilor, de influență și de posedare, hipocondriace (că ar suferi de o boală incurabilă), de negație (cu convingerea că organele interne lipsesc), care uneori se asociau și cu teme de nemurire, dar și de condamnare la chinuri, delir de persecuție pentru „crimele” sale. Însă aceste idei delirante erau monotone, și totdeauna dominate de o tonalitate afectivă dureroasă, cu un caracter centrifug al acestor idei. Pacienții aveau convingerea că nenorocirile vin de la ei și că numai ei sunt răspunzători de suferințele și lipsurile celor apropiați și că pe ei îi așteaptă nenorociri. Onirismul nocturn se prezenta prin trăirea unor scene de execuții, incendii, catastrofe.

În caz de asociere a anxietății cu disperarea, subiecții prezentau episoade scurte de perplexitate, disconfort intern, tensiune afectivă profundă, cu o agitație ulterioară, până la raptus,

cu un accentuat risc suicidar. Senzațiile de sufocare, cenestopatiile multiple—51 pacienți (20,56%) aveau o nuanță obsesiv-fobică—119 cazuri (47,98%) și generau o stare de agitație neîntreruptă, manifestată prin disconfort intern și relațional, gesticulări, cu frecarea mâinilor și crize de disperare.

Starea pacienților era dificilă și prin accentuarea trăsăturilor de caracter, bolnavii acordând atenție sporită propriei persoane, devenind mai perfecționiști și obsesivi. Pierderea interesului pentru activitățile uzuale putea să pară ca apatie, iar dificultățile de concentrare—ca intenție. Tabloul clinic complet al depresiei refractare anxios-agitate este redat în anexa 4, tabelul A 4.1.

Cele enumerate denotă că în cazul depresiei refractare anxios-agitate dispoziția depresivă și anxietatea erau scăpate de sub controlul atenției, voinței și conștiinței și se exercitau asupra trecutului. Starea morbidă se prezenta preponderent printr-o tristețe vitală, descărcări tensionale, dezgust, anxietate profundă, paroxisme cu disperare, mânie, dar și teamă, de ex. de pedeapsă, fenomene care influențau comportamentul, dezorganizând pacienții. Uneori trăirile emoționale erau dominate de apariția raptusului melancolic, manifestat printr-o stare de neliniște, dezordine motorie de mare violență, impulsivități de autoliză, care izbucneau fără un motiv aparent sau la o incitație minoră din mediu. Anume dispoziția tristă excesivă, trăită sub forma durerii morale și sentimentului de culpabilitate, producea un delir specific de autodeprecieri, autoacuzare, de ispășire, cu antrenarea unui risc suicidar major.

Tensiunile psihice, stările conflictuale, alte evenimente psihotraumatizante (pierderea, îmbolnăvirea sau decesul partenerului, a unor rude sau prieteni apropiați, schimbarea domiciliului, diminuarea capacităților fizice și psihice, căsătoria sau plecarea copiilor, frica de boală, inacceptarea diminuării forțelor, comportamentul de supraefort pentru a-și menține vitalitatea și forțele anterioare, etc.) erau situații care însoțeau maladia. Aceste cazuri conduceau la sentimentul de singurătate, subiecții deveneau nesiguri, apărea plictiseala. Dar și pensionarea determina trăirea unor sentimente penibile de inutilitate, de povară pentru familie și de autodevalorizare a propriei personalități.

La bolnavi se nota „încătușarea” gândurilor, apariția senzației de „pustietate” în cap, dificultăți în asimilarea informației, concentrarea asupra efectuării lucrului obișnuit, datorită căroră, bolnavii, una și aceeași activitate o puteau face și reface de câteva ori. Această scădere a productivității și mai mult agrava starea pacienților. Treptat creștea senzația de anxietate inconștientă, în cazuri unice asociindu-se sentimentul apăsător de tristețe „cenușie”, care era trăită de subiecți ca senzație fizică apăsătoare de încordare, „tremur lăuntric” în partea superioară a corpului (după stern, dar și în cap, în epigastru). Trăirile se deosebeau prin pesimism, mâhnire și deprimare. Pacienții se învinovățeau în faptul, că nu se puteau descurca, că nu se isprăveau cu

munca și că ei trebuie eliberați din serviciu. Însă ideile de autopuniție, autoacuzare și vinovăție nu dominau în starea psihică. A fost caracteristic prezența oscilației diurne a dispoziției cu ameliorare semnificativă a stării psihice în jumătatea a doua a zilei, când anxietatea scădea ușor din intensitate, inclusiv și percepția fizică a ei, iar bolnavii se linișteau. Se nota și transpirație mărită, tahicardii, scăderea poftei de mâncare, scădere ponderală, constipații. Pentru această variantă de depresie a fost caracteristic combinarea senzației fizice a tristeții cu o simptomatologie cenosto-hipocondriacă masivă. Pacienții se plâneau de arsuri în stomac, dureri și senzații neplăcute în intestin, dureri de cap cu caracter de umflare sau de compresiune. Bătăile de inimă frecvente se însoțeau de o senzație de strângere de inimă și palpitații sau acuze de o funcționare chinuitoare a inimii. Bolnavii se axau pe aceste lucruri, nu-și găseau locul, se adresau către personalul medical cu unele și aceleași acuze, expuneau temeri anxioase, legate de activitatea tractului gastro-intestinal și sistemului cardio-vascular. Subiecții aveau temeri că sunt bolnavi de o maladie incurabilă, care, posibil, încă nu a fost depistată și poate duce la un deznodământ fatal.

Regresarea psihopatologiei depresiei refractare anxios-agitate evolua lent, treptat. În primul rând se reduceau manifestările anxios-fobice și numai apoi, dispoziția propriu-zisă. Astfel, la sfârșitul primei săptămâni se reduceau ideile suicidare, scădeau din intensitate tulburările de somn și apetit. Pacienții deveneau mai comunicativi, apărea interes către activități, însă nu suportau încă sarcini emoționale și fizice de durată, iar periodic se nota și plâns facil. Către sfârșitul celei de-a doua săptămâni se ameliora dispoziția, scădea anxietatea. Pacienții nu-și mai etichetau starea ca fiind disperată. La sfârșitul celei de-a treia săptămâni se reduceau ideile de culpabilitate, însă se observa o ușoară fatigabilitate, cefalee episodice, temeri anxioase, legate de eventuala externare. La încheierea curei se reduceau toate simptomele depresive de bază, cu o „trezire” din boală.

Cele relatate pot fi urmărite prin prezentarea următorului caz clinic.

### **Caz clinic 2. Pacienta V., 42 ani.**

**Anamneza.** Bunelul pe linia tatălui a fost o persoană severă, deseori bătea copiii. A avut doi copii, unul din ei este tatăl pacientei. Buneii au fost persoane retrase, niciodată n-au acceptat această alegere a fiului. În prima perioadă familia tânără locuia la ei, ulterior pleacă de acolo. Chiar din copilărie permanent îi lipsea mama, „o persoană liniștită, dar închisă”, care „aduna toate necazurile din familie, se plângea de senzație de singurătate, se aștepta la ceva rău” și „trăia în lumea sa interioară”. Deoarece nu era înțeleasă de maică-sa, pacienta încerca să găsească o deschidere la tata. Însă el se certa zilnic cu mama, din acest motiv nu-l iubea, „trebuia să-mi apăr mama”. Pe parcurs, conflictele între tată și mamă au devenit permanente, astfel că aceste neînțelegeri i-au „rănit sufletul”. În familie lipsea armonia, liniștea, pacea și iubirea, pacienta dezvoltându-se într-o continuă tensiune. Taică-său se considera un ratat, repeta deseori că s-a însurat la întâmplare. Niciodată nu și-a dorit și profesia aleasă. La 6 ani moare bunica pe linia tatălui. Tot timpul îi spuneau că ea este plecată și numai după doi ani i-au spus adevărul. La 11 ani decedează un bunel, apoi al doilea. În familie s-a lăsat o tristețe apăsătoare. Tot atunci se naște sora. „Am trecut pe

planul doi, la mine aproape că nu se gândea nimeni, trăiam în lumea fantasmelor, nici nu simțeam că exist în această casă”. Rareori ieșea în afara casei. Tot timpul a fost supravegheată, condusă de părinți peste tot, începând cu grădinița. Când ieșea în stradă, se simțea neajutorată, copiii o puteau obijdui. Tata mai consuma și băuturi alcoolice, vorbea vulgar. Era și iritabil, sever, „fără suflet”, putea striga la mama, o bătea.

În școală și-a dorit să fie cea mai bună din toate fetele din clasă. Deseori se certa cu unele din ele. Odată învățătoarea i-a făcut observație, aplicându-i câteva lovituri cu bastonul. Bolnava mult timp a suferit, se simțea foarte jignită. Peste un timp pacienta a aflat că această profesoare s-a strangulat, era consumatoare de băuturi. La 17 ani a avut un prieten, voia să se căsătorească cu el, dar deoarece își făcea studiile, părinții i-au spus că ea este prea tânără și trebuie să facă facultate. De aceea a decis să plece cu acest tânăr. Însă peste un timp el nimerește într-un accident rutier și decedează pe loc. Mai multe luni de zile pacienta a fost într-o stare depresivă, dar și-a continuat studiile. După aceasta se căsătorește, naște un copil de 7 luni, pe care mult l-a îngrijit, nu a avut lapte. Mai mult de acest copil s-a ocupat bunica, dar și socrii, care o ajutau material. Atunci credea că soțul ar fi ajutat-o, dar el s-a distanțat și mai tare, întreținea legături cu o femeie. După ce soțul a fost încorporat în armată într-un „oraș închis”, pleacă la el, se temea să-l piardă, și-a găsit de lucru în unitate. Însă peste jumătate de an soțul decedează din motive neelucidate. Reîntoarșă acasă, timp de trei ani a întreținut legături cu un bărbat căsătorit, cu care apoi se căsătorește. În această perioadă tot timpul și-a dorit încă un copil. Însă acest bărbat insista ca pacienta să facă avorturi. Socotea că aceasta este un omor, de aceea se considera vinovată. Ulterior păstrează o sarcină, naște un copil, însă traumat la naștere, care în primele luni a fost foarte capricios, greu adormea. Relațiile și cu acest soț devin nu prea bune. Peste un an el pleacă la muncă peste hotare.

Se consideră bolnavă din 2002, devine emoțional labilă, s-a dereglat somnul, nu se isprăvea cu munca, avea cefalee, „scădea puterea”. Se gândea la moarte, în visuri vedea copii morți. Încearcă să facă mai multe călătorii peste hotare, dar ele nu au putut să-i ridice dispoziția. A slăbit cu 8 kg, a scăzut tensiunea arterială. Se simțea foarte singuratică, era obijduită față de rude, se credea „lăsată”. Deoarece nu avea sprijin, bărbatul a fost nevoit să se reîntoarcă, însă în curând el începe a face abuz de alcool. Relațiile devin și mai tensionate, încep să se îndepărteze unul de altul, dormeau în odăi separate. A fost spitalizată în IMSP SCP, ulterior încă de trei ori. Pe parcursul internărilor repetate declara dureri în regiunea ovarelor, a uretrei, „parcă ar fi fost introdus un creion arzând”. Aceste senzații nu se jugulau cu nici un fel de analgezic. Avea grețuri, dureri în abdomen, vărsături chiar și de la mirosul de mâncare. S-a început o stare de subfebrilitate, cu un tremur în tot corpul, iar stomacul „ardea”. În spital rămânea emoțional labilă, cu greu își prezenta trăirile, inclusiv motivele internării. Spunea că vomelile sunt frecvente, acuza cefalee, dureri de picioare. Avea teamă că nu se va însănătoși. Considera că este bolnavă de la „nerv” și de la „el merge spre picioare, alte organe”, inclusiv „pe linie feminină”. Demonstra diferite locuri unde avea dureri, inclusiv „coastele”. Afirmă că are nevoie de „ridicarea dispoziției”. Acuza și irascibilitate, scăderea poftei de mâncare, teamă că nu s-ar putea isprăvi cu lucrul casnic. Spunea că nu poate mânca, cu greu se ridică din pat, nu putea găti, avea visuri terifiante. Relata că periodic aude o voce. Era convinsă că are o leziune incurabilă, cerând să-i fie făcute mai multe investigații, dar cercetările paraclinice demonstau lipsa unei patologii lezionale. Afirmă că starea se agravează tot mai mult, „nimic și nimeni nu mă poate ajuta”. Citea multă literatură medicală. Urma diferite medicamente, mergea la diferiți specialiști, dar și la paramedici, homeopați, clarvăzători. Pleca și la mănăstiri. Se notau cefalee periodice, amețeli, scăderea poftei de mâncare, teamă, slăbiciuni, lipsă de puteri, dureri de picioare. Acasă nu se putea isprăvi cu lucrul casnic, nu vorbea cu nimeni, cu greu se ridică din pat, nu voia să vadă pe nimeni, nici nu voia să fie vizitată de nimeni. Se plângea și de „mâncărime” în corp, „umflarea” mâinilor, „usturime a limbii”, din ce cauză nu putea înghiți. Afirmă că o doare „toată carnea de pe corp”, iar capul o „înțeapă”. Se temea să nu aibă cancer, simte periodic cum capul este „gol”.

**Catamneza:** după ultima ieșire din spital locuia în familie. Acasă nu putea face nimic, era îngrijorată de starea sa, „ceva s-a întâmplat în sufletul meu”. Socotea că simptomele se mențin din cauza mai multor suferințe, stresuri. Se simțea „împietrită”, avea un „tremur” al întregului corp. De câteva săptămâni a pierdut pofta de mâncare, a scăzut fondul dispoziției, devine emoțional labilă. Acuză lipsa apetitului, insomnie, scădere în greutate cu mai multe kilograme, teamă, bătaii puternice de inimă, lipsa puterilor. A solicitat ajutor, declarând că tratamentul o ajută numai pentru un timp scurt, iar ea suferă mult din această cauză. Trimisă repetat în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție marcat diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=100/60 mm Hg. Ps=68 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinesc corect. Semne meningiene absente.

**Examenul psihic.** Neliniștită psihomotor, se mișcă dintr-un loc în altul, fără încetare, gesticulează exagerat, tinde să stea numai la ușa salonului de supraveghere. Mimica crispată, tonus muscular crescut, privire cu ochi largi deschiși. Anxioasă, plânge, geme, își frământă mâinile. Detaliat își expunea trăirile, răspundea după pauze. Crede că pentru a scăpa de chinuri, trebuie să moară. Acuză indispoziție, teamă, „nopti nedormite”, „disconfort, tensiune lăuntrică”, durere morală pronunțată, senzație de teamă difuză, nemotivată, oboseală generală. Declară că sufletul ei „își dorește căldură”, afirmă că nu se mai poate bucura de nimic, că nu este capabilă de a avea sentimente. Susține că nu are sentimente față de cei din jur, că nimic n-o atrage și că nu se poate bucura de nimic. Este disperată, regretă tot ce-a făcut până acuma, viitorul apropiat îl vede pesimist. Spune că mai degrabă ar prefera moartea, decât să trăiască. Nu vrea să mănânce, acuză constipații, senzație de „sufocare”, „uscăciunea” mucoaselor. Susține că n-a fost niciodată cinstită și corectă, că a comis multe păcate. Afirmă că lumea o discută pentru tot ce-a făcut, că o blestemă, și că nu merită nici o apreciere. Socoate că din cauza ei se poate îmbolnăvi familia, de aceea unica soluție de ispășire ar fi să-și pună capăt zilelor. Spune că atunci când „apare boala”, este ca o „întunecăciune”, „începi a vorbi mai puțin”, apare frica, „te uiți lung la oameni și peste tot îți pare că toată lumea se uită la tine, pierzi pofta de mâncare, vrei să fie numai noapte, pentru că numai adormind poți uita de boală”. „Iar atunci când este ziuă, parcă vine moartea, nu poți lucra, n-ai dispoziție de lucru. Știi în minte cum se face lucrul, dar nu îl poți face, iar dacă și îl faci, atunci cu mare greutate. Îmi este greu să mă deplasez, sunt dureri de inimă, îmi este greu să răsuflex, este o mare greutate și pe suflet. Mă rog să mor, pentru că mă chinui foarte tare, parcă și lumea este schimbată”. Relatează că atunci când își revine, începe să iubească iarăși totul de pe pământ, se simte ușor, „parcă am înviat a doua oară”, și-i este drag să lucreze. Mai crede că „femeia moare atunci, când pierde dorința de a plăcea bărbaților”.

Povestește, că pleca de acasă, nu voia să vadă bărbatul, afirmă că el nu-i acordă atenție. Zice că este nervoasă pe el, deoarece nu „vrea să vorbească cu mine”. Axată pe relațiile tensionate între ei. Acuză cefalee, insomnie, se consideră grav bolnavă. Se plânge de cefalee, amețeli, indispoziție, inapetență, insomnie, slăbiciuni, transpirații, „arsuri” în corp, lipsa puterilor, cefalee, uscăciune în gură, „dureri, bătaii de inimă”, constipații, frică, „fierbințeli” în corp, scăderea capacității de muncă. Relatează, că acasă se simțea discutată, auzea voci periodice. Declară că nu poate îngriji copiii, nu-i poate educa, socoate, că are multe probleme de rezolvat, dar nu este în stare să le rezolve. Afirmă că în cap este un flux permanent de gânduri. Plânge, are teamă de singurătate. Se consideră o povară pentru toți, relatează că nu poate găti, n-o interesează emisiunile

la televizor. Crede că își va ieși din minți, și că nu este ieșire din situație, îngrijorată de soarta sa. Acasă nu se putea concentra, simțea „frământări”, „încordări” în picioare. Se consideră o mamă nu prea bună, apar multe gânduri referitor la starea sa. A slăbit în greutate.

Consideră că față de primul soț a avut o mare dragoste, de multe ori era luată de la mormântul soțului, unde-i aducea cele mai frumoase flori. Socoate că copiii i-a născut pentru sine, i-a îngrijit mult, voia să aibă copii sănătoși, nu permitea nimănui să intre, chiar și soților, cu toate că ei veneau rareori acasă. Și-a dorit ca copiii să fie ideali, i-a dat în cea mai bună grădiniță. Evită să meargă la vre-o petrecere, pentru că acolo se vorbește numai despre boli. Înțelege prietenele care la o senzație de durere în regiunea pancreasului iau un ferment. Dar pentru ea aceste remedii nu sunt de ajutor. Se poate descărca sufletește cu aceste prietene, crede că numai ele o pot înțelege. Spune că modul ei de gândire este „bărbătesc”, care s-a dezvoltat din motivul că „tot timpul m-am jucat în compania băieților”. Acceptă că este bolnav sufletul. Nu știe cum să procedeze, poate să plece în alte centre medicale occidentale, dar spune că acolo sunt aceleași aparate ca și aici, de aceea rezultatele vor fi identice. Deoarece se adresa cu numeroase plângeri, senzații neplăcute în corp, picioare, abdomen, mâini, „am fost penetrată în toate orificiile, inclusiv în anus după nenumărate rectoromanoscopii”. A fost consultată chiar și de stomatologi. Spune că nu înțelege ce o apasă, nu-și aduce aminte când i-a fost bine. Nu se poate concentra, este indiferentă, nu vrea să se ocupe cu nimic, deseori lasă pentru mâine tot ce putea face astăzi, n-are poftă de mâncare. Zice că nu poate găsi motivele indiferenței. S-a „săturat de tot”, nu mai știe ce înseamnă „om normal”. O deranjează o continuă fatigabilitate, subfebrilitate. Spune că ar vrea să scape de această greutate, în care s-a aflat de multă vreme.

Pacienta a luat două cure consecutive de tratament medicamentos a câte 4 săptămâni cu paroxetină 40 mg/zi, maprotilină 150 mg, dar cu un efect clinic redus, valorile scalei Montgomery-Asberg < 50%. Ulterior bolnavei i-a fost administrată amitriptilină, în doze crescânde până la 150 mg, mianserina până la 30 mg, litiu carbonat până la 600 mg/zi, risperidonă 2 mg/zi, tratament simptomatic, psihoterapie, gimnastică curativă, ergoterapie, terapie ocupațională. Pe parcursul tratamentului administrat, devine mai cooperantă, afirmă că starea s-a agravat și în urmă divorțului fiicei, care s-a căsătorit la 16 ani, deoarece a rămas însărcinată. Cu toate că ea, dar și băiatul, care era cu un an mai mare nu-și doreau căsătorie, au decis să lase copilul, pentru că viitoarea mamă avea RH-. Pacienta din primele zile nu și-a iubit ginerele, considerându-l prea sever. Acuma toată atenția a transferat-o spre nepoțică, îi face diferite cumpărături, vrea ca fata să depindă mai puțin de părinți. Bolnava face asocieri, crede că starea ei are legătură și cu perioada copilăriei, cu senzația de frică, pe care o manifesta din cauza comportamentului tatălui „atotputernic”. Își amintește cât de greu a crescut copilul, iar acum nici nu poate înțelege, „nu sunt nici măritată, nici divorțată”. Socoate că creierul ei este în același timp „și femeie și bărbat”, iar ea n-are „libido”. Spune că tot timpul sora ei a fost iubită mai mult ca ea, de cele mai multe ori „ea scăpa mai ușor”. Declară că îi plac lucrurile spirituale, să călătorească mult, să citească multă literatură bună, să converseze cu „oamenii deștepți”. Înainte de ieșire aparent liniștită, ajută personalului medical, fondul dispoziției stabil. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–ritm sinuzal. FCC 68 pe min. Axa electrică intermediară. Oftalmolog–f. ochiului–vene pletorice din ambele părți. Neurolog–Fără semne neurologice de focar. Terapeut–Colecistită cronică. Diateză urică. Ginecolog–sănătoasă. Psiholog. Contactul verbal accesibil, la întrebări răspunde succint. Ritmul vorbirii încetinit. Volumul noțional ușor scăzut. Emoțional labilă, tensionată, emotivă, cu reacții demonstrative în comportament. Dificultăți de adaptare socială din cauza sensibilității crescute. Vulnerabilă la critica ce se referă la propria persoană. Autoaprecierea este influențată de părerea celorlalți motivația scăzută. Temporo-spațial și personal orientată corect. Instrucțiunile le percepe corect după mai multe explicații. Capacitatea și productivitatea muncii diminuate. Tempoul muncii încetinit. Atenția instabilă, îngustată în volum. Memoria diminuată. Fluxul ideativ lent. Gândirea rigidă, concret-situațională, cu tendință spre detalizare. Praxisul și gnozisul constructiv dereglat.

Astfel la momentul examinării se constată o stare depresivă la o persoană emoțional infantilă cu o regresie ușoară a funcțiilor intelectual-cognitive, reacții demonstrative și ipohondrie în comportament.

**Diagnosticul:** F33.3 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, cu simptome psihotice. Intermisiune.

**Rezumat.**

Analiza acestui caz demonstrează că antecedentele eredo-colaterale ale bolnavei sunt semnificative prin afecțiuni afective la bunica, consum de alcool la tata. Pacienta s-a dezvoltat într-o situație familială tensionată, fiind martor la comportamentul violent al tatălui față de mama. Copilăria s-a derulat cu numeroase decese, producând o stare de doliu aproape continuu în familie. Aceste momente au coincis cu nașterea surorii. Primul acces depresiv apare în adolescență, după decesul băiatului pe care l-a iubit. Nefiind încă recuperată complet, se căsătorește rapid, însă stagiul militar al soțului îi separă. Pe fondul acestei separări și îngrijiri a unui copil prematur, merge la soț, deoarece suporta foarte greu această despărțire. Peste câteva luni suportă încă un stres excepțional, bărbatul fiind omorât. Nici recăsătoria, nașterea următorului copil nu a ameliorat situația. Pe acest fundal apare labilitate emoțională, insomnie, scădere în greutate, prezenta scăderea randamentului, fapt ce a condus la spitalizare.

Ulterior mai face câteva internări, provocate de subfebrilitate, „tremur” în tot corpul, „arsuri” de stomac, dureri insuportabile în regiunea organelor genitale, grețuri, vărsături. Senzațiile în formă de „mâncărime” în corp, „umflarea” mâinilor, „usturime a limbii”, dureri „înțepătoare” de cap, devin persistente, ele cuprinzând membrele inferioare, „coastele”, chiar și „toată carnea de pe corp”. Se considera o bolnavă incurabilă de cancer, cerea efectuarea numeroaselor cercetări. Vizitele repetate la specialiști, dar și la paramedici, mănăstiri nu au redus acuzele din intensitate. Adicional apar trăiri în formă de halucinații auditive. Înaintea ultimei internări are loc o decompensare a stării în formă de indispoziție, labilitate emoțională, inapetență, insomnie, scădere ponderală. Era convinsă că este „schimbată”, se simțea „împietrită”, se rănește ușor, cu greu explica trăirile, „ceva s-a întâmplat în sufletul meu”, declara că tratamentul o ajută numai pentru un timp scurt. Socotea că simptomele se mențin și din cauza mai multor situații stresante.

În secție prezenta acuze de „sufocare”, „uscăciune” a mucoaselor, transpirații, „arsuri” în corp, „bătăi de inimă”, „fierbințeli” în corp, „frământări”, „încordări” în picioare, dar și fluxuri permanente de gânduri. Pacienta devine disperată, se plânge de lipsa sentimentelor, până la trăiri de depersonalizare, expune idei de autoacuzare, autoînvinuire, dar și idei de sinucidere. Astfel că ultima spitalizare este motivată și de rezistență la tratament, iar tabloul clinic era predominat de neliniște mimico-gestuală, tensiune internă, senzație de vid interior, dar și numeroase alte trăiri cenestopice și hipocondriace, cu o localizare difuză, imprecisă. Însă datorită tratamentului

complex cu antidepresive, timostabilizatoare, neuroleptice, preparate simptomatice, dar și psihoterapie, starea s-a ameliorat semnificativ și pacienta a fost externată.

Astfel că, starea morbidă a subiecților se prezenta printr-o anxietate pronunțată, descărcări tensionale, stări de disperare, teamă, tristețe vitală, mânie, ce influența comportamentul, dezorganizând pacienții. La cinci pacienți trăirile emoționale au fost dominate de apariția raptusului melancolic, manifestat printr-o stare de neliniște, dezordine motorie de mare violență, inclusiv cu lovituri, impulsuni suicidare, care au izbucnit fără un motiv aparent, inclusiv la o incitație minoră din mediu.

#### **4.3. Particularități clinico-psiopatologice ale pacienților cu depresie rezistentă melancolică**

Rezultatele obținute de noi și de alți cercetători [111, 188, 334] demonstrează că tabloul clinic al maladiei se caracteriza prin tristețe distinctă, (100% în toate cele 214 cazuri), cu component vital, tensionare, încetinire psihomotorie. Totodată, manifestările externe ale anxietății erau ne semnificative sau lipseau. De asemenea la bolnavi se notau fenomene de anestezie psihică, care se caracterizau prin scăderea sau lipsa totală a sentimentelor față de rude, față de evenimentele din familie–149 cazuri (69,63%), absența răspunsului emoțional. În același timp trăirile menționate nu aveau caracterul insensibilității morbide, date consemnate și în alte lucrări [197, 268, 323]. La majoritatea subiecților se observau idei de lipsă de valoare și de nedemnitățe, 177 cazuri (82,71%). Bolnavii se autoacuzau neîntemeiat și criticabil asupra unor fapte ne semnificative, declarând că n-au fost corecți, că au comis multe păcate. Se depreciau asupra altora, desconsiderându-se, afirmând că sunt nedemni de orice prețuire, incapabili, neputincioși. Aceste trăiri amplificau ideile și tendințele suicidare–75 cazuri (35,05%). Subiecții socoteau că trebuie să se „elibereze” de aceste „păcate”, iar unica șansa, soluția finală este de a pleca din viață. Expresia acestor fenomene de „ispășire” a pedepsei a fost și negativismul alimentar–164 cazuri (76,64%), considerat ca o obligație. De aceea s-a impus o supraveghere atentă a pacienților, mai ales în orele de dimineață. Simptomatologia enumerată se asocia și cu egocentrism, 96 cazuri (44,86%), cerință activă a atenției sporite față de sine și a protecției din partea celor din jur. Somatic se constatau constipații, iar la femei–dereglaarea ciclului menstrual.

Subiecții relatau că brusc, fără motive evidente, apărea o senzație de tristețe profundă, „de nedescris”, cu un component vital pronunțat, în formă de sentiment fizic de durere morală, localizat de către bolnavi după stern, în epigastru, mai rar în cap sau sesizat cu tot corpul, (componenta „corporală”), dar și mâhnire, tristețe, deprimare, lipsă de bucurie. Dispoziția depresivă se însoțea cu vitalizarea afectului și o senzație de greutate în corp, mâini și picioare, senzație de suferință fizică, „piatră”, „greutate” în regiunea apexului inimii. Dereglările motorii se exprimau prin



sărăcirea reacțiilor mimice și pantomimice, poziție uniformă, cu capul lăsat în jos. Mișcările se deosebeau prin încetinire, lentoare. Bolnavii aveau un mers târșit, iar cele mai elementare acțiuni le efectuau neîndemânic. Încetinirea ideativă se manifesta prin sărăcia și monotonia asociațiilor și imaginațiilor subiecților. Răspunsurile la întrebări erau scurte, limbajul după structură-simplificat, cu pauze lungi. În majoritatea observațiilor se notau includeri ale afectului anxios, 14 cazuri (6,54%), de intensitate diferită, fapt ce condiționa apariția episodică a agitației psihomotorii pe parcursul zilei, cu păstrarea semnificației principale a inhibiției. La astfel de pacienți, pe fonul încetirii, pasivității mișcărilor, monotoniei producției de vorbire, se manifesta agitație cu mișcări neînsemnate ale mâinilor. Vorbirea devenea accelerată, propulsivă, însoțită de înviorarea mimicii. Pe acest fon se nota ușor un plâns facil.

Precizăm faptul că în cazul unui nivel mai scăzut al afectului depresiv, se observau simptome de registru astenic-somn perturbat 185 cazuri (86,45%), fatigabilitate crescândă-120 cazuri (56,07%), irascibilitate-94 (43,93%), hiperestezie-93 cazuri (43,46%), etc. Ideile delirante-41 (19,16%) ale acestor subiecți erau monotone, sărace, acceptate pasiv ca o fatalitate, cu tendință de extindere la ambianță, încărcate de o afectivitate penibilă, cu proiectare în trecut și în viitor, cu o tentă hipocondriacă. În aceste cazuri bolnavii se declarau convinși în existența unor leziuni, boli incurabile, cu necesitatea imperioasă de a fi examinați suplimentar.

Datele au demonstrat că alte caracteristici ale acestei variante morbide, observate la subiecții studiați, erau viziunea tristă și pesimistă asupra viitorului-200 cazuri (93,46%), reducerea stimei și încrederii de sine-158 (73,83%), suferința-155 (72,74%), cu scăderea intereselor-148 (69,16%) și capacităților de a primi plăcere de la activitatea cotidiană-154 (71,96%), până la gradul unei anhedonii globale, o lipsă de reactivitate la stimuli obișnuiți, care provoacă plăcere, dar și scădere marcată a libidoului-131 (61,21%). 145 de bolnavi (67,76%) erau pasivi, se limitau la o activitate minimă necesară în condițiile secției, tindeau spre izolare și liniște.

Bolnavii arătau deprimați, încetiniți, umblau lent pe culoar, nu îndată reacționau la chemări, vorbind lent, cu o voce monotonă. Pacienții prost înțelegeau întrebările, se nota o reducere a capacității de concentrare și a atenției-139 cazuri (64,95%), ei răspundeau cu întârziere și își aminteau vag despre ceva, chiar și din trecutul apropiat. Subiecții nu manifestau interes în comunicarea cu alți bolnavi și personalul medical. Acest lucru era motivat prin absența dorințelor, inițiativei și interesului. Includerile anxietății uneori spre seară determina înrăutățirea dispoziției în această perioadă a zilei, ca și dificultatea de adormire. La apogeul dezvoltării afectului de durere morală, trăirile bolnavilor se limitau la idei de autopuniție. Un nivel mai scăzut de tristețe și încetinire ideativă, dar și includerea anxietății, condiționau augmentarea ideilor depresive după conținut. Deopotrivă cu aceasta, se nota exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale

preexistente–121 cazuri (56,54%), dar și trăiri anestetice cu senzația de indiferență suferindă față de persoanele cele mai apropiate și rude, idei de autoacuzare, învinuire a ambianței, trăiri cu conținut hipocondriac–(44,39%). În acest caz subiecții își făceau griji față de starea sănătății, aveau temeri referitor la gravitatea bolilor somatice, supraestimând retrospectiv pesimist trecutul. Pacienții afirmau că totul este colorat cenușiu și că văd totul defavorabil, considerându-se vinovați pentru trecut. Subiecții declarau că prezentul aduce numai nenorociri, iar viitorul îl sesizau în perspective sumbre.

Rezultatele obținute indică că la 14 (6,54%) subiecți, pe fonul acestei stări, pe primul plan se notau simptomele depersonalizării depresive cu senzația morbidă de pierdere a sentimentelor. Bolnavii declarau despre sine că ei s-au „împietrit”, că nu-i deranjează problemele casnice, proprii copii, atitudinea prietenilor și rudelor apropiate. Suportând chinuitor starea sa de insensibilitate, ei regretau despre erudiția pierdută, bucuria de viață și energia. Bolnavii încetau să deosebească gustul mâncării, miresele, pierdeau senzația de somn. Ei se autoîntitulau „cadavre pe picioare”. Dereglările de depersonalizare se prezentau în formă de „gol” fizic și senzație chinuitoare deosebită în diferite părți ale corpului, (piept, abdomen) sau în tot corpul. Deseori aceste tulburări se acompaniau cu o anestezie somatică particulară. Bolnavii se plâneau de scăderea sensibilității tegumentare, de senzația incompletă a funcțiilor fiziologice. Fenomenele de derealizare erau fragmentare și de scurtă durată, deseori se îmbinau cu reacțiile de depersonalizare. În fond, ele se refereau la senzația completă de percepție a ambianței, inclusiv percepția unor trăsături fizice. În acest caz, după conținut formal ele se apropiau de fenomene psihosenzoriale. Bolnavii acuzau scăderea senzației de spațialitate a ambianței, reducerea senzației de intensitate a culorilor, uneori la denaturarea formei obiectelor și a distanței între ele. Tabloul clinic complet al depresiei refractare melancolice este redat în anexa 5, tabelul A 5.1.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

### **Caz clinic 3. Pacienta M., 28 ani.**

**Anamneza.** Bunica și sora bunicii pe linia tatălui s-au tratat în condiții de staționar cu stări depresive, ultima a decedat în spital. Bunica pe linia mamei și-a pus capăt zilelor, iar fratele mamei a fost schizofren. Mama este din gemene, mezina din 5 copii, s-a născut cu „5 minute” mai târziu decât sora și nu seamănă deloc cu ea. Și tata este ultimul din 4 copii, s-a născut și el cu „5 minute” mai târziu decât tratele său și la fel nu seamănă deloc cu el. Mama se căsătorește la 31 de ani, primii doi ani nu au avut copii din cauza „miomului”. Soțul era în a doua căsătorie. Pe parcursul gravidității la mamă s-au notat câteva reacții alergice, iar de la trei luni s-a început iminență de avort, la fiecare două săptămâni se reinterna în spital. Nu voia să piardă copilul. Pe parcursul sarcinii fătul „sau nu se mișca deloc, sau era prea agitat”. Toată sarcina mama pacientei acuza mâncărime a corpului, avea o poftă mare de mâncare. Sarcina a decurs cu gestoză, nefropatie, TA la naștere 260/110 mm Hg. Se preconiza să nască prin cezariană, dar a născut fiziologic. Mama nu-și aduce aminte prea bine timpul imediat după naștere. Apele amniotice au ieșit devreme, colul uterin nu se deschidea, mamei i-au fost făcute mai multe injecții, copilul s-a născut „negru”, cu

ombilicul înfășurat de două ori în jurul gâtului, a fost lovit pe spate, așa și nu a mai țipăt, câteva zile s-a aflat în barocameră. Inițial mama nu a avut lapte, ca după ceva „prafuri”, să apară, iar peste trei luni laptele devine aproape „transparent”, „mama credea că din cauza apariției mensis”. La 1,4 ani a fost dată bunicii. În copilărie se dezvoltă bolnăvicioasă, a luat foarte multe medicamente, iar atunci când asistenta medicală îi făcea injecții, era ținută strâns în brațe de mama. După ce tatăl a plecat din familie, viața a devenit „amară”. Merge la școală la 6,5 ani, fiind cea mai mică în clasă după ani. A început școala în oraș, apoi peste jumătate de an a fost transferată din nou, în provincie, la bunici. La școală era lider, învăța foarte bine, acasă însă - tăcută, mai puțin activă. Mama striga la pacientă, uneori o bătea cu bățul, impunând-o să învețe bine. Nu putea dormi singură, noaptea avea bruxism, coșmaruri, vedea străbunica decedată. Socotea că are o mamă rea, prea strictă, care o controla permanent, „mă bătea”, era „rea”. Cu toate că mama cerea de la ea „dări de seamă” „ca la cazarmă”, toate problemele le-a rezolvat anume cu ea. Nu i se permitea să iasă afară, mamei îi plăcea s-o vadă cu cartea în mână, a citit toată biblioteca de acasă. Nu poate înțelege de ce alți părinți își laudă atât de tare copiii, doar lucrurile nu stau chiar așa. Bolnava nu a fost lăudată de părinți, poate i se spunea uneori că este bravo în fața oamenilor, dar numai atât. O deranja faptul că ea tot timpul era comparată cu o altă fată, care se comporta „corect”.

Își dorește să întrebe mama mai multe lucruri despre tata. Știe că el este acum în occident, sună o dată pe an, iar atunci când revine, este „ca în ospete”. În momentul când el sună, de obicei, destul de târziu din cauza diferenței fuzurilor orare, ambele sunt pe fir, deoarece în casă sunt două telefoane. Dacă părinții vor să discute ceva personal, atunci ea închide telefonul. Inițial nu-și putea imagina despre ce se vorbește la telefon, ca mai apoi să creadă că numai despre viitorul copiilor, cum să-i aranjeze, ca să nu „măture străzile”, sau să lucreze „secretare”, dar să intre la facultate. Știe că tata acolo are probleme, de câteva ori a fost eliberat din serviciu. De aceea mama uneori este nervoasă, are dureri de cap, dar și oscilații ale tensiunii arteriale. Pacienta afirmă că practic tată „n-a avut”, el a plecat devreme din familie. Actualmente și mama este în continuu deplasări, lucrează periodic peste hotare.

Știe că sora ei, care este cu cinci ani mai mică, a împins-o odată, pacienta căzând de pe pat, lovindu-și capul, iar altă dată i-a băgat în gură o bucată mare de pâine, cu care putea să se înecă. Sora s-a căsătorit nereușit, bărbatul bea, deseori se certau, s-au separat, astfel că ea, împreună cu copilul, s-au reîntors la părinți. După care, plecând în Italia, iarăși au început să trăiască împreună, dar și acolo continuă să se certe. Din copilărie destul de mult plânge, chiar și mama îi spune că mai bine ar fi lovit-o, în acest caz ar ști de ce plânge. Odată, când a luat apărarea surorii mai mici, a fost lovită de mama cu bățul. Mama îi spunea că pacienta o va „băga în mormânt”. Din relatările mamei știe că relațiile în familie au fost tensionate, tatăl avea o altă femeie. În final, tatăl a fost iertat. Fetiței i se făceau observații, că prietenele ei nu se îmbrăca prea bine, și „că înainte de a-ți face prieteni, vezi părinții lor”. S-a ocupat cu sportul, iubea dansurile. Și-a dorit să facă și balet, voia să cânte la pian, dar nu a fost acceptată. În clasă erau colegi buni, deștepți, dar și bogați, aroganți, care aveau tot timpul bani în buzunar, se îmbrăcau deosebit. Părinții cereau de la ea o reușită bună. La început învăța într-o clasă, dar socoate că din cauza profesoarei, care era în etate, reușea slab, de aceea s-a transferat în altă clasă.

La 10 ani - hepatită virală A, apoi un atac de reumatism. Din adolescență suferă de Gastrită cronică. La 14 ani a fost depistată o stare de anemie, „cred că din cauza mensis abundente”. Consideră că de atunci a început a crește, „s-a început maturizarea”. Putea uneori să fumeze, să consume periodic băuturi. I se făceau observații dure, n-o lăsau la discotecă, declarând că pacienta poate deveni o fată cu purtări ușoare, acest lucru a rănit-o destul de tare. Fiind la studii, deseori îi erau făcute observații, că este slabă la reușită, de aceea pleca la rude în oraș și se întorcea târziu.

Prima dragoste a întâlnit-o la 11 ani. Și acum se întâlnesc periodic, el îi cumpără flori, ea și-ar dori ca el să vorbească ceva mai serios, însă acest prieten îi spune că toate declarațiile vor veni mai târziu. Uneori îi refuză întâlnirile, motivând că este ocupată. A avut mult timp un alt prieten, „mare ca un urs, greu și nervos”. Peste un timp ea îl face cunoscut cu o foarte bună prietena

de a sa, fotomodel. Peste un timp pacienta află că ei s-au și înregistrat, și în curând va fi și nunta. A mai avut încă un cavalier, care a venit să-i ceară mâna, dar l-a refuzat, deoarece o controla permanent, cu cine se întâlnește, îi făcea observații că ea are prea multe rochii, declarându-i că este suficient să ai una pentru casă și una pentru a ieși. Chiar și dacă pleca undeva, atunci lăsa o persoană, care o controla. De aceea îi plăcea tot timpul să meargă la mare, acolo nu era „nici un control”. La fel și mama îi făcea observații, unde iese, iar dacă nu iese, de ce nu merge afară, de ce poartă astfel de pantaloni, sau de ce s-a tuns atât de scurt. Dacă pe la 18-19 ani se mai gândea la cavaleri, la o nuntă, își făcea anumite planuri, apoi interesul a dispărut. De cele mai multe ori respingea băieții. Aceste lucruri au fost întărite și de tatăl vitreg, care-i spunea că de ce să se mai căsătorească, dacă nu știi pe cine poți întâlni și cum totul se va aranja. Devine și mai închisă, a fost consultată chiar de un doctor, care i-a indicat calmante, dar i-a spus tatălui că nu are vre-o boală. Însă tata nu s-a oprit aici, nu s-a liniștit, verifica continuu comportamentul fetei, întrebând-o permanent–„oare aceasta este normal?”. Atunci când ieșea din casă, lăsa un telefon de contact, pentru că, în caz contrar, tata o putea căuta peste tot, iar din acest motiv prietenele s-au dezis de ea.

Are câteva prietene, cu care discută câte ceva, dar cele mai multe lucruri personale le discută cu mama. Își amintește despre o prietenă, care a început să slăbească, iar peste două luni a și decedat, diagnosticată cu cancer al plămânilor. Se instalează cu traiul la sora mai mică a mamei. Pacienta era prima din toate nepoatele, cea mai așteptată. Una din surorile mamei venea în fiecare sâmbătă la ei, iar pe perioada de vacanță o lua la ea. Este la ea câțiva ani, cu bărbatul și două fete. Acuma soțul ei este plecat de 5 ani peste hotare, iar atunci când era acasă, pacienta dormea cu sora mamei într-o cameră, copii lor în alta și soțul- într-a treia. Consideră sora mamei ca o soră a sa mai mare, căreia îi povestea toate cele întâmplate, totul despre prietenele și prietenii ei.

Se îmbolnăvește în 2008, scade dispoziția, apar cefalee, amețeli, devine irascibilă, plângea ușor, declara că nu mai speră în nimic, credea că duce un mod de viață incorect. Spunea permanent că este vinovată, și nu este ascultată de nimeni, că a săvârșit multe crime. Pierde interesele. Se uita suspicios asupra tuturor, care intrau în casă, se temea să nu i se sustragă ceva. Se amplifică senzația de frică, neliniște, deseori se trezea noaptea. Declara că numai ea va rămâne pe pământ, iar ceilalți vor muri. Cere să nu fie tratată, dar să i se facă o injecție mortală. A fost spitalizată în IMSP SCP, ulterior încă de două ori. Declara transpirații abundente, dureri în abdomen, scăderi ale tensiunii arteriale, amețeli pronunțate, senzație de „pustietate” în cap, greutate pe suflet, dureri de cap, insomnie, teamă, „tremur al întregului corp”, scădere în greutate cu mai multe kilograme, bătaii puternice de inimă, lipsa puterilor, „dureri în regiunea epigastrică”. Se simțea „împietrită”. Se plângea de situația tensionată din familie, „rudele îmi spuneau în față că de la mine nu este nici un folos”. Rămânea puțin comunicativă, cu tendințe de izolare, emoțional labilă. Socoatea că ceva s-a întâmplat în sufletul ei, credea că s-a îmbolnăvit după mai multe întâmplări, care au făcut-o să sufere mult și să se rănească ușor. Declara că tratamentul o ajută numai pentru un timp scurt. Apare o nehotărâre, chiar de dimineață, dificultăți de concentrare, „panică lăuntrică”, „teamă de începutul zilei”. Se considera o povară pentru toți, „personal nu mă pot bucura de viață”. Întreba dacă s-ar putea face asocieri de medicamente, pentru că credea că numai așa s-ar putea însănătoși. Acuza și slăbiciuni, uscăciune în gură, declara, că „capul este greu”, nu suporta zgomotele, îi era „greu să respire”. Se gândea, că soțul ar putea s-o părăsească.

**Catamneza:** după ultima externare locuia în familie. La domiciliu continua să plângă, acuza indispoziție, inapetență, scădere în greutate, amețeli, tremur lăuntric, insomnie, greutate pe suflet, dificultăți de concentrare, incapacitate de a se relaxa. Își amintea numai de întâmplări neplăcute din viață. Cu câteva săptămâni înainte de internare nu se isprăvește cu treburile casnice, păstrează patul, pasivă. Simțea o încordare lăuntrică, credea, că se va întâmpla ceva rău cu ea. Avea și somnolență, dar nu putea să doarmă. Dimineața se scula cu greu, nu voia să meargă la serviciu. După o tentativă suicidară prin îngerarea tabletelor, a fost asistată în reanimare, ulterior trimisă de urgență în staționarul de psihiatrie.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție ușor diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=115/70 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată promptă. Poziția globilor oculari pe linia medie. Motilitatea globilor oculari în volum deplin. Reflexe corneene păstrate. Nistagmus absent. Plicele nazo-labiale simetrice. Acuitate auditivă normală. În poziție Romberg stabilă. Deglutiția pentru solide, lichide normală. Limba în stare de repaus pe linia mediană, la protruzie pe linia mediană, aspect normal. Sensibilitatea superficială normală. Motilitatea păstrată. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinește corect. Semne meningiene absente. Tremur ușor al membrelor superioare. Funcții sfincteriene normale.

**Examenul psihic.** Relatează că de câțiva ani este „alta”, deseori se gândea să-și pună capăt zilelor, credea cu nu mai trebuie nimănui. Iar recent, fiind pe acoperișul unei case, a scris o scrisoare de adio că vrea să plece din viață și întreba dacă mai are cineva nevoie de dânsa. Acasă își făcea însemnări zilnice, unde frazele pesimiste predominau asupra celor optimiste. Discutând cu maicăsa, a aflat că ea era așteptată ca băiat și că taică-său nu s-a arătat la maternitate timp de o lună. Își punea întrebări, poate ea nu este fiica lor, poate a fost înfiată, socoate că ei sunt diferiți, mai ales cu tata. Relatează că de mică simțea dureri în abdomen, nu putea mânca. Crede că mai bine ar fi fost dacă o băteau. Compară tatăl vitreg cu un vulcan, care periodic explodează, și apoi se calmează. Își amintește cum el a numit-o prostituată, după ce s-a întors cu o oră mai târziu de la o petrecere. Atunci nu știa măcar ce înseamnă aceasta și a întrebat mama. Peste câțiva ani, în perioada când și mama era peste hotare, tata, fiind în stare de ebrietate, a încercat s-o stranguleze, după care a bătut-o, provocându-i comotie cerebrală. Iar după aceasta a luat-o cu el în camera de baie, a umplut cada cu apă, spunându-i că o va omorî, însă a fost salvată de o verișoară.

Acuză lipsa poftei de mâncare, „tremur al picioarelor”, „tensionare lăuntrică”, „derutare”, dureri periodice de inimă, teamă, dureri în regiunea hipogastrică, „vuiet în cap”, irascibilitate, labilitate emoțională, scăderea memoriei. Crede că va muri de boala, care se numește depresie. Nu poate pleca nicăieri, nu dorește să vadă pe nimeni, „nu pot vorbi cu lumea”. Deseori se gândește, de ce nu poate scăpa de această boală, confirmă că se gândea de ce să mai trăiască, neagă că ar fi fost vorba de idei de sinucidere. Spune că s-a „schimbat”, „nu-mi vine în cap ce să spun”, „nu înțeleg ce se întâmplă cu mine, nu știu ce să răspund”, „nu mă dumeresc”, „nu pot formula gândurile”. „Aceasta nu sunt eu, nu știu cum să lămuresc, este o frică, sunt incapabilă, totul se stopează”, crede că nu va reuși să facă nimic, crede că lumea din jur se vor da la o parte de ea. „M-am închis în mine, nu vine nimic în cap, oamenilor le este ură față de mine”. Crede, că este în pericol, și că ar putea să moară, crede că cei din jur o discută. La închiderea ochilor apar chipuri de oameni și animale. Zice că are un „haos de gânduri”, „o piatră în loc de creier”. Spune că „numai în somn mă simt bine”, întreabă despre TEC. Confirmă că are teamă și de moarte, dar îi este groază și să trăiască, „nu sunt nici în coșciug, și nici în viață”. Totul face peste puteri, „trăiesc fără nici un rost, mă chinui pe mine”. Se inervează, „nu pot ieși din această stare, lumea există, eu-nu”. Tot timpul apar amintiri negative din trecut, nu se poate gândi la viitor, dar nici la prezent.

Pe parcurs pacientei i-au fost administrate succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu citalopram 40 mg/zi, mianserină 60 mg/zi, dar fără efect scontat, valorile scalei Montgomery-Asberg sub 50%. Ulterior i-a fost prescrisă clomipramină în doze crescânde până la 150 mg/zi, sertralină până la 200 mg, depakin chrono până la 600 mg/zi, tratament simptomatic, psihoterapie, gimnastică curativă, ergoterapie, terapie ocupațională. În urma tratamentului efectuat devine mai cooperantă, afirmă că starea s-a ameliorat și dispoziția este mai bună. Dacă inițial în psihoterapie avea visuri terifiante, cu accidente rutiere, căderi în prăpastie, pierderi, decesul unor

rude, cu o persoană care se transforma într-un animal, și cum putea fi mușcată de el, apoi ulterior trăirile devin mai liniștite. În asocierile sale libere pacienta socoate mama o ființă activă, poate chiar mai energică decât fostul tată, dar mai puțin axată pe problemele sale familiale. Consideră că tatăl „este prezent peste tot”. Povestește că deoarece mama lucra până târziu, de la grădiniță mergea tot cu tata. Relatează că el putea face totul, însă nu avea prea mulți prieteni. Iubea tot timpul ordinea, disciplina, „dacă podeaua era spălată de două ori, atunci, când venea tata o mai spăla încă o dată”. Își schimba maioul, cămașa în fiecare zi. Lucrând în schimburi a câte două zile, celelalte două le petrecea acasă, dedicând mult timp îngrijirii fiicei. De mică era învățată să-și aranjeze hainele în dulap. Consideră că această tendință spre acuratețe s-a transferat și ei. Pe tatăl de-al doilea îl consideră gelos, deoarece deseori respinge cavalerii fiicei. Se uită la ea în timpul mesei, o roagă să stea corect, o privește și atunci când ea se uită la televizor. În fiecare oră îi „ține morală”, vorbindu-i despre narcotice, alcool, prostituție. „Trebuia să știe de unde este băiatul, cu ce se ocupă, unde învață, etc”. Înainte de ieșire aparent liniștită, fondul dispoziției stabil, se implică în ergoterapie, ajută personalului medical. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–ritm sinuzal. FCC 70 pe min. Axa electrică verticală. Oftalmolog: f. ochiului–edem peripapilar și vene pletorice din ambele părți. Neurolog–Fără semne neurologice de focar. Terapeut - Colecistopancreatită cronică. Ginecolog - miom uterin 10 săptămâni. *Psiholog.* Contactul verbal se formează lent. La întrebări răspunde după pauze, succint. Volumul noțional ușor scăzut. Emoțional anxioasă, emotivă, labilă, astenizată. Dificultăți de adaptare socială din cauza sensibilității sporite. Sensibilă la critică. Vulnerabilă la stres. Se victimizează. Fixată pe trăirile proprii. Dispoziția scăzută. Motivația scăzută. Temporo-spațial și personal orientată corect. Capacitatea și productivitatea muncii scăzute. Tempoul muncii încetinit. Instrucțiunile le percepe corect. Le respectă. Atenția instabilă, epuizabilă. Memoria ușor scăzută. Fluxul ideativ încetinit. Gândirea rigidă, concret-situațională, cu tendință spre detalizare. Praxisul și gnozisul constructiv dereglat. Astfel la momentul examinării se constată o stare depresivă la o persoană emoțională, vulnerabilă la stres.

**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Tentativă suicidară. Intermisiune.

### **Rezumat.**

Această pacientă se prezintă printr-o încărcătură ereditară importantă–stări depresive, schizofrenie, tulburări psihosomatice, etilism, suicid realizat la rudele apropiate. Sarcina a decurs cu iminență de avort, gestoasă, iar nașterea–cu asfixie. Fetița s-a dezvoltat bolnăvicioasă. A fost educată inițial de bunici, ca ulterior să fie îngrijită mai mult de mama. Relațiile familiale au fost dure, cu exigențe sporite din partea ambilor părinți, astfel că aceste psihotraumatisme au provocat numeroase simptome nevrotice. Educația severă din familie i-a dezvoltat trăsături de caracter cu predilecție spre ordine, acuratețe. Starea premorbidă este prezentă cu boli virale, inclusiv hepatita A, afecțiuni reumatismală, anemie, traumatisme cerebrale, dar și dificultăți interpersonale, astfel că o tanti devine substitutul mamei.

Declanșarea bolii a fost provocată de trăiri personale. Inițial tabloul clinic se manifesta prin labilitate emoțională, tulburări de somn, irascibilitate, idei de autoînvinuire, inclusiv declarații de a-i fi efectuată o injecție mortală. Acest fapt a și servit drept cauză pentru internare în spital.

Ulterior se asociază simptome vasculo-vegetative, cu scăderea TA, cefalee, dificultăți de respirație, amețeli, frică, dar și senzații cenestopice cu „pustietate” în cap, cap „greu”, „tremur”, „împietrirea” întregului corp, „dureri” în regiunea epigastrică”, „panică lăuntrică”. Trimiterea de urgență în staționarul de psihiatrie a fost condiționată de o tentativă suicidară prin supradoză de tablete.

În secție manifesta simptome de depersonalizare, declarând că este „schimbată”, „derutată”, nu înțelegea ce se întâmplă cu ea, nu se dăduse seama”, susținea că aceasta nu este ea, iar în loc de creier este „o piatră”, „nu sunt nici în coșciug, și nici în viață”. În astfel de situație se interesa despre TEC. Trăvialul numeroaselor psihotraumatizări pronunțate, inclusiv ce ține de violența familială, dar și de „înfierea” sa, prin ședințele periodice de psihoterapie, pe fondul medicației, au rezolvat trăirile pesimiste ale pacientei.

Este de remarcat faptul că dispoziția acestor bolnavi prezenta o prăbușire extremă, astfel că tonusul afectiv era dominat de o tristețe profundă, monotonă și refractară la excitațiile ambiantei, însoțite de senzație de disconfort general, de gol, de dezgust, incertitudine, descurajare, demoralizare, disperare, regrete. Subiecții vedeau pretutindeni numai greșeli, nenorociri și rău, afirmau că nu au nici un viitor, nimic bun nu li se poate întâmpla și că nu li se vor ierta niciodată păcatele. Pe lângă aceasta, pacienții își reproșau că nu mai puteau ține la cei apropiați ca altădată, prezentau trăiri de o suferință irezistibilă, dramatică, ca o nenorocire intensă, rămânând blocat în amintirile trecutului, incapabil de a întrezări viitorul și de a se orienta spre exterior. Activitățile intelectuale erau reduse în totalitate, desfășurându-se lent, cu fixare pe teme depresive, evocări dificile, asociație greoaie, monotonă, imposibilitate a sintezei mentale. Comunicarea verbală era redusă, cu cuvinte rare, răspunsuri monosilabice sau mutism complet. Conținutul gândirii era sărăcit, monoideic, pacienții neconsiderându-se bolnavi, ci numai plini de greșeli, astfel că delirul avea o tematică stereotipă. Timpul părea oprit sau încetinit, fără nici o perspectivă de viitor și o retragere a trecutului, cu așteptarea morții.

Starea morbidă era constituită și din insatisfacție, interiorizare, modificări ale tempoului psihic, somatic, cu încetinirea activității psihice globale, dezgust pentru orice activitate, bolnavii trăind dureros o accentuată durere morală, din care derivau ideile de culpabilitate, de ispășire prin suferință, ideea că prezentul nu are decât nenorociri, iar viitorul apărea defavorabil.

#### **4.4. Particularități clinico-psihopatologice ale pacienților cu depresie rezistentă apato-dinamică**

Cazurile noastre, dar și datele altor autori [28, 29, 40] atestă că în manifestările clinice ale acestor bolnavi pe primul plan se reliefa scăderea activității în toate cele 150 cazuri (100,00%), dar și a impulsurilor voliționale, apariția asponanietății–141 (94,00%), cu senzația de moleșală și slăbiciune fizică–80 (53,33%). Pacienții prezentau viziune tristă și pesimistă asupra viitorului–146 cazuri (97,33%), idei de vinovăție și lipsă de valoare–133 (88,67%), se plâneau că sunt nevoiți să facă totul peste puteri, depășindu-se pe sine–136 (90,67%), având și o redusă capacitate de concentrare a atenției–115 (76,67%). Efectuarea activităților simple devenea complicată și problematică. 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–131 (87,33%), nu se interesau despre evoluția tratamentului, perspectivele lui. Somnul era perturbator–103 (68,67%), cu trezire matinală mai devreme decât de obicei–125 (83,33%). Adesea se plâneau de lipsa unei dispoziții în general, 149 (99,33%), „bucurii” față de viață–98 (65,33%), suportând în mod pasiv și copleșit de disperare „destinul” ca o fatalitate, fără revendicări față de ceilalți. Dacă și erau acuze la senzație de tristețe retrosternală, a unei „pietre pe suflet”, atunci ele erau puțin manifeste și puteau fi depistate numai la o interogare detaliată. Au fost semnificative oscilațiile diurne ale stării sufletești–149 (99,33%), cu agravarea matinală–116 (77,29%) și cu o reducere neînsemnată a simptomatologiei și apariția unei activități generale spre seară. La acești subiecți uneori se semnalau 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–135 (90,00%). Bolnavii pur și simplu constatau că ei nu sunt „așa ca mai înainte”, că la ei „s-a frânt ceva în suflet”, și că ei au devenit „oameni fără nervi”–136 (90,67%). Pe planul doi treceau acuzele în formă de pierderi în greutate–110 (73,33%), scăderea marcată a libidoului–107 (71,33%) și a poftei de mâncare–92 (61,33%), uscăciune și gust amar în gură, constipații. Această variantă clinică evolua și cu reducerea stimei și încrederii de sine–117 (78,00%), delir–16 cazuri, (10,67%), idei sau acte de auto-vătămare sau suicid–66 (44,00%), halucinații–21 (14,00%), exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente–59 (39,33%) și preocupărilor hipocondriace–29 (19,33%), dar și irascibilitate–6 (4,00%).

Datele obținute denotă că în 8 cazuri (5,33%) s-a notat o stare de stupoare, care se manifesta prin inhibiție psihomotorie intensă, negativism verbal, alimentar și motor. Pacienții păstrau patul, erau imobili, mimica exprima disperare, durere, cu privire fixată în gol. Bolnavii nu vorbeau, sau



numai lent, în șoaptă, gen, „nu mai are rost”, gemând, fiind inerti, incapabili de a-și exercita voința, prezentând o abulie totală, însoțită de delăsare psihică, incapacitate de acțiune.

Evaluând simptomatologia în loturile studiate, putem semnala că lentoarea psihomotorie, activitatea diminuată, dispoziția depresivă, viziunea tristă și pesimistă asupra viitorului, ideile de vinovăție și lipsă de valoare, sentimentul de suferință, pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute, reducerea stimei și încrederii de sine, capacității de concentrare și a atenției s-au observat practic la majoritatea pacienților. Această încetinire era unul din simptomele privilegiate în toată simptomatologia și corela cu intensitatea depresiei, implicând toate activitățile-motorie, intelectuală, comportamentală, starea fiind percepută de pacienți ca inhibiție a acțiunii și ca dezinteres pentru prezent și viitor. Tabloul clinic complet al depresiei refractare apato-adinamice este redat în anexa 6, tabelul A 6.1.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

#### **Caz clinic 4. Pacienta S., 55 ani.**

**Anamneza.** În familie sunt mulți consumatori de băuturi alcoolice, însă bunicul pe linia tatălui a fost și foarte scandalos. Mama biologică deseori venea acasă în stare de ebrietate sau nu venea deloc. A decedat de ictus cerebral, suferea de hipertensiune arterială, era egoistă. Pacienta mult timp se învinovătea de moartea mamei, pentru că tot timpul își dorea ca mama să moară. Iar acum aceleași cuvinte le spune tatăl la adresa soției actuale. Creștea izolată, susține că ea nici n-a avut mamă, n-a avut cu cine vorbi sau discuta, despre bine sau despre rău. Niciodată n-a fost sărutată de mama de-a doua. „În ea erau două femei diferite—una care era toată ziua la lucru, iar alta-ocupată numai de curățenie”. Socoate că nu trebuie să crezi bărbaților. S-a convins de aceasta nu numai în privința lui taică-său, care s-a recăsătorit după jumătate de an, dar și a unchiului, care la înmormântare aproape că „sărea în groapă”, dar la fel s-a recăsătorit destul de repede. În cazul, când în familie erau certuri, pacienta despărțea părinții. În general socoate că mama a trădat-o, plecând în lumea celor drepti, „ea tot timpul ne spunea că va muri, iar copiii vor avea o altă mamă”.

A fost înțărcată la 5 luni, de la 7 luni mama pleacă la serviciu, lucra agronom. Fiind îngrijită de o dădacă, se îmbolnăvește, avea vărsături, diaree, a fost internată în reanimare, peste câteva săptămâni și-a revenit. Deoarece avea imunitate scăzută, a suportat majoritatea infecțiilor infantile. Ulterior a fost educată de bunica. Sunt 4 surori, diferența între primele fiind 2 ani. Ea este penultima, iar între ea și ultima este o diferență de 6 ani. Între ele a fost născut un copil mort, dar a mai fost și un avort spontan. Deseori era bătută de tata. Mama nu era stimată, ea se jertfea pentru toți. Tata putea să nu vorbească mult timp cu mama, era „greu de caracter”, sec, deseori „ținea” morală, voia ca în casă să fie tot timpul exagerat de curat. A făcut și un episod depresiv, dar nu s-a tratat. A lucrat toată viața la benzinărie. Relațiile între părinți erau foarte reci, erau pe cale să divorțeze, deoarece tata avea o altă femeie. Tata fiind tăcut, niciodată nu discuta cu mama lucruri personale, nu erau apropiați, deoarece mama „nu putea ține secrete”. S-a și căsătorit cu ea, deoarece mama a rămas însărcinată. Atunci când tata bătea mama, pacienta sărea să o apere. Simțea o ură față de tata, dar pe de altă parte și rușine că părinții au trăit o altfel de viață. Sexul a fost o temă închisă în familie. Până la 7 ani pacienta era lăsată deseori la rude, bunei, iar părinții o vizitau rareori, în vacanțe. Surorile mai mari se certau, învinuind-o, că odată cu nașterea ei, conflictele în familie au devenit mai frecvente.

Plângea atunci când era lăsată la grădiniță. Își amintește secvențe din filme, unde Hitler chinuia oamenii, le scotea unghiile, ca ulterior și ea să treacă prin două operații similare. La 10 ani decedează bunica, un unchi pe linia parentală. Prima dragoste a fost un băiat, puțin mai mare ca

ea, cu care se plimba. Acuma el a devenit narcoman. A doua dragoste a fost un bărbat căsătorit, cu care s-a întâlnit trei ani. De la 12 ani își imagina că ea este singura femeie pe o corabie, și ea gătește de mâncare marinarilor, deseori coboară pe țarm și cumpără produse. Crede că de atunci a început să crească, atrăgea o atenție deosebită fizicului, vestimentației. Nu știa cum să scape de erupțiile de pe față. Tot atunci s-a început menses, dar neregulate, dureroase, jugulate numai cu tablete. Tot timpul și-a dorit să fie băiat, era des în compania tatălui, care a învățat-o multe lucruri.

De la 13 ani pleacă de acasă, locuia la rude. Nu se împăca cu mama vitregă, care era foarte pedantă, impunea pacientei să facă ordine mai mult de patru ore pe zi. Cu greu suporta aceste observații. Tata continua să vină acasă beat, folosea cuvinte vulgare, conflictua, umbla prin casă și făcea gălăgie, cerea de mâncare de zeci de ori pe zi. Tatăl a bătut și prima și a doua soție, exact așa cum a procedat tatăl său, bunicul pacientei. Are o atitudine ambiguă față de tata. Pe de o parte îl învinuiește că consumă alcool și că deseori vine în stare de ebrietate, cade prin casă și în curte, strigă la mama, dar pe de altă parte are „mâini de aur”, poate confecționa, repara singur multe lucruri, dar și găti. Îl consideră ideal, pentru că mult se ocupa cu ea.

Fiind studentă, și suportând lipsuri materiale, deoarece tata nu mai lucra, încerca să facă mai multe economii, vindea tichetele pentru mâncare ca să-și cumpere bijuterii. Se căsătorește la 25 de ani, considerând că „prea devreme”. Chiar din prima lună erau multe neînțelegeri, nu putea dormi noaptea, iar ziua era somnolentă. Au locuit împreună numai doi ani, după care au divorțat. Invocă motivul despărțirii prin faptul că soțul se ținea prea izolat, dar și la lucru nu era agreeat, consuma băuturi. Ea pleca de acasă, iar el mereu o căuta și n-o putea găsi. Venea târziu, obosit, deseori mergea la vecini, putea să bea împreună cu ei. Pacienta credea că soțului îi plăceau bărbații, deoarece în stare de ebrietate putea să se cuprindă și să se sărute cu prietenii, se masturba, același lucru îi recomanda și ei. Nu i-a plăcut nici soacra, care era obeză, și mănca mult gras. Deseori făcea observații nurorii, mai ales atunci, când bolnava stătea pe genunchii soțului. Iar atunci când pacienta mergea pe la vecini, era întrebată dacă n-a fost lăsată de bărbat. Își dorește ca și ea să fie îmbrățișată, sărutată. Consideră că s-a și căsătorit cu soțul, de aceea că el era bărbat, dar peste un timp a înțeles că aceasta nu este suficient, vrea ca el s-o ajute, să fie tot timpul alături. Însă el nu era deschis cu ea, n-o satisfăcea și nici moral. Dar pe de altă parte el putea fi deschis cu maică-sa. Își dorea și o mai mare satisfacție fizică, însă soțului pentru a se relaxa îi era suficient puțin coniac. După aproape 5 ani se recăsătorește cu un alt bărbat, inteligent, dintr-o familie de pedagogi. Consideră că a învățat mult de la această familie, ea fiind din sat. Însă destul de repede s-a aflat că și el bea, avea perioade de dipsomanie. Pacienta a avut patru avorturi, primul chiar după 5 luni de la nașterea primului copil. De trei ani este singură, întreține legături cu un bărbat căsătorit, care, când o vizitează, „privește tot timpul televizorul”, n-o ajută deloc.

Se îmbolnăvește în 2005, s-a tulburat somnul, dispoziția devine instabilă, plângea, prezenta nervozitate, capriciozitate, cefalee, tensiune arterială scăzută, frică. Credea că s-ar putea întâmpla ceva rău cu rudele. Afirma că aduce numai nenorociri oamenilor, susținea că mai bine nu se naștea, „mai bine eram printre avorturi”. Declara că este vinovată, afirma că nu merită să trăiască, expunea idei de sinucidere. S-a tratat în IMSP SCP, ulterior încă de trei ori. Pe parcursul spitalizărilor repetate prezenta disconfort intern, dureri, „spasme” în corp. Se simțea foarte obosită, declarând că „capul este gol și nu reacționează la nimic”. Acuza scăderea poftei de mâncare, lipsa puterilor, fatigabilitate, indiferență, gânduri rele, scăderea memoriei, cefalee, „capul este turbure”, are „tremur în corp”, slăbiciuni, constipații, irascibilitate, frică „în oase”, insomnie, „usturime, furnicături prin piele”, „parcă crește, umblă ceva prin corp”. Consideră că este bolnav „nervul”. Acasă nu putea face nimic, nu suporta pe nimeni, nimic n-o bucura, se credea o povară pentru cei din jur. Se consideră și grav bolnavă, declara că se internează de multe ori, iar după spital se simte bine numai un timp foarte scurt. Deseori plângea, acuza „gânduri proaste”, slăbiciuni, dureri de stomac, spunea că o „frige după cap”, „ca cu focul”, „pielea se strânge”. Avea o „agitație în corp”, ruga să fie ajutată. Relata că are fluxuri de căldură, amețeli. Afirma că nu este atrasă de nimic și

nu vrea nimic, „parcă sunt pe altă lume”. Spunea că dacă stă culcată, se simte mai bine, îi este mai „ușor pe suflet”.

**Catamneza:** după ultima ieșire din spital locuia în familie, însă dispoziția rămânea scăzută, avea slăbiciuni, tremur, senzații neplăcute în corp, amețeli. Nu se isprăvea cu munca domestică. Devine neliniștită, acuză tahicardie, dureri periodice de inimă, amețeli, scăderea poftei de mâncare, fatigabilitate, vuiet în cap, irascibilitate, scăderea poftei de mâncare, teamă, constipații, lipsă de puteri, neliniște, „mâncărime pe corp”. Era îngrijorată, că nu poate lucra, dorindu-și să conducă gospodăria ca și mai înainte. Se plângea că este tensionată și toți o inervează. Afirmă că viața este grea, iar ea s-a „săturat de depresie”. Relata că nu se isprăvea cu lucrul casnic, „nu-mi este a face nimic”, „dacă și fac ceva, atunci parcă nu cu mâinile mele”. Nu comunica cu nimeni, „nu vreau să văd pe nimeni”, nici nu voia să fie vizitată. Deseori se pornea spre rude, apoi se întorcea înapoi. Acasă nu putea găti, avea dureri de cap, „arsuri în cap”, dureri în regiunea epigastrică, slăbiciuni, aerofagie. Afirmă că stomacul se „umflă”, din acest motiv nu se poate alimenta. Trimisă în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=130/80 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinește corect. Semne meningiene absente.

**Examenul psihic.** Inertă, detașată, povestește că acasă nu avea tragere de inimă pentru nimic, „totul n-are nici un rost”. Spune că a devenit închisă, „nu pot vorbi”, „cred că nu voi fi înțeleasă”. A scăzut pofta de mâncare, nu are dispoziție, „nu mai vreau să trăiesc în așa stare”. Socoate că medicamentele n-o pot ajuta. Afirmă că fiecare zi este ca o povară pentru ea, are dureri în tot corpul, nu se poate concentra, doarme foarte puțin. Relatează că mai rău se simte ultimii doi ani, crede că ea este vinovată în certurile rudelor. Are o greutate pe suflet, îi este greu să trăiască, are idei de sinucidere, simte „furnicături prin piele”, senzație de „căldură în spate”. Se aprofundează indiferența, fatigabilitatea, senzația de singurătate, „a secăt” voința. Dar pe de altă parte vrea să-i ajute pe toți, „ca toți să fie fericiți”. Socoate că nimic bun nu se poate întâmpla, nu are nici un viitor și că păcatele nu i se vor ierta vreodată, iar în viitor nu se întrezărește nimic bun. Cu greu evocă ceva, susține că nu este capabilă să gândească în mod eficient. Spune că a scăzut considerabil memoria, „nu pot povesti despre internările anterioare”, „totul am uitat”, „nu sunt capabilă de nimic”. Susține că nu trebuie să crezi bărbaților. S-a convins de aceasta pe parcursul vieții, pentru că imediat după decesul soțiilor, „bărbații se căsătoreau foarte repede”. De aceea în ultimii ani preferă să fie singură. Se considera o persoană „plină de greșeli”, care nu poate lua singură nici o hotărâre, nu porcede la nici o acțiune, nu poate față evenimentelor și că a „degradat mental”.

Pe parcursul pacienței i-au fost administrate succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu citalopram 40 mg/zi, clomipramină 150 mg/zi, fără efect clinic așteptat, valorile scalei Montgomery-Asberg < 50%. Ulterior i-a fost prescrisă imipramină în doze crescând până la 200 mg/zi, depakin chrono până la 1000 mg/zi, tratament simptomatic, psihoterapie, gimnastică curativă, ergoterapie, terapie ocupațională. În ședințele de psihoterapie relatează despre un vis, în care ea este alimentată cu forța, iar altă dată - că mănâncă pe săturate. Tot în acest vis, în care o doamnă îi făcea masaj în regiunea gâtului, dar era speriată, deoarece simțea de parcă ar putea fi strangulată. În alt vis ea este într-un râu, se îneacă, cere ajutor, dar nu este auzită. În asocierile sale în baza acestor vise crede că nimeni n-o înțelege, plânge, socoate că nimeni n-o place, și nu vrea să trăiască, „iar acest lucru este din copilărie”, de aceea tot timpul vroia să plece de

acasă. Sub acțiunea tratamentului complex aparent liniștită, fondul dispoziției stabil, se implică în ergoterapie. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–ritmul sinuzal. Axa electrică verticală. Oftalmolog: f. ochiului–congestie venoasă moderată. Neurolog–Fără semne neurologice de focar. Terapeut–Gastroduodenită cronică. Ginecolog–colpita micotică. *Psiholog.* Contactul verbal se formează lent. La întrebări răspunde după pauze, în plan. Volumul noțional corespunde normei. Emoțional tensionată, anxioasă, emotivă, irascibilă. Sensibilă la influențele din exterior. Reacții demonstrative în comportament. Dificultăți de adaptare socială. Tendință spre izolare. Agresivitate și ostilitate refulată. Are nevoie de suport emoțional pentru a depăși sentimentul de abandon. Dispoziția scăzută. Temporo-spațial și personal orientată corect. Capacitatea muncii scăzută, productivitatea instabilă. Tempoul muncii încetinit. Instrucțiunile sunt percepute corect, dar uneori nu ține cont de ele. Atenția îngustată în volum. Memoria diminuată pe fondal mixt (demotivațional și hipoprosexic). Gândirea lentă, cu tendință spre detalizare. Praxisul și gnozisul constructiv dereglat. Astfel la momentul examinării se constată o stare depresivă la o persoană emoțională, vulnerabilă la stres.

**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Idei suicidare. Intermisiune.

### **Rezumat.**

Antecedentele eredo- colaterale ale pacientei se prezintă prin abuz de alcool, trăsături psihopatice, boli psihosomatice la rude. În fragedă copilărie suportă un traumatism masiv prin decesul mamei, cu idei de culpabilitate ulterioare, atitudine ambivalentă față de tata. Suportă și numeroase neuroinfecții. Starea morală a familiei era prezentă de decepții din cauza nașterii unui copil mort, avortului spontan. A fost martor al bățăilor în familie, cu dezvoltarea sentimentului de rușine, ură. Mult timp a fost educată de diferite persoane, inclusiv rude, iar aflarea la grădiniță era suportată greu. Odată cu apariția pacientei în familie, surorile o învinuiau de agravarea relațiilor între părinți. În perioada prepubertară decedează bunica. Relațiile cu persoanele de sex masculin evoluau tensionat. O situație psihotraumatizantă în familie a fost apariția celei de-a doua mamă, iar bățăile nu au încetat, astfel că taică-său repeta comportamentul tatălui său. Situația era grea și din cauza dificultăților financiare. Căsătoria pacientei n-a durat prea mult, soțul era consumator de băuturi, nu-i atrăgea suficientă atenție, dar și al doilea soț s-a dovedit a fi alcoolic. Starea se agravează și din cauza numeroaselor avorturi suportate.

Boala debutează cu tulburări nictemirale, plâns facil, teamă, anxietate, idei de autoacuzare și vinovăție, idei autolitice. Suportă numeroase internări, preponderent din cauza dispoziției scăzute, scăderea capacității de muncă, disconfortului intern, durerilor și „spasmelor” corporale. Trăirile devin greu de suportat, pacienta afirmând că capul este „gol și turbure”, simte cum „frige” după cap, „ca cu focul”, că se notează fluxuri de căldură, un „tremur în tot corpul” și că ceva „crește, umblă” prin corp. Susține că are „usturime, furnicături” prin piele, iar periodic pielea se

„strânge”. Apar elemente de derealizare, „parcă sunt pe altă lume”. Devine și hipocondriacă, se consideră grav bolnavă.

Tabloul clinic prezent se manifestă prin „dureri în tot corpul”, „furnicături” prin piele, senzații de „călduri” în spate. Bolnava socotea că nu este capabilă de nimic, dar numai „plină de greșeli” și asociat, „degradată mental”. Odată cu trecerea la melipramină în doze optime, timostabilizatori și asocierea ședințelor ritmice de psihoterapie psihanalitică, are loc remiterea simptomelor, iar pacienta în stare satisfăcătoare este externată.

Este important de semnalat că comportamentul bolnavilor cu această variantă clinică era marcat de anergie, astenie vitală, fizică și psihică, oboseală accentuată, ce nu permitea pacientului a se mișca și de a se consuma în diverse acțiuni, dar și de sentimentul inutilității. Conform datelor noastre bolnavii erau incapabili de inițiativă sau de a întreprinde ceva, manifestând o lipsă de interes general și o indiferență pentru activități. Inhibiția pulsională se reliefa sub forma negativismului la toate nivelele: scăderea apetitului alimentar până la anorexie, diminuarea accentuată a pulsionii și a activității sexuale. Somnul era tulburat sub forma hiposomnie-însomniei. Subiecții refuzau și comunicarea, menținându-se în izolare și fiind în deficit de contact. Dacă totuși comunicau, conținutul era negativ și exprima durerea morală. Bolnavii manifestau neglijență corporală și vestimentară. Îndeplinirea unei acțiuni ușoare reprezenta pentru pacienți un efort de nedepășit. Cu toate că credeau că știu ce trebuie să facă, dar nu puteau acționa, alunecând în lumea trăirilor depresive. Starea morbidă a subiecților era constituită din lipsa inițiativei și incapacitate de a acționa, astfel că în acest caz bolnavii nu puteau trece la materializarea actului fatal, suicidul, deși acesta îi preocupa permanent.

#### **4.5. Particularitățile debutului, afecțiunilor comorbide la pacienții cu depresii rezistente**

Se consideră că o particularitate caracteristică a dinamicii depresiilor rezistente este debutul insidios al bolii, cu dezvoltarea lentă a psihopatologiei, însă o altă parte de savanți afirmă că este tipic debutul acut al stării depresive [31, 37, 188].

Observațiile noastre au stabilit că maladia a îmbrăcat atât un caracter de debut acut, cât și gradual. În debutul gradual boala se dezvolta 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 astfel de condiții pacienții erau incapabili de a reacționa, „retrăgându-se pasiv” de la rezolvarea lor, „privindu-se” ca o culpă personală. În cazul încetirii ideative și motorii pronunțate, limitării imaginațiilor și asociațiilor pacienților, situațiile psihotraumatizante aveau o reflectare nesemnificativă în structura

trăirilor încapsulate a maladiei. Însă odată cu scăderea gravității tristeții se producea o condiționare a labilității crescute a afectului depresiv în legătură cu acțiunile stresante.

În debutul acut, manifestările bolii se accentuau rapid, fiind precedate în majoritatea cazurilor de situații psihotraumatizante importante (desfacerea familiei, decesul celor apropiați etc.). Caracterul acut al debutului a fost condiționat și de aspectul apariției bruște a traumei psihice, de intensitatea și semnificația ei pentru persoană, dar și de particularitățile premorbide, elemente care determinau într-o oarecare măsură tipul de reacție la stresul emoțional. Rezultatele obținute sunt demonstrate în Tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Analiza comparativă a pacienților în funcție de caracterul debutului episodului depresiv (abs.,%)\*

Indici	Lotul I (545)		Lotul II (67)	
	Abs	%	Abs	%
Debut insidios	408	74,86	49	73,13
Debut brusc	137	25,14	18	26,87

Notă:\* Semnificația statistică ale rezultatelor dintre loturi este de mai puțin de 95.0% ( $p > 0.05$ ).

Analizând aceste date, remarcăm ponderea ridicată (de circa trei ori) 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.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

#### **Caz clinic 5. Pacienta A., 28 ani.**

**Anamneza:** se dezvolta timidă, ascultătoare, puțin comunicativă, închisă în sine, nesigură, „nici nu puteam deschide gura”, era lăsată în „umbră” de profesori. Iubea singurătatea, nu-i plăcea să provoace conflicte și nici să iasă în scenă sau să recite în public, „mă pierdeam”. Nu era îndrăzneată și nici încrezută în forțele proprii. Era trimisă cu „forța” la prieteni, nici nu-i plăcea să vorbească. Foarte greu s-a acomodat la grădiniță, plângea ore întregi. Mergea câteva zile, ca apoi să nu mai frecventeze din cauza unor boli. Inițial dormea singură, dar când se îmbolnăvea, la ea venea mama, ca ulterior mama să treacă definitiv la ea în odaie. Dacă și mergea într-o altă cameră, pe a sa o lăsa deschisă, motivând prin „teamă de întuneric”. În familie nu erau legături emoționale, permanent avea un sentiment de vinovăție, că totdeauna făcea ceva incorect. Părinții erau în divorț, iar în casă mai locuiau și bunicii, părinții mamei. Mama era autoritară, o tutela și presa exagerat. Tatăl era hipocondru, deseori deprimat, singuratic, dar și mândru, putea lovi uneori mama. Acasă erau scandaluri interminabile. Pe parcursul sarcinii mama pacientei a suportat numeroase stresuri, la început deseori își schimbau locul de trai, ca mai apoi să locuiască cu socrii. La sfârșitul gravidității mama a avut nefropatie. Maică-sa mult lucra, fiind ghid, mult călătorea, lipsind de acasă. Sora fiind cu 9 ani mai mare, era geloasă la nașterea surorii. Știe că s-a născut supraponderal, „mama nu voia să mă ia de la maternitate”. De mică îi erau făcute deseori observații, de ex. să nu atingă

unele obiecte din casă. A fost alăptată până la 4,5 luni, ulterior, brusc, este trecută la alimentație artificială. Începe a merge de la 10 luni, se cerea la oală la 2 ani. Între aceste două surori mama a mai avut câteva pierderi, deseori manifesta menoragii. Sora a decedat numai la câteva luni de la naștere. Tata s-a recăsătorit cu o persoană mult mai tânără. Fetița și-a îndrăgit și tatăl vitreg, recăsătorit și el a doua oară. Mai are un frate vitreg de 14 ani de la prima căsătorie a tatălui.

Bolnava a suportat adenoidectomie, varicelă, gripă, două pneumonii. La 6 ani a fost mușcată de un câine. Suferă de Bronșită cronică. Gastrită cronică. Rareori mergea la tatăl biologic, „acest tată nu este al meu, el a plecat de la noi, are și el un copil”. Bolnava nu a vorbit aproape până la 3 ani. În copilărie prezenta enurezis, avea dureri de abdomen, deseori plângea, nu putea dormi, greu își făcea prieteni. Clasele primare le-a terminat în oraș, iar dintr-a cincea fetița a fost dată în sat, unde locuia la rude. Își amintește despre unchi, fratele mamei, care era destul de sever, era bătută când lua note rele.

A fost înregistrată cu soțul 4 ani, la al treilea an a rămas însărcinată. Primele luni avea gestoză, grețuri, copilul nou-născut era neliniștit, nu mânca, ziua nu dormea deloc. Peste câteva luni pleacă de la soț. la părinți. Actualmente își face studii la juridică. Întreține și legături extraconjugale cu o persoană căsătorită. Dar ce n-ar întreprinde, rămâne „singură”, „abandonată”, îi este frică să facă cunoștință cu un alt bărbat. Se teme să intre în conversație cu persoane de sex opus. Spune că nu poate obține satisfacție de la relații intime. Simte o pustietate, atunci se simte cel mai rău. Nu știe cum să se comporte cu colegii, prietenii.

Se îmbolnăvește în 2005, scade dispoziția, mult păstra patul, nu putea să lucreze, nu se spăla nici măcar pe față, nu vedea ieșire din situație. Se simțea singură, declara că-i este foarte greu, voia să stea numai acasă, să nu facă nimic. Nu avea puteri, nu se poate isprăvi cu munca profesională și domestică. Se nota o stare proastă generală, nu avea nici o dorință de a vorbi, gândurile se derulau lent. Nu putea lua decizii, voia să fie orientată, ajutată. Socotea că totul este în zădar, și că nu are nici un scop. Declara că nu va fi iertată, se simțea anxioasă. Au apărut idei de sinucidere. A fost internată în IMSP SCP. Ulterior a fost spitalizată încă de două ori. În staționar spunea că gândurile se „frământă”, se gândește mult ce-a făcut în trecut. Declara că n-a ajutat pe nimeni, iar familia ei a rămas de nimic și ea „i-a făcut de răs pe toți cei apropiați”. Crede, că ea face tot răul și că ea este de vină în tot. Afirmă că ea n-a făcut multe în viață pentru copii, au rămas săraci, și n-au acumulat bogății. Relatează, că tabletele n-o ajută, nu are poftă de mâncare. Confirmă, că periodic apar strigăte pe nume. Acuza și tremur, slăbiciuni, indispoziție, tahicardie, dureri de inimă, senzații neplăcute în corp, insomnie, amețeli, cefalee, scăderea poftei de mâncare, fatigabilitate, „vuiet” în cap, „capul nu era clar”. Este îngrijorată, că nu poate lucra, ar vrea să conducă gospodăria ca și mai înainte. Se plânge că în casă este o situație tensionată, „toți sunt nervoși”. Afirmă, că viața este grea, iar ea s-a „săturat de depresie”. Relata că nu se mai cunoaște pe sine însuși, „nu mai sunt eu”, „sunt schimbată”, „nu sunt sigură pe mine”, „vreau să plâng continuu, nu pot face primul pas”. Declara că este nemulțumită de sine, se considera ratată, grav bolnavă, „parcă eram o altă persoană”. Se notau oscilații ale tensiunii arteriale, greutate în regiunea occipitală, senzație de lipsă de aer, accese de frică.

**Catamneza:** după ieșire din spital locuia în familie, însă dispoziția rămânea scăzută, avea teamă, dureri de cap, greutate pe suflet, dureri periodice de inimă, nu-și găsea locul. Plângea, declara teamă de singurătate, „arsuri” în corp, lipsa puterilor, uscăciune în gură, bătăi de inimă, constipații. Se considera o povară pentru toți, relata că nu poate găti, nu se poate îngriji, nu se isprăvește cu munca, „nu mă mai interesează nimic”. Credea că va înnebuni, „îmi voi ieși din minți”, și că „nu am ieșire din situație”, fiind îngrijorată de soarta sa. Susținea că nu va mai putea lucra, deoarece nu se poate concentra, simte „fierbințeli”, „frământări” continuu în corp, dar mai ales în mâini și picioare. Trimisă repetat în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție ușor diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele

cardiace sonore, ritmice. TA=110/70 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinește corect. Semne meningiene absente. Tremur ușor al membrelor superioare.

**Examenul psihic:** inițial tensionată, își frânge mâinile, contactul se stabilește cu dificultate. Deseori utilizează numai începuturi de frază. Acuză dureri de cap, hemoragii nazale, greutate pe suflet. Socoate că „parcă nici nu exist”. Spune că vrea să se închidă și să nu contacteze cu nimeni. Consideră că n-a depus suficiente eforturi în viață. Acuma vrea să plece undeva, să fie singură, totul o inervează, vrea să se izoleze. Zice că face probleme, necazuri celor din jur, socoate că trebuia să le rezolve singură. Afirmă că a adus părinții la nimic, i-a „distrus”, „eu au cheltuit mult cu mine, eu n-am făcut față cerințelor, acuma mie îmi vine foarte greu să fac față”. „Prietenii nu se mai apropie de mine, mă resping”, crede că ei vorbesc despre ea. Socoate că problemele și-a făcut singură, cu mâna sa, nu mai are rost să trăiască, „am gânduri rele”. Consideră că trebuie să întoarcă multe datorii. Spune că acuma se îndreaptă spre rău, noaptea chiar aude foșnete, „parcă merge cineva în jurul case”. „Eu am cedat complet”. Se consideră vinovată, deoarece n-a „ascultat” părinții. Simte o neîncredere în sine, în ziua de mâine, „blocată” psihic, are „fierbințeli și dureri de cap”, „distoria” vaselor, „parcă-mi ies din minți, slăbesc”. Se notează un „disconfort în jurul fierii”, „tremur lăuntric al organelor, țiuit în urechi, frică”, „mi se tulbură ochii”. Declară „o amorțeală totală a corpului, dar mai mult a mâinilor”. Afirmă că „creierul nu funcționează așa cum trebuie”, capul este „gol”. Acuză și dureri de cap, predominant pe stânga, grețuri, „creșterea temperaturii”, insomnie, dureri de stomac, disconfort în regiunea epigastrică, dar și treziri devreme. Susține că „organele, mușchii nu sunt ai ei”. Are senzație de „tensiune în cap”, „nu mă pot concentra”. Nu are nici poftă de mâncare, sunt slăbiciuni, dureri, „bătăi puternice” de inimă, stări ca de leșin. Povestește că în aceste situații deseori chema ambulanța. Acasă nu voia să facă nimic, nici măcar să meargă la magazin. Socoate, că „ceva s-a întâmplat în sufletul meu”. Declară și inapetență, scădere în greutate, amețeli, tremur lăuntric, insomnie, dificultăți de concentrare, scăderea capacității de muncă, pasivitate, neliniște, „incapacitate de a se relaxa”.

Sunt dureri de spate, are un tremur în corp, mușchii sunt „încordați”, plânsul este facil, are teamă, „tot timpul aștept ceva rău”, „este o tristețe, durere morală, nu vreau să trăiesc”. „Totul mă inervează”, „nu sunt fericită, simt o singurătate, cred că nimeni nu mă înțelege, simt că pierd ceva”. „Nu mă simt realizată, completă, mă tem să mă apropie de oameni, simt o ură, vreau să fiu rea, să mă cert, nu vreau să vorbesc cu nimeni”. Spune că tot timpul o deranjează ceva, este un sentiment de vinovăție, „nu sunt înțeleasă”, dispoziția este „groaznică”, „sunt în așteptarea la ceva rău”, „nu mă interesează nimic”. Crede că nu arată prea bine, vrea să se închidă în sine, să nu vadă pe nimeni, „sexul nu mă interesează, nimic nu mă ajută, medicamentele la fel”. Nu suportă nici măcar vorbele oamenilor din jur. Afirmă că uneori își pierde controlul, „nu înțeleg perturbațiile atât de frecvente cu mine”. „La mine predomină negativul, incompetența”.

În secție, pe parcursul primelor săptămâni, considera că duce un mod de viață parazitar, „în mine este un vid, eu n-am nimic, sunt pasivă, nu simt ce-mi doresc, nu am nici o dorință, nu am o individualitate”. Credea că ar putea să se întâmple ceva rău. Afirmă că permanent „pierdea” șansele, spunea că are o atitudine față de sine ca un obiect, se simte derutată, nervoasă, urâște lumea, găsește în oameni numai rău, se simte inferioară, depreciată, crede că nu are nici o valoare. Afirmă că nu poate pricepe, nu este capabilă de a înțelege, nu corespunde cerințelor și nu așteaptă nimic bun de la viață. Are o stare „nedeterminată”, se simte nesigură, „dezorganizată”. Relatează că s-a dezamăgit în medicamente. Se simte epuizată, spune că este într-o perioadă dificilă, încearcă să nu ia în seamă pe ceilalți, dar nu poate. Persistă gândurile pesimiste că nu poate face nimic și



că nu este capabilă de nimic. Relatează unde și când s-a tratat, la cine, cunoaște foarte mulți specialiști. Consideră că cei din jur își dau seama de slăbiciunile ei, „slăbește” memoria, „în cap e o prăpastie, nu găsesc cuvinte”, „simt o greutate în cap, mă simt încătușată, tristă, retrasă”. Afirmă că în cap se ridică „ceva”, simte „o tensiune, o încordare”, uneori face mișcări din mimica feții. De aceea socoate că nu este bună de nimic.

Pe parcursul pacienței i-au fost administrate succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu paroxetină 40 mg/zi, mianserină 60 mg/zi, fără efect clinic scontat, valorile scalei Montgomery-Asberg < 50%. Ulterior i-a fost prescrisă venlafaxină în doze crescânde până la 150 mg, carbamazepină până la 600 mg/zi, tratament simptomatic, gimnastică curativă, psihoterapie, ergoterapie. În ședințele repetate de psihoterapie s-a instalat un transfer pozitiv, astfel că pacienta declara că „contradicțiile interne” sunt motivele dereglărilor. „Am conflicte interioare, creierul meu e amputat. Orice bărbat se simte incomod cu mine, nu sunt capabilă de nimic”. Consideră că are multe probleme personale, intime, pe care ar vrea să le rezolve. Pe parcursul psihoterapiei voia să fie întrebată anume despre aceste lucruri. Spune că are o părere înaltă despre sine, idealizează mult. Analizează trăirile sale, acum crede că nu și-a pierdut părinții pentru totdeauna. Afirmă că nu poate să se „frângă” foarte ușor ca altădată, înțelege de ce a pierdut în greutate. Crede că poate fi frumoasă, iar soarta își croiește singură. Dacă inițial în terapie, de cele mai multe ori, avea visuri terifiante, cu eșecuri, falimente, ruine, numeroase nereușite, insuccese, lipsă de noroc, coșmaruri cu o putere neagră care vrea s-o ia, s-o provoace la niște fapte urâte, sau o împingeau la ceva rău, inclusiv la bătaie cu colegii, sau în care ea se transforma în cineva, în alt chip, ulterior visurile devin plăcute. Nu o mai „doborau psihic”, se visa în brațele mamei.

În urma tratamentului complex aparent liniștit, ajută personalului medical, afirmă că dispoziția este cu o ușoară ameliorare, dar în general rămâne încă ușor disperată, caută soluții. Însă nu se mai socoate o ratată. „Îmi este greu, lupt din răspuțeri, mă târâi în brânci”, dar crede că are să reușească în viitor. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–Ritm sinuzal. Axa electrică intermediară. Neurolog–cervicocranialgie. Oftalmolog: FO–din dreapta vene pletorice, din stânga–N. Terapeut–Colecistopancreatită cronică. Ginecolog–sănătoasă. *Psiholog.* Dialogul verbal se formează lent, la întrebări răspunde monoton conform celor înaintate. Prezintă un sentiment de inutilitate, incapacitate, autodeprecieri și lipsă de energie. Dispoziția diminuată. Instrucțiunea o percepe suficient de bine. Fluxul ideativ încetinit, gândirea cu conotație negativă. Memoria și atenția cu deficiență de fixare pe fon afectiv. Praxisul constructiv și gnozisul fără particularități. Astfel la moment se constată o funcționare depresivă la o persoană cu sentimente de autoculabilizare.

**Diagnosticul:** (F33.2) Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Intermisiune.

## Rezumat

Pacienta se prezintă ca o persoană puțin comunicativă, anxioasă, cu dificultăți de separare de mamă. Lipsa legăturilor emoționale, divorțul părinților i-au provocat un sentiment de culpabilitate. Antecedentele eredo-colaterale se prezintă cu tulburări afective la tatăl, dar și psihopatice la ambii părinți. Sarcina mamei a decurs cu multiple situații psihotraumatizante, gestoză. În copilărie suportat numeroase neuroinfecții, operații cu narcoză, boli bacteriene, dar și stresuri, care au și provocat eventual dificultăți de vorbire, enurezis, tulburări de somn, labilitate emoțională, colice abdominale, dar și alte simptome psihosomatice. A schimbat școala, condițiile urbane pe cele rurale, iar locuind într-o familie străină, era maltrată pentru reușită scăzută. După

o căsătorie nefericită, griji legate de sănătatea copilului, simte o singurătate, pustietate, senzație de abandon. Ulterior rămâne o problemă inițierea unor relații intime, cu toate că întreține unele legături cu diferiți bărbați.

Starea morbidă se declanșează cu tulburări afective, predominant anxios-depresive, cu scăderea randamentului, dar și idei de sinucidere. La internările ulterioare tabloul clinic devine polimorf, se asociază „frământări” de gânduri, cap „neclar”. Scade încrederea în tratament, se îndoiește în vindecare. Prezintă acuze ale unei afecțiuni recurente prolongate, în prim plan reliefându-se simptome astenice, vasculo-vegetative, dar și de depersonalizare. Înaintea ultimei spitalizări psihopatologia productivă s-a agravat. Pe lângă simptomele clasice ale unui proces depresiv se constatau diferite cenestopatii în formă de arsuri în corp, senzații de uscăciune, fierbințeli, frământări în corp. La internarea actuală se prezintă tensionată, neliniștită, cu idei de devalorizare, subestimare, de izolare, irascibilă, cu respingerea celor din jur, inclusiv din motivul unor idei senzitive de relație. Confirmă și de data aceasta idei autolitice, cu un viitor „întunecat”, senzații neplăcute în corp, scădere în greutate, dificultăți de concentrare, tremur, disconfort abdominal, fierbințeli, cefalee, vuiet în urechi, foșnete, amorțeli, subfebrilitate. Pe lângă trăirile psihopatologice sus-numite au survenit și simptome nihilistice, cu idei că organele nu sunt ale ei, capul este gol, iar ea nu există, dar și simptome psihotice în formă de trăiri halucinatorii. Considera că ea nu este înțeleasă, capabilă, completă, ci numai plină de catastrofe. Crede că pierde ceva, dar nu poate realiza ce anume. Era pesimistă în privința tratamentului, nu poate înțelege perturbațiile atât de frecvente cu ea. Simte că își pierde controlul, că creierul este „amputat”, crede că contradicțiile interne sunt motivele dereglărilor. Și trăirile nocturne sunt preponderent ocupate de visuri terifiante, pline de falimente și nereușite. Dacă inițial în secție declara un gol interior, un vid, o stare nesigură, dezamăgiri în medicație, atunci, pe parcursul observației, în urma asocierii și psihoterapiei, începe a expune idei optimiste pentru viitor, iar starea generală este cu ameliorare semnificativă.

Schimbarea precoce a tacticii terapeutice poate duce la concluzii false despre ineficacitatea preparatului și la o decepționare a pacientului. Dar, pe de altă parte, perseverarea și tergiversarea în timp al unui curs ineficace de tratament poate duce la suferințe ale pacienților, prelungirea episodului. Din acest motiv a fost importantă alegerea momentului potrivit pentru efectuarea unor investigații suplimentare în vederea depistării, de ex., a unor boli concomitente și reevaluarea planului de tratament în acest context. Pentru că un pacient ce prezintă un diagnostic multiplu va avea o simptomatologie polimorfă, va necesita un tratament complex, va dezvolta un potențial

suicidar crescut și un declin progresiv în funcționarea socială, profesională și familială [72, 197, 259, 303].

Comorbiditățile cardiovasculare (hipertensiunea arterială, boala coronariană) sunt cele mai frecvente patologii asociate depresiei menționate în diferite studii [123]. Cercetările arată că prevalența depresiei la un an este dublă la bolnavii cu boli cardiace față de cei care nu prezintă o altă comorbiditate somatică, iar asocierea depresiei la o patologie cronică existentă este însoțită de creșterea numărului zilelor de spitalizare [36, 40]. Depresia scade aderența la medicația cardiovasculară a bolnavilor cardiaci și crește riscul de necomplianță. Celelalte tulburări somatice (boli endocrine, digestive, discraziile sanguine) sunt prezente mai rar. Alte comorbidități, ca tulburările neurologice și neurodegenerative se înregistrează la fel de des printre pacienții diagnosticați cu această categorie de boli. Toate aceste maladii sunt factori de predicție pentru rezistența terapeutică. De aceea, acești bolnavii au nevoie de o abordare de tratament complex, pentru că la ignorarea lor ar avea ca rezultat eșecul tratamentului [401]. Astfel că la recunoașterea unor comorbidități, a fost indicat un tratament respectiv, condiție esențială pentru îmbunătățirea rezultatelor. Ponderea comorbidităților a pacienților cercetați este redată în Figura 4.1.

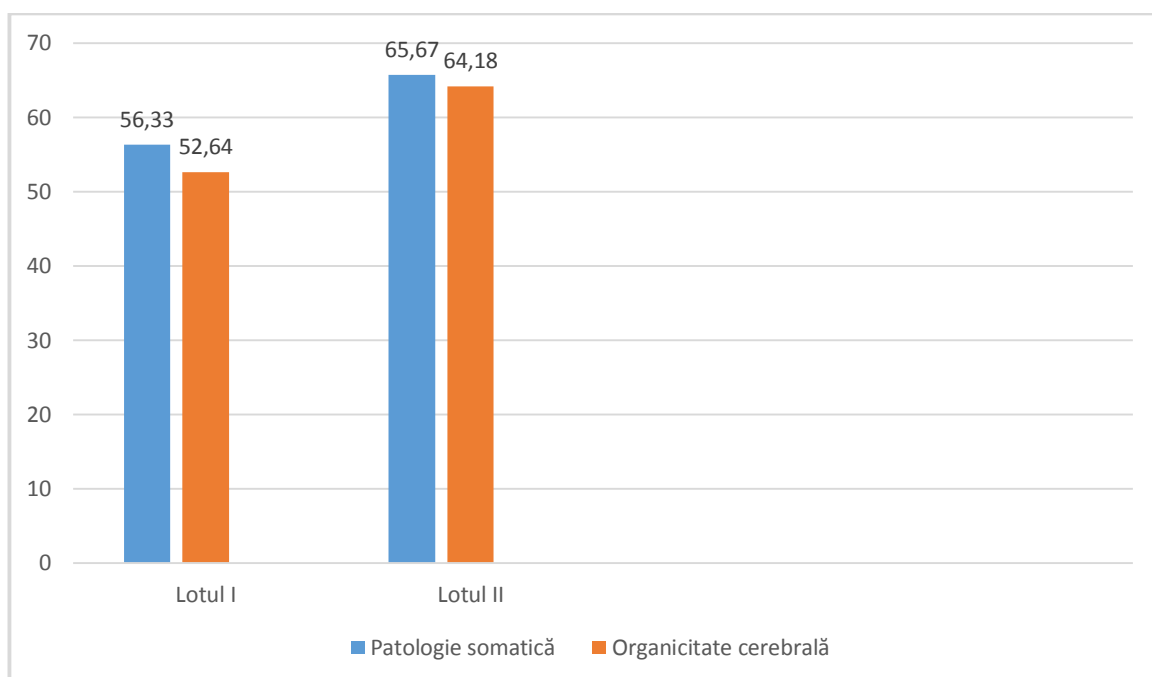


Fig. 4.1. Distribuția comorbidităților la pacienții cu depresii rezistente (%).

Din analiza datelor constatăm 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 modificări nespecificate ale SNC se înregistrează într-o proporție mare: 287 (52,64%) bolnavi în I lot și 43 (64,18%) de pacienți-în lotul II.

Cele relatate pot fi urmărite prin prezentarea următorului caz clinic.

#### **Caz clinic 6. Pacienta T., 30 ani.**

**Anamneza.** Mama bolnavei a făcut școala în Ucraina, apoi a intrat la un colegiu din Chișinău. Dar deoarece starea materială a familiei era grea, acasă rămânând încă 4 copii, pleacă la sora în Rusia. Acolo a depus din nou documentele, peste jumătate de an l-a întâlnit pe viitorul soț, și încă peste jumătate de an se căsătorește. Locuiau la soacră, soțul consuma băuturi, era foarte gelos, o bătea atât el, cât și socrul. Toată sarcina cu acest copil a decurs cu gestoază, grețuri, nefropatie, hipertensiune arterială. Nașterea a fost grea, de durată. Mama pacientei nu-și aduce aminte despre perioada imediat după naștere, deoarece din cauza cifrelor ridicate de TA, a fost „adormită”. Și-a văzut copilul a doua zi, care plângea continuu. A trecut cu traiul la soră, continua să învețe, laptele era „slab”, „aproape albastru”, ca peste trei luni laptele să „dispară” complet. Ei au mai locuit împreună, dar când fetița a împlinit 4 ani, s-au despărțit. Destul de repede mama se recăsătorește, dar bărbatul era și mai violent ca cel precedent, le snopea pe ambele în bătai. De la acest soț al mamei pacienta mai are o soră. Mama se reîntoarce cu fata în Ucraina, acolo în sat se căsătorește cu un băiat, mai tânăr ca ea cu șapte ani, au făcut nuntă, rămâne însărcinată, naște o fetiță. Deoarece soțul își dorea o casă aparte, și fiindcă satisfăcea stagiul militar la marină, a rămas să lucreze pescar pe mare. Și soția și-a dorit să fie felcer pe mare, dar nu a fost acceptată. Numai peste 3 luni ea primește o scrisoare, unde se spunea că bărbatul este în reanimare; el fiind pe uscat, a fost lovit de o mașină, făcând o hemoragie subarahnoidală, după care și-a revenit. Întors acasă, s-a schimbat radical, bătea copiii și soția, era gelos. Într-o zi, ea își ia copiii și pleacă în Rusia, la socrile surorii sale.

Aproape că nu-și aduce aminte nimic despre tata. Fetița își aduce aminte de tatăl biologic numai către vârsta de 8 ani, când a început să o sune, dar au început să se vadă numai de la 16 ani. Își amintește cum el o plimba pe motocicletă. Voia să-l vadă mai des, dar pe de altă parte spune că l-ar fi „rupt în bucăți”, deoarece când avea numai câțiva ani, a căzut, iar tatăl nu a sprijinit-o, ea lovindu-se la cap, „a curs sânge”. Afirmă că acuma este în Italia, deseori o sună și-i spune că o iubește, dar ea nu-l crede. Așa și mama îi spunea că nu trebuie să crezi bărbaților, „ei toți sunt la fel”, „până la căsătorie ei sunt buni, te port în brațe, ca pe urmă să găsească în tine diferite defecte”.

Știe doar că fiind acolo, în Siberia, bunica îi aducea lapte, bomboane. A înțeles că tata s-a căsătorit și a transmis că fetița lui nu va primi nici un cadou de la el, deoarece el plătește alimente. Voia să meargă la el, să ceară măcar o fotografie, cu toate că avea una, de la nuntă. Mama îi spune că după ce va muri, pacienta ar trebui să se adreseze lui, și sigur că el o va ajuta. „Viața mea a fost numai război, am luptat cu tata”, dar că cele mai mari bătaii s-au dat după 13 ani, când a început a crește. Era bătută, brutalizată, tatăl arunca cu diferite lucruri în ea, o trimitea în stradă, în plâns. Crede că mama ei este mai puternică și dorea să discute cu ea mai multe lucruri, dar de fiecare dată mama se inerva, deoarece pacienta declara mamei că ea respinge băieții și că nu le va permite nici măcar să se atingă de ea. De aceea se gândește că ar fi chiar mai bine ca să meargă cât mai rar acasă. Sora mai mică cântă, este „ca o actriță,” se poate deghiza foarte repede, poate trece ușor de la râs la plâns, și invers.

A locuit un timp și cu bunica, pe linia mamei, care era foarte energetică, activă, ajuta la toată lumea. Dar pacienta deseori se certa cu ea, dorea moartea ei, „voiam să văd cum moare”. Zice că vrea să știe cum va fi acest lucru, „am teamă de moarte”. Și în general îi place să vadă, să întâlnească „ceva rău”. Îi place să privească filme de groază, cu catastrofe, avarii, dar și erupții vulcanice.

Reușea mai slab la matematică, fizică, iar mama a hotărât s-o trimită înapoi în Ucraina. Același lucru a dorit și cealaltă soră. Cu toate că erau în divorț, tatăl lor le-a primit bine. Peste ceva timp soțul merge în Siberia după soție și toți se reîntorc acasă. Peste câteva luni mama pleacă în

Italia, apoi soțul. La 9 ani, când mama se căsătorește a treia oară, pacienta începe a se comporta ca o „piscică”, se „likea” de tatăl vitreg, îl îmbrățișa, adormea în mâinile lui. Dar confirmă că după ce el a suportat un accident rutier, devine complet altul.

Din copilărie avea teamă de întuneric, nu putea rămâne singură, avea frică, credea că este cineva. Când avea 13 ani, nu putea dormi, adormea către 5 dimineața, vedea mama moartă, mormântul ei, multe flori în jurul lui. Continuă să plângă noaptea, credea că mama ar putea să moară, și se gândea că dacă și va muri, atunci numai împreună. Consideră că mama este cel mai important și iubit om de pe pământ, deoarece ea a crescut-o și totdeauna a fost cu ea. Pe parcursul acestor divorțuri, mai ales către 12-13 ani, relațiile familiale erau foarte încordate, fetița scădea în greutate, era foarte slabă, dispărea ciclul menstrual. Consulta și endocrinologul, a luat preparate hormonale. A frecventat școala muzicală, lua ore suplimentare de pian. Toată viața și-a dorit să depună actele la juridică. Mama și-a dorit ca fiica să facă muzică mai departe, dar pacienta a refuzat, zicând că se simte incomod pe scenă. La 14 ani au început erupții pe piele, „pete” pe față. A consultat dermatologi și s-a tratat. La 15 ani a fost bătută de acest al treilea bărbat al mamei, spune că și acum uneori o doare coccisul. Ea arunca cu vesela, declara că el nu are nici un drept s-o bată, zicându-i că el nu este tatăl ei. Spune că și mama o bătea uneori. Nu-i plăcea să fie criticată și să-i fie spus neadevărul.

Tot timpul dormea împreună cu sora cea mijlocie, ele se „împleteau”, cei din jur le spuneau că formează „un întreg”. După școală a făcut cunoștință cu o fată, care i-a propus să rămână singure la ea acasă. Domnișoara îi făcea masaj, îi cânta ceva despre dragoste, a vrut s-o sărute, dar ea a refuzat. Peste câteva zile s-a despărțit definitiv de această fată, deoarece nu i-a plăcut comportamentul dânzei, „prea des mergea pe la discotecă”, „se schimba din mașină în mașină”. În primul an de facultate, fiindu-i frig, a trecut într-un pat la colega de cameră. S-a întors la ea cu spatele, dar „înțepenește”, nu se putea mișca, nu putea adormi, a fost cuprinsă, era mângâiată. Nu știa cum să reacționeze, „parcă eram cu sora”. Spune că această fată este liniștită, tinde spre ea, nu poate explica din ce cauză strigă la ea, plânge, respinge celelalte fete de la ea, dar și băieții. Făcea „istericale”, striga, plângea zgomotos. Și în stradă ele merg îmbrățișate, cei din jur spun că ele sunt surori și că chiar seamănă între ele, își vopseau părul într-o culoare. Când vrea să cumpere ceva gustos, tot timpul se gândește la ea. De fiecare dată îi lasă și ei pe masă. Când colega se îmbolnăvește, pacienta îi cumpără tablete, o acoperă cu plapuma, nici n-o trezește dimineața. Își pune întrebarea de ce ea poartă pantaloni, „de ce ea crede că are picioare strâmbe?”. Își amintește că și ea a fost ajutată de această colegă de cameră, mai ales când ieșind de la veceu, s-a simțit rău, a avut grețuri, și a fost condusă. Ele totul fac împreună, împart banii, mâncarea. Chiar și camera au aranjat-o ca la ea acasă, cu aceleași perdele. Câțiva ani locuiește în cămin cu o fetiță blondă, care deseori o provoacă, deseori îi trimite băieți ca să facă cunoștință. Ca apoi, întorcându-se acasă, să-i facă „scene de gelozie”. Deseori se „bat”, rămân foarte apropiate, merg împreună la discotecă, la lecții, la piață.

A prietenit cu un băiat, dar el a plecat în Rusia, acolo s-a căsătorit, are de acum un copil. Pacienta se consideră supărăcioasă, vrea să-l întrebe dacă o mai iubește. După el, la 16 ani, a mai cunoscut alt cavalier. El era impulsiv, prea energic, consuma alcool, avea „probleme” cu alți băieți, ea se temea de el, dacă o atingea, ea îl respingea. După un sunet la telefon, ea i-a răspuns urât. Dimineața ea a aflat că acela s-a spânzurat. Era derutată, plângea, se învinovăța, câteva zile umbla în negru, ca pe urmă directorul de școală i-a spus să se îmbrace altfel. Peste un an a apărut alt băiat, el era liniștit. Dar într-o zi ea i-a răspuns urât, deoarece a observat că el atrage atenția la prietena ei. Odată, fiind cu o prietenă în ospetie, s-au reținut la o petrecere, au fost nevoite să rămână acolo, n-a dormit toată noaptea. Spune că urăște băieții, nu-și dorește ca cineva să intre la ea, evită să plece la discotecă. Își amintește că într-o seară a fost urmărită de o mașină cu mai mulți băieți, le-a strigat lor mai multe cuvinte urâte, la fel ca și dâșii în adresa ei.

Se îmbolnăvește în 2007, devine emoțional labilă, acuză teamă de moarte, apetit scăzut, scădere în greutate, visuri terifiante, cu treziri în frică și dorință de a striga. Acasă păstra patul, n-

o interesa nimic. Cu toate că au fost efectuate mai multe investigații, simptome lezionale nu s-au depistat. A fost spitalizată în IMSP SCP. Ulterior a fost internată încă de două ori. La spitalizările repetate afirma că-i este teamă de boală, credea că ar putea să-i fie și mai rău, nu poate zâmbi, „nervii sunt ca o strună”, simțea o „răcoare lăuntrică”. Nu-și poate găsi locul, nu se poate mobiliza, „sunt derutată”, mult se gândește, emoțional labilă. Se plânge de anxietate periodică, neliniște, dificultăți de concentrare, scăderea memoriei. Declară, că tratamentul ambulator este puțin eficace. Afirmă că s-a săturat de viață, se simte obosită, lipsită de puteri, nu se poate bucura de viață, o inervează cei apropiați. Acuză și dureri de cap periodice, amețeli, slăbiciuni, dureri periodice de inimă. Nu vrea să vorbească cu nimeni, nu vrea să facă nimic. Se inervează la zgomotul exagerat. Se gândește mult la boala sa, crede că ea va dura foarte mult, însă are speranță că va fi bine. Are și „furnicături”, „mâncărime” în corp, „frisoane”, „roșeață în cap”, amețeli, frici, somn perturbator, visuri groaznice. Are senzații că este urmărită de figuri, se notează grețuri, amar în gură, dureri de inimă, durere morală, inapetență. Consideră că nimeni n-o înțelege, la lucru situația este tensionată, dar și acasă se plânge de probleme existențiale, certuri cu vecinii. Crede că are o boală irecuperabilă. Ar vrea să-i fie ridicată imunitatea. Declara transpirații, dureri de spate, creșterea tensiunii arteriale, căderea părului, dereglarea ciclului menstrual, plâns facil, dureri de cap, dureri în articulații, dureri de picioare, oboseală rapidă.

**Catamneza:** după ieșire din spital acasă continua să se plângă de dureri de cap, teamă, irascibilitate, indispoziție, scăderea memoriei, clipire frecventă din ochi, nu se isprăvea nici cu munca. Ultimele săptămâni înainte de spitalizare, după un conflict, devine neliniștită, anxioasă. Credea că nu este ieșire din situație, se simțea izolată. Se neliniștește de starea ei, socoate că înnebunește, se consideră grav bolnavă, nu știe când își va reveni și dacă va putea lucra vreodată. Declară că nu poate adormi, n-are poftă de mâncare, are un nod în gât, grețuri, spune că a slăbit în greutate, are un „tremur interior”. Povestește că nu poate sfârși lucrul domestic, păstrează patul, altădată umblă prin casă și nu poate face nimic. Este îngrijorată de soarta copiilor, a fiicei, care a suportat o stare depresivă. Își pune continuu întrebări asupra stării sale, se întreabă de ce nu poate lucra și nici îngriji copilul. Crede că și cei apropiați n-o înțeleg. Trimisă repetat în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=120/70 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinește corect. Semne meningiene absente.

**Examenul psihic.** Orientată, declară o încordare lăuntrică, subfebrilitate persistentă. Relatează că a consultat mulți doctori, a cheltuit mulți bani pe analize scumpe, i se cerea executarea tuturor prescripțiilor. Folosea și ceaiuri, făcea acupunctură, însă nimic n-o ajuta. Din acest motiv devine derutată. Momentan nu poate discuta nici cu soțul, care lucrează și întreține familia. Spune că în general, atunci când discută cu cineva, „pierde firul”, nu-și aduce aminte nici măcar întrebările conlocutorului. Deseori discută cu rudele despre apocalipsă, îi întreabă despre viață, se îngrijorează de viitorul ei, se teme de război, declară că în fiecare oră s-ar putea întâmpla ceva rău. De aceea se străduie să se întoarcă cât mai repede înapoi acasă. Nu iubește companii gălăgioase. Îi place să participe la diferite spectacole, să joace drame, deoarece „ele sunt din viață”. Își pune întrebări dacă se va vindeca sau nu, dorește să-i fie prescrise medicamente mai deosebite.

Se plânge de iritabilitate, somn perturbator, inapetență, dureri de cap tip presiune. Cu detalieri își expune trăirile sale, are numeroase senzații în corp, în cutia toracică, perioade de

teamă, panică, nu mai iese afară, cu greu se isprăvește cu munca. Confirmă situație tensionată de acasă, zice că uneori se gândește la rostul vieții, are și „tremurături”, senzații de „amorteală” în corp. Relatează despre tratamentele efectuate, spune că de multe ori suportă greu medicamentele, este avansată în diferite tipuri de preparate. Declară, că a făcut mai multe investigații costisitoare, care nu au demonstrat o patologie gravă organică. Este axată pe pierderile avute, solicită ajutor. Emoțional labilă, se plânge și de nod în gât, dureri de inimă, „inima nu-mi dă voie să fac ceva”, „mă strânge”, scăderea puterilor. Cere să i se prescrie medicamente „bune”, se consideră bolnavă somatic. Spune că mama continuă să fie nervoasă, cere ca pacienta să se recăsătorească. Inițial bolnava declara că nu mai dorește aceste lucru, „mie nu-mi plac bărbații, nu știu dacă voi mai iubi vreodată”, ca peste câteva minute să spună că ea s-ar putea să se căsătorească, „așa vrea mama, iar cuvântul mamei este lege pentru mine”.

Pacientei i-au fost prescrise succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu escitalopram 40 mg/zi, amitriptilină 150 mg/zi, fără efect clinic scontat, valorile scalei Montgomery-Asberg sub 50%. Ulterior i-a fost prescrisă venlafaxină în doze crescânde până la 150 mg, carbamazepină până la 600 mg/zi, tratament simptomatic, gimnastică curativă, psihoterapie, ergoterapie. În săptămânile următoare declară că se simte mai bine, dar vrea ca în jur să nu fie atât de multă murdărie, pentru că ea iubește curățenia, inclusiv produse ecologic pure. Urăște bărbații, se teme de relații intime, afirmă că ei se gândesc numai la „aceasta”. Relatează că odată, fiind în mașină cu un bărbat, polițist, a fost impusă să întrețină relații sexuale. Dar deoarece ea se împotriva și îl bătea cu mâinile, el a electrocutat-o. Și-a revenit peste câteva secunde, cu pantalonii coborâți în jos. A crezut că a rămas însărcinată, pentru că au apărut dureri în abdomen. Nu voia să-i spună mamei, s-a adresat singură la ginecolog. A aflat că este virgină, „ca și mama până la căsătorie”. În urma ședințelor repetate de psihoterapie cooperarea se stabilea mult mai ușor. Relata despre mai multe stresuri suportate - înlăturarea polipilor, amigdalelor, apendixului, extragerea a câtorva dinți; peritonita suportată, depistarea cifrelor ridicate ale glicemiei, traumatismul cranian al nepotului în urmă căruia s-a tratat în reanimare, iar pacienta l-a îngrijit mult timp; decesul unei frate de-al tatălui cu 6 ani în urmă, care suferea de diabet zaharat, iar în final i-a fost amputat piciorul; decesul cu 3 ani în urmă a unui prieten de-al familiei, în urma decompensării inimii, rinichilor; nervozitatea bunicului, relațiile tensionate cu soțul. Singură educă un copil de 11 ani, în același apartament mai locuiesc încă sora cu familia și mama, „în casă aproape numai femei”. A lucrat la o firmă, directorul fiind destul de sever și strict ca și soțul ei, cerea o atenție sporită, ca în final să lase lucrul. Spunea că vrea acum să se cunoască pe sine însuși, își dorește discuții de durată cu doctorii, cu toate că „știu că ei sunt destul de ocupați”. În terapie pacienta relatează că nu-i place să fie criticată, să i se facă observații. Afirmă că ea se simte incomod în societate, se gândește ce-ar putea spune lumea despre dânsa, se consideră rușinoasă, și cei din jur ar putea să observe. Prezintă pe parcursul psihoterapiei și câteva visuri, în unul din ele pacienta coboară de pe niște scări, în haine albe, cu un buchet de flori roze în mâini, iar în jos se vede o crăpătură mare în pământ, pătrată, în jur numai nisip, pietre, la fund-apă și întuneric. În altul vede mult sânge și cum ea bate niște băieți, iar toate aceste lucruri sunt urmărite de bunica, care a reînviat din morți. Și-a văzut în vis și mama moartă, care plângea foarte mult. Ulterior nu mai este tensionată, înțelege că aceste visuri sunt legate de trăirile sale, de acum privește mai cu încredere la viitor, că o așteaptă ceva bun și nu se mai teme că mama ar putea să moară. Înainte de ieșire aparent liniștită, ajută personalului medical. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator-N. RFG-N. ECG-FCC 75 bat/min., axa electrică verticală. Consultația stomatologului: gingivită acută. Consultația oftalmolog: edem peripapilar. Consultația n/chirurgului: fără semne neurologice de focar. Terapeut-Pancreatită cronică. Micronefrolitiază. Ginecolog-sănătoasă. *Psiholog.* Contactul verbal accesibil, la întrebări răspunde succint. Ușor tensionată, irascibilă, egocentrică. Tendință spre dominări. Dispoziția diminuată. Temporo-spațial și personal orientată corect. Capacitatea și productivitatea muncii scăzute. Tempoul muncii încetinit. Instrucțiunile le percepe corect. Uneori nu ține cont de ele. Atenția superficială, cu

dificultăți de concentrare. Memoria diminuată pe fondal mixt (hipoprosexic și demotivațional). Gândirea lentă, rigidă. Praxisul constructiv și gnozisul fără particularități. Astfel la momentul examinării se constată o funcționare cognitivă și afectivă ce corespunde unei stări depresive, scăderea capacităților imaginative.

**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Intermisiune.

### **Rezumat.**

Sarcina mamei a decurs cu gestoază, crize de hipertensiune arterială, iar nașterea a fost de durată. Tatăl pacientei era consumator de băuturi alcoolice, era gelos și violent. Pacienta se dezvolta neliniștită, emoțional labilă. A fost crescută artificial de la 3 luni. A fost martor neînțelegerilor din familie, divorțului. Al doilea tată a fost și mai violent, bătea mama și bolnava, la fel ca și al treilea soț al mamei, care după un accident rutier a suportat o traumă craniană gravă. Foarte rar își vedea tatăl biologic, avea o atitudine ambivalentă față de el, considera că viața ei a fost un război. Nu a găsit limbă comună nici cu mama. În copilărie și adolescență prezenta diferite simptome nevrotice și psihosomatice, inclusiv teamă, insomnie, labilitate emoțională, anxietate, scădere în greutate, dereglarea ciclului menstrual, erupții cutanate. Manifesta și legături homosexuale latente. A prietenit cu diferiți băieți, însă greu suportat decepțiile, abandonul, dar și apropierea de ei, respingându-i zgomotos.

Boala debutează cu labilitate emoțională, dereglări de somn, frică, inapetență, indispoziție, oscilații ale tensiunii arteriale, cefalee, visuri terifiante, scădere în greutate, indiferență. La internările ulterioare credea că suferă de o boală gravă, apare o „derutare”, simțea o „răcoare lăuntrică”. Se asociază rapid diferite simptome astenice, vasculo-vegetative, diferite ceneștopatii în formă de „furnicături”, „mâncărime”, „frisoane” în corp, „roșeață în cap”.

Înainte de internare transpirațiile devin persistente, se notau oscilații frecvente ale tensiunii arteriale. Pe lângă aceasta se aprofundează simptomele biologice ale procesului depresiv, prin scăderea în greutate, amenoree, căderea părului. Iar ultima internare a fost provocată și de un factor stresant semnificativ-starea depresivă a fiicei. În spital declara că toate metodele de tratament efectuate de ea nu au ajutat-o. Crede că pentru ea ar fi util o mai bună cunoaștere de sine, fapt ce ar putea s-o ajute să depășească simptomele, inclusiv cele legate de fobiile sociale. Deoarece pacienta începe a suporta greu observațiile celor din jur, își pune întrebări referitor la atitudinea apropiaților față de ea, nici măcar nu ieșea în societate, refuza companiile. Însă și alți factori stresanți nu-și găseau rezolvare. Bolnava continua să fie presată de maică-sa, care îi cerea întemeierea unei familii. Visele erau groaznice, care o făceau să fie și mai îngrijorată față de soarta rudelor, mai ales a mamei. Confirmă că este reticentă la declarațiile bărbaților. Ședințele de



psihoterapie, care au avut loc pe fondul tratamentului medicamentos, s-au petrecut de două ori pe săptămână, pe parcursul cărora au fost elaborate și s-a produs travaliul numeroaselor situații stresante, operațiilor complicate, afecțiunilor rudelor, decesului unui bun prieten de-al familiei, relațiilor încordate cu soțul, ca și situația când educă singură un copil, locuirea în comun cu rudele, eliberarea din serviciu din cauza severității conducătorului instituției.

Așadar, abordările individuale, privind psihopatologia, situațiile psihotraumatizante, bolile concomitente, permit înțelegerea motivelor de instalare a fenomenului de rezistență și metodelor de depășirea a acestuia.

#### **4.6. Concluzii la capitolul 4**

1. Datele denotă 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 de asocierea de numeroase tulburări cenestopate, hipocondriace, obsesiv-fobice, de depersonalizare și de derealizare.

2. Manifestările clinice ale bolnavilor studiați au fost caracterizate predominant de simptome afective, care se deosebeau printr-o instabilitate, polimorfism și schimbări frecvente a psihopatologiei. În interiorul nucleului afectiv se derulau modificări ale corelațiilor de bază între afecte, cu o perturbare a raporturilor componenților sindromului, prin prevalarea simptomelor facultative asupra afectului principal, dar și complicarea lui structurală, cu formarea unui afect monoton, rigid față de influențele situaționale.

3. În observațiile noastre variantele clinice principale ale maladiei au fost depresia refractară anxios-agitată—I lot—38,90%, lotul II—53,73%, melancolică—I lot—36,15%, lotul II—25,37% și apatic-inhibată—I lot—24,95%, lotul II—20,90%, ( $p < 0.05$ ). Structura psihopatologică a depresiilor rezistente anxios-agitate se deosebea preponderent printr-o tristețe vitală, descărcări tensionale, anxietate profundă, paroxisme cu disperare, mânie, raptusuri melancolice, simptomatologie cenesto-hipocondriacă masivă cu temeri la un deznodământ fatal.

4. În cercetare tabloul clinic al depresiilor rezistente melancolice era constituită dintr-o accentuată durere morală, suferință, tristețe profundă, monotonă și refractară la excitațiile ambianței, imposibilitate a sintezei mentale, conținut monoideic, stereotip al gândirii, simptome de depersonalizare depresivă cu senzația morbidă de pierdere a sentimentelor, „gol” fizic. Fenomenele de derealizare, prin scăderea senzației de spațialitate a ambianței, reducerea senzației

de intensitate a culorilor, uneori la denaturarea formei obiectelor și a distanței între ele, după conținut formal se apropiau de fenomenele psihosenzoriale.

5. Datele demonstrează că tonusul afectiv al pacienților cu depresie rezistentă apatic-inhibată era dominat de asponanietate, anergie, astenie vitală, scăderea impulsurilor voliționale, inhibiție pulsională, uneori imobilitate completă până la o stare de stupoare, negativism alimentar, diminuarea accentuată a activității sexuale. Fenomenele rudimentare de depersonalizare depresivă, cu senzație de schimbare a lor, uneori în formă de pustietate fizică nu erau însoțite de trăiri chinuitoare de schimbare a sentimentelor sale.

6. Rezultatele denotă că modul de debut mai frecvent al episodului depresiv rezistent a fost insidios, cu o dezvoltare graduală a psihopatologiei—74,86% cazuri lotul I; 73,13%—lotul II. În debutul brusc—(25,14%) lotul I și 26,87%—lotul II, ( $p > 0,05$ ), manifestările bolii se accentuau rapid, fiind precedate în majoritatea cazurilor de situații psihotraumatizante importante. Structura comorbidităților la bolnavii cu depresie rezistentă atestă că în ambele loturi cel mai mare număr de subiecți au fost cu boli somatice asociate: 56,33% de bolnavi în primul lot, 65,67%—în lotul II și sechele după afecțiuni organice cerebrale: 52,64% bolnavi în I lot și 64,18% de pacienți—în lotul II.

## 5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI A DIVERSELOR FORME CLINICE ALE DEPRESIILOR REZISTENTE

Depresiile rezistente constituie un domeniu particular în cadrul afecțiunilor depresive. Printre cauzele, ce determină limite în terapie s-au notat: erorile de diagnostic, folosirea inadecvată a farmacoterapiei [63, 89, 67, 93].

Pentru depășirea acestor probleme au fost propuse diferite metode de tratament: terapia prin perfuzie cu antidepresive, combinația antidepresive+neuroleptice, augmentarea cu timostabilizatoare, administrarea TEC [115, 141, 157, 451]. Deoarece tratamentul depresiei refractare necesită eforturi considerabile, iar o anumită opțiune de tratament nu este ușor de prezis, pacientul va necesita o abordare flexibilă pentru găsirea răspunsului [230, 290, 407].

Depresia rezistentă la tratament este o condiție dificil de tratat, de aceea subiecții necesită o abordare integrată. Pentru că nu există o abordare unică standard de tratament, experții în domeniul sănătății mintale oferă diferite strategii. În cazul acestor bolnavi scăderea numărului de zile/pat, dar și un tratament mai puțin costisitor, sunt opțiuni importante [290].

### 5.1. Managementul terapeutic al bolnavilor cu depresii rezistente

În cercetarea noastră ne-am axat pe teoria adecvanței terapeutice, astfel încât, medicația antidepresivă, prin acțiunea sa psihofarmacologică, să poată corecta deficitul biochimic specific. Antidepresivele au normalizat dispoziția depresivă, au acționat asupra inhibiției psihomotorii, anxietății, insomniei, ideății depresive de vinovăție, subestimare, inutilitate și autoliză.

Au fost utilizate preparate antidepresive 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 antidepresive cu acțiune pre- și postsinaptică (**duale**) noradrenergică și serotoninergică: triciclicele–Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina și tetraciclicele–Mianserina. Însă înainte de prescrierea acestor preparate, pacienții au primit pe o perioadă de cel puțin trei-patru săptămâni următoarele antidepresive–sertralină 150 mg, citalopram 40 mg, paroxetină 40 mg.

În procesul de selectare a preparatelor ne-am folosit de următoarele principii:

- evidențierea sindromului psihopatologic principal;
- prescrierea antidepresivelor sedative în cazul depresiei agitate;
- prescrierea antidepresivelor activatoare în cazul depresiei inhibitate;
- prescrierea antidepresivelor echilibrante în cazul depresiei polimorfe;
- utilizarea antidepresivelor sedative seara, iar celor activatoare–dimineața.

Luând în considerație cele expuse mai sus, inclusiv cerințele algoritmilor bazate pe dovezi pentru tratamentul depresiei majore refractare, care stipulează că medicația de primă linie este aleasă pe baza în primul rând a unor factori clinici, am reevaluat aceste probleme de diagnostic, instituind tratamentul conform subtipului depresiv.

Conform PCN Depresia (caseta 21) tratamentul farmacologic al depresiei rezistente recomandă utilizarea unor antidepresive cu mecanisme psihofarmacologice diferite. Strategiile terapeutice urmăresc reechilibrarea transmisiei sinaptice prin amplificarea transmisiei NA, 5-HT, DA. Deoarece tratamentul cu substanțe antidepresive asociază riscuri specific fiecărei clase de antidepresive, acest fapt impune o selecție strictă pe criterii medicale, evaluându-se potențialele riscuri de sindrom serotoninergic, modificări cardiovasculare și hepatice [20, 222].

Implicațiile, pe care le au în etiopatogenia depresiei diferitele sisteme de neurotransmițători cerebrali, sunt argumentele principale ale modelelor psihofarmacologice. Teoriile monoaminergice relevă existența unei deficiențe de transmitere pe linia unuia dintre neurotransmițătorii cerebrali, referindu-se fie la noradrenalină (NA), fie la serotonină (5-HT) [1, 20, 23]. Desensibilizarea receptorilor constituie un punct comun de acțiune pentru toate tratamentele cu medicamente antidepresive. Hiposensibilitatea presinaptică, cu diminuarea modalităților presinaptice de eliberare a NA, cu accelerarea mecanismelor de transport presinaptice, ce facilitează recaptarea NA și diminuarea transmisiei semnalului noradrenergic în etajul postsinaptic, este considerat ca mecanism de bază în declanșarea stărilor depresive [23, 42, 141].

În depresia prin deficit de serotonină se disting două forme clinice: depresia anxioasă, cu neliniște psihomotorie marcată, anxietate, disforie, algii, insomnie de adormire, hiperfagie și depresia ostilă, cu idei de autoacuzare, autoînvinuire, comportament suicidal recurent [23]. Astfel, aceste tipuri de depresii, corelate cu deficitul serotoninergic, beneficiază de tratament cu antidepresive serotoninice.

Clinic, depresia prin deficit noradrenergic se caracterizează prin inhibiție psihomotorie, inapetență, pierdere în greutate, hipersomnie diurnă, insomnie matinală, deficit cognitiv, anhedonie, scăderea activității sociale [23]. În aceste cazuri se dovedesc a fi eficiente inhibitorii selectivi ai recaptării noradrenalinei, antidepresivele „duale”.

În conformitate cu principiile de tratament în depresiile rezistente, opțiunile de bază sunt venlafaxina, antidepresivele triciclice, litiul [75, 86, 101, 338, 426, 427]. Anume preparatele antidepresive cu acțiune neselectivă (venlafaxina), dar și cele duale (imipramină, clomipramină, amitriptilină) au și fost indicate preponderent în observațiile noastre.

Venlafaxina este în general bine susținută de literatura de specialitate [19, 43, 83, 368, 388, 411], cu rezultate destul de bune și în condiții comorbide [241]. Acest preparat face parte dintr-un grup de antidepresive moderne, cu acțiune antidepresivă puternică, efecte secundare minime și tolerabilitate bună, care nu inhibă izoenzima P450. Având o acțiune multiplă, venlafaxina atestă cea mai rapidă acțiune în tulburările depresive severe, dispunând de proprietăți relativ selective pentru inhibarea recaptării la nivel presinaptic pentru 5-HT, NA, iar în doze mari influențează nivelul de dopamină, fiind din acest punct de vedere un model de flexibilitate terapeutică [277, 338]. Însă dozele mari de venlafaxină necesită monitorizarea tensiunii arteriale din cauza unei posibile agravări a hipertensiunii arteriale. Venlafaxina inhibă ușor izoenzima CYP2D6, calea de metabolizare a olanzapinei și risperidonei.

Altă opțiune de bază sunt antidepresivele triciclice—substanțe cu o eficiență clinică dovedită, larg utilizate, necostisitoare, cu susținere variabilă în literatura de specialitate [42, 43, 296]. 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. Efectele psihofarmacologice ale antidepresivelor triciclice, se prezintă prin inhibarea recaptării presinaptice pentru 5-HT și NA, capacitate de blocare puternică a receptorilor postsinaptici 5-HT (amine terțiare) și a receptorilor NA (amine secundare).

Conform unor scheme elaborate de noi [2, 3], aceste medicamente triciclice au fost administrate, cu precădere, parenteral, dimineața, la momentul trăirilor vitale cele mai severe. Această cale extravasculară de administrare a medicamentelor, în particular cea intramusculară, a oferit un timp de absorbție mai scurt decât pe cale enterală, mai ales la bolnavi cu aciditate gastrică. Și calea intravenoasă a avantajat pacienții la perioade latente scurte, omiterea etapei de absorbție, evitarea primului pasaj intestinal și hepatic. Această administrare perfuzabilă a antidepresivelor este expusă la fel și în multe alte studii, în care autorii au obținut rezultate semnificative în circa 60% cazuri [29, 42].

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 (NaSSA), blocant presinaptic al autoreceptorilor [42, 116]. Acest preparat a fost indicat mai ales pentru a exercita un efect sinergic împreună cu antidepresivele triciclice. 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. Sertralina prezintă o farmacocinetică liniară, astfel că în cazul prescrierii acestui preparat va apărea o creștere aritmetică a concentrației plasmatice odată cu creșterea dozei orale.

Este de remarcat faptul că nu există algoritmi simpli pentru tratarea depresiei rezistente. În schimb, mai multe opțiuni trebuie luate în considerare și adaptate pentru fiecare pacient în parte. Opțiunile actuale, folosite pentru a depăși un răspuns parțial la tratament antidepressiv, constau în terapii de schimbare, augmentare, combinare și optimizare, strategii denumite pe scurt „SACO” [208, 256, 365]. Deci a fost rezonabil ca și în cercetarea noastră să ne axăm pe cele mai importante opțiuni pentru depășirea unui răspuns parțial la tratamentul antidepressiv.

Astfel, **managementul** (strategiile) **terapeutic** a inclus strategii de:

- creștere a dozei administrate,
- substituție,
- combinare,
- potențare.

#### **Creșterea (maximizarea) dozei.**

Prescrierea nerațională de medicamente antidepressive în ceea ce privește doza adecvată este o cauză frecventă a eșecului tratamentului în 11% din cazuri [243, 329, 433]. Conform datelor din literatura de specialitate [41, 42, 433], prescrierea dozelor maxime de antidepressive la pacienții cu depresie rezistentă la tratament este asociată cu o probabilitate mai mare de răspuns decât dozele mai mici. Creșterea dozei ar fi un pas următor rezonabil în cazurile de non-răspuns la medicamentele antidepressive la doza standard, atâta timp cât doza standard a fost bine tolerată, iar pacientul are o atitudine pozitivă față de medicament în cauză. Nu există nici un indiciu pentru creșterea dozei în caz de non-răspuns la o doză standard de antidepressive și un sentiment de demoralizare a bolnavului.

Optimizarea dozei actuale de medicație este de obicei cel mai economic pas înainte de următorul tratament și constă, în general, în creșterea dozei de medicamente, cel puțin la doze maxime standard, potențial considerate supraterapeutice (de exemplu sertralină 250 mg până la 350 mg). Această strategie se referă în special pentru persoanele, care au solicitat medicamente în doze mari în trecut sau au demonstrat o bună tolerabilitate. Pacienților, care nu pot tolera o doză maximală de un antidepressiv, ar trebui să le fie aplicată strategia de schimbare.

Creșterea dozelor de antidepresive dincolo de cele recomandate poate crește eficacitatea pentru unele, dar nu și pentru toate antidepresivele. O analiză sistematică a demonstrat o susținere a tratamentului cu doze mari în cazul triciclicilor, și mai puțin a ISRS, sugerând că aceste preparate au o curbă doză-răspuns relativ plată în tratamentul depresiilor [62]. Însă STAR \*D a demonstrat o oarecare eficacitate de creștere a dozei pentru ISRS. Dozele clinice diurne recomandate (mg/zi) de antidepresive în diferite surse din literatură sunt următoarele: Sertralina–50-200; Fluoxetina–20-80; Venlafaxina–37,5-375; Amitriptilina–25-300; Imipramina–25-400; Clomipramina–25-300; Mianserina–15-90 [17, 20]. Aceste date denotă că antidepresivele, cum ar fi venlafaxina și antidepresivele triciclice (altele decât nortriptilina), au intervale foarte largi ale dozelor, cu până la o creștere de zece ori a dozei orale. De exemplu, venlafaxina poate fi administrată în siguranță în doze eficiente de la 37,5 mg până la 375 mg [155]. Pornind de la aceste considerente, în acest studiu subiecților le-au fost administrate medicamente în doze (mg/zi) cu 50 la sută mai mari.

Evaluarea datelor expuse ne-a permis să conchidem că modificarea tratamentului prin excluderea unor doze inadecvate, indicarea dozelor maxime, poate permite obținerea unui răspuns optim, rezultate reflectate de noi în PCN „Tulburări afective (de dispoziție) (persoane adulte)”, 2010.

### **Strategiile de substituire.**

Abordarea de schimbare implică în principal întreruperea unui antidepresiv inefficient și începerea unui nou antidepresiv dintr-o clasă similară sau diferită. Schimbarea în cadrul aceleiași clase este o opțiune bună de tratament, strategie eficientă mai ales pentru ISRS, pentru că intoleranța la un ISRS nu înseamnă neapărat intoleranță la întreaga clasă de ISRS. Rata de răspuns la schimbarea unui alt ISRS este în general mai bună atunci, când primul ISRS este slab tolerat [113, 255]. Deci în cazul apariției efectelor secundare, inclusiv a riscului de sindrom serotoninergic la un preparat din grupul ISRS, trecerea la un alt agent din aceeași clasă este o opțiune utilă. Și administrarea de antidepresive cu diferite mecanisme de acțiune este o strategie eficientă de schimbare [113, 152, 277, 374, 415, 469].

Înlocuirea unui antidepresiv cu altul poate duce adesea la anumite dificultăți, care pot afecta în mod negativ starea generală a pacientului. De exemplu, înlocuirea primului antidepresiv nu este atât de simplă datorită faptului că pe parcursul terapiei unele simptome depresive au fost reduse, (de ex. normalizarea somnului), iar ca urmare a întreruperii, efectele terapeutice pot fi pierdute. În cazul anulării rapide a unui antidepresiv se poate dezvolta o stare de suspendare [28].

Ținând seama de aceste date, am luat în considerare schimbarea antidepresivului la bolnavii studiați în special în cazul, în care s-au constatat efecte adverse, iar persoana a preferat să modifice tratamentul.

Odată ce decizia de a schimba tratamentul antidepresiv a fost făcută, există două considerente principale: în primul rând, care antidepresiv să fie următorul, și în al doilea rând, care este strategia de trecere?

Cele mai frecvent studiate antidepresive, bazată pe numărul și calitatea studiilor randomizate, au fost inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (venlafaxina) și antidepresivele triciclice (de exemplu, imipramina) [338, 384]. 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 [389], au fost utilizate preparate cu acțiune multiplă și duală, și anume venlafaxina, amitriptilina, imipramina și clomipramina. În observațiile noastre această strategie de prima alegere a fost atât pentru pacienții cu depresie clinică moderată, cât și severă și multiple episoade evolutive. Acest lucru a fost dovedit în multiple cercetări randomizate controlate [388, 415].

Este de menționat faptul că antidepresivele 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, în cazurile de DR cu simptome severe. Astfel indicarea triciclicelor a fost rezervată pacienților, la care nu s-a reușit terapia de schimbare cu alte tipuri de antidepresive.

Am procedat cu precauție când am schimbat paroxetina cu un ADT, deoarece acest medicament este asociat cu o mai înaltă incidență a simptomelor de discontinuitate, decât alți ISRS și inhibă metabolismul ADT. De aceea, în aceste cazuri, o doză inițială mai mică a ADT-ce a fost necesară.

Trecerea bruscă este, în general, de preferat, cu excepția cazurilor, când există un potențial de interacțiune medicamentoasă, urmată de o perioadă de washout. Cu toate că unele antidepresive necesită perioade de eliminare mai lungi, în cazurile de urgență bolnavii pot necesita un interval mai scurt de schimbare [248, 250, 251, 381]. Una dintre cele mai comune strategii clinice utilizate este de a extrage medicamentul inițial și de a introduce al doilea preparat, în scopul de a reduce la minimum orice perioadă intermediară de suprapunere a medicamentelor [251, 381]. Rezultate bune se pot observa în cazul trecerii de la sertralină, paroxetină la un al doilea ISRS sau imipramină, și invers și în cazul diferitor preparate—la venlafaxină.

În observațiile noastre am utilizat predominant strategia de schimbare (switch) cross-taper [251], care a presupus:

- reducerea treptată a antidepresivului anterior cu retragerea lui completă;
- introducerea celui de-al doilea antidepresiv într-o doză mică în timpul reducerii primului antidepresiv, astfel încât, la un moment dat, pacientul ia ambele antidepresive simultan;



- creșterea dozei celui de-al doilea antidepresiv la doza terapeutică, atunci când primul antidepresiv a fost oprit.

Deci, modificările dozei sunt puse în aplicare numai la un singur medicament, la un moment dat. Astfel, această strategie păstrează beneficiul terapeutic, obținut de medicamentul anterior [327].

Astfel, trecerea de la un antidepresiv la altul a avantajat procesul terapeutic prin:

- simplitate în terapie,
- îmbunătățire a complianței,
- lipsa potențialelor interacțiuni medicamentoase,
- mai puține efecte secundare,
- costuri reduse de medicație.

### **Strategiile de combinare.**

Strategia de terapie combinată este o practică clinică obișnuită [116, 189]. Aproximativ 25% dintre pacienții, externați din spital cu depresie rezistentă, au primit mai mult de un antidepresiv [310]. Terapia combinată implică adăugarea unui al doilea agent antidepresiv dintr-o clasă diferită de primul [177, 407]. Limitele la combinarea de antidepresive includ potențiale interacțiuni medicamentoase, costuri mai mari [255, 418]. Alte studii clinice au sugerat că tratamentele de combinare a antidepresivelor sunt benefice atunci, când nu a existat răspuns la un singur antidepresiv [154, 310]. Cu toate acestea, raționamentul pentru combinarea medicamentelor antidepresive are o rezonanță mare, deoarece există acum preparate cu diferite acțiuni neurochimice.

Cele mai frecvente combinații antidepresive raportate sunt un ISRS cu ADT [425], mianserina cu ADT sau ISRS [42, 380]; ISRS+venlafaxina [300]. Astfel, combinarea medicamentelor din aceste clase, la indicarea lor împreună, exercită un efect sinergic, rezultate raportate și în alte lucrări [409, 431]. O revizuire sistematică a studiilor clinice a concluzionat că au existat dovezi de o eficiență mai mare în obținerea ameliorării, utilizând mai multe combinații (de ex., triciclice plus ISRS), decât un singur antidepresiv în monoterapie, fără a compromite toleranța [92, 378]. Au fost raportate rate de răspuns mai bune de până la 70% atunci, când pacienții sunt transferați la o combinare de antidepresive cu un mecanism de acțiune diferit [329, 407, 419, 439, 433].

Studiile clinice randomizate, care demonstrează eficacitatea mai mare a unei combinații de două antidepresive comparativ cu un singur antidepresiv combinat cu placebo, sunt disponibile

doar pentru combinațiile, care implică un inhibitor al recaptării (de exemplu, un ISRS, IRSN sau ADT), asociat cu un blocant autoreceptor presinaptic (mianserina, mirtazapina sau trazodona) [399].

Cu toate acestea, se cer a fi sprijinite numai utilizarea de combinații rezonabile din punct de vedere farmacologic, raționament bazat pe un avantaj farmacocinetic sau acțiune sinergică a preparatelor [297]. Astfel ca utilizarea celor două medicamente să poată provoca un spectru mai larg de activitate a căilor conductoare de monoamine, decât fiecare dintre ele în parte [281]. În depresiile de nivel moderat pot fi combinate preparate ISRS (sertralina, paroxetina) și venlafaxina, fapt expus în unele cercetări [300]. Acest lucru s-a datorat faptului că sertralina nu are activitate anticolinergică, iar paroxetina–activitate anticolinergică slabă.

În cercetarea noastră am utilizat politimolepsia în scopul sporirii acțiunii parțial eficiente a primului antidepressiv prin acțiunea unui alt antidepressiv. În opinia noastră, pentru această terapie combinată a fost justificată utilizarea antidepressivelor cu timp scurt de înjumătățire, opinii expuse în lucrările și altor savanți [28, 43]. Deci strategia de combinare, prin utilizarea ca agent secundar a unui alt antidepressiv, de preferat din altă clasă, crește eficiența, sporește acțiunea curativă, urgentează procesul de vindecare. Dar pentru a se evita dezvoltarea efectelor secundare, antidepressivele se cer a fi administrate în doze mai mici ca în monoterapie [17, 154, 325].

Cum a fost menționat anterior în lucrare, 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%).

**Depresia rezistentă anxios-agitată** răspunde la antidepressive cu acțiune multiplă - venlafaxina, duale (triciclice)–amitriptilina, tetraciclice (mianserina) [236, 320, 338, 409]. Datorită efectului antidepressiv bun, precum și capacității sedative ale acestora, ele au fost utilizate anume în această formă de depresie. Ținând seama de aceste considerente, preparate de primă linie au fost venlafaxina și amitriptilina. În cazurile de intensitate severă, preparatele triciclice au fost indicate în asociere cu mianserina, deoarece acest antidepressiv are un efect sedativ și, prin urmare, poate fi administrat în mod util, seara. Datele denotă faptul că subiecții cu depresie **rezistentă melancolică** răspund preponderent la AD balansate, cum ar fi venlafaxina, la unele preparate serotoninergice (clomipramina), la sertralina, un inhibitorii selectiv ai recaptării 5-HT [133, 189]. De aceea acestor pacienți le-au fost indicată venlafaxina și clomipramina. Studiile recente demonstrează unele dovezi de eficacitate ușor mai mari a sertralinei decât a altor preparate din grupul ISRS, dar și siguranță, tolerabilitate bună, complianță semnificativ crescută în depresia

severă melancolică [130, 136, 162, 207, 234]. Luând în considerație acest fapt, am utilizat anume sertralina, în combinație cu clomipramina în aceste cazuri. În cazul bolnavilor cu depresie rezistentă **apato-dinamică** își demonstrează eficacitatea indicarea preparatelor activatoare, dinamizante și anume imipramina și venlafaxina [305, 332, 338, 399, 431]. De aceea am luat în considerare în mod preferențial anume aceste medicamente. Astfel, acestor subiecți le-a fost prescrisă venlafaxină și imipramină, în combinație cu fluoxetina în aceste cazuri.

Astfel, avantajele de combinare a antidepresivelor sunt:

- ❖ satisfacția pacientului datorită păstrării rezultatelor obținute de la medicamentul precedent,
- ❖ îndepărtarea simptomelor clinice reziduale neacoperite de primul antidepresiv,
- ❖ toleranță în general bună,
- ❖ lipsa intervalului de descreștere a dozelor,
- ❖ posibilitatea scăderii dozelor preparatelor combinate,
- ❖ un răspuns mai rapid datorat absenței perioadei de discontinuitate a medicamentelor.

### **Strategiile de potențare.**

Terapia de augmentare implică adăugarea unui al doilea agent (dar care nu este considerat în mod obișnuit un antidepresiv) la regimul terapeutic, în scopul de a exercita un efect antidepresiv sinergic [117, 369, 420, 454]. Recomandările pentru augmentare au suportul standardelor medicinei bazate pe dovezi [446], dar și bazate parțial pe experiența clinică și pe consensul experților [427]. Adăugarea unui medicament non-antidepresiv, sau augmentare, la o doză și o durată adecvată a unui antidepresiv tolerat este o strategie logică următoare pentru rezistența la tratament. Această strategie este folosită în mod obișnuit atunci când un pacient are cel puțin un răspuns parțial la agentul inițial.

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 antidepresivul curent, dar cu o bună tolerabilitate,
- o siguranța 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 [256, 295].

La pacienți cu depresie rezistentă la tratament se folosesc diferiți agenți pentru augmentare, inclusiv litiu, antipsihotice atipice și anticonvulsivante [444].

Augmentarea cu litiu, mai ales la ADT, ISRS, dar și la alte antidepressive, ca de ex., venlafaxina, sunt tratamentele cele mai bine validate și mai promițătoare [25, 43, 153, 208, 244, 446]. Sintetizând datele literaturii atestăm că litiul potențează efectul antidepressiv, crește transmiterea serotoninergică, demonstrând un efect clinic foarte pronunțat [43].

Asocierea litiului are un avantaj bine stabilit, bine susținut în literatură, cu cele mai multe dovezi din studii clinice randomizate controlate promițătoare [84, 86, 143, 157, 178].

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 [421], 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 noastre 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 descrisă în unele lucrări [172].

Carbamazepina este un alt preparat util, care diminuează proeminența manifestărilor depresive, produce atenuarea labilității afective, stabilizând astfel nivelul timiei [124, 329, 454]. 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, potențează dopamina. Preparatul a fost indicat în doze de 100-200 mg /zi, preponderent în combinație cu venlafaxina, eficacitate dovedită și în alte lucrări [76, 80, 93, 171, 172, 218, 365, 370].

Exista dovezi din studii clinice randomizate controlate pentru eficacitatea și unor medicamente antipsihotice de generația a doua ca agenți de augmentare [353, 364]. Aceste preparate demonstrează o activitate timoleptică prin ameliorarea transmisiei serotoninergice, creșterea eliberării de noradrenalină, dopamină, precum și de alți neurotransmițători, cum ar fi glutamatul [364].

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 antidepressivele, au amplificat efectul antidepressiv, au corectat elementele psihotice și riscul virajului dispozițional, rezultate promițătoare obținute și în alte cercetări [172, 208, 345,

421]. 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 [190, 357].

Obiectivele unui program terapeutic eficient instituit nu s-a putut realiza în absența unei bune compliance a pacientului și ea a fost cu atât mai necesară, cu cât era vorba de un pacient cu o boală cronică, care necesita tratament de lungă durată. De aceea am insistat asupra respectării de către pacienți a prescripțiilor medicale, nemodificarea orarului de administrare a medicamentelor, a schemei terapeutice prin suprimarea unor preparate prescrise sau prin introducerea unor preparate noi, din proprie inițiativă.

În acest fel s-a evitat cura terapeutică discontinuă, cu întreruperi sau un mod haotic de a lua medicația. Am luat în considerație și frica subiecților de efectele secundare posibile, temerile lor că vor deveni dependenți.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

#### **Caz clinic 6. Pacienta S., 40 ani.**

**Anamneza.** Mama pacientei din copilărie a fost baptistă, dar a intrat totuși în partid, ca mai apoi să-l lase și iarăși să reia activitatea religioasă. A fost o ființă energetică, activă, a ocupat diferite funcții, dar mai puțin s-a ocupat de fiică. Își educa fata în severitate, disciplină. Mult mai mult s-a ocupat de fată tatăl, o persoană inteligentă. Tot timpul mergea la el pentru sfaturi, „avea mâini de aur”, socoate că inteligența a preluat-o de la el, a fost foarte atașat de el. Anume după decesul lui socoate că și s-a îmbolnăvit, „am strigat foarte tare, parcă s-a rupt ceva din suflet”. Pacienta s-a dezvoltat egocentrică, greu suporta observațiile, sensibilă, dar și impresionabilă și imaginativă. În copilărie declara că vrea să moară din cauza staturii joase. Crescută în condiții materiale bune, își dorea tot timpul mai multe lucruri, avea la îndemână enciclopedii, diferite manuale. Fiind al doilea copil în familie, era „torturată” de sora mai mare. Într-a șaptea un profesor i-a zis că nu înțelege de ce părinții arată bine, iar ea este așa de „urâtă”. Atunci și-a dorit să lase tot și să plece la mănăstire. Dintr-a șaptea îi făcea observații, mai ales atunci când ieșea afară, spunându-i că este o domnișoară cu purtări ușoare, prostituată. Nu înțelege de ce tata proceda în acest fel, pentru că de mică el îi dădea bani, nici măcar n-o întreba. Consideră că acuma este ca o bătrânică, care nici nu iese din casă. Din copilărie lumea, dar și rudele o considerau urâtă, părinții spuneau că ea va rămâne cu ei pentru totdeauna. Aceleași lucruri ei le vorbesc și acuma, spunându-i că ea n-ar avea nevoie de altă familie. Înainte nici nu înțelegea, parcă părinții ei sunt frumoși, iar ea nu, permanent compara aceste lucruri. Își puneă întrebarea poate aceasta nu este mama ei, cu toate că a văzut cicatricea după cezariană. Oricum, nu se putea liniști, considera că a fost înfiată, deoarece i se făceau cadouri ca și copiilor vecinilor, care au fost înfiați. A terminat școala cu medalie de argint.

În adolescență a suportat greu modificările corpului. Problema majoră erau sânii plați și căderea părului, dar și „petele” de pe față, seboreea.

În această perioadă un verișor i-a propus să facă bani. I-a făcut pașaport, ea nimerește peste hotare, cu toate că în prealabil își dădea seama ce o așteaptă. Din auzite a înțeles că urma să fie vândută, a telefonat acasă spunând că totul este bine. Continua să telefoneze zilnic acasă, uneori de 2 ori pe zi, găsind părinții chiar și la serviciu. În caz că receptorul era luat de tata, ruga deseori să fie invitată mama la telefon, pentru că nu putea discuta cu tata niște lucruri mai intime. Mama însă și-a dat seama că fiica este peste hotare, deoarece o doamnă a cerut certificatul de naștere, buletinul. A găsit-o, și prin telefon i-a cerut să se întoarcă.

Fiind la facultate, a încercat marijuana, fuma, cu acest scop și-a vândut toate bijuteriile, fura banii de acasă, dorind să demonstreze prietenilor că are și ea suficienți bani. În sfârșit mama a scos-o din aceasta, ea însă a fost nevoită să abandoneze studiile, și-a luat concediu academic, după care așa și nu a mai revenit la facultate. Plecând de acasă a simțit libertate, mergea la discotecă, putea răspunde brutal, își schimba coafura.

Prima dragoste a fost un băiat din altă localitate, dar deoarece el a crescut până la 1,85 m, iar ea fiind mai josuță, s-au și despărțit. A doua dragoste la fel a „lăsat-o”, deoarece pacienta a intrat la institut, dar el n-a reușit și se înjosea. A rugat-o să rămână în continuare prietenă. În acel moment și-a zis că primul bărbat după acești doi, care o va iubi și o va cere în căsătorie, cu acela se va căsători. Acest lucru se întâmplă la douăzeci de ani. Numai pe urmă a aflat că soțul ei este dintr-o familie de bețivi. Și el era consumator de băuturi, dar „deștept”. Fiind în armată și supus radiației, i-au spus „să bea vin și să se căsătorească mai târziu”. La căsătorie el avea 32 de ani. Primii ani de viață conjugală au fost relativ liniștiți, ca mai apoi să se înrăutățească. Soțul se întâlnea cu o altă femeie. Dar și bărbatul, la rândul lui, devine gelos, pacienta suportând multe „stresuri”, deoarece bărbatul o înerva, pentru că îi făcea observații. Crede că trebuia atunci să-l trimită la tratament. A crescut doi copii, obosea mult, a mai avut încă două gravidități extrauterine. Ulterior soțul a devenit și mai nervos, o bătea, de aceea bolnava dormea cu ciocanul sub pernă. Numai după ce îl arăta, soțul se calma și pleca din odaie. Fiică-sa s-a căsătorit cu un băiat foarte sărac, unde mama era băutoare, iar tata avea o altă familie.

Se îmbolnăvește în 2002, nu mai putea îngriji casa, relațiile cu soțul erau tensionate, voia să-și cumpere un pistol să se omoare, să-șiucidă și copiii, și nepoții. Mult plângea, se încuia în casă, ieșea numai seara, la o plimbare, alegea de care copac mai bine să se spânzure. Numai vecinii au observat că ea nu iese din casă, s-a schimbat comportamentul, „dar eu nu conștientizam că sunt bolnavă”. Anume vecinii i-au și transmis surorii că ar fi bine ca sora să fie internată în spital. Cu toate acestea, pacienta a luat tratament în condiții de ambulator, dar medicamentele prescrise îi provoca tremur în picioare. Nici un somnifer n-o ajuta, pierdea coordonarea, a scăzut vederea, avea impresia că toată lumea moare de foame. A pierdut încrederea în medicii locali. După aceasta a mers la o persoană, care făcea „ședințe cu biocurenți”, i s-a ridicat puțin dispoziția, a reușit să facă nuntă fetei și iarăși a căzut în depresie. Banii pe care i-a luat în împrumut, s-au devalorizat. N-a reușit să plece nici peste hotare, mințând-o și i-au luat toți banii. Privea numai cum lumea merge la lucru, iar ea nu era în stare, nu putea face nimic. Se gândea pentru ce să mai trăiască, a dispărut pofta de mâncare, era mereu tristă, lua tratamente și la ginecolog în legătură cu dereglarea ciclului menstrual.

Ulterior dispoziția devine marcat scăzută, plângea, devine indiferentă, nu mai citea nimic, nu privea televizorul, se îndepărtează de soț. Spunea că mai bine ar fi avut schizofrenie, ca să-și revină după acces. Simțea o oboseală mentală, nu știa ce să facă mâncare, ce să le cumpere copiilor, „parcă aveam o deficiență mentală”, „parcă se dezvoltă treptat o demență”, era o „apatie”, „indiferentă față de mine”, nu se mai îngrijea. Credea că are „o boală a vaselor cerebrale”, confirma ideile de sinucidere, se considera o povară în familie, afirma că nu mai este nici un folos din ea. A fost internată în IMSP SCP. Ulterior s-a mai tratat în staționar de trei ori. Pe parcursul spitalizărilor ulterioare declara că pământul „se legăna” cu ea, avea senzații că creierii „ard” în cap, iar din cap

„iese scânteii”, „îmi era atât de rău, că credeam că mor”. A pierdut complet somnul. Se plângea de fatigabilitate, slăbiciuni, dureri de cap, amețeli, insomnie, indiferență, inapetență, dificultăți de concentrare. Era îngrijorată de faptul, că nu se isprăvește cu muncă, afirma că nu a rămas cu nimic, că totul a dispărut din casă, nu-i ajung bani, nu știe cu ce va trăi, că a pierdut totul. Spunea că nu mănâcă deoarece se teme ca de la ea va miroși urât, și că toți se vor dezice de ea. Spre seară, periodic auzea voci cu un caracter negativ. Relatează că i se încurcă gândurile, are multe gânduri „rele”. Considera că nu este bună de nimic, iar în trecut a făcut multe păcate. Expunea trăirile cu dificultate, atenția fiind distrasă, spunea că nu dorește să se ocupe cu ceva, se gândea la soarta ei de mai departe. Voia să fie „examinată la cap”. Afirma că ar putea să se adreseze în neurologie, dar cercetările de acolo sunt scumpe. Relata că se gândea numai la rău, că nu se va vindeca, dorea să stea culcată, „nu puteam nici măcar conversa”. Spunea că cei din jur au o atitudine ostilă față de ea. Declara că acasă este „pândită” de mai multe persoane, susține că ei o urmăresc cum cumpără la magazin ceva, nu-i dau pace, aruncă în ea. Afirmă că-i sustrag permanent ceva din casă, acționează asupra ei, fac ca tensiunea la lumină să fie foarte mare, astfel că lumina acționează asupra capului. Zice că în jur sunt numai dușmani și vrăjmași, îi iau pensia, deschid ușa de la intrare. Periodic tensionată emoțional, fondul dispoziției scăzut, ușor derutată, prezintă teamă, vuiet în cap, scăderea memoriei, fierbințeli în corp, strigăte pe nume periodice, indispoziție, idei suicidare. Notează stresurile suportate, relatează, că în ultimii ani a muncit mult, copiii sunt plecați, la fel și soțul pleacă periodic pentru câteva luni, avea multe ore și la școală, s-a supraobosit, s-a instalat și menopauza. Cu detalieri expune unele date, confirmă și internările avute, susține, că atunci credea, că copilul nu este al ei, că este schimbat, avea frică, dar și ulterior, a mai avut episoade cu teamă, amețeli puternice. Ultimele luni se consideră grav bolnavă psihic, avea idei de a se arunca în fântână, se gândea, că nu va putea lucra, și va fi bolnavă, nu știa cu ce să se ocupe. Confirma și teama ca cineva să nu intre în casă. Susține, că „nu știu ce se întâmplă cu mine”, apar multe fluxuri de idei, acasă avea dureri de cap puternice de tip presiune, nu poate lucra. Nu știe ce să facă mai departe, cum să-și trăiască viața, crede, că vecinii discută despre ea. Întrebă dacă va putea profesia la școală. Relatează, că s-a istovit mult îngrijind de tata.

**Catamneza:** după ultima externare din spital dispoziția rămânea instabilă, pacienta devine neliniștită, anxioasă, se tulbură somnul, apar senzații neplăcute în corp, teamă, inapetență, labilitate emoțională, durere morală, nu se isprăvește cu munca casnică. Se plângea și de slăbiciune pronunțată, dureri de cap periodice, dureri în regiunea epigastrică. Era axată pe trăirile sale, îngrijorată de starea sa. Afirma că-i este teamă de boală, crede că ar putea să-i fie și mai rău, nu poate zâmbi, afirmă că nervii sunt ca o strună, simte o „răcoare lăuntrică”, nu-și poate găsi locul, nu se poate mobiliza, este derutată. Trimisă în staționar.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=115/60 mm Hg. Ps=68 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată satisfăcătoare. Reflexe corneene păstrate. Plicele nazo-labiale egale. Acuitate auditivă normală. Nistagmus absent. În poziție Romberg stabilă. Limba pe linia mediană. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinesc corect. Semne meningiene absente.

**Examenul psihic.** Inhibată psihomotor, vorbește cu greu, imobilă, mimica exprimă disperare și durere. Acuză slăbiciuni pronunțate, „lipsă de puteri în picioare”, irascibilitate, declară că nu mai vrea să trăiască. Afirmă că „depresia este o boală foarte grea”, „cea mai grea de pe lume”. „Este boala sufletului, te închizi în sine și vorbești cu tine însuși. Ești cu gândurile la trecut. N-ai nici un scop pentru viitor. În viitor aștepți și vezi numai moartea, dar ea nu vine, căci corpul este sănătos.

Nu conștientizezi că ești bolnav”. Spune că nu s-a uitat în oglindă de un an de zile, „totul stă baltă în casă, m-aș porni pe drum cu cerșitul, mi-aș pune lațul la gât, ca mai repede să scap de chinurile vieții. Am obosit de viață”. „Nu mă interesează nimic, îți pare că ești în labirint și nu poți ieși din el, ai frică mare că nu poți face nimic, și de aceea vrei să mori, faci totul pe dos”. Crede că ar putea avea și „ceva rău la cap”, deoarece atunci, când îl atinge cu mâinile, simte „o formațiune”, dar și o senzație de „amorțeală”.

În secție deseori păstrează patul, nu se ocupă cu nimic, refuză alimentația, nu se poate elibera de gândurile pesimiste. Zice că vrea să stea numai în pat, „vreau să fie numai noapte”, nu vrea să fie deranjată, „capul nu se limpezește”, nu știe dacă-și va mai reveni. Vorbește despre necazurile cu sora, care este în divorț cu soțul. Afirmă că a obosit de această stare, este indiferentă față de toți, inclusiv și față de copii, „capul este o cutie goală”, „nu vin gânduri normale”, „limbajul este frânat, ca și pronunțarea cuvintelor”, care vin rar. Relatează, că acasă nu mănca, deoarece voia să moară. Relatează că și „mulți alți oameni încearcă să se sinucidă”. Socoate că are „numai chinuri, nimeni nu mă poate proteja”, „toți își bat joc de mine”, „perspectiva este numai spre moarte”. Se teme să nu-și piardă lucrul. Consideră că ea nu dorește bine la nimeni, iar deoarece cei din jur îi pot face rău, „mai bine să mă omor”. Zice că va nimeri în iad. „Nu suport pe nimeni, nimic nu mă bucură”. Afirmă că acasă voia să stea numai culcată, cu greu se concentra, era irascibilă, considera că toată lumea este vinovată, nu se putea orienta nici măcar la procurarea unor lucruri, nu știa ce să facă de mâncare, gătitul îi lua ore în șir. „Nu aveam nevoie de nimic, nu voiam să fac nimic, voiam să dorm tot timpul”, „nu aveam nici un scop”, „voiam să devin un bolovan de piatră, ca nimeni să nu poată să mă urneze din loc”. Crede că este o povară pentru cei din jur. Se consideră grav bolnavă, declară, că se internează de multe ori, iar după spital se simte bine numai un timp foarte scurt. Bolnava povestea că a avut o viață grea, că a lucrat foarte mult pentru familie, gospodărie și că se considera o povară pentru toți, o pacientă „fără nici o perspectivă”.

Bolnavei i-au fost prescrise succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu citalopram 40 mg/zi, clomipramină 150 mg/zi, fără efect clinic scontat, valorile scalei Montgomery-Asberg < 50%. Ulterior i-a fost prescrisă venlafaxină în doze crescânde până la 225 mg, depakin chrono până la 900 mg/zi, tratament simptomatic, gimnastică curativă, psihoterapie, ergoterapie. Pe parcursul tratamentului indicat, în săptămânile următoare pacienta declara că se simte mai bine, este satisfăcută de ședințele de psihoterapie, petrecute cu terapeutul. Afirmă că „viața a căpătat sens”, nu mai crede că a făcut „numai prostii”. Se gândește la toți prietenii, care s-au dezis de ea. Spune că înainte de spitalizare în fața ei era un „munte” și nu știa cum să-l treacă, acum însă crede în forțele proprii. În asocierile sale socoate că psihicul ei este ca o casă, care are ușă, dar în stările de boală nu știe cum s-o deschidă, deoarece „toate ideile se blochează”. În această stare uneori poate înghera multe alimente, „vine ca o furtună și mâncând, înghit tot răul”, după care vomează. La ieșire se normalizează fondul dispoziției, bolnava devine mai activă, comunică cu pacientele și rudele pe teme existențiale. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–axa electrică normală, FCC 72 bat/min. Oftalmolog–f. ochiului–vene pletorice din ambele părți. Neurolog–fără semne neurologice de focar. Terapeut–Colecistită cronică. Hepatită cronică. Ginecolog–Miom uterin 7-8 săptămâni. *Psiholog.* Contactul verbal accesibil. La întrebări răspunde după pauze, în plan. Volumul vocii redus. Tempoul vorbirii încetinit. Volumul noțional corespunde normei. Emoțional labilă, anxioasă, sugestibilă, emotivă. Vulnerabilă la stres. Tendință spre izolare. Are nevoie de un mediu securizat. Dispoziția scăzută. Temporo-spațial și personal orientată corect. Capacitatea muncii scăzută, productivitatea instabilă. Tempoul muncii încetinit. Instrucțiunile sunt percepute corect, uneori necesită repetarea instrucțiunilor. Atenția instabilă. Memoria diminuată. Fluxul ideativ încetinit. Gândirea lentă. Praxisul și gnozisul constructiv fără particularități. Astfel la momentul examinării se constată o stare depresivă la o persoană emoțională, sugestibilă, tendință spre izolare.



**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice. Idei suicidare. Intermisiune.

### **Rezumat.**

Mama a fost o persoană credincioasă, activă profesional, dar mai puțin familială, care și-a educat fiica în severitate. Mult mai prezent în familie a fost tatăl, o persoană inteligentă, de care era atașată foarte mult. Bolnava s-a dezvoltat sensibilă, impresionabilă, cu un narcisism exagerat, iar fiind mezină, a suportat o atitudine neprielnică din partea surorii.

Perioada de adolescență a decurs tensionat din cauza observațiilor repetate ale profesorilor față de corpul ei, dar și al tatălui, care orice ieșire a pacientei în afara casei era socotită ca un comportament asemănător cu al unei prostituate. Această perioadă îi reamintea și de spusele rudelor, care neîncetat o etichetau ca urâtă, fără șansă de căsătorie. Astfel de situații o făceau să se compare frecvent cu cei apropiați, să-și pună multe întrebări, negăsind răspunsuri. Una din aceste întrebări se refereau la faptul dacă eventual nu a fost înfiată.

Cu toate că pe parcurs devine o domnișoară simpatică, își făcea griji legate de unele deficiențe corporale, inclusiv sânii plați, erupțiile cutanate. Școala termină cu note bune, dar s-a avântat într-o plecare peste hotare, unde urma să fie traficată și numai insistența mamei a făcut-o să se reîntoarcă. Devenind studentă, și-a schimbat comportamentul, fura bani, consuma substanțe psihoactive, fuma, petrecea timpul în distracții, ca în final să abandoneze studiile. După câteva romane de dragoste nereușite, se mărită după primul băiat, care a cerut-o în căsătorie. Acest bărbat îi prezenta idei de gelozie, îi făcea observații, o bătea. Nici fiică-sa nu a avut o căsătorie fericită, nimerind într-o familie de băutori.

Maladia debutează după relații tensionate cu soțul, pacienta prezentând idei suicidare, labilitate emoțională, izolare socială. Tratamentul luat în condiții de ambulator nu a fost încheiat din cauza efectelor adverse ale medicamentelor. Starea psihică se agrava în continuare, apar probleme nictemirale, diferite idei nihilistice. Consultațiile efectuate de paramedici au relansat ușor dispoziția, dar numai pentru un timp scurt. Simptomele se agravează și mai mult după devalorizarea banilor, deposedării de alte sume mari de bani. Atunci reapar din nou ideile suicidare, scade apetitul, se dereglează ciclul menstrual, apare indiferența, oboseala, se simțea o povară. La spitalizările repetate se asociază simptome cenestopato-hipocondriace, declara că creierii „ard” în cap, are „vuiet” în cap, iar din cap iese „scânteii”. Se plângea și de „fierbințeli” în corp. Ruga să fie examinată, considera că are o boală incurabilă. Tabloul clinic se agravează prin prezența unor simptome psihotice, în formă de halucinații auditive, idei delirante de relație și urmărire, fluxuri de gânduri. Însă internările nu au adus rezultate scontate.

Înainte de ultima internare continua să prezinte senzații neplăcute în corp, inclusiv „răcoare lăuntrică”. Slăbiciunile devin și mai pronunțate, acasă nu-și găsea locul, nu se mai putea mobiliza, afirma că este derutată și nu știe ce să facă mai departe. La ultima internare păstra patul, era imobilă, inhibată, prezenta un refuz alimentar, însă și accese periodice de bulimie, lipsă de puteri, frică. Expunea numeroase idei pesimiste, cu dorință de a se strangula. Considera că ar suferi de o boală serioasă la creier, simțea o „ceață” în cap, comparând capul cu o „cutie goală”, în care gândurile se blochează. Afirma că viața reală în fața ei ar fi un munte, pe care nu l-ar fi putut urni din loc. Era axată și pe problemele sale cu rudele. Tratamentul complex medicamentos, iar ulterior asocierea ședințelor regulate de psihoterapie psihanalitică, aduce remisiunea, planuri reale pentru viitor.

## **5.2. Tratamentul non-farmacologic al pacienților cu depresii rezistente**

Observațiile noastre au stabilit că stima de sine scăzută, tendința de a percepe lumea în tonuri extreme, făceau ca bolnavii să-și trăiască viața la dimensiuni restrânse, considerându-se incurabili, condamnați la suferințe nesfârșite. De aceea, pentru acești bolnavi, cu astfel de suferințe, lucrul cel mai important era să știe că au o problemă serioasă, dar pentru care există tratament și că ei nu vor fi lăsați singuri, nu vor fi părăsiți de terapeut și că vor participa la decizii.

Evident că angajarea pacientului în terapie reprezintă un element-cheie pentru succesul acesteia. Însă tratamentul acestor stări complexe nu putea să se rezume numai la strategii pur medicamentoase. Preparatele se adresează vulnerabilității și erorii de neurotransmisie, care contribuie patogenic la instalarea depresiilor, iar psihoterapia—contribuției psihogene la patogenie [9]. Pe parcursul ședințelor pacienții își formează o imagine corectă despre boală, contribuind la rezolvarea unor complexe de inferioritate, adaptarea la propria boală, stabilirea unei relații constructive cu sine însuși și cu cei mai apropiați.

Cu toate că nu există păreri univoce [124, 126, 145, 208, 400, 407], în elaborarea strategiilor terapeutice propuse de noi, metodele biologice au fost utilizate în combinație cu cele psihologice. La rândul lor bolnavii ar trebui să împartă în mod interactiv experiențele lor interioare cu medicul curant și să fie capabili de a pune în mod liber orice întrebări, legate de opțiuni mai bune de tratament, durata tratamentului, probleme de intoleranță la preparate, comportament suicidar.

S-au cerut a fi puse în funcție alte forme de tratament, fără de care nu poate fi concepută terapia depresiilor refractare. În urma aplicării acestor metode viața interioară a subiecților devine mai bogată, crește capacitatea lor de empatie și diminuează vulnerabilitatea personalității față de

depresie [121, 283, 288]. Astfel că, în aceste condiții, bolnavii s-au putut implica mai activ într-o conlucrare cu terapeutul.

Din momentul reducerii simptomatologiei, subiecții au beneficiat de diferite măsuri depresolitice importante, cum ar fi ședințele de psihoterapie, ergoterapie în secție și în ateliere, petrecute atât separat, cât și în combinație una cu alta. Prin aceste metode se pot obține atât o activizare a proceselor biofiziolgice, cât și o îmbunătățire a comunicării nonverbale și efectul reconfortant al grupei [177, 208, 232, 302]. 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.

În terapia maladiilor depresive se ia în considerare preferința pacientului în alegerea tratamentului, deoarece acest lucru influențează aderența la tratament, și, probabil, rezultatul, iar terapiile psihologice oferă o opțiune personală [464].

În cazul tulburărilor depresive pacienții exprimă o preferință pentru psihoterapie mai mult chiar decât pentru farmacoterapie. NICE recomandă abordarea „pașilor de îngrijire” potrivite nevoilor pacientului prin oferta de low-terapii, înaintea celor de mare intensitate, în vederea creșterii eficienței furnizării tratamentului [320, 321]. Intervențiile de joasă intensitate includ terapia cognitiv-comportamentală (TCC).

Probele clinice sunt mai puternice pentru eficacitatea pe termen scurt a psihoterapiilor, decât în cazul beneficiului lor pe termen lung. Psihoterapiile de mare intensitate și antidepresivele sunt la fel de eficiente, însă combinația lor este mai eficientă decât fiecare în parte [320, 464].

Acceptând limitele de studii de cercetare asupra terapiilor psihologice, și, în special, a grupurilor de control alese, recente revizii/metaanalize (rezumate de Cuijpers și colab., 2009) [145] au ajuns la concluzia că la adulți cu simptome depresive există dovezi de eficacitate a următoarelor terapii psihologice: terapia cognitiv-comportamentală (91 studii, ES 0,67), activarea comportamentală (10 studii, ES 0,87), psihoterapia interpersonală (16 studii, ES 0,63), terapia de rezolvare a problemelor (13 studii, ES 0,83), terapia non-directivă de susținere (14 studii, ES 0,57), terapia de autocontrol (6 studii, ES 0,45) și psihoterapie psihodinamică pe termen scurt (5 studii, ES 0,69).

Este de remarcat că intervențiile psihoterapeutice au fost utilizate mai ales în problemele asociate maladiei, cum ar fi evenimentele de viață psihotraumatizante, pierderea statutului social, absența suportului social, pierderea motivației de a mai trăi. Psihoterapia potențează efectul antidepresiv al medicamentelor după perioada de latență clinică. Susținerea psihoterapeutică a întărit alianța terapeutică, astfel că pacienții au devenit mai critici, respectând cu atenție prescrierile medicale.

Precizăm faptul că angajarea subiectului în psihoterapie a fost facilitată de o relație bazată pe încredere reciprocă, cu utilizarea unui limbaj cotidian, explicându-se atent pacienților orice element legat de demersul terapeutic, inclusiv aspectele practice - loc, număr de ședințe, criterii de evaluare. Informațiile erau culese gradat, fără a forța subiecții să discute despre probleme considerate dificile, manifestându-ne activ, flexibil, de un real ajutor pacientului, fără a ne cantona rigid în aplicarea unor strategii precise. Am instaurat un cadru terapeutic, încurajând dezvoltarea unei relații transferențiale pozitive și reparatorii, aducând susținere și arătând empatie. Astfel că pacienții au reușit să identifice comportamentele sale inadaptate și să le înțeleagă utilitatea, provocând pacienților o modificare favorabilă a stimei de sine.

Menționăm că 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 terapeuții 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.

Odată cu diminuarea psihopatologiei productive a fost utilizată psihoterapia psihodinamică (de orientare psihanalitică), în care 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 bisăptămănal, cu o durată de jumătate de oră.

Psihoterapia a permis decodarea conținutului manifest al trăirilor, restituind subiecților dimensiunile lor imaginare și simbolice. Observația acestor cazuri denotă că psihoterapia a vizat întărirea capacităților adaptative ale subiectului prin stabilirea unei relații pozitive, încurajând verbalizarea trăirilor sale, astfel producând o degajare și relaxare de constrângerile exterioare și tensiunile interioare. Însă, în toate aceste situații, încurajările trebuiau înțelese și acceptate de subiect. Ședințele au accelerat procesul de restructurare psihologică, au rezolvat simptomatologia sechelară derivată din pierderea autostimei, autoîncrederii, speranței.

În observațiile noastre s-a putut cu certitudine observa că mobilizarea asociațiilor a permis pacienților să redescopere posibilitatea de a opera cu cuvinte și, în final, să iasă din impas. Lucrul

nostru a constat în a face ca pacientul să treacă de la un nivel de discurs logic-deductiv la cel al lucrului asociativ. Evident că bolnavii nu au fost împiedicați să gândească la cauza aparentă, dar, totuși, n-a fost suficient de a asculta la nivelul de realitate. Realitatea există, s-o ignori ar fi să te situezi pe poziția refuzului. Însă am lucrat numai decît cu realitatea psihică și chiar dacă au existat lucruri reale, acestea erau pe o reprezentare psihică. În cadrul analitic am urmărit ca subiectul să poată traversa din nou stadiile ale dezvoltării psihoafective, în particular atașamentul ambivalent față de mamă și conflictele dragoste-ură, care au rezultat. Acest lucru a permis subiecților de a interioriza „obiectul bun” și de a depăși dragostea-ura pe această imagine bună părintească.

În cazul prezenței la pacient a dorințelor suicidare lucrul terapeutic l-am început deja în cursul primei consultații, prin a înțelege motivele de care este călăuzit subiectul, pentru a comite o tentativă de suicid. Astfel au ieșit la iveală câteva categorii de motive: unii doreau să pună capăt suferințelor sale, văzând în suicid unica posibilă cale de a scăpa de încordarea penibilă, spunând că viața este insuportabilă și lipsită de sens, și că ei au obosit să lupte „la nesfârșit”, iar alții recunoșteau că vor să obțină ceva de la cei din jur, unii încercând astfel să-și reîntoarcă dragostea sau afecțiunea unei persoane, care avea o importanță emoțională pentru ei și vor să arate celor apropiați că au nevoie de ajutor. Alții pur și simplu doreau să fie internați în spital pentru a scăpa de anturajul „insuportabil”.

Datele obținute denotă că ținta principală a terapiei în cazul acestor subiecți a constat în învățarea pacientului să se gândească la alte căi de a rezolva problema, să se distragă de la gândurile suicidare. Deoarece pe parcursul terapiei se notau înțetiri de scurtă durată ale dorințelor suicidare, bolnavii au fost preveniți despre aceasta, menționându-se în special că o acutizare subită a impulsurilor suicidare nu trebuie interpretată ca un semn al ineficienței terapiei.

În urma cercetărilor am dedus că primul pas în lucrul cu un pacient suicidar este penetrarea în lumea lui, iar direcțiile și metodele terapeutice depind de motivele, care stau la baza comportamentului suicidar. Orice argumente, aduse de pacient în favoarea morții, au fost percepute ca serioase, chiar dacă ele păreau iraționale. În cazurile, când nucleul dorinței suicidare a fost sentimentul de deznădejde, bolnavului le-am arătat că situația lui de viață la momentul dat acceptă alte interpretări și că el are posibilitatea de a rezolva problemele sale printr-o altă modalitate.

În calitate de exemplificare clinică prezentăm următorul caz.

#### **Caz clinic 7. Pacienta M., 39 ani.**

**Anamneza.** La căsătorie tata avea 28, iar mama–26 de ani. A fost un copil așteptat, dar poate mai puțin dorit de tata, care voia un băiat. Dar ulterior tata acceptă, îi făcea baie, zicând că este chiar bine așa, deoarece este fată, „nu fumează și stă acasă”. Îi cumpăra haine sau îi dădea bani. Alături de casa părintească locuia bunelul pe linia tatălui, care încerca tot timpul s-o apere, dar era o

persoană zgârcită, care nu făcea nici un cadou nepoților, cu toate că „avea bani”. De mică a fost învățată numai cu oala sa, pentru că chiar și atunci, când plecau în ospeție, luau oala cu ei. Dacă uitau, tata se reîntorcea acasă și o lua. Chiar și acum când merge la țară, nu merge la veceu chiar și două zile, „pot să intru numai la mine acasă”. „În cel mai rău caz aş putea să stau pe scaunul veceului, dacă în drum spre țară a fost cumpărat un capac nou” Această tendință spre curățenie este în familia lor din totdeauna,, „în casă totul lucește”. Vesela nu rămâne niciodată murdară, cu toate că uneori petrecerile pot dura până târziu, iar curățenia se începea în primul rând de la baie și veceu. Tutela a continuat tot timpul, deseori era întrebată cum a traversat strada, dacă nu are nevoie cumva de haine, încălțăminte, dacă a luat medicamentele, etc. Deseori îi făceau observații, mai ales tata, putea s-o învinuiască, o rănea cu cuvinte. Dar la rândul său și ea scria scrisori că pleacă și să nu mai fie căutată.

Este mezină din 3 copii, sora e cu 13 ani mai mare, iar fratele cu 10 ani. La 6 ani rămâne fără mamă, care după un traumatism la picior face cancer și decedează. Tata era consumator de băuturi, moare și el peste doi ani, „vârsându-și ficatul”. Rămânând singură, a fost educată în familia surorii mai mare. S-a discutat și despre un eventual transfer la internat. Dar a rămas la o școală generală, iar după absolvire a făcut cursuri de bucătar. A rămas numai cu promisiunile tatălui, care-i spunea că o va ajuta să dea la facultate, pentru că a decedat prematur.

Este căsătorită de 13 ani. Fiind însărcinată, la 2 luni s-a folosit de vopsele făcând reparație în casă, astfel că la 7 luni de sarcină copilul moare. Peste câteva luni rămâne iarăși însărcinată, toată graviditatea a decurs cu grețuri, vărsături, fetița se naște cu greutate mică, foarte greu lua în greutate. Pacienta suferă de Hepatită cronică, Pancreatită cronică. A avut mai multe intervenții ginecologice, la laparoscopie „ovarele erau ca niște „baloane umflate”. Nu mai poate avea copii. I-a fost transmis că poate rămâne însărcinată „numai artificial, contra unei sume mari de bani”.

Nu voia să dea voie soțului să plece la lucru, deoarece el fiind însoțitor de tren, lipsa de acasă câte o săptămână. Avea frică să rămână acasă singură, credea că cineva poate să intre, erau coșmaruri, vedea fiica pierdută în lume și că n-o poate găsi. Se temea de un eventual cutremur. După aceasta a lucrat la Moscova, unde vindea produse alimentare. Fiica a rămas la sora. Deseori și soacra îi făcea observație, că băiatul ei, soțul pacientei, n-o vizitează, nici măcar nu vine să mănânce la ea. În aceste situații bolnavei îi pare rău, că mama ei nu este alături, că n-a reușit s-o vadă mare, plânge, simte mult lipsa ei și a tatălui, consideră că n-are cine s-o apere și s-o susțină. Are teamă, crede că s-ar putea îmbolnăvi de cancer, iar bărbatul o va părăsi, divorțând de ea. Nu știe ce va fi cu ea în viitor, crede că trenul va ieși de pe linie, că fata nu se va întoarce. Se teme să rămână singură, lăsată, uitată.

Se consideră bolnavă din 2001. Declara sentimentul unei lipse de forță fizică, epuizare rapidă, inerție, se considera chiar trândavă și neputincioasă de a se mișca, dar și inferioară față de toți, ca o persoană incapabilă față de careva aptitudini și acțiuni. Își neglija ținuta vestimentară. Spunea că vin numai gânduri „întunecate”. Socotea că n-are nici o speranță, că viața a fost un eșec, și este condamnată la mizerie. Cerea să fie pedepsită pentru „tot ce-a făcut” și că este nedemnă să-și mai continue viața. Credea că numai ea este responsabilă de cele întâmplare cu rudele ei și că trebuie aspru pedepsită. Afirma că nu merită să fie îngrijită de medici și nici măcar să mănânce, că nu merită compasiunea celor din jur. S-a tratat în IMSP SCP. Ulterior a mai fost spitalizată încă de două ori. La internările repetate bolnava relata că tratamentul ambulator este puțin eficace, afirma că s-a săturat de viață, se simte obosită, lipsită de puteri, nu se poate bucura de viață, o inervează cei apropiați. Acuza și dureri de cap periodice, amețeli, slăbiciuni, dureri periodice de inimă, senzații neplăcute în abdomen. Nu voia să vorbească cu nimeni, nu voia să facă nimic, se inerva la orice zgomot. Se gândea mult la boala sa, credea că ea va dura foarte mult. Rămânea emoțional labilă, răspundea cu întârziere, monoton, acuza insomnie, lipsa puterilor, indispoziție, fatigabilitate, gânduri rele. Relatează, că acasă nu poate face nimic, nu suportă pe nimeni, nimic n-o bucură, nu poate lucra. Crede că va rămâne aici pentru totdeauna. Susține că se uită la tot cu indiferență, „totul s-a oprit”. Acuză frică periodică, „lipsa puterilor”, slăbiciuni, scăderea poftei

de mâncare, micțiuni frecvente, „amorțeli în mâini”, „eructații periodice”, dureri de picioare, scaun instabil, dureri de stomac, dureri periodice de rinichi, cefalee, amețeli, dureri periodice de inimă, transpirații. Îngrijorată de starea sa actuală, se crede grav bolnavă, și-ar dori o vindecare cât mai rapidă. Întreabă ce medicamente va lua, solicită indicarea „anumitor medicamente”. Relatează că acasă nu voia să facă nimic, mult timp păstra patul. Spune că s-a „săturat de viață”, vrea să moară prin refuz de alimentație. „Nu am încredere în ziua de mâine”. Susține, că numai a declarat, că le va face ceva rău copiilor, iar ea se va arunca pe geam, „dar nu am de gând să fac acest lucru”. Nu se consideră bolnavă mental, de fiecare dată cu greu era convinsă să se interneze.

**Catamneza:** după ieșire din spital locuia în familie, însă starea rămânea instabilă, declara oboseală, insomnie, irascibilitate. Starea s-a agravat câteva săptămâni înainte de o nouă spitalizare, apare sentimentul de incapacitate, începe să se deprecieze, devine nehotărâtă, se diminuează interesul socio-profesional, îngrijorată asupra viitorului. Nu se putea concentra, apăreau idei autolitice. Acuza anxietate lăuntrică, neliniște, scăderea memoriei, „fierbințeli”, „amorțeli” în corp. Internată.

**Examenul somatic.** Starea generală satisfăcătoare. Talie mijlocie, nutriție diminuată. Tegumentele și mucoasele vizibile curate, roz-pale. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Istmul faringian fără particularități. În plămâni murmur vezicular. FMR=16/min. Zgomotele cardiace sonore, ritmice. TA=115/65 mm Hg. Ps=76 băt./min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul și splina nu se palpează. Manevra Giordano negativă bilateral. Scaunul și diureza în limitele normei. T=36,6.

**Examenul neurologic.** Fante palpebrale egale. Pupile egale D=S, fotoreacție directă și asociată promptă. Poziția globilor oculari pe linia medie. Motilitatea globilor oculari în volum deplin. Reflexe corneene păstrate. Nistagmus absent. Plicele nazo-labiale simetrice. Acuitate auditivă normală. În poziție Romberg stabilă. Deglutiția pentru solide, lichide normală. Limba în stare de repaus pe linia mediană, la protruzie pe linia mediană, aspect normal. Sensibilitatea superficială normală. Motilitatea păstrată. Reflexele osteo-tendinoase D=S. Reflexe patologice absente. Tonusul muscular normal. Probele cerebeloase îndeplinesc corect. Semne meningiene absente. Funcții sfincteriene normale.

**Examenul psihic.** Bolnava manifestă o dispoziție tristă, lentoare psihomotorie, hipochinezie, hipomimie, este gârbovită, cu o privire fixă, ațintită în jos, fără speranță, frunte încruntată, comisurile căzute. Pacienta se autodevalorizează, nu declară nici o idee referitor la viitor. Se autoacuză, declarându-se culpabilă de multe acțiuni, se consideră nevrednică, socoate că nu are rost să mai trăiască pe pământ, se crede inutilă, dar și incurabilă, și orice tentativă a medicilor de a o ajuta va suferi eșec. Cooperarea este foarte dificilă, vorbește lent, cu o tonalitate joasă, utilizează propoziții scurte. Nu vrea să fie deranjată cu întrebări. Bolnava prezintă numeroase îndoieli, dificultăți și descurajări, gânduri pesimiste. Se plânge de dureri de cap, amețeli, senzație de „presiune” a cutiei toracice, scăderea poftei de mâncare, scădere ponderală. Declară că niciodată nu va mai putea resimți bucuria activităților, care anterior erau plăcute. Crede că nu va mai resimți dragostea. Din acest motiv are impresia că-i „lipsește” sensibilitatea. Acuză și o tristețe profundă, teamă, grețuri, dureri în regiunea epigastrică, irascibilitate, „strig la copil pentru orice fleac”, insomnie, coșmaruri, labilitate emoțională, relații tensionate cu fratele mai mare. Se plânge de „tremur general”, declară, că „totul mă deranjează în această viață”, „vreau liniște, am obosit de tot”. Susține, că nu poate gândi, lua decizii, are „accese cu dureri”, „lipsă de puteri”, este nervoasă, „toți mă irită”, simte dureri în corp, care o „desfac în bucăți”, mult a slăbit. Este neliniștită din cauza lipsei banilor, mult făcea acasă singură. Este îngrijorată de copiii săi, spune, că nu se poate controla, și a „decăzut”. Relatează, că de mică a rămas fără mamă, acasă acum face deseori isterii și depresii, periodic apar idei suicidare, deseori cheamă salvarea. Este axată pe niște probleme legate de împărțirea pământului cu vecinii. Se plânge de lipsă de aer, senzație de înădușeală. Relatează despre viața sa personală, afirmă că trebuia să învețe la școala teatrală. Acuză și tremur, instabilitate în mers, dificultăți de deplasare, dureri în abdomen, slăbiciuni, indispoziție, senzații

neplăcute în corp, fatigabilitate. Confirmă, că se gândește la moarte. Povestește, că tabletele n-o mai ajută, nu vrea să vadă pe nimeni, nu-și poate explica de la ce are aceste senzații. Afirmă că voia să vină mai de demult, dar n-a reușit.

În secție nu poate întreține nici o conversație, cu dificultate își amintește de ceva, vorbește puțin, răspunde monosilabic, suspinând. Rămâne izolată, necomunicativă. Nu acordă atenție celor ce se petrece în jurul său. Vede totul colorat cenușiu, se consideră vinovată pentru trecut, spune că prezentul aduce numai nenorociri, iar viitorul n-are nici o perspectivă. Rareori se ridică și se mișcă. Nu prezintă nici o inițiativă, nu întreprinde nimic, n-o interesează nimic. Are un apetit scăzut. Refuză să comunice cu pacienții, iar dacă totuși comunică, conținutul este negativ, plânge, geme periodic. Manifestă neglijență corporală și vestimentară. Zice că totul o dezgustă, „m-am plictisit, sunt descurajată, demoralizată și disperată”. Asociațiile ideative sunt reduse, monotematice, rare, afirmă că i-a scăzut randamentul intelectual. Crede că o așteaptă numai nenorocire și rău. Se consideră vinovată în toate, inclusiv în niște evenimente minore, care au avut loc în familie. Susține că nu mai poate iubi, dar și ea, la rândul său, nu este demnă să fie iubită. Afirmă că numai ea este responsabilă de boala ei și nu mai există nici o soluție, nici un remediu n-o mai poate ajuta. „Sunt o povară pentru familie”. Crede că singura soluție este pedeapsa cu moartea. De aceea această dorință de moarte a început s-o exprime prin refuzul alimentar, iar în secție a încercat să se autostrangleze. Ulterior devine foarte inhibată, pare încremenită, dezolată, este imobilă, anergică, se plânge de senzație de gol, dureri de inimă, de frig, tremurături, oboseală.

Pe parcurs bolnavei i-au fost prescrise succesiv două cure consecutive de tratament a câte 4 săptămâni cu paroxetină 40 mg/zi, mianserină 60 mg/zi, însă valorile scalei Montgomery-Asberg rămâneau sub 50%. Ulterior pacientei i-a fost indicată venlafaxină în doze crescânde până la 187,5 mg/zi, carbamazepină până la 600 mg/zi, amisulpridă 100 mg/zi, tratament simptomatic, psihoterapie individuală, gimnastică curativă, ergoterapie. Pe parcursul tratamentului indicat aparent mai liniștită, se normalizează fondul dispoziției. În ședințele repetate de psihoterapie s-a instalat un transfer pozitiv, pacienta, împreună cu terapeutul, a făcut mai multe interpretări. Prin asocierile sale bolnava a conștientizat mai multe lucruri, care s-au regăsit în diferite evenimente din viață. Afirmă că se simțea ușurată după ce vorbea cu terapeutul și înțelegând mai multe lucruri despre cauzele stării sale. Relatează că atunci, când se afla în stare de „depresie totală”, ședea zile-n șir în pat, privea într-un punct din pod sau pe perete, nu voia să vadă pe nimeni, să vorbească cu cineva. De câteva ori pe zi se scoală și se deplasează cu greu până la WC. La insistență, mănâncă câte ceva, dar fără nici o poftă, „nici un fel de mâncare nu are gust pentru mine”. „Atât ziua, cât și noaptea dorm frânturi de ore și am vise cu coșmaruri, de asemenea gânduri urâte despre trecut și prezent”. „Viitorul mi-l închipui în cele mai negre culori: că n-o să avem cu ce trăi; soțul nu va mai putea pleca să lucreze la Moscova din cauza mea, ba nici acolo în raion nu-și va găsi vre-un serviciu; eu nu mai sunt aptă de muncă cu boala mea; fiul nu are apartament și închiriaza unul foarte scump...zeci și sute de gânduri, mă rog la Dumnezeu să mor, poate așa și soțul și fiul își vor rezolva mai ușor problemele, mă vor uita și-și vor continua viețile lor... Ziua parcă sunt într-o stare de inerție, stau mai mult culcată în pat, dar nu pot dormi din cauza gălăgiei din salon. Noaptea dorm sub influența medicamentelor, dar după ce vizitez WC-ul pe la 3-4, până-n ziuă nu mai pot dormi, fiindcă multe bolnave sforăie”. Spune că știe foarte puțin din trecutul ei, despre părinții ei, „în spate-întuneric”, nu-și cunoaște bine rudele. Crede că ar fi putut fi eventual înfiată. S-a simțit tot timpul singură, părăsită, „trădare după trădare”. Consideră că și ea la rândul său este datoare cu ceva celor apropiați. Are nevoie permanent de încurajare, căldură, susținere. Nu mai prezenta nici visuri terifiante, iar înainte de ieșire bolnava afirmă că dispoziția este bună, simptome psihotice nu se notează, își dorește să plece acasă. Externată cu recomandări pentru domiciliu.

**Investigații:** Investigații de laborator–N. RFG–N. ECG–FCC 70 pe min., ritm sinuzal, axa electrică orizontală, deviație spre stânga. Oftalmolog–f. ochiului–din dreapta–N, din stânga–vene pletorice. Neurolog–fără semne neurologice de focar. Terapeut–Gastrită cronică. Pancreatită cronică. Hepatită cronică. Ginecolog–sănătoasă. *Psiholog.* Contactul verbal accesibil. La întrebări



răspunde succint. Volumul vocii redus. Tempoul vorbirii încetinit, expunerea consecutivă. Conținutul informațional structurat. Emoțional labilă, tensionată, anxioasă, astenizată. Emotivitate crescută. Reacții impulsive în comportament. Autoaprecierea instabilă. Tendință de dominare. Dispoziția diminuată. Motivația scăzută. Temporo-spațial și personal orientată corect. Capacitatea și productivitatea muncii scăzute. Tempoul muncii lent. Instrucțiunile sunt percepute corect, uneori necesită explicații suplimentare. Le respectă. Atenția îngustată în volum, cu dificultăți de concentrare. Memoria diminuată. Fluxul ideativ încetinit. Gândirea rigidă, cu tendință spre detalizare. Conținutul asociativ sărac. Astfel la momentul examinării se constată stare depresivă pronunțată cu repercusiuni asupra atenției și memoriei.

**Diagnosticul:** F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, cu simptome psihotice. Idei suicidare. Intermisiune.

**Rezumat.** Din copilărie pacientei i-au fost dezvoltate trăsături de caracter spre acuratețe și pedantism, însoțite de o anxietate și tutelare a părinților. De la o vârstă fragedă rămâne fără mamă, apoi și fără tată, astfel că moartea părinților a fost suportată foarte greu. Primește educație în familia surorii mai mare. Chiar de la începutul căsătoriei suportă mai multe traumatisme psihice prin decesul unui copil, apoi de grijile legate de boala altui copil. În perioada premorbidă suportă câteva boli somatice, iar intervențiile și afecțiunile ginecologice nu-i mai permit de a avea alți copii. Acești factori, dar și lipsa soțului au dezvoltat la pacientă o vulnerabilitate crescută. Astfel că la bolnavă se accentuează unele trăsături de caracter, predominant anxioase, cu idei de cancerofobie.

Boala debutează cu scăderea graduală a capacităților fizice și mentale, cu sentimente de inferioritate, incapacități și solicitări la „pedeapsă”, nedemnitate. La internările repetate bolnava relatează „dureri” periodice de inimă, „senzații neplăcute” în abdomen, „lipsa puterilor”, micțiuni frecvente, „amorțeli” în mâini, „erucții periodice”, „dureri” de picioare, scaun instabil, dureri periodice de rinichi, transpirații. Se credea grav bolnavă și că va rămâne în spital pentru totdeauna. Expunea idei periculoase de a muri prin refuz de alimentație. Se notau elemente de derealizare, „parcă totul din jur s-a oprit”.

Însă tratamentul efectuat s-a dovedit a fi ineficace, astfel că la ultima internare pacienta se prezintă cu o depresie rezistentă manifestată prin scăderea randamentului socio-profesional, idei de depreciere, de devalorizare, autoacuzare, culpabilitate, incurabilitate, inutilitate, de eșec. Aceste idei, pe fondul încetirii psihomotorii, dispoziției scăzute se asociau și cu alte simptome cenestopato-hipocondriace—„lipsa” sensibilității, „dureri” în regiunea epigastrică. Pacienta afirma că capul se „desface în bucăți”, are un „tremur” continuu al corpului. Tristețea, dar și anxietatea făcea ca viitorul să nu aibă vre-o perspectivă. Cu toate că pacienta urma tratament medicamentos, dinamica bolii evolua lent. Din acest motiv s-a decis asocierea psihoterapiei psihanalitice, astfel

că asociațiile bolnavei au devenit politematice, s-a efectuat travaliul relațiilor pacientei cu cei apropiați din perioada copilăriei, din adolescență, dar și din perioada adultă. Astfel că acuzele scad pronunțat din intensitate, iar ideile de moarte, negativismul alimentar au dispărut completamente. Bolnava devine responsabilă față de sine, față de ceilalți, începe să creadă în tratament, regretă tentativa suicidară.

În cazurile noastre am luat cele mai adecvate măsuri terapeutice, apreciindu-se în mod real personalitatea bolnavilor, deoarece ei trăiau un sentiment dureros de devalorizare, motiv pentru care trebuia să li se sublinieze toate aspectele și perspectivele, căutând în continuare menținerea și ameliorarea relațiilor socio-familiale, dar și sprijinirea creării unor relații noi.

În conformitate cu Clasificarea Internațională a Organizației Mondiale a Sănătății a Funcționării pentru persoanele cu handicap, care includ tulburări psihice [267], inclusiv depresii rezistente la tratament, nivelul de participare a pacienților este o componentă importantă de tratament, care ar putea influența rezultatele lor.

Pentru a atinge o calitate a vieții, pacienții au nevoie de anumite abilități. Terapia ocupațională (TO) este forma de tratament, care folosește activități și metode specifice pentru a dezvolta, ameliora sau reface capacitatea de a desfășura activitățile necesare vieții individului (American Occupational Therapy Association, 2008). Terapia ocupațională are drept scop ajutorarea oamenilor să își recâștige independența și contribuie la creșterea încrederii de sine, capacității de a lua decizii, motivație, responsabilitate pentru propria persoană și la reintegrarea socială a unui individ.

Terapia ocupațională include ergoterapia (E) și artterapia (A). Ergoterapia reprezintă terapia prin muncă. Principalul scop al ergoterapiei este reducerea perioadei de readaptare la procesul muncii. Obiectivele acestei metode sunt sustragerea subiecților de la preocupările sale morbide, sporirea interesului pentru mediul înconjurător, favorizarea, menținerea sau îmbunătățirea autonomiei pacientului. Pe parcurs bolnavul câștigă încredere în posibilitățile și forțele proprii, capătă posibilități majore de exprimare.

Ergoterapia sau activitățile de tip lucrativ sunt un mijloc de exprimare, care au dezvoltat la bolnavi respectul față de rezultatele muncii lor, au consolidat deprinderile vechi și au format altele noi, dezvoltând inițiativa. Pacientul devine subiect activ al acțiunii. Pe parcursul ergoterapiei au fost luate în considerație ideile, preferințele bolnavilor, experiența personală. Prin această metodă ne-am propus ocuparea timpului liber al bolnavilor cu diverse activități: croitorie, croșetare, brodare, etc.

În observațiile noastre am utilizat 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 (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Analiza comparativă a pacienților în funcție de tipul măsurilor de recuperare (abs.,%)\*

Metode	Lotul I (545)		Lotul II (67)	
	Abs	%	Abs	%
Ergoterapie în ateliere	19	3,49	21	31,34
Ergoterapie în secție	60	11,01	24	35,82
Psihoterapie	12	2,20	9	13,43
Ergoterapie în ateliere+ Ergoterapie în secție	101	18,53	7	10,45
Ergoterapie în ateliere+ Psihoterapie	143	26,24	3	4,48
Ergoterapie în secție+ Psihoterapie	70	12,84	2	2,99
Ergoterapie în ateliere+ Ergoterapie în secție+ Psihoterapie	140	25,69	1	1,49

Notă:\*\*\*\* Semnificația statistică ale rezultatelor dintre loturi este de 99,9% ( $p < 0.001$ ).

### 5.3. Evaluarea eficacității tratamentului

Un moment esențial în cazul bolnavilor refractari este obținerea perioadei asimptomatice, eventual chiar și a unei simptomatologii reziduale minimale, dar cu un progres în restabilirea funcțiilor social-psihologice și atingerea nivelului premorbid de funcționare [24, 26, 141, 185, 208].

După metodologie, pentru determinarea eficacității tratamentului la pacienții cercetați am utilizat metoda de epidemiologie analitică, iar evaluarea rezultatelor s-a efectuat conform riscului relativ. Astfel, 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 pacienții 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 pacienții cu depresie refractară anxios-agitată din lotul I este un **factor de protecție moderat** pentru micșorarea:

- a) **dispoziției depresive** în comparație cu pacienți din lotul 2 (RR=0,40,  $\hat{I}I_{95}=0.2401-0.6663$ ,  $p=0.0004$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.2295-0.8936$ ,  $p=0.0224$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.2133-0.7788$ ,  $p=0.0066$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ ,  $p=0.0427$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1399-0.7684$ ,  $p=0.0103$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ ,  $p=0.0427$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ ,  $p=0.0427$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1482-0.8040$ ,  $p=0.0137$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1299-0.9172$ ,  $p=0.0329$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ ,  $p=0.0427$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1495-0.9054$ ,  $p=0.0295$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ ,  $p=0.0427$ ). 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,  $\hat{I}I_{95}=0.0846-0.6658$ ,  $p=0.0063$ ). Numărul necesar de tratat pentru prevenirea unui caz de rezultat nefast este egal cu 6 pacienți (NNT=5,57).

Datele complete cu eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu diferite variante clinice de depresie rezistentă sunt expuse în tabelele din anexele 7,8,9.

Așadar, în tratamentul stărilor depresive refractare o importantă deosebită a avut alegerea consecutivă a metodelor de tratament. Strategiile, referitoare la depășirea rezistenței, au constat în alegerea celei mai favorabile opțiuni terapeutice privind evaluarea corectă a psihopatologiei, evoluției, evitării unor greșeli de ordin terapeutic.

#### 5.4. Concluzii la capitolul 5

1. Managementul terapeutic al pacienților cercetați s-a bazat pe strategii de maximizare a dozelor, tratament de substituție, combinare și potențare. Modificarea tratamentului bolnavilor studiați, prin excluderea unor doze inadecvate, indicarea dozelor maximale permit depășirea unui răspuns parțial la tratament antidepresiv.

2. Utilizarea predominant a strategiei de schimbare (switch) cross-taper a avantajat procesul terapeutic al subiecților din cadrul studiului prin simplitate în terapie, îmbunătățire a complianței, prezența a mai puține efecte secundare, costuri reduse de medicație și lipsa potențialelor interacțiuni medicamentoase.

3. Avantajele de combinare a antidepresivelor au fost satisfacția pacientului datorită păstrării rezultatelor obținute de la medicamentul precedent, îndepărtarea simptomelor clinice reziduale neacoperite de primul antidepresiv, lipsa intervalului de descreștere a dozelor, posibilitatea scăderii dozelor preparatelor combinate, un răspuns mai rapid datorat absenței perioadei de

discontinuitate a medicamentelor. În studiul prezent 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, menținerea efectelor benefice obținute până în acel moment.

4. Datorită capacității sedative ale acestora, în depresia rezistentă anxios-agitată au fost utilizate antidepresivele cu acțiune multiplă—venlafaxina, duale (triciclice)—amitriptilina, tetraciclice (mianserina). Subiecților cu depresie rezistentă melancolică le-au fost indicate preponderent AD balansate, cum ar fi venlafaxina, clomipramina și sertralină, un inhibitori selectiv ai recaptării 5-HT, cu o tolerabilitate bună și complianță semnificativ crescută. În cazul bolnavilor cu depresie rezistentă apato-adinamică au fost indicate preparate activatoare, dinamizante ca venlafaxina și imipramina, ultimul în combinație cu fluoxetina.

5. Administrarea timostabilizatoarelor pacienților cercetați a produs atenuarea labilității afective, a amplificat efectul antidepresiv și a corectat riscul virajului dispozițional, iar antipsihoticele atipice, în doze minime, au corectat elementele psihotice ale pacienților. Benzodiazepinele au fost indicate ca terapie adjuvantă asupra componentei anxioase a depresiei. În observațiile noastre am utilizat preponderent asocierea măsurilor de recuperare, care au însumat ergoterapie în ateliere, în secție și ședințe de psihoterapie.

6. Tratamentul administrat la pacienții cu depresie refractară anxios-agitată este un factor de protecție puternic pentru micșorarea agitației psihomotorii ( $RR=0,17$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.0633-0.4553$ ,  $p=0.0004$ ), viziunii triste și pesimiste asupra viitorului ( $RR=0,20$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.0952-0.4363$ ,  $p=0.0001$ ), ideilor de vinovăție și lipsă de valoare ( $RR=0,22$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.0868-0.5492$ ,  $p=0.0012$ ), suferinței ( $RR=0,24$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1145-0.4936$ ,  $p=0.0001$ ), somnului perturbat ( $RR=0,26$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1236-0.5644$ ,  $p=0.0006$ ), anxietății ( $RR=0,32$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1350-0.7365$ ,  $p=0.0077$ ), pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute ( $RR=0,28$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1232-0.6183$ ,  $p=0.0018$ ), pierderii în greutate ( $RR=0,39$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1629-0.9636$ ,  $p=0.0412$ ), reducerii stimei și încrederii de sine ( $RR=0,37$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.1495-0.9054$ ,  $p=0.0295$ ) și un factor de protecție moderat pentru micșorarea dispoziției depresive ( $RR=0,40$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.2401-0.6663$ ,  $p=0.0004$ ), pierderii intereselor și bucuriilor ( $RR=0,45$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.2295-0.8936$ ,  $p=0.0224$ ), cenestopatiilor ( $RR=0,41$ ,  $I\hat{I}_{95}=0.2133-0.7788$ ,  $p=0.0066$ ).

7. Intervențiile terapeutice în depresia refractară melancolică este un factor de protecție puternic pentru micșorarea dispoziției depresive ( $RR=0,37$ ,  $I\hat{I}_{95}=0,1390-0,9675$ ,  $p=0.0427$ ), viziunii triste și pesimiste asupra viitorului ( $RR=0,33$ ,  $I\hat{I}_{95}=0,1399-0,7684$ ,  $p=0.0103$ ), variației diurne ( $RR=0,37$ ,  $I\hat{I}_{95}=0,1390-0,9675$ ,  $p=0.0427$ ), pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute ( $RR=0,37$ ,  $I\hat{I}_{95}=0,1390-0,9675$ ,  $p=0.0427$ ), lipsei reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute ( $RR=0,35$ ,  $I\hat{I}_{95}=0,1482-0,8040$ ,  $p=0.0137$ ), pierderea

intereselor și bucuriilor ( $RR=0,35$ ,  $\hat{II}_{95}=0,1299-0,9172$ ,  $p=0.0329$ ), pierderii în greutate ( $RR=0,37$ ,  $\hat{II}_{95}=0,1390-0,9675$ ,  $p=0.0427$ ), reducerii stimei și încrederii de sine ( $RR=0,37$ ,  $\hat{II}_{95}=0,1495-0,9054$ ,  $p=0.0295$ ). Terapia bolnavilor cu depresie refractară apato-adinamică este un factor de protecție puternic pentru micșorarea dispoziției depresive ( $RR=0,37$ ,  $\hat{II}_{95}=0,1390-0,9675$ ,  $p=0.0427$ ) și latorii psihomotorii ( $RR=0,24$ ,  $\hat{II}_{95}=0,0846-0,6658$ ,  $p=0.0063$ ).



## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Conform studiilor epidemiologice, prevalența tulburărilor depresive în comunitate este între 14% și 15% [20]. Este de remarcat faptul că la un moment dat 14 milioane de oameni suferă de depresie. Prevalența maximă a depresiei majore variază între 5-9 la sută la femei și 2-3 la sută la bărbați, cu valori mai mari între 25 și 44 de ani și un mic vârf în adolescență [259]. Durata medie a unui episod depresiv este de trei luni [20]. Prevalența pe 12 luni de depresie în Europa este de 6,9% [85]. Astfel, depresia este una dintre cele mai comune afecțiuni de orice fel.

Depresia rezistentă este un termen utilizat în psihiatrie clinică pentru a descrie cazurile de tulburare depresivă majoră (TDM), care nu răspund în mod adecvat la cursuri adecvate de două antidepresive [326, 343, 412, 457]. Altfel spus, experții de sănătate mintală sunt de acord că depresia rezistentă ar trebui să fie diagnosticată numai la pacienții, care nu au fost ajutați de două cure de tratament antidepresiv în doză și de o durată adecvată. Conform sugestiilor de terminologie pentru depresii rezistente la tratament doza adecvată este doză orală, care este aproape de doza maximă recomandată de producător, iar durata adecvată a tratamentului - de cel puțin 3 săptămâni [433]. Și după părerea noastră, cele mai exacte și argumentate noțiuni sunt cele, care propun de a considera depresia rezistentă terapeutic, dacă pe parcursul tratamentului cu două antidepresive diferite, cu spectrul adecvat de acțiune și în doze adecvate nu este observat un efect pozitiv pregnant.

Prevalența depresiei rezistente este de 10%-40% în conformitate cu definițiile depresiei rezistente la tratament și alte aspecte metodologice [243, 254, 327]. Luând în considerație progresele în terapia acestor stări, nu este surprinzător faptul că prevalența acesteia se schimbă periodic. Însă, cu siguranță, pacienții cu depresie rezistentă suportă costuri mai mari decât cei cu depresie „obișnuită”, care răspund la tratamentul antidepresiv. Astfel, tratamentul depresiei rezistente este asociat cu utilizarea pe scară largă a serviciilor medicale, ceea ce reprezintă o povară economică semnificativă [211, 356].

Actualmente depresiile rezistente ridică numeroase discuții legate de etiopatogenie, aspecte clinico-dinamice, tactici de tratament. Pentru majoritatea pacienților cu depresie rezistentă la tratament, aceasta este condiționată de o combinație de diferiți factori [387, 433, 439].

Conform metodologiei au fost luați în studiu 612 de pacienți, dintre care 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%)—în depresie de intensitate severă cu simptome psihotice (F33.3).

Repartiția bolnavilor în funcție de gender indică o preponderență a femeilor: 491 (80,23%) paciente de sex feminin și 121 (19,77%) de subiecți de sex masculin, cu un raport de 4.01:1.0.

S-a demonstrat că această entitate clinică este într-o corelare cu mediul de proveniență. Astfel, raportat la întregul lot, se remarcă predominanța femeilor din mediul rural (84,18%) decât a celor din mediul urban–78,37%. Bărbații sunt reprezentați în proporții aproape asemănătoare, însă cu predominanța în același mediu de rezidență urban–21,63% și, respectiv în cel rural–15,82%.

Depresia este o tulburare eterogenă, cu rate variabile de răspuns la tratament, iar aceasta este într-o legătură și cu anumite grupe de vârstă. Datele denotă o prevalență a apariției acestora la pacienții în grupa de vârstă de la 50 la 59 ani. Pe grupe de vârstă, se remarcă ponderea redusă a subiecților cu vârste tinere, intervalul sub 30 ani fiind slab reprezentat.

Obstacole suplimentare pentru tratarea cu succes a depresiei sunt nivelul scăzut de educație, cicluri instructive și rute profesionale perturbate, cu prezența sau lipsa unui loc de muncă, factori care interferează negativ cu evoluția depresiei [444, 454]. Distribuția cazurilor noastre confirmă aceste date din literatură: 58,8 la sută din persoane aveau studii medii, iar 52,29 % nu erau angajați în serviciu la momentul internării în spital.

Se observă predominanța persoanelor necăsătorite (54,08%). Bolnavii din această categorie au afirmat că locuiesc singuri, că nu sunt implicați în nici o relație de concubinaj sau că tocmai au ieșit dintr-o astfel de relație.

Durata medie a bolii a fost de  $13,25 \pm 0,72$  ani, cu o predominanță a subiecților (48,5%) în raport de durata bolii de până la 10 ani.

Datele dinamicii scorurilor după două cure anterioare de tratament conform scalei de evaluare Montgomery-Asberg a 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– 67 (10,9%) pacienți.

Conform datelor lucrării tulburările afective sunt cele mai frecvente patologii ereditare: în prima grupă 25,69% de cazuri; în a doua grupă–26,87%, ( $\chi^2=0,04$ ), ( $p>0,05$ ). Urmează cazurile împovărate cu afecțiuni somatice–în I grupă–15,96%, în grupa a doua–14,93%, ( $\chi^2=0,49$ ), ( $p>0,05$ ), cu tulburări, corelate cu stresul–în I lot–11,01%, în lotul II–16,42%, ( $\chi^2=1,70$ ), ( $p>0,05$ ), cu schizofrenie–în I grupă–10,28%, în grupa a doua– 5 7,46% cazuri, ( $\chi^2=0,53$ ), ( $p>0,05$ )

Cazurile noastre atestă că printre alți factori de predicție pentru rezistența terapeutică sunt mediul de proveniență, educația, atmosfera din familia proprie. Astfel, cel mai mult îngrijitorii au generat sentimentul de culpabilitate la urmașii lor–26.61% de cazuri în I lot, în cel de-al doilea lot–37,31%, ( $p<0,05$ ). Atitudinea supraprotectoare a părinților a fost remarcată în 22.20% de cazuri în

primul lot, 28.36%—(în cel de-al doilea; privativă: primul lot—21,83%, cel de-al doilea—22,39% și umiltoare față de copii, primul lot—20,73%, cel de-al doilea—22,39% cazuri.

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.

Factorii responsabili de persistența depresiei include și stresurile [82, 291, 403, 404, 444]. Stresurile psihosociale contribuie în mod colectiv la dezvoltarea depresiei rezistente la tratament, și sunt asociate cu o povară considerabilă de boală [82]. Situațiile psihotraumatizante din copilărie vulnerabilizează persoana pentru tot restul vieții, fapt ce va contribui la apariția depresiei atunci când noile evenimente stresante de viață apar la vârsta adultă [291]. Conform datelor obținute cel mai mare număr de subiecți au suportat decepții, suport emoțional redus, lotul I—25,50% cazuri, lotul II—35,82%, ( $p < 0,05$ ), abandon, separare în perioada copilăriei, lotul I—24,04%, lotul II—23,88%, ( $p > 0,05$ ). Rezultatele sunt statistic autentice și în cazul pierderii pacienților a unuia din părinți: lotul I—10,64% cazuri, lotul II—23,88%, ( $p < 0,01$ ), dar și utilizării forței fizice față de copii—lotul I—7,89%, lotul II—1 caz (1,49%), ( $p < 0,05$ ).

În cazul în care pacientul a rămas insuficient receptiv la administrarea a două cure de monoterapie cu antidepressive, este important să se ia în considerare factorii individuali ai pacientului, legați de caracteristicile personale [82]. Datele noastre au indicat că în structura personalității pacienților erau prezente diferite trăsături, cu predominarea senzitivității: lotul I—(42,02%) cazuri, lotul II—(38,81%) cazuri; labilității emoționale: lotul I—(33,94%), lotul II—(37,31%). Însă rezultate autentice ( $p < 0,05$ ) remarcăm în cazul anxietății în perioada premorbidă: lotul I—(23,85%) cazuri, lotul II - (35,82%) și introvertirii: lotul I—(23,67%) cazuri, lotul II—(34,33%).

Particularitățile situațiilor psihotraumatizante, durata, complexitatea lor, caracterul dificil al rezolvării lor și imposibilitatea pentru bolnavi de a ieși din ele, prezintă importanță majoră în apariția formelor persistente ale acestor manifestări. Cu cât era mai înalt gradul de implicare a individului în conflictul psihologic și mai plin de semnificație caracterul situațiilor psihotraumatizante, cu atât era mai crescută probabilitatea trecerii depresiei în varianta refractară.

Evenimentele stresante de viață, relațiile interpersonale instabile, prin idei preconcepute, ignoranță, stigmatul și izolarea au influențat negativ capacitatea pacienților de a adera la tratament. Dacă pacientul avea rude, care nu susțineau ideea de farmacoterapie, aceasta putea însemna o opoziție deschisă, ori un sabotaj al procesului terapeutic. Reamintirea continuă a necesității de a și lua tratamentul, stimula pacienții la un comportament opozițional. Apelarea, împingerea pacienților la administrarea medicamentelor de către rude, erau motivate uneori de rezistența

familiei de a accepta vreo responsabilitate. Pacienții simțeau că a lua medicamentul este echivalent cu a admite că problema e doar a lor și ceilalți nu își vor schimba comportamentul. De aceea, deseori au fost efectuate consultații împreună cu familia, pentru a explora atitudinea generală a familiei față de pacient și, în particular, față de tratament.

Am constatat că majoritatea pacienților, atât în lotul I-(50,28%) cazuri, cât și în lotul II-(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 (11,38%) dintre pacienții lotului I și de (14,93%)—lotului II.

Analiza rezultatelor obținute, în asociere cu datele din literatură, ne-a permis să evidențiem faptul că în propria familie cel mai mare lot de subiecți au prezentat abandon, separare, divorț, deces: lotul I-(40,18%) cazuri, lotul II-(41,79%) de cazuri; suport emoțional redus: lotul I-(27,34%) cazuri, lotul II-(29,85%) de cazuri; sentiment de singurătate, ratare a vieții personale: lotul I-(23,12%) cazuri, lotul II-(25,37%) cazuri.

Totodată, în ultimii ani, în literatură au apărut o serie de publicații, în care se analizează acțiunea diferitor factori cu influență asupra tabloului clinic al maladiei. În geneza dinamicii nefavorabile a simptomatologiei depresive o mare importanță au avut mecanismele sensibilizării psihicului față de diferite influențe neprielnice din mediu extern, ca de ex., afecțiunile premorbide.

În observațiile noastre mai frecvent au fost întâlnite boli somatice cronice ale tractului gastrointestinal, boli ale organelor respiratorii, ale sistemului cardio-vascular și urogenital. Am constatat că numărul subiecților, la care au fost prezenți afecțiunile somatice, era evident mai crescută decât ceilalți factori, primul lot, 53,94% cazuri, al doilea lot, 49,25%. Însă statistic veridică ( $p < 0,05$ ) este comparația loturilor în cazul utilizării bolnavilor a substanțelor psihoactive: I lot—12,66% subiecți, al II lot—22,39%.

Apare întrebarea logică: care este semnificația, mai ales a istoricului bolii - numărul de episoade până în prezent, episodul actual—modul în care s-a produs debutul (brusc sau insidios)?, pentru că datele din literatură demonstrează rolul important al acestor caracteristici specifice ale bolii [36, 38, 40, 42].

Cazurile denotă că durata medie a bolii a fost de  $12,81 \pm 0,39$  ani în primul lot și de  $14,31 \pm 1,04$  în lotul doi, ( $p < 0,05$ ), iar numărul mediu de episoade depresive anterioare ale bolnavilor cu DR sunt în număr de peste cinci: lotul I— $6,42 \pm 0,23$ , lotul II— $7,06 \pm 0,56$  ( $p > 0,05$ ).

Analiza demonstrează că subiecții cu etatea de peste 60 de ani prezintă cea mai mare durată a bolii -  $20,62 \pm 1,10$  ani, iar bolnavii cu limita de vârstă de la 50 la 59 ani prezintă cel mai mare număr de episoade anterioare— $7,72 \pm 0,36$ . Analiza datelor după gradul de instruire arată că

persoanele cu studii medii incomplete prezintă o durată mai lungă a bolii—17,22±1,08 ani, dar și un număr mai mare de episoade anterioare—9,23±0,76. În urma analizei rezultatelor obținute de noi conchidem că pacienții, pensionați din cauza maladiei sau a vârstei prezintă o durată mai mare a bolii—18,24 ±0,65 ani și un număr mai mare de episoade anterioare—9,88 ±0,42 ani.

Datele obținute demonstrează că lipsa complianței, lotul I, (64,22%) cazuri, lotul II, (92,54%) cazuri, ( $p < 0,001$ ) și dozele neadecvate ale medicamentelor, lotul I, (51,56%), lotul II, (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, (31,19%), lotul II, 36 (53,73%) cazuri.

În majoritatea lucrărilor științifice un rol important este atribuit analizei cauzelor clinice, care determină instalarea rezistenței. Se menționează că sindroamele depresive, care din start prezintă curabilitate joasă sunt cele de derealizare-depersonalizare, cenestopato-hipocondriace, obsesivo-fobice și delirante [25, 29, 40]. Dar și tulburările depresive cu componentă vitală recidivantă și cele cu structură nevrotică, reacționează insuficient la tratamentul prescris [50]. De aceea am ținut seama de faptul că maladia este complexă, cu simptome semnificative și grad de severitate mai pronunțat [166]. Iar în acest caz a fost necesară o reevaluare cuprinzătoare a psihopatologiei, situație care poate justifica noi opțiuni de tratament.

Manifestările clinice au fost caracterizate preponderent de simptome afective, dar și simptomatologia hipochondriacă, care purta un caracter amorf, puțin diferențiat, fapt care denotă gravitatea maladiei. Este de remarcat faptul, că la mai mult de o treime din pacienți se observa prezența ideilor suicidare, iar la 18,6 la sută din subiecții examinați—a ideilor delirante cu conținut de vinovăție, de sărăcie, de suferință somatică incurabilă. Alte simptome sunt prezente în mai puțin de jumătate de cazuri, inclusiv stuporul depresiv, care s-a notat numai la 6 la sută din subiecții studiați, manifestat prin imobilitate și înțepenire.

Datele au demonstrat că depresiile rezistente se deosebesc printr-o atipizare semnificativ 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, hipochondriace, obsesiv-fobice, de cele de depersonalizare. Cu toate că tulburările afective rămâneau cele mai manifeste și permanente simptome ale sindromului depresiv, ele se deosebeau printr-o instabilitate și schimbări frecvente a afectului depresiv, astfel că dominant devenea sau cel anxios, sau cel adinamic. Este important de semnalat că deseori se nota o combinație instantanee a câtorva afecte depresive, însă de obicei unul era predominant și determina tabloul depresiei. Astfel că, pe de o parte, pacienții acuzau

durere morală, greutate pe suflet accentuată și, simultan, anxietate cu teamă, temeri sau frământare cu tremur lăuntric și neliniște. Pe de altă parte, tabloul clinic al depresiei apato-adinamice putea să se extindă datorită apariției durerii morale sau manifestărilor anxioase, care, însă, rar luau un caracter vital și se derulau mai degrabă la nivelul ideativ. Alte componente ale triadei depresive, ca inhibiția motorie și ideativă, în tabloul clinic al depresiei sunt prezente neuniform.

Rezultatele obținute de noi au demonstrat un șir de particularități clinice semnificative ale depresiei refractare. Astfel, în interiorul nucleului afectiv al pacienților se derulau modificări ale corelațiilor de bază între afecte. Acest fapt producea o perturbare a raporturilor componentelor sindromului și complicarea lui structurală, prin formarea unui afect monoton, rigid, deseori cu elemente disforice. Tempoul de rezoluție al tulburărilor ideative, comparativ cu afectul, era dizarmonic, adică nu corespundea gradului de manifestare a triadei clasice. În al doilea rând, avea loc o agravare a structurii sindromului, inițial din contul prevalării unuia din simptomele facultative asupra intensității afectului 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.

În descrierea depresiilor refractare un rol important revine variantelor clinice, însă în literatura științifică se întâlnesc extrem de puține lucrări consacrate acestei probleme. Unul dintre cele mai răspândite și tradiționale principii de evidențiere a variantelor clinice ale depresiilor rezistente, este clasificarea stărilor depresive în funcție de predominarea stărilor afective. Astfel, mai frecvent se întâlnesc depresiile melancolice, depresiile agitate, depresiile adinamice, anergice sau asteno-adinamice, depresiile disforice, depresiile depersonalizate, depresiile cenesto-hipocondriace [50, 57].

Datele obținute denotă câteva variante 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%). Astfel că în lucrare s-a efectuat descrierea acestor variante, accentul fiind pus pe particularitățile psihopatologice.

Conform datelor noastre structura psihopatologică a depresiei rezistente anxios-agitată se deosebea prin mobilitatea tulburărilor afective, o prezență majoră a instabilității emoționale și a labilității afectului anxios. Acest afect se deosebea prin trăsături de vitalitate, prezentându-se ca un sindrom integrat, 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 afect melancolic. Datele au demonstrat că afectul anxios era trăit de pacienți ca o senzație 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. În cinci cazuri s-a notat raptus suicidar, prin impulsivitate, brutalitate, comportament neașteptat, cu tendințe de a se arunca peste geam. 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 și idei delirante. Uneori trăirile emoționale erau dominate de apariția raptusului melancolic, manifestat printr-o stare de neliniște, dezordine motorie de mare violență, impulsivitate 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 obținute de noi 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 vitalizarea afectului și o senzație de greutate în corp, mâini și picioare, senzație de suferință fizică. Dereglările motorii se exprimau prin sărăcirea reacțiilor mimice și pantomimice. Precizăm faptul că în cazul unui nivel mai scăzut al afectului depresiv, se observau simptome de registru astenic. Ideile delirante ale acestor subiecți erau monotone, sărace, acceptate pasiv ca o fatalitate, cu tendință de extindere la ambianță, încărcate de o afectivitate penibilă, cu proiectare în trecut și în viitor, cu o tentă hipocondriacă. Datele au demonstrat că alte caracteristici ale acestei variante morbide, observate la subiecții studiați, erau absența dorințelor, inițiativei și interesului. Incluziunile anxietății uneori spre seară determina înrăutățirea dispoziției în această perioadă a zilei, ca și dificultatea de a dormi. La apogeul dezvoltării afectului de durere morală, trăirile bolnavilor se limitau la idei de autopuniție. Un nivel mai scăzut de tristețe și încetinire ideativă, dar și includerea anxietății, condiționau augmentarea ideilor depresive după conținut. Deopotrivă cu aceasta, se nota exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente cazuri, dar și trăiri anestetice cu senzația de indiferență suferindă față de persoanele cele mai apropiate și rude, idei de autoacuzare, învinuire a ambianței, trăiri 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. Dereglările de depersonalizare se prezentau în formă de „gol” fizic și senzație chinuitoare deosebită în diferite părți ale corpului, (piept, abdomen) sau în tot corpul. Deseori aceste tulburări se acompaniau cu o anestezie somatică particulară. Bolnavii se plâneau de scăderea sensibilității tegumentare, de senzația incompletă a funcțiilor fiziologice. Fenomenele de derealizare erau

fragmentare și de scurtă durată, deseori se îmbinau cu reacțiile de depersonalizare. În fond, ele se refereau la senzația completă de percepție a ambianței, inclusiv percepția unor trăsături fizice. Este de remarcat faptul că dispoziția acestor bolnavi prezenta o prăbușire extremă, astfel că tonusul afectiv era dominat de o tristețe profundă, monotonă și refractară la excitațiile ambianței, însoțite de senzație de disconfort general, de gol, de dezgust, incertitudine, descurajare, demoralizare, disperare, regrete. Starea morbidă era constituită și din insatisfacție, interiorizare, modificări ale tempoului psihic, somatic, cu încetinirea activității psihice globale, dezgust pentru orice activitate, bolnavii trăind dureros o accentuată durere morală, din care derivau ideile de culpabilitate, de ispășire prin suferință, ideea că prezentul nu are decât nenorociri, iar viitorul apărea defavorabil.

Cazurile noastre atestă că în manifestările clinice ale bolnavilor cu depresie rezistentă apato-adinamice pe primul plan se reliefa scăderea activității în toate cazurile, dar și a impulsurilor voliționale, apariția asponantietății, 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, a unei „pietre pe suflet”, atunci ele erau puțin manifeste și puteau fi depistate numai la o interogare detaliată. La acești subiecți uneori se semnalau 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. Această variantă clinică evolua și cu reducerea stimei și încrederii de sine, delir, idei sau acte de auto-vătămare sau suicid, halucinații, exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente și preocupărilor hipocondriace, irascibilitate. Este important de semnalat că comportamentul bolnavilor cu această variantă clinică era marcat de anergie, astenie vitală, fizică și psihică, oboseală accentuată, ce nu permitea pacientului a se mișca și de a se consuma în diverse acțiuni, dar și de sentimentul inutilității. Conform datelor noastre bolnavii erau incapabili de inițiativă sau de a întreprinde ceva, manifestând o lipsă de interes general și o indiferență pentru activități. Inhibiția pulsională se reliefa sub forma negativismului la toate nivelele: scăderea apetitului alimentar până la anorexie, diminuarea accentuată a pulsionii și a activității sexuale.

Alte aspecte, care trebuie puse în discuție cu pacienții suferinzi de depresii rezistente, sunt comorbiditățile medicale [82, 254, 291, 403, 404, 470]. Depresia asociată unor condiții medicale cronice se constituie într-o comorbiditate cu risc crescut spre o eventuală problemă de rezistență. Deoarece depresia refractară la tratament este deseori asociată cu o varietate de boli, de aceea pacienții cu depresie rezistentă au nevoie de evaluare pentru condițiile comorbide medicale [212, 406]. Cel mai frecvent cercetătorii indică patologia organică a SNC, endocrinopatiile, afecțiunile



virale, reumatismul [29]. Toate aceste maladii sunt factori de predicție pentru rezistența terapeutică. De aceea, acești bolnavii au nevoie de o abordare complexă, pentru că ignorarea lor ar avea ca rezultat eșecul tratamentului [401]. Însă principiile de bază în tratarea depresiei rezistente la tratament cu comorbidități rămân aceleași și toate opțiunile trebuie să fie utilizate secvențial [185].

Analiza datelor denotă 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 demonstrează 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.

În conformitate cu constatările Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D), 50-66% dintre pacienții cu depresie nu se recuperează complet după un medicament antidepressiv, iar o treime dintre pacienți nu au o remisiune a simptomelor depresive [253, 321]. Acești bolnavi prezintă dificultăți în funcționarea socială și ocupațională, declin al sănătății fizice, gânduri de sinucidere. De aceea, un moment esențial în cazul bolnavilor refractari este obținerea perioadei asimptomatice.

Cu pacienții am efectuat un parteneriat în 3 etape: la etapa inițială—consemnarea scopului, priorităților, mijloacelor de tratament, propunerea planului terapeutic; pe parcurs, la a doua etapă—acceptarea proiectului terapeutic propus; la etapa a treia—participarea activă a bolnavilor la programul terapeutic.

Obiectivele terapeutice în studiul prezent le-am axat pe tratamentul sindroamelor, diminuarea vulnerabilității persoanei, cu atingerea parametrilor optimi în ceea ce privește funcționalitatea familială, profesională și socială a bolnavilor. Alegerea metodelor terapeutice s-a făcut în funcție de fondul etiopatogenetic, nivelul premorbid de funcționare, caracterul tabloului clinic, gradul de severitate al simptomelor.

Abordarea bolnavilor a inclus metode diferențiate de tratament, însumând parametri atât fiziologici (particularitățile terenului), clinici (sindrom, particularități de evoluție), cât și de ordin psihologic (particularitățile persoanei, specificul situațiilor psihotraumatizante—gradul ei de rezolvare obiectivă și subiectivă). Tratamentul a urmărit tratarea bolnavului și nu a bolii, rezolvarea factorilor psihosociali, informarea pacientului în scopul creșterii complianței acestuia.

Obiectivele unui program terapeutic nu s-a putut realiza în absența unei bune complianțe a pacientului și ea a fost cu atât mai necesară, cu cât era vorba de un pacient cu o boală cronică [387, 433, 439]. Studiile sugerează că aderența la tratament este problematică la mulți dintre pacienți, mai ales după câteva săptămâni de tratament. Iar noncomplianța este răspunzătoare de cel puțin 20% dintre cazurile considerate ca rezistente la tratament [441]. De aici decurge concluzia că

optimizarea complianței, poate avea implicații importante pentru managementul acestor tipuri de depresii. Prin dialog, comunicare și informare clară, reciprocă cu pacientul, relație bazată pe transfer pozitiv, alianță terapeutică, parteneriat și liber consimțământ, am putea favoriza creșterea complianței relației medic-pacient.

Prin oferirea informațiilor despre dereglări, s-a obținut o adeziune activă a bolnavilor, evitarea închiderii subiectului într-o atitudine de pasivitate față de maladie și tratament. Inițial, din cauza trăirilor morbide ale pacientului, marea povară pentru realizarea alianței terapeutice cu pacientul a căzut pe seama terapeutului. Însă, ulterior, s-a lucrat în așa mod, ca această povară să fie reatribuită și subiectului. Împreună cu pacientul am fost responsabili de o utilizare eficace a tratamentului. La primele examinări nu s-a discutat intens referitor la acuzele sale, astfel evitându-se creșterea sentimentului de deznădejde a pacienților. Din primele zile de tratament au fost îndepărtate de ei numeroase probleme și numai mai târziu, pe măsură ce pacienții se restabileau, erau încurajați să-și reasume responsabilitatea pentru propriile probleme.

Evaluarea acestor date ne-a permis să conchidem că actul medical trebuie să fie subordonat consimțământului liber al pacientului, cu implicarea semnificativă a subiectului în alegerea tratamentului. Prin formarea bolnavului, explicarea clară că ei suferă de o afecțiune, am reușit îndepărtarea scepticismului față de tratament. Complianța terapeutică se stabilește prin îndepărtarea fricii nejustificate față de medicație, alegerea corectă a preparatelor, înlăturarea prejudecății aparente de dependență de terapie, îndepărtarea conotației stigmatizante a necesității continuării tratamentului [217]. În cazurile noastre complianța a fost augmentată și prin credințele pacienților asupra eficacității medicamentelor, motivul precis al administrării lor, evitarea subdozării sau întreruperea prematură a medicației. Prin includerea unui număr cât mai redus de agenți farmacologici utilizați, s-a reușit amplificarea motivației.

În cazurile noastre complianța a fost augmentată printr-o abordare exclusiv individuală, relatându-se pacienților că ameliorarea simptomelor va apare peste un timp și că tratamentul actual nu este considerat nociv din cauza unor efecte adverse ale medicației. Terapia prescrisă nu a fost considerată de pacient ca fiind o constrângere fără alternativă, ca o limitare a libertății personale, iar apariția unor eventuale efecte secundare că nu vor avea un caracter definitiv și că ei nu vor fi dependenți de medicamente.

De aceea am insistat asupra respectării în perioada inițială a unor măsuri vizând scăderea tensiunii afective, îndepărtarea trăirilor morbide principale ale pacienților, tratamentul bolilor asociate, inclusiv a disfuncțiilor nutriționale. Ulterior s-a stabilit un contact psihologic productiv, evidențiindu-se cauzele maladiiei, corectarea modului de a reacționa la boală.

Este important de semnalat că indiferent de alegerea unei farmacoterapii concrete, a fost necesară:

- ✓ stabilirea unei alianțe terapeutice;
- ✓ suportul pacienților în vederea evitării demoralizării și frustrării lor din cauza lipsei unei ameliorări la etapele anterioare;
- ✓ monitorizarea și reevaluarea statutului psihiatric, inclusiv riscul tentativelor suicidare;
- ✓ monitorizarea rezultatelor de tratament, stării generale ale bolnavilor.

Precizăm faptul că subiecții au beneficiat de un tratament complet al tuturor simptomelor și nu numai al unora din ele. Le-am explicat pacienților că timpul de acțiune a oricărui antidepresiv e diferit, din acest motiv se cere o perioadă de așteptare pentru survenirea efectului pozitiv al preparatelor. Am insistat asupra faptului, ca toți pacienții, care acuzau amețeli, să se ia controlul TA pentru eventuale efecte hipotensive ortostatice. Și sedarea excesivă era neplăcută pentru pacient, dar ea se diminuea cel mai adesea după prima săptămână de tratament.

Cu toate că răspunsul pacienților la monoterapia cu antidepresive este mai puțin satisfăcător decât răspunsul celor la care se asociază și alte metode, inclusiv psihoterapia, opțiunea de bază în depresia rezistentă a fost tratamentul medicamentos [89, 115, 119, 145].

Tendința actuală urmărește în special ordonarea indicațiilor, asocierea diverselor metode, inclusiv psihoterapice [144, 168]. Dar în pofida resurselor terapeutice de care dispune practica medicală la ora actuală, indicii de morbiditate rămân crescuți [176]. Prin urmare, pentru un management corect al pacienților cu depresie rezistente la tratament trebuie urmate anumite principii. Trecerea la un agent cu o superioritate demonstrată (de exemplu, escitalopram, sertralina sau venlafaxină) sau prescrierea terapiei adjuvante (de exemplu, litiu, risperidonă sau olanzapină) sunt considerate recomandări de primă linie pentru absența răspunsului. O proporție mare de pacienți poate primi o benzodiazepină pe termen scurt (nu mai mult de 4 săptămâni), datorită lipsei datelor de eficacitate dincolo de acest interval de timp. Cu toate acestea, tratamentul trebuie individualizat pe baza profilului simptomelor, prezența altor factori, cum ar fi tolerabilitatea, comorbiditatea și răspunsul anterior [365]. Dovezile actuale sugerează efectuarea unei modificări dacă nu există nici o îmbunătățire la 4 săptămâni. Aceasta se datorează constatărilor că lipsa îmbunătățirii timpurii (după 1-2 săptămâni) este o predicție spre non-răspuns.

În ultimii ani se observă reactualizarea discuțiilor despre optimizarea tratamentului bolnavilor cu depresii rezistente. Opiniile cercetătorilor au fost dintotdeauna controversate, multdisputate, dar și diverse, mai ales în ceea ce privește alegerea procedeeleor terapeutice, acțiuni ce necesită perseverență diagnostico-curativă [185, 198].

Cercetările efectuate de diferiți savanți au demonstrat că aplicarea unui management terapeutic contemporan al depresiilor refractare ar influența pozitiv prognosticul bolii. Pacienții cu depresie rezistentă la tratament ar trebui să știe despre predictorii de rezultate bune și rele ale tratamentului.

Studiile clinice randomizate controlate au arătat în mod repetat că tratamentul în conformitate cu un algoritm aduce un răspuns mai des și mai rapid decât tratamentul convențional la discreția medicului curant [85, 462]. De asemenea, ei au luat mai puține medicamente și au suferit schimbări mai puțin frecvente în strategia lor de tratament. Se poate trage concluzia că utilizarea de algoritmi previne terapiile scatter-shot inutile și schimbarea precoce a măsurilor de tratament [85].

Conform opiniei mai multor cercetători [213, 243, 250, 261, 370], cele mai frecvente strategii de depășire a rezistenței sunt: (1) creșterea dozei, (2) schimbarea (switching) antidepressivului, (3) combinarea, 4) augmentarea cu un al doilea agent. Ținând seama de aceste considerente, în cercetarea noastră am utilizat anume aceste opțiuni terapeutice:

- ❖ *creșterea dozei;*
- ❖ *schimbarea;*
- ❖ *combinarea;*
- ❖ *augmentarea.*

Cu atât de multe opțiuni disponibile, se pune întrebarea - care principii de tratament, fundamentat științific, ar fi de dorit de aplicat?

Deoarece administrarea nediferențiată în serie a mai multor medicamente în doze inadecvate este acum considerată o cauză importantă de rezistență la tratament, pacienții vor administra medicamentele antidepressive în doze în care funcționează eficient, evitând dozele skipping (a sări de la o doză la alta) [62]. Un alt lucru semnificativ este ca bolnavii să știe că efectele secundare ale medicamentelor tind să scadă în timp.

Nu există nici o dozare absolut corectă pentru un anumit antidepressiv, deoarece cerințele de dozare variază în funcție de vârstă, sex, greutate, sănătate fizică, utilizarea concomitentă de medicamente și toleranță. Confirmarea de adecvare a tratamentului de către nivelurile plasmatiche de serie de medicamente nu este o regulă în practica clinică, iar nivelul plasmatic de răspuns valabil sunt limitate la doar un subgrup de TCA și litiu [433] și sunt acum extinse la anumite antidepressive mai noi, indicate inclusiv și la adolescenți, care au primit fluoxetină sau citalopram [391].

Calea principală de administrare a antidepressivelor în depresiile rezistente în perioada inițială a tratamentului este de preferință parenterală-intravenoasă și /sau intramusculară, iar dozele variază de obicei între „medii-maxime” [28, 41], lucru demonstrat de noi asupra loturilor

studiate. Medicamentele au normalizat dispoziția depresivă, au acționat asupra inhibiției psihomotorii, anxietății, insomniei, ideății depresive de vinovăție, subestimare, inutilitate și autoliză.

Multe antidepressive au un domeniu terapeutic relativ îngust, în care agentul este considerat eficient și sigur, iar cercetările arată că creșterea dozei de aceste medicamente nu crește întotdeauna eficiența, dar poate ajuta unii pacienți [384]. Monitorizarea clinică la doze mari este deosebit de importantă, pentru că în cazul în care este planificată o creștere a dozei peste intervalul de doză recomandată pot apărea și efecte secundare.

Iar principiile utilizate de noi în dozarea antidepressivelor au fost:

- ✓ elucidarea profunzimii episoadelor depresive cu ajustarea unor doze eficiente;
- ✓ creșterea rapidă a dozelor până la cele adecvate,
- ✓ administrarea în staționar a dozelor în diapazonul de la medii la maxime;
- ✓ indicarea dozelor maxime dimineața.

ADT-ce și venlafaxina, inhibitor ai triplei recaptări, au fost luate în considerare la creșterea dozelor [465].

Schimbarea (Switching-ul) medicamentului antidepressiv este o strategie comună în gestionarea parțială sau a non-răspunsului [141, 432]. În caz de ineficiență terapeutică a unei monoterapii cu un antidepressiv în doze terapeutice, administrarea unui alt preparat poate avea un avantaj important la pacienții rezistenți [198, 251]. Atunci când se analizează o trecere la un alt antidepressiv, interacțiunile medicamentoase trebuie să fie luate în considerare în alegerea unei doze de pornire. De exemplu, schimbarea de la fluoxetină, care este un ISRS cu un lung timp de înjumătățire și care inhibă semnificativ CYP2D6, la un ADT, care necesită această izoenzimă pentru metabolism indică faptul că trebuie utilizate doze joase.

Medicația de prima linie a majorității pacienților este un antidepressiv ISRS. Bolnavii, care nu tolerează inițial ISRS, beneficiază adesea de al doilea preparat ISRS, utilizat într-o doză inițială mai mică. Trecerea, de exemplu, de la citalopram la escitalopram poate fi imediată, dar trecerea de la fluoxetină la un alt antidepressiv necesită o perioadă de eliminare de cel puțin o săptămână înainte de a începe al doilea agent la o doză mai mică [251]. În cele mai multe cazuri, ISRS sunt punctul de plecare pentru tratamentul antidepressiv și, prin urmare, cea mai mare parte a cercetărilor a examinat trecerea de la ISRS la un alt antidepressiv. Astfel, există puține dovezi pentru alte combinații de schimbare, dar există dovezi empirice experimentate ample. De notat că, trecerea la agenți, care sunt mai bine tolerați, este o opțiune utilă.

În general, nu este nevoie să se oprească un antidepresiv pentru un timp pentru a începe cu altul. În cazul celor mai multe medicamente, dozele primului antidepresiv pot fi micșorate, în timp ce se indică altul, dar pacienții pot prezenta reacții adverse cumulative în perioada de suprapunere.

Am fost conștienți de faptul că la trecerea de la:

- ISRS la ISRS pot fi efecte serotonergice cumulative, timp de până la 1 săptămână după oprirea ISRS;
- ISRS la ADT, ISRS pot crește concentrațiile serice ale TCA timp de până la 1 săptămână după oprirea ISRS.
- ISRS la IRSN (venlafaxină) pot fi prezente efecte serotonergice cumulative, timp de până la 1 săptămână după oprirea ISRS.

În strategia de schimbare a antidepresivelor procesul de anulare a preparatului anterior nu este ușor. Marea dificultate constă în faptul că pacienții ar fi putut primi unele beneficii de la tratamentul efectuat mai devreme, de exemplu, îmbunătățirea somnului sau diminuarea sentimentului de tensiune interioară. Și ca urmare a anulării antidepresivului de prima alegere, acest rezultat s-ar fi pierdut. Adicional, la o retragere rapidă a primului preparat, la circa 20-50% din pacienți se poate dezvolta „sindromul de suspendare”, cauzat de dezvoltarea temporară a hipersensibilității receptorilor colinergici, manifestată clinic printr-o simptomatologie vegetativă gravă sau inversia afectului [14]. Iar în cazul reducerii treptate a dozelor, înlocuirea medicamentului va dura ceva timp, situație greu de tolerat în cazul pacienților depresivi disperați.

Acest lucru ridică două considerente: 1) dacă decizia de a schimba medicația este o strategie eficientă și 2) la modificarea antidepresivului, nu contează ce antidepresiv este prescris? Deci, care sunt beneficiile schimbării?

În cazul aplicării acestei strategii trebuie să limităm riscul de interacțiuni în timpul perioadei de tranziție [365, 433, 444]. După eșecurile cu ISRS, trecerea la venlafaxină poate potențial oferi beneficii mai mari [216, 297, 300].

Strategia de combinare a antidepresivelor a fost utilizată în mod obișnuit între clinicieni [251, 293, 331, 388, 439]. Combinarea se referă la adăugarea unui al doilea antidepresiv la primul în speranța de a obține un efect suplimentar sau chiar sinergic, orientată spre sporirea acțiunii curative. Tratamentul combinat în cazul depresiilor rezistente cu antidepresivele triciclice și ISRS pot fi eficiente [178]. Însă, pe de altă parte, există lucrări care descriu cazuri de reacții adverse în terapia combinată. Potrivit autorilor, acest lucru este datorat concentrațiilor crescute de ADT-ce în plasma sanguină, deoarece ISRS sunt inhibitori puternici ai citocromului 450, care metabolizează triciclicele. Prin urmare, în cazul combinării de ADT și ISRS are loc creșterea concentrației ADT în sânge, de aceea pacienții trebuie să fie bine informați [119, 327, 444]. Iar fluvoxamina și

paroxetina sunt asociate cu o predispunere mai înaltă spre interacțiune cu medicamentele, decât alți ISRS.

Augmentarea presupune adăugarea unui alt medicament care, datorită asocierii, crește concentrația antidepresivului. În mod obișnuit aceste preparate nu sunt utilizate în tratamentul tulburării depresive, dar îmbunătățesc efectul final. În acest context s-a luat în considerație și opinia subiecților, care datorită administrării acestor preparate, nu-și pierdeau rezultatele obținute anterior [134, 439]. Terapia de augmentare am efectuat-o prin completarea tratamentului cu normotimice (carbamazepină, preparate de litiu, derivați de acid valproic, lamotrigină). Am indicat normotimicele pentru a potența efectul antidepresiv, a stabili dispoziția, a micșora gravitatea și durata stării depresive.

O trecere în revistă a studiilor comparative a sugerat că utilizarea complementară a litiului are un efect antidepresiv stabilit la pacienții cu depresie rezistentă la tratament [172, 134, 439]. Sărurile de litiu favorizează activarea presinaptică a neuronilor serotonergici, stabilizează activitatea receptorilor noradrenergici, reglează activitatea canalelor ionice membranare pentru calciu, stabilizează membrana celulară prin intervenția pompei de sodiu, potențând în final efectul antidepresivelor, determinând sensibilizarea receptorilor postsinaptici neuronali, [86, 114, 153, 178]. Astfel că această metodă a câștigat o popularitate mare printre specialiști, iar eficiența ei se constată în 50-70% cazuri [245, 396]. Studiile demonstrează obținerea efectului în urma adăugării litiului la antidepresive triciclice, dar există dovezi ale efectului litiului și asupra ISRS, și venlafaxinei [396, 400]. În cazurile noastre sărurile de litiu au fost prescrise la bolnavii cu mai mult de 3 recurențe și un istoric familial la rudele de gradul I de depresie unipolară. Mai mult decât atât, s-a raportat că litemia de 0,4-0,8 mEq/l oferă cel mai bun raport beneficiu /risc [134, 439]. Cu toate că augmentarea cu litiu este bine studiată, iar eficacitatea acestui preparat este dovedită, în ultimii ani litiul a fost indicat în mai puține cazuri din motivul lipsei acestuia pe piața farmaceutică din Moldova.

Datele au demonstrat că carbamazepina a fost administrată inițial seara, iar dozele au crescut progresiv cu 100 mg/zi la câteva zile. Acest fapt a produs atenuarea labilității afective, iar manifestările depresiei deveneau mai puțin proeminente. Observațiile noastre au stabilit că principalele indicații de prescriere a acidului valproic au fost stabilizarea timiei, dar și fenomenelor psihotice. Dozele valproaților au fost mărite săptămânal cu 300 mg/zi până la cea optimă, (20-30 mg/kg/zi). O trecere în revistă a diferitor studii a sugerat că utilizarea lamotriginei are un efect antidepresiv la pacienții cu depresii rezistente [154, 191, 243, 396], preparat la fel indicat de noi subiecților cercetați.

Însă la bolnavii depresivi cu fenomene psihotice, indicația neurolepticelor atipice a rămas o indicație de primă intenție [93, 140, 171, 221]. Antipsihoticele din a doua generație sunt utilizate pe scară largă ca agenți de augmentare pentru DR în practica clinică, iar studiile de cercetare susțin această strategie [76, 172, 353, 364]. Este de remarcat că antipsihoticele atipice au fost administrate la doze, în general, 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). Potrivit unor cercetători, benzodiazepinele, ca agenți de augmentare au efecte antidepressive dovedite [444]. Astfel, în observațiile noastre s-a indicat clonazepamul, dar nu ca monoterapie, ci ca terapie adjuvantă pe termen scurt de câteva săptămâni, pentru a reduce la minimum riscul de dependență [190, 357].

Conform opiniei diferitor cercetători, ponderea bolnavilor, care nu urmează tratamentul indicat sau îl primește parțial, constituie de la 20 până la 75%, deseori din cauza intervalului de 10-15 zile, necesar apariției efectului terapeutic [28, 43, 50, 73]. De regulă, bolnavii nu urmează recomandările indicate din două motive de bază: insuficiența eficacității tratamentului indicat și tolerabilitatea redusă a preparatului [73, 85, 93]. Însă, nu un ultim rol în refuzul tratamentului îl constituie astfel de factori ca singurătatea socială a pacientului [127, 138].

Este de precizat faptul că subiecții au beneficiat de un tratament complet al tuturor simptomelor și nu numai al unora din ele. Le-am explicat pacienților că timpul de acțiune a oricărui antidepressiv e diferit, din acest motiv se cere o perioadă de așteptare pentru survenirea efectului pozitiv al preparatelor.

Observațiile noastre au stabilit că stima de sine scăzută, tendința de a percepe lumea în tonuri extreme, făceau ca bolnavii să-și trăiască viața la dimensiuni restrânse, considerându-se incurabili, condamnați la suferințe nesfârșite. De aceea, pentru acești bolnavi, cu astfel de suferințe, lucrul cel mai important era să știe că au o problemă serioasă, dar pentru care există tratament și că ei nu vor fi lăsați singuri, nu vor fi părăsiți de terapeut și că vor participa la decizii.

Evident că angajarea pacientului în terapie reprezintă un element-cheie pentru succesul acesteia. Însă tratamentul acestor stări complexe nu putea să se rezume numai la strategii pur medicamentoase. S-au cerut a fi puse în funcțiune alte forme de tratament, fără de care nu poate fi concepută terapia depresiilor refractare. Din momentul reducerii simptomatologiei, subiecții au beneficiat de măsuri complexe de recuperare, care au inclus ergoterapie în secție, în ateliere, ședințe de psihoterapie, petrecute atât separat, cât și în combinație una cu alta. Prin aceste metode se pot obține atât o activizare a proceselor biofizice, cât și o îmbunătățire a comunicării nonverbale și efectul reconfortant al grupei [166, 181, 243]. Aceste terapii au fost aplicate cu scopul detașării și distanțării pacienților de frământările legate de variatele lor evenimente



psihotraumatizante. Acestea le-au fost adăugate diferite lecturi, care au stimulat optimismul, jucând un rol depresolitic și anxiolitic important. În observațiile noastre am utilizat preponderent asocierea acestor metode.

Psihoterapia se concentrează la rezolvarea problemelor intrapsihice ale pacienților. În urma acestor ședințe viața interioară devine mai bogată, crește capacitatea de empatie și se diminuează vulnerabilitatea personalității față de depresie [263, 299, 320]. Astfel că, în aceste condiții, bolnavii s-au putut implica mai activ într-o conlucrare cu terapeutul.

Pacienții cu DR au nevoie de intervenții psihosociale suplimentare pentru o îmbunătățire substanțială a stării [68, 119]. Astfel încât, de ergoterapie în ateliere și psihoterapie au beneficiat 146 de pacienți (23,9%); de măsuri de recuperare, care a însumat ergoterapie în secție, în ateliere și ședințe de psihoterapie–141 de bolnavi (23,0%), iar numai ergoterapie–108 persoane (17,6%).

Cu toate că nu există păreri univoce [125, 145, 367, 369, 377, 438], în elaborarea strategiilor terapeutice propuse de noi, metodele biologice au fost utilizate în combinație cu cele psihologice. Utilizarea preparatelor farmacologice, prin ajustarea dozelor, a servit ca o terapie de deschidere în tratamentul combinat al pacienților. Ea a vizat trei căi de dezvoltare a unei bune relații terapeutice: reducerea simptomelor și aplicarea unor măsuri de psihoterapie; creșterea rolului psihoterapiei pe măsură ce terapia medicamentoasă învingea primele obstacole; stabilirea dozelor medicamentoase după un răspuns pozitiv la psihoterapie.

Suportul psihoterapeutic a inclus stabilirea unei alianțe terapeutice, monitorizarea și reevaluarea statutului psihiatric, rezultatelor de tratament, efectelor adverse și stării generale ale bolnavilor, dar și informarea pacienților, în vederea evitării frustrării lor din cauza unor ameliorări întârziate.

Pe parcursul reducerii componentelor vitale și în cazul identificării unei structuri nevrotice a depresiei este necesară indicarea psihoterapiei [147, 433]. Psihoterapia îmbunătățește respectarea tratamentului medicamentos și, prin urmare, conduce la o eficacitate mai bună atunci când aceste două moduri de tratament sunt utilizate în combinație [306, 334, 350]. În general, psihoterapia este eficace mai ales în depresie ușoară până la moderată, iar atunci, când este combinată cu antidepressive, este asociată cu rezultate mai bune și în depresie severă [369, 429, 433].

În mod tradițional, psihoterapia este considerată utilă, în primul rând ca adjuvant pentru a ajuta pacienții să mențină moralul și optimismul.

Eficacitatea psihoterapiei la pacienții cu depresie rezistentă la tratament este destul de bună, iar 50% dintre pacienți au tendința de a obține beneficii de la psihoterapie, în special terapia cognitiv-comportamentală și terapia cognitiv-comportamentală bazată pe înțelegere [167, 430, 444].

Este de remarcat că intervențiile psihoterapeutice au fost utilizate mai ales în problemele asociate maladiei, cum ar fi evenimentele de viață psihotraumatizante, pierderea statutului social, absența suportului social, pierderea motivației de a mai trăi. Susținerea psihoterapeutică a întărit alianța terapeutică, astfel că pacienții au devenit mai critici, respectând cu atenție prescrierile medicale.

Precizăm faptul că angajarea subiectului în psihoterapie a fost facilitată de o relație bazată pe încredere reciprocă, cu utilizarea unui limbaj cotidian, explicându-se atent pacienților orice element legat de demersul terapeutic, inclusiv aspectele practice—loc, număr de ședințe, criteriile de evaluare. Informațiile erau culese gradat, fără a forța subiecții să discute despre probleme considerate dificile, manifestându-ne activ, flexibil, de un real ajutor pacientului, fără a ne cantona rigid în aplicarea unor strategii precise. Am instaurat un cadru terapeutic, încurajând dezvoltarea unei relații transferențiale pozitive și reparatorii, aducând susținere și arătând empatie. Astfel că pacienții au reușit să identifice comportamentele sale inadaptate și să le înțeleagă utilitatea.

Apar câteva întrebări logice în baza conceptelor propuse și implementate:

- a) care sunt rezultatele în urma optimizării tratamentului complex?
- b) cât de mult a sporit eficiența tratamentului?

Rezultatele noastre au demonstrat diminuarea considerabilă a manifestărilor clinice, în special a celor de bază, dar și reducerea celorlalte simptome psihopatologice.

Se poate cu certitudine observa că tratamentul administrat la pacienți cu depresie refractară anxios-agitată la comparația loturilor este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a) agitației psihomotorie (RR=0,17,  $\hat{I}I_{95}=0.0633-0.4553$ ,  $p=0.0004$ );
- b) viziunii triste și pesimiste asupra viitorului (RR=0,20,  $\hat{I}I_{95}=0.0952-0.4363$ ,  $p=0.0001$ );
- c) ideilor de vinovăție și lipsei de valoare (RR=0,22,  $\hat{I}I_{95}=0.0868-0.5492$ ,  $p=0.0012$ );
- d) suferinței (RR=0,24,  $\hat{I}I_{95}=0.1145-0.4936$ ,  $p=0.0001$ );
- e) somnului perturbat (RR=0,26,  $\hat{I}I_{95}=0.1236-0.5644$ ,  $p=0.0006$ );
- f) anxietății (RR=0,32,  $\hat{I}I_{95}=0.1350-0.7365$ ,  $p=0.0077$ );
- g) pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute (RR=0,28,  $\hat{I}I_{95}=0.1232-0.6183$ ,  $p=0.0018$ );
- h) pierderii în greutate (5% din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună) (RR=0,39,  $\hat{I}I_{95}=0.1629-0.9636$ ,  $p=0.0412$ );
- i) reducerii stimei și încrederii de sine (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1495-0.9054$ ,  $p=0.0295$ ).

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

- a) dispoziției depresive (RR=0,40,  $\hat{I}I_{95}=0.2401-0.6663$ ,  $p=0.0004$ );

- b)** pierderii intereselor și bucuriilor (RR=0,45,  $\hat{I}I_{95}=0.2295-0.8936$ , p=0.0224);
- c)** cenestopatiilor (RR=0,41,  $\hat{I}I_{95}=0.2133-0.7788$ , p=0.0066).

Datele obținute de noi demonstrează că în procesul tratamentului s-a evidențiat o ameliorare esențială a simptomatologiei și în cazul bolnavilor cu depresie refractară melancolică. Astfel, terapia administrată la pacienții cu depresie refractară melancolică în urma comparării loturilor este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a)** dispoziției depresive (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ , p=0.0427);
- b)** viziunii triste și pesimiste asupra viitorului (RR=0,33,  $\hat{I}I_{95}=0.1399-0.7684$ , p=0.0103);
- c)** variației diurne (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ , p=0.0427);
- d)** pierderii interesului sau a plăcerii în activități în mod normal (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ , p=0.0427);
- e)** lipsei reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute (RR=0,35,  $\hat{I}I_{95}=0.1482-0.8040$ , p=0.0137);
- f)** pierderea intereselor și bucuriilor (RR=0,35,  $\hat{I}I_{95}=0.1299-0.9172$ , p=0.0329);
- g)** pierderii în greutate (5% din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună) (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ , p=0.0427);
- h)** reducerii stimei și încrederii de sine (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1495-0.9054$ , p=0.0295).

Sub influența tratamentului se atestă o dinamică pozitivă și a subiecților cu depresie refractară apato-adinamică. Datele denotă că tratamentul administrat la pacienții cu depresie refractară apato-adinamică la comparația loturilor este un factor de protecție puternic pentru micșorarea:

- a)** dispoziției depresive (RR=0,37,  $\hat{I}I_{95}=0.1390-0.9675$ , p=0.0427);
- b)** lentorii psihomotorii (RR=0,24,  $\hat{I}I_{95}=0.0846-0.6658$ , p=0.0063).

Așadar, diagnosticarea corectă a depresiei, prin identificarea subtipului real, de ex., melancolic, psihotic, cu componente vitale sau cu structură nevrotică, asocierea acestei maladii cu o comorbiditate semnificativă, prezintă un impact asupra selecției metodelor de intervenție.

Revizuirea celor mai semnificative descoperiri în terapia depresiei rezistente au permis alegerea celor mai importante opțiuni de tratament. În alegerea preparatelor am ținut cont de caracteristicile individuale ale cazului, sindroamele dominante, afecțiunile asociate. În studiul prezent tratamentul bolnavilor a inclus metode diferențiate de tratament, cu instituirea la etapa inițială a măsurilor vizând scăderea tensiunii afective, îndepărtarea trăirilor morbide principale ale pacienților și tratamentul bolilor asociate, iar ulterior—contact psihologic productiv, cu corectarea

modului de a reacționa la boală. Acest lucru a necesitat indicarea unei farmacoterapii, dar și asocierea de psihoterapie.

Complexitatea cazurilor ne-a determinat să încercăm o nouă abordare a acestor bolnavi, prin sintetizarea unui management terapeutic, care să reflecte cele mai importante elemente ale etapelor de diagnostic clinic, precum și strategii optime de intervenție. În tratamentul acestor bolnavi am abordat o atitudine comprehensivă față de necesitățile pacienților, modalitățile lor individuale de funcționare socială, învingând temerile bolnavului și ale familiei acestuia referitor la concepțiile eronate legate de boală, stigmatizarea societății. Am prezentat cât mai complet potențialul terapiei și problemele cu care pacientul se poate confrunta, astfel ca componentele unui plan de management psihiatric eficient să fie adaptat individual. Deci, asistența clinică trebuie organizată sub forma acestui plan, rezultat din colaborarea medicului atât cu pacientul, cât și cu familia sa. Această atitudine individuală ne-a dat posibilitatea să evidențiem factorii patogeni principali, în fiecare caz aparte și să optimizăm programele complexe de tratament. Tratamentul indicat ne-a permis reducerea simptomelor psihopatologice, acceptabilitatea la terapie, tolerabilitatea la interacțiuni medicamentoase, evitarea efectelor adverse majore. Un argument important în favoarea acțiunii benefice a acestor scheme sunt rezultatele finale, în care se atestă o dinamică pozitivă a simptomatologiei.

Așadar, în concluzie la prezentul studiu, este necesar de menționat că abordările metodologice și tactice propuse au permis realizarea scopului și obiectivelor scontate, conducând la ameliorarea rezultatelor tratamentului depresiilor rezistente.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### 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, umiltoare 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 [4, 5, 9, 17, 35, 120, 121, 131, 323].
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 [4, 5, 8, 17, 34, 35, 120, 121, 131, 323].
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, 5, 8, 17, 34, 35, 120, 121, 131, 323].
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 [4, 5, 8, 17, 34, 128, 323, 324].
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 hipocondriace și de depersonalizare [4, 5, 7, 11, 17, 34, 128].
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–aspontanietate și fenomene de depersonalizare [4, 5, 7, 8, 11, 17, 34, 128, 129, 131, 323, 324].
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 [1, 2, 6, 7, 10, 17, 20, 34, 128, 129, 130, 324].

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 [6, 7, 10, 15, 17, 20, 34, 130].

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<sonn 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 [119].

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 [119].

11. Rezultatele principale 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 PRACTICE

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 (ergoterapie, psihoterapie).
5. Pentru prevenirea episoadelor repetate e necesară monitorizarea evoluției depresiilor rezistente și a eficacității tratamentului medicamentos.

Cercetările de viitor din acest domeniu sunt imperios necesare, deoarece strategiile terapeutice propuse pentru tratamentul depresiei rezistente au rezultate variabile în ceea ce privește rata de răspuns. Fiecare pacient cu depresie rezistentă la tratament este un caz unic și are nevoie de evaluare detaliată. Evaluarea factorilor de risc pentru depresiile rezistente la tratament este la fel de importantă pentru a ghida profesioniștii din domeniul sănătății mintale asupra unui plan de management adecvat. Există o largă varietate de opțiuni pentru tratamentul depresiilor rezistente, de aceea, fiecare model terapeutic trebuie să fie utilizat atunci când ajută pacienții. Însă datorită unor factori multipli o parte din subiecți continuă să fie rezistenți la opțiunile terapeutice disponibile și prin urmare reprezintă o provocare majoră pentru specialiștii în sănătate mintală.

Cercetările de perspectivă trebuie să fie axate pe soluționarea unor probleme științifico-practice majore, precum evidențierea depresiilor rezistente într-o unitate nozologică separată, elaborarea criteriilor diagnostice clinice, de predicție prognostică și intervenții terapeutice mai precise a depresiilor refractare. Având în vedere importanța rezultatelor pe termen lung a pacienților cu depresie rezistentă, mai multe studii clinice, care implică medicamente, psihoterapii și terapii fizice mai noi sunt necesare în viitor.



## BIBLIOGRAFIE

### Surse bibliografice în limba română

1. Brevet de invenție de scurtă durată. MD 17 Z 2009.04.30 A61K 31/131;P 25/24. Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente/ Cărăușu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
2. Brevet de invenție de scurtă durată. MD 18 Z 2009.04.30 A61K 31/136;P 25/24. Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente/ Cărăușu Ghenadie (MD). Cererea depusă 2008.06.13, BOPI nr 4/2009.
3. Calenici E. Hipertensiunea arterială esențială: tulburări nevrotiforme și afective (studiu clinic și strategii curative). Chișinău, 2007, 162 p.
4. Cărăușu G. Aspecte clinico-sociale ale depresiei refractare. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011, nr. 4, p. 72-78.
5. 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.
6. Cărăușu G. Evoluția variantei apatic-inhibate a depresiei refractare. În: A XVI-a Conferința Științifică Internațională „BIOETICA, FILOZOFIA și MEDICINA în strategia de asigurare a securității umane”. Chișinău, 2010, p. 249-252.
7. Cărăușu G. Manifestări clinico-evolutive în depresiile refractare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 249-257.
8. Cărăușu G. Măsuri de recuperare și tratament de întreținere în depresiile refractare. Archives of the Balkan Medical Union. București, România, 2015, vol. 50, nr. 2, supl. 1, p. 214-217.
9. Cărăușu G. Terapia antidepresivă în depresiile rezistente. În: Curierul medical. Chișinău, 2006, nr. 5, p. 15-17.
10. 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.
11. Cărăușu G., Cărăușu M. Particularități clinico-evolutive ale depresiei rezistente melancolice. În: Buletin de psihiatrie Integrativă. Iași, România, 2008, nr.3, p. 94-99.
12. Chihai J., Babin C., Cărăușu 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.
13. Cobîleanski O., Făuraș V., Gheorghiiță N. Perspective de recuperare și tratamentul depresiilor rezistente. În: Curierul Medical, Chișinău, 2007, nr. 3, p. 46-49.

14. Freud S. OPERE. Psihologia inconștientului. Doliu și melancolie. București, Editura Trei, Vol. 3, 2004, p. 171-189.
15. Ghicavâi V., Bacinschi N., Gușuică G. Farmacologie. Ed. a 2-a (rev. și compl.). Chișinău, 2010, „Tipografia Centrală”, p. 85-165.
16. Gorgos C. Dicționar enciclopedic de Psihiatrie. Editura Medicală, București, 1987, vol. I, 883 p.
17. Hotineanu M., Nacu A., Revenco M., Cărăușu G. Sterpu V. Tulburări afective (de dispoziție) la adult. Protocol Clinic National (PCN-116). Chișinău, 2012, 35 p.
18. ICD-10. Clasificarea tulburărilor mintale și de comportament (Simptomatologie și diagnostic clinic). București, 1998, Ed. ALL, 419 p.
19. 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
20. Moldovanu I., Pavlic G. Boala Parkinson: aspecte diagnostice și de tratament. Chișinău: Editura „Tipografia Centrală”, 2011, 260 p.
21. Nacu A., Cărăușu G. Venlafaxina. Eficacitate clinică, caracteristici comparative. Curierul medical. Chișinău, 2007, nr. 6, p. 49-52.
22. Revenco M., Nastas I. Strategii de diagnostic și tratament în depresii. Elaborare metodică. Chișinău, 2008, 40 p.
23. Scripcaru C. Suicidul. Monografie. Iași: Editura „Sedcom libris”, 2006, 230 p.

#### **Surse bibliografice în limba rusă**

24. Аведисова А. С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом. Психиатрия и психофармакотерапия. М., 2011, №1 (13), с. 12–18.
25. Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств / Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2004. 416 с.
26. Багай Т., Грунце Х., Сарториус Н. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Москва, 2008. 216 с.
27. Балашов А.М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. М., 2009, №1(109), с. 90-91.
28. Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии. Издательство «Идея+», Ставрополь, 2009, 77 с.

29. Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Резистентные депрессии. Практическое руководство. Киев: Медкнига, 2013, 400 с.
30. Вертоградова О. П. Возможные подходы к типологии депрессий. Депрессия (психопатология, патогенез). М., 1980, с. 9-16.
31. Вертоградова О. П., Петухов В. В. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия). Социальная и клиническая психиатрия. М., 2005, №4 (15), с. 18-23.
32. Иванов М.В., Мазо Г. Э. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний. СПб. Издательство Санкт-Петербургского психоневрологического института им В.М. Бехтерева, 2007, 28 с.
33. Краснов В. Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997, с. 80-98.
34. Кэрэушу Г.Ф. Клинико-терапевтические особенности резистентных депрессий. В: «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». Одеса, Україна, 2013, № 2, с. 93-98.
35. Кэрэушу Г.Ф. Особенности предрасполагающих факторов в развитии резистентной депрессии. В: «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». Одеса, Україна, 2015, № 1, с. 41-46.
36. Мазо Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии. Социальная и клиническая психиатрия. М., 2004, №4(14), с. 59-65.
37. Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., Петрова Н. Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2008. Серия 11, Вып. 2, с. 87-96.
38. Мазо Г. Э. Иванов М. В. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению. Психиатрия и психофармакотерапия. М., 2007, №1 (9), с. 42-45.
39. Малин Д. И. Современные подходы к проблеме интолерантности и психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. Психиатрия и психофармакотерапия. М., 2003, №1(5), с. 38–40.
40. Минутко В. Л. Депрессия. М.: ГОТАР-Медиа, 2006, 320 с.
41. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике. Международный медицинский журнал. М., 2003, №3(9), с. 22-27.
42. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб. Медицинское информационное агентство, 1995, 568 с.
43. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Русский медицинский журнал. М., 2005, №12(13), с. 852-857.

44. Мосолов С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия. М., 2004, №2, с. 128-132.
45. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина. 1988; 264 с.
46. Простомолотов В. Ф. Психосоматические расстройства (клиника, патогенез, терапия, профилактика). Руководство для психологов и врачей. Одесса: КП ОГТ, 2007, 296 с.
47. Решетников М. Психоанализ депрессий. С. Петербург, 2005, 159 с.
48. Смулевич А. Б., Козырев В. Н., Сыркин А. Л. Депрессии у соматически больных. М., 1998, 108 с.
49. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Медицинское информационное агентство, Москва, 2007, 432 с.
50. Смулевич А. Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. Москва, 2006, с. 14-23
51. Смулевич А. Б. Клиника и систематика депрессий у соматически больных. Совр. психиатрия. Москва, № 2, 1998, с. 4-9.
52. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. Ж. Психиатрия и психофармакотерапия. М, 2001, Т.3, №3, с. 76-79.
53. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели). Депрессия и коморбидные расстройства / Под ред. А. Б. Смулевича. М., 1997, с. 28-53.
54. Тиганов А. С. Аффективные расстройства и синдромообразование. Журнал неврол. и психиатр. М., 1999. № 1, с. 8-10.
55. Тиганов А. С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997, с. 12-26.
56. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Айд Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии/ Пер. с англ. Киев: Ника-Центр, 1999, 694 с.
57. Ястребов Д.В. Терапевтически резистентные депрессии в клинике пограничной психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. М., 2011 № 111; 4, с. 47-50.

#### **Surse bibliografice în limba engleză**

58. aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2010; 67:139-145.

59. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, Reimherr FW, Lisanby SH, Schwartz TL, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. *Brain Stimul.* 2013; 6:631-40.
60. Abbass AA. Intensive short-term dynamic psychotherapy of treatment-resistant depression: a pilot study. *Depress Anxiety* 2006; 23(7): 449–52.
61. Abraham G, Milev R, Stuart LJ. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord* 2006 Apr; 91(2–3): 211-5.
62. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255:387–400.
63. Adli M, Bauer M, Rush AJ. Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1029–1038.
64. Adli M., Pilhatsch M., Bauer M., et al. Safety of high-intensity treatment with the irreversible monoamine oxidase inhibitor tranylcypromine in patients with treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry.* 2008; 41:252–257.
65. Ahola K, Virtanen M, Honkonen T, et al. Common mental disorders and subsequent work disability: a population-based Health 2000 Study. *J Affect Disord.* 2011; 134:365–372.
66. Alexopoulos GS and al. Problem-solving therapy and supportive therapy in older adults with major depression and executive dysfunction: effect on disability. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jan; 68(1):33-41.
67. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 Jan; 16(1): 21–30.
68. American Psychiatric Association. Treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_7.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx).
69. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depression; p. 2000. Text Revision.
70. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013
71. Amital D, Fostick L, Silberman A, Beckman M, Spivak B. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients. *J Affect Disord.* 2008 Oct; 110(3):260–4.
72. Amital D, Fostick L, Silberman A, Calati R, Spindelegger C, Serretti A, Juven-Wetzler A, Souery D, Mendlewicz J, Montgomery S, Kasper S, Zohar J. Physical co-morbidity among

treatment resistant vs. treatment responsive patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Aug; 23(8):895-901.

73. Anderson I. and al. NICE clinical Guideline 90. (October 2009). Depression: the treatment and management of depression in adults. London, 64 p.

74. Anderson I. Drug treatment of depression: reflections on the evidence. *Advances in Psychiatric Treatment* (2003), vol. 9, 11–20.

75. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008 Jun; 22(4):343-96.

76. Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord.* 2009; 117:116–119.

77. Asarnow JR, Porta G, Spirito A, et al. Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50:772–781.

78. Bajbouj M and al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Jun; 30(3):273-81.

79. Bakim B., Uzun UE., Karamustafalioglu O., Ozcelik B., Alpak G., Tankaya O., et al. The combination of antidepressant drug therapy and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Klin Psikofarmakol B.* 2012; 22 (3): 244–53.

80. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72:1405-1412.

81. Bares M and al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-center, randomized study. *J Affect Disord.* 2009 Nov; 118(1-3):94-100. Epub 2009 Feb 26.

82. Baud P. Risk factors and psychosocial disability of treatment resistant depression. *Rev Med Suisse.* 2011; 7:1802-1806.

83. Bauer M and al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Apr; 259(3):172-85. Epub 2009 Jan 22.

84. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28:331-342.
85. Bauer M, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, Neu P, Adli M. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29:327-333.
86. Bauer M., Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment - resistant depression: meta-analysis of placebo/controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 19; 427-434.
87. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol*. 2007 Jan; 22(1):1-9.
88. Belujon P, Grace AA. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biol Psychiatry*. 2014; 76:927-936.
89. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007 Jan; 52(1):46–54.
90. Berlim MT., Van den Eynde F., Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. 2013; 30 (7): 614-23.
91. Bertschy G. Resistant depression. *Rev Med Suisse*. 2007 Sep 19; 3(125):2072-4, 2076-7.
92. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar; 167(3):281-8.
93. Bobo WV, Shelton RC. Efficacy, safety and tolerability of Symbyax for acute-phase management of treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10:651-670.
94. Bobo WV, Shelton RC. Fluoxetine and olanzapine combination therapy in treatment-resistant major depression: review of efficacy and safety data. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Sep; 10(13):2145-59.
95. Bocchio-Chiavetto L and al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Dec; 16(8):620-4.
96. Bock C, Bukh JD, Vinberg M, Gether U, Kessing LV. Do stressful life events predict medical treatment outcome in first episode of depression? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009 Sep; 44(9):752-60.

97. Bonvicini C, Minelli A, Scassellati C, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34:934-939.
98. Borckardt JJ, Anderson B, Andrew KF, et al. Acute and long-term VNS effects on pain perception in a case of treatment-resistant depression. *Neurocase* 2006 Aug; 12(4): 216-20.
99. Bowlby, J. Attachment and loss, Vol. 2. „Separation, anxiety and anger”. Hogarth Press, London. 1973.
100. Bowlby, J. Attachment and loss, Vol. 3. „Loss, sadness and depression”. Basic Books. New York. 1980.
101. Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999; 33:323-327.
102. Bradvik L, Berglund M. Long-term treatment and suicidal behavior in severe depression: ECT and antidepressant pharmacotherapy may have different effects on the occurrence and seriousness of suicide attempts. *Depress Anxiety* 2006; 23(1): 34–41.
103. Brakemeier EL, Bajbouj M. Elektrokonvulsionstherapie (EKT) In: Bschor T, editor. *Behandlungs manual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie–somatische Therapieverfahren–Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2008. pp. 197–239.
104. Brakemeier EL, Frase L. Interpersonal psychotherapy (IPT) in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012; 262:117–121.
105. Brakemeier EL, Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie. In: Bschor T, editor. *Behandlungs manual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie–somatische Therapieverfahren–Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer; 2008. pp. 330–367.
106. Brakemeier EL, Normann C. *Behandlung chronischer Depression*. Weinheim: Beltz Verlag; 2012. *Praxisbuch CBASP*.
107. Breier A., Kelsoe J.R., Kirwin P.D. and al. Early parental loss and development of adult psychopathology. *Arch.Gen. Psychiatr*. 1988; 45, 987-993.
108. Brent D. and al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 27; 299(8):901-13.
109. Bretlau L.G., Lunde M., Lindberg L., Unden M., Dissing S., Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008; 41 (2): 41–7.
110. Brown F. Depression and childhood bereavement. *Journal of Mental Science*. 1961; 107: 754-777.



111. Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007; (433):125-9.
112. Bschor T. Definition, klinisches Bild und Epidemiologie. In: Bschor T, editor. *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie–Somatische Therapieverfahren–Psychotherapie.* Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2008. pp. 11-16.
113. Bschor T., Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 121:174–179.
114. Bschor T., Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des.* 2006; 12:2985–2992.
115. Bschor T., Bauer M., Adli M. Chronic and Treatment Resistant Depression. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Nov; 111(45): 766–776.
116. Bschor T., Hartung HD. Antidepressiva-Kombinationsbehandlung. In: Bschor T., editor. *Behandlungs manual therapieresistente depression. Pharmakotherapie–somatische Therapieverfahren–Psychotherapie.* Stuttgart: Kohlhammer; 2008. pp. 86–101.
117. Buhagiar K, Cassar J. Methylphenidate augmentation of fluvoxamine for treatment-resistant depression: a case report and review literature. *Turk Psikiyatri Derg.* 2007 Summer; 18(2):179-83.
118. Burke MJ, Husain MM. Concomitant use of vagus nerve stimulation and electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J ECT.* 2006 Sep; 22(3):218-22.
119. Carausu G. Therapeutic Management in Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience.* Volume 5, Issue 6-1, 2017, p. 33.
120. 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.
121. Carausu G., Culiş 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.
122. Carlson PJ, Diazgranados N, Nugent AC, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, et al. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant unipolar depression: a preliminary positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2013; 73:1213–1221.
123. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry.* 2009; 166:410–417.

124. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, et al. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007 Oct; 32(5): 415-28.
125. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Jan; 22(1):7-12.
126. Carvalho AF., Berk M., Hyphantis TN., McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosomat*. 2014; 83:70–88.
127. Casey MF, Perera DN, Clarke DM. Psychosocial treatment approaches to difficult-to-treat depression. *Med J Aust*. 2013 Sep 16; 199(6 Suppl):S52-5.
128. Cărașu G. Clinical-evolutionary features of refractory depression. *Bulletin of Integrative Psychiatry*. Iași, România, 2012, no.2, p.25-33.
129. Cărașu G., Chiriță V. Clinical particularities of resistant anxious-agitated depression. *Bulletin of Integrative Psychiatry*. Iași, România, 2010, no. 4, p.15-26.
130. Cărașu G., Ivanes N. Methods to overcome the resistant depression. In: *Therapy and management in psychiatry*. Craiova, Romania, 2006, p. 64-65.
131. 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
132. Cleare A., Pariante CM, Young AH, Anderson IM and al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):459-525
133. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011; 475:27–30.
134. Connolly KR., Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011; 71:43–64.
135. Cooper-Kazaz R, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D, et al. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun; 64(6):679–88.
136. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodo-thyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 5: 685–99.
137. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, et al. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study. *Br J Psychiatry* 2006 Sep; 189: 282-3.

138. Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006 Sep; 21(6):364-6.
139. Chirita R. et al. Socioeconomic implications of underdiagnosing teenagers depression. *Revista Medico-chirurgicală. Iași, România*, 2010, nr. 2, p. 391-398.
140. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2006; 23(6):364–72.
141. Cowen PJ. Pharmacological management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*. 1998; 4:320–327.
142. Cristancho P, Cristancho MA, Baltuch GH, Thase ME, O'Reardon JP. Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcome at 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(10):1376–82.
143. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:935-940.
144. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Sep; 70(9):1219–29.
145. 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.
146. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole SL., Andersson G., Beekman AT., Reynolds CF., 3rd Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014; 13 (1): 56–67.
147. Culpepper L. Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression? *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(Suppl 1):4–9.
148. Cusin C., Dougherty DD. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012; 2:14.
149. Daniel R. et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurgical Focus*. 2015; 38:6, E2.
150. Daskalakis ZJ., Levinson AJ., Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(9): 555–66.
151. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(Suppl E1):e04.

152. De Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, et al. Venlafaxine for treatment resistant depression. A Canadian, multicenter open label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19:401–406.
153. De Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994; 9:31–35.
154. De Battista C. Augmentation and combination strategies for depression. *J Psychopharmacol* 2006 May; 20(3 Suppl.): 11–8.
155. Debonnel G., Saint-André E., Hébert C., de Montigny C., Lavoie N., Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb; 10(1):51-61.
156. Diaz Granados N., Ibrahim LA., Brutsche NE., et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:1605–1611.
157. Dinan TG. Lithium augmentation in sertraline-resistant depression: a preliminary dose-response study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993; 88: 300-301.
158. Donald F. Smith. (2014) Exploratory meta-analysis on deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Acta Neuropsychiatrica* 26, 382-384.
159. Dougherty DD, Rauch SL. Somatic therapies for treatment-resistant depression: new neurotherapeutic interventions. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar; 30(1):31-7.
160. Dourmes C., Beeské S., Belzung C., Griebel G. (2013) Deep brain stimulation in treatment-resistant depression in mice: Comparison with the CRF1 antagonist, SSR125543. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 40, 213-220.
161. Driessen E and al. Cognitive Behavioral Therapy versus Short Psychodynamic Supportive Psychotherapy in the outpatient treatment of depression: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2007 Oct 26; 7:58.
162. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord*. 2010; 126:268–271.
163. Duhameau B, Ferré JC, Jannin P, et al. Chronic and treatment-resistant depression: a study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3Tesla. *Psychiatry Res*. 2010; 182:111–116.
164. Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014; 16:11–27.
165. Dunlop BW., Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10:222–228.

166. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, Allen J. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:688–695.
167. Eisendrath S, Chartier M, McLane M. Adapting mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression: a clinical case study. *Cogn Behav Pract*. 2011; 18:362–370.
168. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL, et al. A Randomized Controlled Trial of Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Psychother Psychosom* 2016; 85:99.
169. Eranti S., Mogg A., Pluck G., Landau S., Purvis R., Brown RG., et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(1): 73–81.
170. Erbe S, Gutwinski S, Bschor T. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in non-delusional unipolar depressed patients with non-response to antidepressant-monotherapy. *Psychiatr Prax*. 2012 Mar; 39(2):57-63.
171. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: an open preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22:132–136.
172. Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. OPERATION Study Team. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31:638–642.
173. Fang Y., Yuan C., Xu Y., et al Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30:357–364.
174. Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept of recovery in major depression. *Psychol Med*. 2007 Mar; 37(3):307-17.
175. Fava GA, Tomba E, Grandi S. The road to recovery from depression: don't drive today with yesterday's map. *Psychother Psychosom* 2007; 76(5): 260–5.
176. Fava M., Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19(2):179-200.
177. Fava M. Augmentation and combination strategies for complicated depression. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov; 70(11):e40.
178. Fava M., Rosenbaum JF, McGrath PJ et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151; 1372-1374.

179. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb; 70(2):177–84.
180. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord*. 2009; 116:4–11.
181. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(7):952–7.
182. Fitzgerald PB and al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan; 163(1):88-94.
183. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, et al. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Dec; 9(6): 655–66.
184. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, Thase ME. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2009; 42(3):57-90.
185. Franco-Bronson K. The management of treatment-resistant depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19:329–350.
186. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. and al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47:1093-9.
187. Fregni F. and al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Dec; 9(6):641-54.
188. Friedman ES, Anderson IM. *Handbook of Depression*. London. Springer Healthcare, 2014, 105 p.
189. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, and others. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:9–15.
190. Furukawa TA, Streiner OL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane review). *The Cochrane Library Issue 2*. Oxford: The Cochrane Collaboration. Update Software, 2001.
191. Gabriel A. Lamotrigine adjunctive treatment in resistant unipolar depression: an open, descriptive study. *Depress Anxiety*. 2006; 23(8):485-8.

192. Garcia-Toro M., Mayol A., Arnillas H., Capllonch I., Ibarra O., Crespi M., et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord.* 2001; 64(2–3): 271–5.
193. Gask L. Educating family physicians to recognize and manage depression: where are we now? *Can J Psychiatry.* 2013; 58:449–455.
194. Gayetot D, Ansseau M, Triffaux JM. [When depression does not end. Resistant depression: recent clinical and therapeutic aspects]. *Rev Med Liege.* 2007 Feb; 62(2):103-11.
195. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(5):477–89.
196. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *Ann Fam Med.* 2007; 5:126–134.
197. Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70 Suppl 6:10-5.
198. Gaynes BN., Dusetzina SB., Ellis AR., et al Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR\*D. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32:114–119.
199. George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007 Jan; 7(1): 63–74.
200. Geretsegger C, Bitterlich W, Stelzig R, Stuppaeck C, Bondy B, Aichhorn W. Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in depressed in-patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Feb; 18(2):141–6.
201. Gervasoni N and al. Is there a place for tricyclic antidepressants and subsequent augmentation strategies in obtaining remission for patients with treatment resistant depression? *Pharmacol Res.* 2009 Mar; 59(3):202-6.
202. Gharabawi GM, Canuso CM, Pandina G, et al. A double-blind placebo-controlled study of adjunctive risperidone for treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9Suppl. 1: S236.
203. Ghaziuddin N, Dumas S, Hodges E. Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment-resistant depression. *J ECT.* 2011; 27:168–174.
204. Gibson TB, Jing Y, Smith Carls G, et al. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. *Am J Manag Care.* 2010; 16:370–377.
205. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic depressive illness. New York, Oxford University Press, 1990.

206. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug; 70(8):1128–37.
207. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010; 6:285–312.
208. Gotto J, Rapaport MH. Treatment options in treatment-resistant depression. *Prim Psychiatry*. 2005; 12:42–50.
209. Gourion D. Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and prognostical issue]. *Encephale*. 2008 Jan; 34(1):73-81.
210. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 16:26-31.
211. Greenberg P, Corey-Lisle PK, Birnbaum H, Marynchenko M, Claxton A. Economic implications of treatment-resistant depression among employees. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22:363–373.
212. Gruber AJ, Hudson JI, Pope HG., Jr. The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, migraine, irritable bowel syndrome, atypical facial pain, and premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19:351-369.
213. Haddad P., Talbot P., Anderson I., McAllister-Williams RH. Managing inadequate antidepressant response in depressive illness. *British Medical Bulletin*, 2015, 115:183–201.
214. Hadley D and al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT*. 2011 Mar; 27(1):18-25.
215. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*. 2012; 169:693–703.
216. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:161–164.
217. Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007 Jan; 7(1):57-62.
218. Hansen RA, Dusetzina SB, Ellis AR, Stürmer T, Farley JF, Gaynes BN. Risk of adverse events in treatment-resistant depression: propensityscore-matched comparison of antidepressant augment and switch strategies. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012; 34:192–200.



219. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998 Jul; 173:11–53.
220. Hasin D, Goodwin RD, Stinson F, Grant B. Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:1097-1106.
221. Hellerstein DJ, Batchelder S, Hyler S, et al. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Apr; 32(3): 744–50.
222. Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, et al. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom* 2008; 77(5): 263–70
223. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:417–422.
224. Holtzheimer PE and al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010 Oct; 27(10):960-3.
225. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(2):150–8.
226. Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L. Risk factors for chronic depression—a systematic review. *J Affect Disord*. 2011; 129:1–13.
227. Horesh N, Klomek AB, Apter A. Stressful life events and major depressive disorders. *Psychiatry Res*. 2008 Aug 15; 160(2):192-9.
228. Horwath E, Cohen R, Weissman MM. Epidemiology of Depressive and Anxiety Disorders. In: Tsuang M., Ballard ED., Ionescu DF., Vande Voort JL., et al. Increased fear-potentiated startle in major depressive disorder patients with lifetime history of suicide attempt. *J Affect Disord*. 2014; 162:34334–8.
229. Howland RH, Rush AJ, Wisniewski SR, Trivedi MH, Warden D, Fava M, et al. Concurrent anxiety and substance use disorders among outpatients with major depression: clinical features and effect on treatment outcome. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Jan 1; 99(1–3):248–60.
230. Howland RH. Therapeutic armamentarium for treating depression. *Postgrad Med*. 2010 Jul; 122(4):66-93.
231. Hoy KE, Fitzgerald PB. Magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8:723–732.
232. Huber TJ. Inpatient treatment of depression. Should one combine psychotherapy and drugs? *Nervenarzt*. 2005 Mar; 76(3):270-7.

233. Husain MM, Rush AJ, Wisniewski SR, McClintock SM, Fava M, Nierenberg AA, Davis L, Balasubramani GK, Young E, Albala AA, Trivedi MH. Family history of depression and therapeutic outcome: findings from STAR\*D. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb; 70(2):185-95.
234. Ibrahim L., Diazgranados N., Franco-Chaves J., et al Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:1526–1533.
235. Illes J, Bird SJ. Neuroethics: a modern context for ethics in neuroscience. *Trends Neurosci*. 2006; 29(9):511-7.
236. Ionescu DF., Niciu M., Richards EM., Zarate CA. Pharmacologic treatment of dimensional anxious depression: a review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16.
237. Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, et al. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008 Jun 15; 63(12): 1127–34.
238. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, et al. Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26:2475–2484.
239. Ivković M and al. Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub*. 2009 Jun;21(2):187-93.
240. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, et al.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):222–32.
241. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1571–1587.
242. Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Jhanwar MR. Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian J Psychol Med*. 2011;33:92–96.
243. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST. Augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:25–31.
244. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:387–393.
245. Joffe RT, Sokolov ST, Levitt AJ. Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Can J Psychiatry*. 2006 Oct;51(12):791–3.

246. Juckel G. and al. Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):1-7.
247. Kapornai K, Vetró A. Depression in children. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Jan;21(1):1-7.
248. Kasper S., Montgomery S. Treatment resistant depression. 2013, Wiley-Blackwell, 228 p.
249. Kayser S, Bewernick BH, Grubert C, et al. Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*. 2011;45(5):569–76.
250. Keitner GI, Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Mar;35(1):249-65.
251. Keks N., Hope J., Kergh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016;39:76–83.
252. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000;342:1462–1470.
253. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 2011;168:502–510.
254. Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression - advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19:279–287.
255. Kennedy SH, Lam RW, MD, Cohen NL, Rav AV and the CANMAT Depression Work Group. Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. Medications and Other Biological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 46, Suppl 1, 2001: S38-58.
256. 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.
257. Kernberg OF. Contrasting viewpoints regarding the nature and psychoanalytic treatment of narcissistic personalities: a preliminary communication. 1974. *J Am Psychoanal Assoc*, 22: 255-267.
258. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095–3105.
259. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617-627.

260. Khalid N, Atkins M, Tredget J, et al. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT*. 2008;24(2):141–5.
261. Khalid S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 369–388.
262. Kimura A, Hashimoto T, Niitsu T, Iyo M. Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord*. 2015 Apr 1;175:303-9.
263. Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum BO, et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66:1178–1188.
264. Köhler S, Stöver LA, Bschor T. MAO-Hemmer als Behandlungsoption der therapieresistenten Depression: Anwendung, Wirksamkeit und Besonderheiten. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2014;82:228–236.
265. Kool S and al. Treatment of depressive disorder and comorbid personality pathology: combined therapy versus pharmacotherapy. *Tijdschr Psychiatr*. 2007;49(6):361-72.
266. Kosel M and al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res*. 2011 Mar 31;191(3):153-9.
267. Kostanjsek N. Use of The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a conceptual framework and common language for disability statistics and health information systems. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 4):53.
268. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379:1045–1055.
269. Lam R., Wan D., Cohen N. et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63:685–693.
270. Lam RW, Chan P., Wilkins-Ho M., Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008 Sep;53(9):621–31.
271. Lanotte MM, Albert U, Ducati A, Maina G. Vagus nerve stimulation in resistant major depression. In: Lavano A, Landi A, Lanotte MM, editors. *Handbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011. pp. 173–82.
272. Lapidus KA., Levitch CF., Perez AM., et al A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(12):970–976.

273. Lau MA. New developments in psychosocial interventions for adults with unipolar depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Jan;21(1):30-6.
274. Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:469–479.
275. Lavsa SM, Fabian TJ, Saul MI, et al. Influence of medications and diagnoses on fall risk in psychiatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1274–1280.
276. Lemperiere T. *Depressions et comorbidités psychiatriques*. Paris. 2001. 248 p.
277. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:113–119.
278. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc B. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 Dec;34(4):379-88.
279. Lerner D, Adler DA, Rogers WH, et al. Work performance of employees with depression: the impact of work stressors. *Am J Health Promot*. 2010;24:205–213.
280. Lewitzka U. Irreversible MAO-Hemmer. In: Bschor T, editor. *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie- somatische Therapieverfahren -Psychotherapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2008. pp. 102–113.
281. Licht RW1, Qvitau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 May;161(2):143-51.
282. Lifschytz T., Segman R., Shalom G., et al. Basic mechanisms of augmentation of antidepressant effects with thyroid hormone. *Curr Drug Targets*. 2006;7:203–210.
283. Lipsman N, Sankar T, Downar J, et al.: Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder. *CMAJ*. 2014;186(1):33–9.
284. Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009 Jul 15;80(2):167-72.
285. Lojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord* 2007 Nov; 103(1–3): 253–6.
286. Lopes Rocha F., Fuzikawa C., Riera R., Ramos MG., Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders—a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;144:1–6.
287. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg*. 2012;116:315–322.

288. Lu W, Mueser KT, Rosenberg SD, Jankowski MK. Correlates of adverse childhood experiences among adults with severe mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2008 Sep;59(9):1018-26.
289. Lueboonthavatchai P. Role of stress areas, stress severity, and stressful life events on the onset of depressive disorder: a case-control study. *J Med Assoc Thai*. 2009 Sep;92(9):1240-9.
290. Lynch FL, Dickerson JF, Clarke G, et al. Incremental cost-effectiveness of combined therapy vs medication only for youth with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression: treatment of SSRI resistant depression in adolescents trial findings *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:253–262.
291. Maalouf FT, Atwi M, Brent DA. Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management. *Depress Anxiety*. 2011;28:946-954.
292. MacEwan G.W., Remick R.A. Treatment resistant depression: a clinical perspective [comments]. *Can J Psychiatry*. 1988; 33:788-792.
293. Mahmoud RA., Pandina GJ., Turkoz I., et al Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann int Med*. 2007;147:593–602.
294. Maier W., and al. Personality traits in subjects at risk for unipolar major depression: a family study perspective. *J. Affect. Disord.*, 1992, 24, 153- 164.
295. Malhi GS, Bassett D., Boyce P., Bryant R., Fitzgerald P. and al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
296. Malhi GS, Bridges PK. Management of resistant depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1997;1:269–276.
297. Malhi GS, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:346–349.
298. Mankad, M.V., Schwartz, M.S. Medication Compliance, in Tasman A., Kay I., Lieberman J.A. (eds), 2<sup>nd</sup>, ed. John Wiley &sons Chichester, 2003, pp 2202-2207.
299. Marie-Cardine M, Chambon O. Psychotherapy in depression. *Rev Prat*. 1999 Apr 1;49(7):739-43.
300. Martín-López LM, Rojo JE, Gibert K, et al. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in Spanish outpatients. *Depress Res Treat*. 2011;2011:140194.
301. Martiny K., Lunde M., Bech P., Plenge P. A short-term double-blind randomized controlled pilot trial with active or placebo pindolol in patients treated with venlafaxine for major depression. *Nordic J Psychiatry*.2012;66:147–154.

302. Matsunaga M and al. Psychosocial functioning in patients with Treatment-Resistant Depression after group cognitive behavioral therapy. *BMC Psychiatry*. 2010 Mar 16;10:22.
303. Mc Elroy S. Comorbidity of depression. New direction of drug therapy of mental disorders. Indianapolis, 1994, p. 56-89.
304. McGirr A., Berlim MT., Bond DJ., Fleck MP., Yatham LN., Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2014;45(4):693–704.
305. McIntyre RS., Filteau MJ., Martin L., et al Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014;156:1–7.
306. McPherson S. and al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 May; 111(5):331-40.
307. Michael L. et al. (2014) Rapid Mood-Elevating Effects of Low Field Magnetic Stimulation in Depression. *Biological Psychiatry* 76, 186-193.
308. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):732–41.
309. Mineka S., Watson D., Clark L.A. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu. Rev. Psychol.*, 1998, 49: 377- 412.
310. Moret C. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005 Dec; 1(4): 301-309.
311. Mrazek DA., Hornberger JC., Altar CA., Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014;65:977–987.
312. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM. Personality disorders improve in patients treated for major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Sep;122(3):219-25.
313. Mundt C. Psychotherapy of depressive disorders: on theoretical background and practice relevance. *Nervenarzt*. 1996 Mar;67(3):183-97.
314. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
315. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, van der Rot M, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013;74:250–256.
316. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007 Aug; 32(8): 1649–60.

317. Nakanishi T., Osobe F., Ogawa Y. Chronic depression of monopolar, endogenous type with special reference to the premorbid personality „Typus melancholicus”. *Jpn.J Psy Neu.* 2003, sep. 47:3. p. 495-504.
318. Nakajima S1, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Hirano J, Yagihashi T, Takeuchi H, Abe T, Kashima H, Mimura M. Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: a randomized open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Dec 1; 35(8):1983-9.
319. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:115-123.
320. National Clinical Practice Guideline 90. Depression: the treatment and management of depression in adults. Depression Update: Final version (October 2009), 585 p.
321. 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>.
322. National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), 2001-2003. (ICPSR 00189).
323. Nedelciuc G, Furtună V., Cărauşu G. Clinico-social factors of resistant depression. In: 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry. Iaşi, România, 2006, p. 96.
324. Nedelciuc G., Cărauşu G. The clinical evolution of resistant depression. În: 9 th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry. Iaşi, România, 2006, p. 97.
325. Nelson JC. Augmentation and combination strategies in resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2009 Jun;70(6):e20.
326. Nelson JC. Combined drug treatment strategies for major depression. *Psych Ann.* 1998;28:197–202.
327. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 (Suppl 1):5–12.
328. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006 Jul; 31(7): 1345–55.
329. Nemeroff CB. Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety.* 1996–1997;4:169–181.
330. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):17–25.
331. Ng F, Dodd S, Berk M. Combination pharmacotherapy in unipolar depression. *Expert Rev Neurother.* 2006 Jul;6(7):1049-60.



332. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Depression; the Treatment and Management of Depression in Adults (Update). NICE Clinical Guideline 90. NICE 2009. Available at [www.nice.org.uk/CG90](http://www.nice.org.uk/CG90).
333. NICE. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management, Clinical Guideline 91. London: NICE; 2009.
334. NICE. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care, Clinical Guideline 23. London: NICE; 2004.
335. NICE. Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care, Clinical Guideline 23 (amended) London: NICE; 2007.
336. Nierenberg AA and al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:221-225.
337. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64:455–60.
338. Nierenberg AA, Feighner JP., Rudolph R. et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1994;14:419-423.
339. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychiatr Ann*.1998;28:633–640.
340. Okazaki M. and al. Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):87-90.
341. Olchanski N, McInnis Myers M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther*.2013;35:512–522.
342. Ono Y. [Psychotherapy for depression] *Nippon Rinsho*. 2007 Sep; 65(9):1650-3.
343. O'Reardon JP. Pharmacologic and therapeutic strategies in treatment-resistant depression. Introduction and clinical presentations. *CNS Spectr*. 2009 (3 Suppl 4):4–6.
344. Ostacher MJ. Comorbid alcohol and substance abuse dependence in depression: impact on the outcome of antidepressant treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar; 30(1):69-76.
345. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:256-259.
346. Pae CU and al. Thyroid hormones affect recovery from depression during antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun; 63(3):305-13.
347. Pae CU. Evidence-Based Treatment for Depressive Disorder. LETTER TO THE EDITOR. <http://dx.doi.org/10.4306/pi.2015.12.2.278>.

348. Pallanti S and al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*. 2010 May 5; 167(2):323-8.
349. Palm U, Schiller C, Fintescu Z, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul*. 2011 Sep 7; [Epub ahead of print.]
350. Pampallona S. and al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul; 61(7):714-9.
351. Papakostas GI and al. Psychiatric comorbidity as a predictor of clinical response to nortriptyline in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(11):1357-61.
352. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1; 63(7):699–704.
353. 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.
354. Papakostas GI, Shelton RC. Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2008; 10:481–486.
355. Papakostas GI, Worthington III JJ, Iosifescu DV, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006; 23(3): 178–81.
356. Parikh RM, Lebowitz BD. Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004; 6:53–60.
357. Parker GB, Graham RK. Determinants of Treatment-Resistant Depression: The Salience of Benzodiazepines. *J Nerv Ment Dis*. 2015 Sep; 203(9):659-63.
358. Patel M, Patel S, Hardy DW, et al. Should electroconvulsive therapy be an early consideration for suicidal patients? *J ECT* 2006 Jun; 22(2): 113–5.
359. Patkar AA, Peindl K, Mago R, et al. An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(2): 82–7.
360. Patkar AA., Masand PS., Pae CU., et al A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26:653–656.

361. Patten SB., Wang JL., Williams JV., Currie S., Beck CA., Maxwell CJ., et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*. 2006; 51 (2): 84–90.
362. Paykel ES: Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology* 1998; 31:5-14.
363. Petersen T and al. Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression. *Eur Psychiatry*. 2004 Jun; 19(4):196-201.
364. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract* 2008 Jan; 14(1): 34–44.
365. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Apr; 11(5):709-22.
366. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014; 10:393–423.
367. Podawiltz A, Culpepper L. Treatment-resistant depression in Hispanic patients. *J Clin Psychiatry*.2010; 71(6):e12.
368. Poiriere MF., Boyer P. Venlafaxin and paroxetine in treatment-resistant depression. *British Journal of Psychiatry* 1999; 175; 12-16.
369. Powers RH, Kniesner TJ, Croghan TW. Psychotherapy and pharmacotherapy in depression. *J Ment Health Policy Econ*. 2002 Dec; 5(4):153-61.
370. Preskorn SH. Treatment options for the patient who does not respond well to initial antidepressant therapy. *J Psychiatr Pract*. 2009; 5:202–210.
371. Price RB and al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Sep 1; 66(5):522-6.
372. Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(1):121–33.
373. Qureshi NA., Al-Bedah AM. Mood disorders and complementary and alternative medicine: a literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:639–658.
374. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006 Nov; 31(11): 2505–13.
375. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug; 69(8):1228–336.

376. Rizvi SJ, Donovan M, Giacobbe P, et al. Neurostimulation therapies for treatment resistant depression: a focus on vagus nerve stimulation and deep brain stimulation *Int Rev Psychiatry*. 2011; 23:424–436.
377. Rizvi SJ., Grima E., Tan M., Rotzinger S., Lin P., McIntyre RS., et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry*. 2014; 59(7): 349–57.
378. Rocha FL., Fuzikawa C., Riera R., Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32:278–281.
379. Rodgers B. Models of stress, vulnerability and affective disorder. *J. Affect. Disord*. 1991; 31:1-13.
380. Rojo JE, Ros S, Aguera L, et al. (2005) Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand* 112(Suppl 428): 25–31.
381. Romera I, Perez V, Menchon JM, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:479–486.
382. Rosa MA., Gattaz WF., Pascual-Leone A., Fregni F., Rosa MO., Rumi DO., et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9 (6): 667–76.
383. Roy A. Five risk factors for depression. *Brit. J. Psychiatr*. 1987; 150, 536-541.
384. Royal College of Psychiatrists. [www.rcpsych.ac.uk](http://www.rcpsych.ac.uk).
385. 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.
386. Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Exp Neurol*. 2009; 219:36–43.
387. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR\*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009; 23:627–647.
388. 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.
389. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:10–17.

390. Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10:96–104.
391. Sakolsky DJ, Perel JM, Emslie GJ, et al. Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31:92–97.
392. Salminen JK and al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom.* 2008; 77(6):351-7.
393. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7:426–437.
394. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008; 10(3):187–90.
395. Sato T. and al. Relationship between the melancholic type of personality (Typus melancholicus) and DSM-III-R personality disorders in patients with major depression. *Psychiatry Clin Neuroscience,* 1995. Mar 45:1; p. 13-18.
396. Schindler F, Anghelescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22(3):179-82.
397. Schlaepfer TE, Agren H, Monteleone P, et al.: The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2012; 26 (5):587–602.
398. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11 (1):2–18.
399. Schmauss M, Messer T. Combining antidepressants: a useful strategy for therapy resistant depression?. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2009 Jun;77(6):316-25.
400. Schwartz T. L., J. Petersen T. *Depression: Treatment Strategies and Management (Medical Psychiatry Series).* 2006, 296 p.
401. Scott J., Eccleston D. Prediction, treatment and prognosis of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology.* 1991; 6 (suppl.1): 41-49.
402. Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010 Sep 15;68(6):568-77.

403. Serretti A, Chiesa A, Calati R, et al. A preliminary investigation of the influence of CREB1 gene on treatment resistance in major depression. *J Affect Dis-ord.* 2011; 128:56–63.
404. Shamseddeen W, Asarnow JR, Clarke G, et al. Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study (TORDIA) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50:293–301.
405. Sharan P., Saxena S. Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. *Natl Med J India.* 1998 Mar-Apr;11 (2):69-79.
406. Sharma V, Mazmanian D, Persad E, Kueneman K. A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Can J Psychiatry.* 1995; 40:270–274.
407. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs.* 2010;24:131–161.
408. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 Apr;117(4):253–9.
409. Shelton RC. The use of antidepressants in novel combination therapies. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:14–18.
410. Simpson KN and al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Adv Ther.* 2009 Mar;26(3):346-68.
411. 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.
412. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:83–91.
413. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68:1062–1070.
414. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(suppl 6):16–22.
415. Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry.* 2011; 12:364–375.
416. Souery D., Mendlewicz J. Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Feb; 13 Suppl. 2:S13-8.

417. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002 Sep;181:208-13.
418. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705–713.
419. Stewart JW., McGrath PJ., Blondeau C., et al Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission. *J Psychiatry Res*. 2014; 52:7-14.
420. Stimpson N., Agrawal N., Lewis G. Randomized controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 284-294.
421. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T., Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. Volume 125, Issues 1-3, 2010, p. 165-168.
422. Tadić A, Lieb K. Pharmacological therapy for therapy-resistant depression. New developments. *Nervenarzt*. 2007 Nov;78 Suppl 3:551-63; quiz 564.
423. Takahashi H. and al. Augmentation with olanzapine in TCA-refractory depression with melancholic features: a consecutive case series. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Apr;23(3):217-20.
424. Takahashi M., Shirayama Y., Muneoka K., Suzuki M., Sato K., Hashimoto K. Personality traits as risk factors for treatment-resistant depression. *PloS One*. 2013; 8:e63756.
425. Taylor D. SSRI and tricyclic antidepressants in combination: interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry* 1995; 167:575-580.
426. Taylor D., Paton C., Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 10th Edition. Informa Healthcare. ISBN-13: 978 1 84184 699 6. London, 2009, 523 p.
427. Taylor D., Paton C., Kerwin R.. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. London, 2003, 299 p.
428. Thase ME, Blomgren SL, Barkett MA, et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed to initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58:16-21.
429. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2007 May; 164(5): 739–52.
430. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 18:18-24.

431. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:195–198.
432. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 13):23–29.
433. Thase ME, Rush JA. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology*. New York, NY: Raven; 1995.
434. Thase ME, Schwartz TL. Using mechanism of action to choose medications for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2015 Sep;76(9):e1147.
435. Thase ME. Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options. *CNS Spectr*. 2006 Dec;11(12 Suppl 15):12-21.
436. Thase ME. Augmentation strategies for depression: history and concepts. *CNS Spectr* 2007; 12:3.
437. Thase ME. Management of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar; 69 (3):e8.
438. Thase ME. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997; 5(4):190-201.
439. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:e18.
440. Thomas SP, Nandhra HS, Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health*. 2010 Apr; 19(2):168-75.
441. Thompson, C., and al., 2000. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am. J. Psychiatry* 157, 338-343.
442. Tierney JG. Treatment-resistant depression: managed care considerations. *J Manag Care Pharm*. 2007 Jul;13(6 Suppl A):S2-7.
443. Torpey DC, Klein DN. Chronic depression: update on classification and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Dec; 10(6):458-64.
444. Treatment-resistant depression: no panacea, many uncertainties. Adverse effects are a major factor in treatment choice. *Prescriber Int*. 2011; 20:128–133. [No authors listed]
445. Trevino K., McClintock SM., McDonald Fischer N., Vora A., Husain MM. Defining treatment-resistant depression: A comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014; 26:222–232.
446. 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.



447. Trivedi M. H. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry*. 2003, 15(1). p. 59-70.
448. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(3): 387-96.
449. Trivedi RB., Nieuwsma JA., Williams JW., Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Int Med*. 2011; 26:643–650.
450. Turnier-Shea Y, Bruno R, Pridmore S. Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation in major depression: a pilot study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Sep; 40(9):759-63.
451. UK-ECT-Review-Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361:799–808.
452. UMHS Depression Guideline Update, October 2005, 20 p.
453. van den Broek WW and al. Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):263-8.
454. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med*. 2011 Nov;43(7):512-30.
455. Vinberg M, Levinsen MF, Kessing LV. Treatment-resistant depression is treatable. *Ugeskr Laeger*. 2011 Feb 28; 173(9):651-4.
456. Wang HR, Woo YS, Ahn HS, Ahn IM, Kim HJ, Bahk WM Can Atypical Antipsychotic Augmentation Reduce Subsequent Treatment Failure More Effectively Among Depressed Patients with a Higher Degree of Treatment Resistance? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Mar 13;18(8).
457. Ward MP, Irazoqui PP. Evolving refractory major depressive disorder diagnostic and treatment paradigms: toward closed-loop therapeutics. *Front Neuroeng*. 2010; 3:7.
458. Warnell RL, Elahi N. Introduction of vagus nerve stimulation into a maintenance electroconvulsive therapy regimen: a case study and cost analysis. *J ECT*. 2007; 23:114–119.
459. Whale R., Terao T., Cowen P., Freemantle N., Geddes J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 2010; 24:513–520.
460. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO 2008; 160.

461. 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.
462. Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:1047–1054.
463. Wijeratne C, Sachdev P. Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008 Sep; 42(9):751-62.
464. Williams K., Anderson I. Psychotherapy for depression - a review and practical guide. *The Journal of Prescribing and Medicines Management*. Volume 25, Issue 20, Version of Record online: 30 OCT 2014, p.10-16.
465. Witkin JM, Li X. New approaches to the pharmacological management of major depressive disorder. *Adv Pharmacol*. 2009; 57:347-379.
466. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:655–679.
467. [www.vrasti.org/evaluarea%20depresiei.pdf](http://www.vrasti.org/evaluarea%20depresiei.pdf).
468. Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(suppl 2):9–13.
469. Zarate CA, Kando JC, Tohen M, Weiss MK, Cole JO. Does intolerance or lack of re-sponse with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry*. 1996; 57:67–71.
470. Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron*. 2005; 45:11–16. [PubMed].
471. Zogg W. Review of several different forms of psychotherapy in treatment of depression. *Ther Umsch*. 2000 Feb; 57(2):62-70.
472. Zunszain PA., Horowitz MA., Cattaneo A., Lupi MM., Pariante CM. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties. *Mol Psychiatry*. 2013; 18:1236–1241.

## ANEXE

### Anexa 1

#### Scala Hamilton pentru evaluarea depresiei

1	Dispoziție depresivă (melancolie, disperare, izolare, inutilitate)	0 1 2 3 4	Absență Aceste sentimente nu sunt exprimate Aceste sentimente sunt raportate spontan verbal Aceste sentimente nu sunt exprimate verbal, ele transpar în expresia fizionomiei, atitudinii, voce și tendința spre lacrimi Bolnavul nu raportează practic decât aceste sentimente în declarații și prin atitudini
2	Sentiment de culpabilitate	0 1 2 3 4	Absent Autocritic, impresia că i-a abandonat pe ceilalți Idei de culpabilitate sau ruminare a erorilor trecute sau a actelor culpabile Boala actuală e o pedeapsă, delir de culpabilitate Bolnavul aude voci, care îl acuză sau îl denunță, are halucinații vizuale amenințătoare
3	Suicid	0 1 2 3 4	Absent Impresia, că viața nu merită să fie trăită Bolnavul ar dori să fie mort sau se gândește, că ar putea muri Idei sau gesturi de suicid Tentative de suicid (orice tentativă de suicid trebuie notată la rubrica 4)
4	Insomnia la începutul noptii	0 1 2	Absență (adoarme fără dificultate) Bolnavul se plânge, că uneori adoarme greu (mai mult de o jumătate de oră ca să adoarmă) Bolnavul se plânge, că adoarme foarte greu
5	Insomnia la mijlocul noptii	0 1 2	Nu are dificultăți Bolnavul se plânge, că somnul său este agitat și perturbat toată noaptea Bolnavul se trezește în cursul nopții—alegeți rubrica 2 de fiecare dată, când bolnavul se trezește noaptea (în afară de cazul, când se trezește pentru nevoi naturale)
6	Insomnia la sfârșitul nopții	0 1 2	Absență Bolnavul se trezește devreme, dar readoarme Bolnavul este incapabil să readoarmă dacă și-a părăsit patul
7	Muncă și activități	0 1 2	Nici o dificultate Impresie de incapacitate, de oboseală sau de slăbiciune față de activitate, de muncă sau de distracțiile preferate Lipsă de interes pentru activitate, distracții sau muncă— raportate direct de bolnav sau indirect prin nehotărâre, ezitări (are impresia, că trebuie să se forțeze pentru a lucra sau a acționa)

		3	Reducerea timpului consacrat activității sau diminuarea productivității. La spital, alegeți rubrica 3 dacă bolnavul nu consacră cel puțin 3 ore pe zi pentru o activitate (muncă la spital sau distracții) în afara serviciului normal
		4	Bolnavul a lăsat munca din cauza bolii. Alegeți rubrica 4 dacă bolnavul nu se ocupă cu nimic
8	Inhibiție (încetinirea ideății și vorbirii, concentrare scăzută, diminuarea activității motorii)	0	Vorbire și ideăție normală
		1	Ușoară inhibare în cursul dialogului
		2	Clară inhibare în cursul dialogului
		3	Dialog dificil
		4	Stupoare completă
9	Agitație	0	Absență
		1	Stare de neliniște
		2	Bolnavul se „joacă” cu mâinile, cu părul etc.
		3	Bolnavul este în mișcare continuu, nu poate sta liniștit
		4	Bolnavul își frânge mâinile, roade unghiile, se trage de păr, își mușcă buzele etc
10	Anxietate psihică	0	Nu are dificultăți
		1	Tensiune subiectivă și iritabilitate
		2	Bolnavul își face probleme pentru motive minore
		3	Atitudine temătoare exprimată pe fizionomie sau în expresia verbală
		4	Frica este exprimată fără interogare
11	Anxietate somatică (proiecții somatice ale anxietății, inclusiv tulburări gastro-intestinale, uscăciune a gurii, meteorism, dispepsie, diaree, colici, suspine: cefalee, palpitații, urinare frecventă, transpirație	0	Nici una
		1	Ușoară
		2	Moderată
		3	Severă
		4	Împiedică orice activitate
12	Simptome somatice gastro-intestinale	0	Absente
		1	Pierderea apetitului, dar bolnavul mănâncă la încurajarea personalului, impresie de greutate abdominală
		2	Dificultate de a mânca fără intervenția energetică a personalului, cere sau dorește laxative sau medicamente pentru intestin sau cere tratament pentru simptomele gastro-intestinale
13	Simptome somatice generale	0	Absențe
		1	Greutate în membre, în spate sau cap, dureri dorsale, cefalee, dureri musculare, fatigabilitate, pierderea energiei
		2	Orice simptom clar va fi înscris în rubrica №2
14	Simptome genitale (simptome ca: pierderea libidoului, tulburări ale ciclului menstrual)	0	Absență
		1	Ușoare
		2	Severe
15	Hipocondrie	0	Absență
		1	Preocupare pentru sine însuși

		2 3 4	Preocupare pentru sănătatea sa Plângeri frecvente, cereri de ajutor etc. Iluzii hipocondriace
16	Pierderea greutateii	A. 0 1 2	După anamneză (înainte de tratament) Nu pierde din greutate Pierdere probabilă de greutate, asociată cu boala actuală Pierdere de greutate sigură (după bolnav)
	Completați Fie A Fie B	B. 0 1 2	Cu ocazia examenului psihiatric săptămânal, când se măsoară schimbările de greutate: Pierdere de greutate sub 1 kg într-o săptămână Pierdere mai mare de 1 kg într-o săptămână Pierde mai mult de 2 kg pe săptămână
17	Autocritica	0 1 2	Bolnavul recunoaște, că e deprimat și bolnav Bolnavul își recunoaște boala, dar o atribuie hranei proaste, climatului, surmenajului, unui virus, nevoii de odihnă Bolnavul neagă boala

Scala Montgomery-Asberg pentru evaluarea depresiei

**1. Tristețe vizibilă**

Fără tristețe-0;-1

Pare abătut dar se poate înveseli fără dificultate-2;-3

Pare trist și nefericit aproape tot timpul-4;-5

Pare extrem de trist tot timpul-6

**2. Tristețe afirmată**

Trist ocazional, în concordanță cu circumstanțele-0

Trist sau grav, dar se învesește fără dificultate-2;-3

Sentimente progresive de tristețe. Dispoziția este influențată de evenimente externe-4;-5

Tristețe, deznădejde, sărăcie continuă și invariabilă-6.

**3. Tensiune interioară**

Placiditate. Doar tensiune interioară-0.

Sentimente ocazionale de limitare și discomfort-2;-3

Sentimente continue de tensiune interioară sau panică iminentă, pe care pacientul le poate stăpâni doar cu dificultate-4;-5

Groză sau angoasă de nepotolit. Panică copleșitoare-6.

**4. Reducerea somnului**

Doarme ca de obicei-0

Dificultăți ușoare în a adormi; reducerea ușoară a duratei somnului, somn superficial și neodihnit-2;-3

Somnul e redus sau întrerupt pentru cel puțin 2 ore-4;-5

Mai puțin de 2 ore de somn-6

**5. Reducerea apetitului**

Apetit normal sau crescut-0

Apetit ușor redus-2;-3

Apetit absent. Mâncarea nu are nici un gust-4;-5

Are nevoie să fie presat să mănânce-6

**6. Dificultăți de concentrare**

Nici o dificultate în concentrare-0

Dificultăți ocazionale în a-și aduna gândurile-2;-3

Dificultăți în concentrare și menținere a gândurilor ce reduc capacitatea de a citi sau purta o conversație-4;-5

Capabil să citească sau să poarte o conversație doar cu mare dificultate-6

### **7. Letargia/oboseala**

Greutate și dificultate în a se apuca de activitate; fără lene-0

Dificultăți în a începe activitatea-2;-3

Dificultăți în a începe activități simple de rutină, care sunt efectuate cu un efort-4;-5

Letargie completă; incapabil să facă ceva fără ajutor-6.

### **8. Incapacitatea de a simți/platitudine afectivă**

Interes normal față de oameni și mediul exterior-0

Scăderea bucuriei pentru interesele obișnuite-2;-3

Pierderea interesului față de mediul exterior; pierderea sentimentelor pentru prieteni și cunoștințe-4;-5

Experiența de a fi paralizat emoțional, incapabil de a simți furie, plăcere, supărare și o incapacitate completă și dureroasă de a simți ceva față de rudele și prietenii apropiați-6

### **9. Gânduri pesimiste**

Fără gânduri pesimiste-0

Idei fluctuante de eșec, autoînvinovățire sau depreciere a propriei persoane-2;-3

Autoacuzare persistentă sau gânduri clare dar încă raționale de vinovăție sau păcătuire; creșterea pesimismului față de viitor-4;-5

Delir de ruină, remușcare sau păcat de neiertat; autoacuzare care e absurdă și de nezdruncinat-6

### **10. Gânduri de sinucidere**

Îi plăcea viața și o ia așa cum este-0

Plictisit de viață; doar gânduri suicidare de scurtă durată-2;-3

Probabil i-ar fi mai bine mort; gânduri suicidare sunt obișnuite; suicidul este considerat ca o soluție posibilă, dar fără o intenție sau un plan specific-4;-5

Planuri clare de suicid pentru o viitoare ocazie favorabilă; pregătiri active pentru sinucidere-6

Tabelul A 3. 1. Indicii tabloului clinic al pacienților cu depresie rezistentă

<b>Simptome</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Dispoziție depresivă	612	100,0
Pierderea intereselor și bucuriilor	420	68,6
Fatigabilitate crescândă	243	39,7
Activitate diminuată	312	51,0
Oboseală accentuată	271	44,3
Reducerea capacității de concentrare și a atenției	370	60,5
Reducerea stimei și încrederii de sine	450	73,5
Idei de vinovăție și lipsă de valoare	523	85,5
Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	578	94,4
Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	219	35,8
Somn perturbat	490	80,1
Apetit diminuat	440	71,9
Variație diurnă	596	97,4
Anxietate	263	43,0
Suferință	494	80,7
Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	193	31,5
Irascibilitate	251	41,0
Consum excesiv de alcool	99	16,2
Comportament histrionic	207	33,8
Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	299	48,9
Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	232	37,9
Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	439	71,7
Trezirea matinală cu 2 ore mai devreme decât de obicei	421	68,8
Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	449	73,4
Agravare matinală	440	71,9



Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	363	59,3
Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	439	71,7
Scăderea marcată a libidoului	398	65,0
Delir	344	56,2
Halucinații	102	16,7
Stupor depresiv	37	6,0

Tabelul A 4. 1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare anxios-agitate

<b>Simptome</b>	<b>Abs</b>	<b>%</b>
Dispoziție depresivă	248	100,0
Pierderea intereselor și bucuriilor	168	67,74
Fatigabilitate crescândă	43	17,34
Activitate diminuată	26	10,48
Oboseală accentuată	42	16,94
Reducerea capacității de concentrare și a atenției	116	46,77
Reducerea stimei și încrederii de sine	175	70,56
Idei de vinovăție și lipsă de valoare	213	85,89
Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	232	93,55
Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	78	31,34
Somn perturbat	202	81,45
Apetit diminuat	184	74,19
Variație diurnă	236	95,16
Anxietate	247	99,60
Suferință	204	82,26
Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	193	77,82
Irascibilitate	151	60,89
Cenestopatii	51	20,56
Comportament histrionic	96	38,71
Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	119	47,98
Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	108	43,55
Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	160	64,52
Trezirea matinală cu 2 ore mai devreme decât de obicei	119	47,98
Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	164	66,13
Agravare matinală	180	72,58
Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	3	1,21

Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	181	72,98
Scăderea marcată a libidoului	160	64,52
Delir	57	22,98
Halucinații	45	18,15
Stupor depresiv	14	5,65

Tabelul A 5. 1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare melancolice

<b>Simptome</b>	<b>Abs</b>	<b>%</b>
Dispoziție depresivă	214	100,0
Pierderea intereselor și bucuriilor	154	71,96
Fatigabilitate crescândă	120	56,07
Activitate diminuată	145	67,76
Oboseală accentuată	93	43,46
Reducerea capacității de concentrare și a atenției	139	64,95
Reducerea stimei și încrederii de sine	158	73,83
Idei de vinovăție și lipsă de valoare	177	82,71
Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	200	93,46
Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	75	35,05
Somn perturbat	185	86,45
Apetit diminuat	164	76,64
Variație diurnă	211	98,59
Anxietate	14	6,54
Suferință	155	72,43
Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	0	0
Irascibilitate	94	43,93
Consum excesiv de alcool	29	13,55
Comportament histrionic	96	44,86
Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	121	56,54
Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	95	44,39
Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	148	69,16
Trezirea matinală cu 2 ore mai devreme decât de obicei	139	64,95
Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	149	69,63
Agravare matinală	144	67,29
Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	210	98,13

Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	148	69,16
Scăderea marcată a libidoului	131	61,22
Delir	41	19,16
Halucinații	36	16,82
Stupor depresiv	15	7,01

Tabelul A 6. 1. Caracteristica semnelor clinice ale depresiei refractare apato-adinamice

<b>Simptome</b>	<b>abs</b>	<b>%</b>
Dispoziție depresivă	150	100,0
Pierderea intereselor și bucuriilor	98	65,33
Fatigabilitate crescândă	80	53,33
Activitate diminuată	141	94,00
Oboseală accentuată	136	90,66
Reducerea capacității de concentrare și a atenției	115	76,67
Reducerea stimei și încrederii de sine	117	78,00
Idei de vinovăție și lipsă de valoare	133	88,67
Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	146	97,33
Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	66	44,00
Somn perturbat	103	68,67
Apetit diminuat	92	61,33
Variație diurnă	149	99,33
Anxietate	2	1,33
Suferință	135	90,00
Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	0	0
Irascibilitate	6	4,00
Consum excesiv de alcool	19	12,67
Comportament histrionic	22	14,67
Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	59	39,33
Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	29	19,33
Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	131	87,33
Trezirea matinală cu 2 ore mai devreme decât de obicei	125	83,33
Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	136	90,67
Agravare matinală	61	40,67
Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	150	100,0

Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	110	73,33
Scăderea marcată a libidoului	107	71,33
Delir	16	10,67
Halucinații	21	14,00
Stupor depresiv	8	5,33

Tabelul A 7.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară anxios-agitată

Nr	Caracteristica	Lotul 1	Lotul 2	RR	$\hat{I}_{95, p}$	NNT
1.	Dispoziție depresivă	35	14	0.40	0.2401-0.6663 0.0004	4.29
2.	Pierderea intereselor și bucuriilor	24	9	0.45	0.2295-0.8936 0.0224	7.31
3.	Fatigabilitate crescândă	23	4	0.98	0.3587-0.6576 0.9627	381.6
4.	Activitate diminuată	14	5	0.48	0.1824-1.2394 0.1283	13.73
5.	Oboseală accentuată	12	4	0.51	0.1739-1.4927 0.2188	18.35
6.	Reducerea capacității de concentrare și a atenției	23	7	0.56	0.2587-1.2036 0.1369	11.63
7.	Reducerea stimei și încrederii de sine	13	6	0.37	0.1495-0.9054 0.0295	9.49
8.	Idei de vinovăție și lipsă de valoare	9	7	0.22	0.0868-0.5492 0.0012	6.58
9.	Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	12	10	0.20	0.0952-0.4363 0.0001	4.52
10.	Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	0	0	1.86	0.0371-93.6072 0.7553	919.14
11.	Somn perturbat	14	9	0.26	0.1236-0.5644 0.0006	5.44
12.	Apetit diminuat	24	8	0.51	0.2485-1.0444 0.0656	9.17
13.	Variație diurnă	8	2	0.68	0.1502-3.0708 0.6153	56.12



14.	Anxietate	13	7	0.32	0.1350-0.7365 0.0077	7.51
15.	Suferință	14	10	0.24	0.1145-0.4936 0.0001	4.72
16.	Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	7	7	0.17	0.0633-0.4553 0.0004	6.20
17.	Irascibilitate	23	6	0.65	0.2849-1.4870 0.3084	17.19
18.	Cenestopatii	24	10	0.41	0.2133-0.7788 0.0066	6.08
19.	Comportament histrionic	13	2	1.10	0.2599-4.6876 0.8936	173.46
20.	Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	23	4	0.98	0.3587-2.6576 0.9627	381.60
21.	Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	14	5	0.48	0.1824-1.2394 0.1283	13.73
22.	Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	13	8	0.28	0.1232-0.6183 0.0018	6.22
23.	Trezirea matinală, devreme	12	4	0.51	0.1739-1.4927 0.2188	18.35
24.	Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	23	8	0.49	0.2370-1.0058 0.0518	8.79
25.	Agravare matinală	22	7	0.53	0.2462-1.1569 0.1117	11.03

26.	Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	0	0	1.86	0.0371-93.6072 0.7553	919.14
27.	Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	14	6	0.39	0.1629-0.9636 0.0412	9.94
28.	Scăderea marcată a libidoului	14	5	0.48	0.1824-1.2394 0.1283	13.73
29.	Delir	0	0	1.86	0.0371-93.6072 0.7553	919.14
30.	Halucinații	0	0	1.86	0.0371-93.6072 0.7553	919.14
31.	Stupor depresiv	0	0	1.86	0.0371-93.6072 0.7553	919.14

Tabelul A 8.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară melancolică

Nr	Caracteristica	Lotul 1	Lotul 2	RR	$\hat{\Pi}_{95, p}$	NNT
1.	Dispoziție depresivă	17	4	0,37	0,1390-0,9675 0,0427	6,71
2.	Pierderea intereselor și bucuriilor	16	4	0,35	0,1299-0,9172 0,0329	6,49
3.	Fatigabilitate crescândă	14	1	1,21	0,1689-8,6402 0,8506	81,68
4.	Activitate diminuată	16	2	0,69	0,1730-2,7551 0,5997	27,45
5.	Oboseală accentuată	13	2	0,56	0,1378-2,2834 0,5958	19,36
6.	Reducerea capacității de concentrare și a atenției	25	3	0,72	0,2417-2,1395 0,5533	20,18
7.	Reducerea stimei și încrederii de sine	27	4	0,58	0,2308-1,4702 0,2526	10,18
8.	Idei de vinovăție și lipsă de valoare	18	4	0,39	0,1482-1,0177 0,0543	6,95
9.	Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	19	5	0,33	0,1399-0,7684 0,0103	5,06
10.	Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
11.	Somn perturbat	24	4	0,52	0,2032-1,3194 0,1678	8,81
12.	Apetit diminuat	25	3	0,72	0,2417-2,1395 0,5533	20,18
13.	Variație diurnă	17	4	0,37	0,1390-0,9675 0,0427	6,71

14.	Anxietate	1	0	0,27	0,0115-6,4547 0,4209	49,50
15.	Suferință	29	4	0,63	0,2492-1,5707 0,3180	11,35
16.	Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
17.	Irascibilitate	24	3	0,69	0,2314-2,0599 0,5065	18,30
18.	Cenestopatii	6	1	0,52	0,0661-4,0553 0,5308	35,25
19.	Comportament histrionic	20	2	0,86	0,2200-3,3842 0,8326	62,02
20.	Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	21	4	0,45	0,1756-1,1686 0,1015	7,77
21.	Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	15	3	0,43	0,1385-1,3441 0,1471	9,97
22.	Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	17	4	0,37	0,1390-0,9675 0,0427	6,71
23.	Trezirea matinală, devreme	18	4	0,39	0,1482-1,0177 0,0543	6,95
24.	Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	20	5	0,35	0,1482-0,8040 0,0137	5,19
25.	Agravare matinală	18	3	0,52	0,1698-1,5827 0,2482	11,75

26.	Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	15	3	0,43	0,1385-1,3441 0,1471	9,97
27.	Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	17	4	0,37	0,1390-0,9675 0,0427	6,71
28.	Scăderea marcată a libidoului	16	3	0,46	0,1488-1,4236 0,1780	10,50
29.	Delir	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
30.	Halucinații	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
31.	Stupor depresiv	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60

Tabelul A 9.1. Eficacitatea tratamentului în reducerea simptomelor psihopatologice ale pacienților cu depresie refractară apato-adinamică

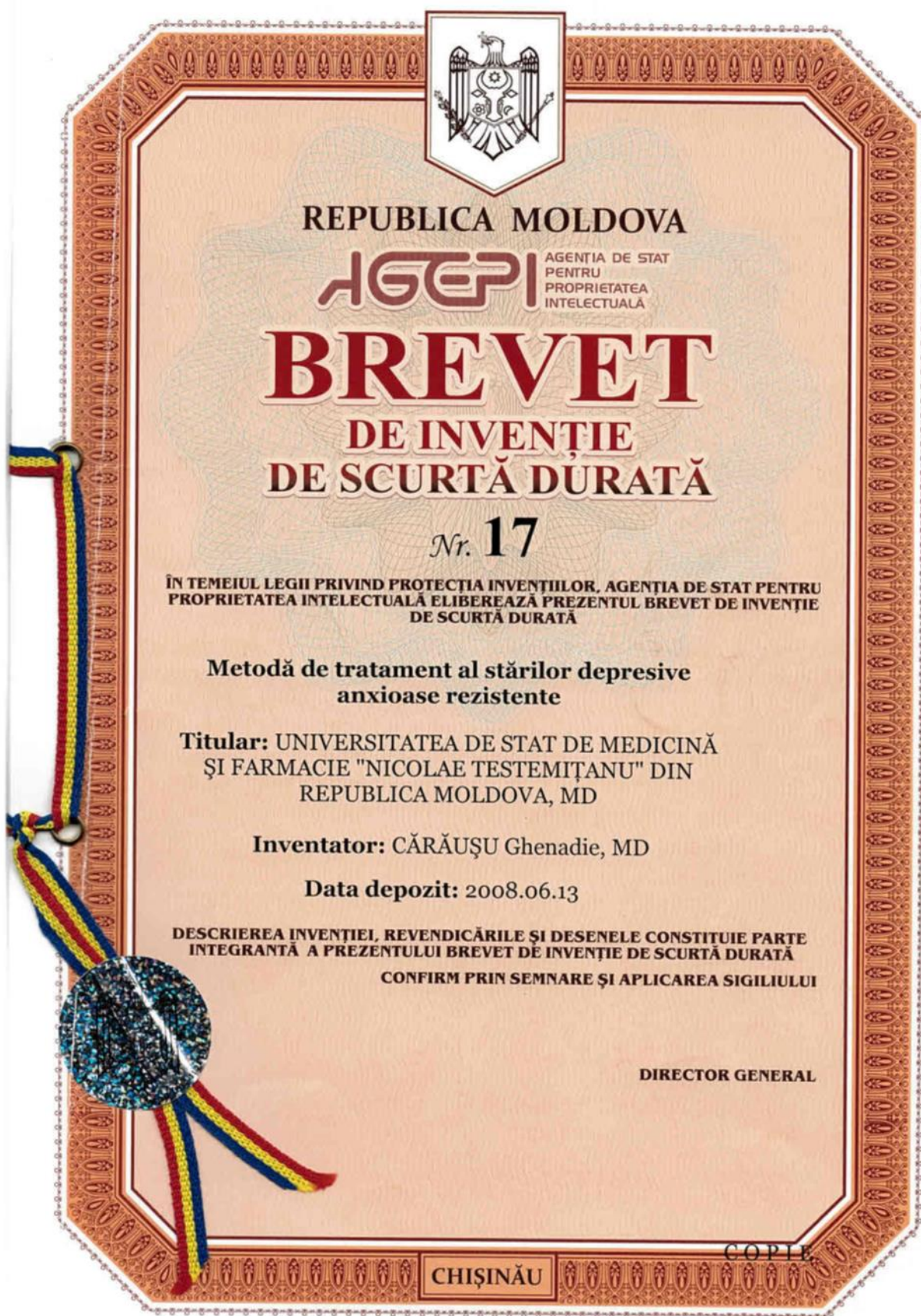
Nr	Caracteristica	Lotul 1	Lotul 2	RR	$\hat{\Pi}_{95, p}$	NNT
1.	Dispoziție depresivă	17	4	0,37	0,1390-0,9675 0,0427	6,71
2.	Pierderea intereselor și a plăcerii	18	3	0,52	0,1698-1,5827 0,2482	11,75
3.	Fatigabilitate crescândă	15	2	0,65	0,1612-2,5978 0,5395	24,09
4.	Activitate diminuată	24	3	0,69	0,2314-2,0599 0,5065	18,30
5.	Oboseală accentuată	20	3	0,58	0,1900-1,7418 0,3280	13,34
6.	Reducerea capacității de concentrare și a atenției	19	3	0,55	0,1797-1,6622 0,2871	12,50
7.	Reducerea stimei și încrederii de sine	16	3	0,46	0,1488-1,4236 0,1780	10,50
8.	Idei de vinovăție și lipsă de valoare	12	2	0,52	0,1261-2,1263 0,3611	17,63
9.	Viziune tristă și pesimistă asupra viitorului	21	3	0,60	0,2003-1,8213 0,3707	12,31
10.	Idei sau acte de auto-vătămare sau suicid	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
11.	Somn perturbat	18	4	0,39	0,1482-1,0177 0,0543	6,95
12.	Apetit diminuat	14	3	0,40	0,1282-1,2646 0,1193	9,49
13.	Variație diurnă	13	0	2,45	0,1521-39,6114 0,5269	24,75

14.	Anxietate	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
15.	Suferință	15	3	0,43	0,1385-1,3441 0,1471	9,97
16.	Dovezi evidente și obiective de agitație psihomotorie	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
17.	Irascibilitate	2	0	0,45	0,0227-9,1100 0,6062	66,00
18.	Cenestopatii	4	1	0,35	0,0408-2,9180 0,3287	25,96
19.	Comportament histrionic	7	1	0,60	0,0789-4,6266 0,6275	42,94
20.	Exacerbarea simptomelor fobice sau obsesionale preexistente	16	2	0,69	0,1730-2,7551 0,5997	27,45
21.	Exacerbarea preocupărilor hipocondriace	9	1	0,78	0,1045-5,7717 0,8049	76,11
22.	Pierderea interesului sau a plăcerii în activități în mod normal plăcute	20	2	0,86	0,2200-3,3842 0,8326	62,02
23.	Trezirea matinală, devreme	21	4	0,45	0,1756-1,1686 0,1015	7,77
24.	Lipsa reacției emoționale la circumstanțe și evenimente externe plăcute	22	4	0,47	0,1848-1,2189 0,1215	8,09
25.	Agravare matinală	16	2	0,69	0,1730-2,7551 0,5997	27,45

26.	Dovezi evidente și obiective de lentoare psihomotorie	11	4	0,24	0,0846-0,6658 0,0063	5,57
27.	Pierderi în greutate (5 % din greutatea corporală sau mai mult, în ultima lună)	14	3	0,40	0,1282-1,2646 0,1193	9,49
28.	Scăderea marcată a libidoului	10	2	0,43	0,1027-1,8122 0,2510	14,95
29.	Delir	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
30.	Halucinații	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60
31.	Stupor depresiv	0	0	0,09	0,0019-4,4473 0,2270	39,60



Anexele 10-11. Brevete de invenție.





MD 17 Z 2009.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **17**<sup>(13)</sup> **Z**  
(51) Int. Cl.: *A61K 31/131* (2006.01)  
*A61P 25/24* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE  
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2008 0005 (22) Data depozit: 2008.06.13	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.04.30, BOP1 nr. 4/2009  (67)* Nr cererii transformate și data transformării: a 2008 0159, 2008.10.24
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: CĂRĂUȘU Ghenadie, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) Metodă de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la psihiatrie și neurologie.

Esența metodei de tratament al stărilor depresive anxioase rezistente constă în administrarea intramusculară a amitriptilinei, în prima zi câte 20 mg la 9.00 și 9.30, câte 40 mg la 10.30, câte 50 mg la 12.30, câte 60 mg la 17.30 și 21.00, în ziua a

2  
5 2...4-a se administrează câte 40 mg la 9.00, câte 60 mg la 12.00, câte 70 mg la 17.30 și câte 80 mg la 21.00, iar în următoarele 5...10 zile câte 70 mg la 9.00, câte 80 mg la 14.00 și câte 100 mg la 21.00.  
Revendicări: 1

10



REPUBLICA MOLDOVA

**AGPI** AGENȚIA DE STAT  
PENTRU  
PROPRIETATEA  
INTELECTUALĂ

# BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 18

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU  
PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE  
DE SCURTĂ DURATĂ

**Metodă de tratament al depresiilor  
melancolice rezistente**

**Titular:** UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN  
REPUBLICA MOLDOVA, MD

**Data depozit:** 2008.06.13

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ȘI DESENELE CONSTITUIE PARTE  
INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ  
CONFIRM PRIN SEMNARE ȘI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIȘINĂU



**Anexele 12-23. Acte de implementare.**

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

str. Vasile Alecsandri 2,  
MD-2009, mun. Chișinău,  
Tel. +373 22 729907; +373 22 268818;  
Fax. +373 22 738781, [www.ms.gov.md](http://www.ms.gov.md)  
e-mail: [office@ms.gov.md](mailto:office@ms.gov.md)

24.06.11 nr. 06-5/68

La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

ул. Василе Александри 2  
MD-2009, мун. Кишинэу,  
Тел. +373 22 729907; +373 22 268818;  
Факс. +373 22 738781, [www.ms.gov.md](http://www.ms.gov.md)  
e-mail: [office@ms.gov.md](mailto:office@ms.gov.md)

Dlui Ghenadie Cărăușu  
Conferențiar  
USMF „Nicolae Testemițanu”

Ministerul Sănătății, cu referire la adresarea din 21 iunie 2011 privind confirmarea utilizării materialelor tezei de doctor habilitat în medicină „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente”, prin prezenta, confirmă faptul că Dumneavoastră sunteți membru al grupului de autori al Protocolul clinic național „Tulburări afective (de dispoziție) la adult”, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr.545 din 06 august 2010, care include principiile de diagnostic clinic și tratament în depresiile rezistente (compartimentul C al protocolului).

Anexă:

- 1) copia ordinul Ministerului Sănătății nr.545 din 06 august 2010;
- 2) copia extrasului din procesul verbal nr.2 al ședinței Consiliului de experți din 04.06.2010;
- 3) copia extrasului din procesul-verbal nr.7 al ședinței Comisiei republicane științifico-metodice de profil psihiatrie și narcologie din 25.05.2010.

Viceministru

Viorel SOLTAN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA  
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
«NICOLAE TESTEMIȚANU»  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

STATE MEDICAL  
AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY  
«NICOLAE TESTEMIȚANU»  
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 24-34-08; fax: 24-23-44; e-mail: rector@usmf.md; www.usmf.md

27.06.11 nr. 03-1494

la nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

Către Consiliul Științific  
Specializat DH 50.14.00.07  
de pe lângă Universitatea de Stat  
de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele investigațiilor la teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Ghenadie Cărăușu sunt implementate în procesul didactic la cursurile „Concepții contemporane referitoare la etiopatogenia, tabloul clinic, diagnosticul diferențial al stărilor depresive”, „Psihoterapia situațiilor de criză. Indicații, durată, tehnici”, „Suicidologia, generalități”, „Psihoterapia psihanalitică. Indicații, durată, tehnici”, ținute pentru cursanții Catedrei Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală.



Olga Cernetchi

Prorector pentru asigurarea calității  
și integrării în învățământ,  
doctor habilitat în medicină,  
profesor universitar

Ministerul Sănătății  
al Republicii Moldova



Министерство Здравоохранения  
Республики Молдова

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ Spitalul raional Rezina

str. 27 August 7,  
MD 5401, or. Rezina  
tel:(254) 2-24-48, fax: 2-16-22  
[www.sr-rezina.ms.md](http://www.sr-rezina.ms.md),  
e-mail: srrezina@mednet.md

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧЕРЕЖДЕНИЕ Резинская районная  
больница

ул. 27 Августа 7,  
MD 5401, г. Резина  
тел: (254) 2-24-48, факс: 2-16-22  
[www.sr-rezina.ms.md](http://www.sr-rezina.ms.md),  
e-mail: srrezina@mednet.md



## ACT DE IMPLIMENTARE

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în procesul de realizare a tezei de doctor habilitat în medicină la tema “Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Chenadie Cărașu au fost implementate în activitatea practică a Centrului Comunitar de Sănătate Mentală Rezina, începând cu luna ianuarie 2010 fiind utilizate pentru diagnosticarea precoce și corectarea tacticii tratamentului pacienților cu depresii rezistente, implementare, care a contribuit la ameliorarea calității vieții acestor bolnavi.

Medic psihiatru Centrului Comunitar De  
Sănătate Mintală Rezina

V. Roman.

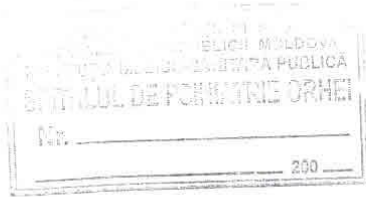
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL R. MOLDOVA  
INSTITUTIA MEDICO SANITARA PUBLICA  
SPITALUL DE PSIHIATRIE ȘI  
FIZIOPNEUMOLOGIE ORHEI



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Р. МОЛДОВА ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
УЧЕРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВ.  
ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ОРГЕЕВ

Nr. 01-18/107 data 18.08.11

Or.Orhei str. Dubăsari-2  
Tel:0235-32062  
Fax: 0235-26811



Director general al IMSP  
Spitalul de Psihiatrie Orhei  
Valeriu Rotaru

### Act

#### despre implementarea rezultatelor științifice

1. Denumirea actului normativ, instructiv metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, invenții, etc.):

**Invenție MD 17 Z 2009.04.30 - Metodă de tratament a stărilor depresive  
anxioase rezistente**

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea **secția 2 a IMSP Spitalul de Psihiatrie Orhei**

(secție, laborator, etc.)

**mai 2009-august 2011**

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea: **Metoda a permis reducerea termenului de tratament și recuperarea stabilă a  
pacienților.**

Autorul implementării: Cărăușu Ghenadie.

4. Obiecții și sugestii: **nu sunt.**

Semnătura persoanei responsabilă de implementare,  
șef secție 2



Gheorghe Cornea



Република Молдова  
**Центр**  
**Психического Здоровья**  
**«SOMATO»**

mun. Bălți, ул. Шевченко, 23А

Ministerul de Finanțe  
Trezorăria Teritorială Bălți  
c/f 1008601001201

tel. 3-45-30

Nr. 24/18

Data „4” august 2011



Republica Moldova  
**Centrul**  
**de Sănătate Mentală**  
**«SOMATO»**

mun. Bălți, str. Șevcenco, 23 A

BCA Banca Socială Bălți  
c/b 280101704  
c/d 226670401000  
220110031267712

#### Act de implementare

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în procesul de realizare a tezei de doctor habilitat în medicină la tema „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Ghenadie Cărăușu au fost implementate în activitatea practică a Centrului de Sănătate Mentală Somato, începând cu luna mai 2011, fiind utilizate pentru managementul pacienților cu depresii rezistente, implementare, care a condus la ameliorarea calității vieții acestor categorii de bolnavi.

Directorul Centrului de Sănătate Mentală Somato

Corina Popa



Republica Moldova

IMSP SPITALUL RAIONAL  
CRIULENI

4801, or. Criuleni, str. Ștefan cel Mare, 1, cf. 1003600153223,  
Tel/fax: +373(248)22-1-36; +373 (248) 21-6-49,  
E-mail: [srcriuleni@mail.md](mailto:srcriuleni@mail.md)



Республика Молдова

КРИУЛЯНСКАЯ РАЙОННАЯ  
БОЛЬНИЦА

4801, г. Криулень, ул. Стефан чел Маре, 1, фиск.  
код 1003600153223, Тел/факс: +373(248)22-1-36;  
+373(248)21-6-49; E-mail: [srcriuleni@mail.md](mailto:srcriuleni@mail.md)



APROB

Director IMSP SR Criuleni

Grigore Uritu

ACT

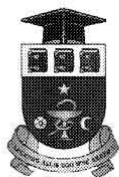
despre implementarea realizărilor științifico-practice a conferențiarului Catedrei  
Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”  
Ghenadie Cărăușu

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea venlafaxinei în depresiile anxios-agitate rezistente.
2. **De cine și când a fost propusă:** Ghenadie Cărăușu, 4 mai 2010.
3. **Unde a fost implementată:** În IMSP Spitalul Raional Criuleni.
4. **Data implementării:** mai 2010- ianuarie 2012.
5. **Numărul investigațiilor:** 24
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea tratamentului depresiei rezistente.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda a permis recuperarea stabilă a pacienților.
8. **Este recomandată:** Pacienților cu depresii anxios-agitate, rezistente la tratament.

Responsabil de implementare,  
Medic psihiatru



Iurie Novîțchi



IP UNIVERSITATEA  
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN  
REPUBLICA MOLDOVA

APROBAT:  
Prorector pentru activitatea științifică

profesor universitar

Dr. hab. șt. med.,

Gh. Rojnovceanu



Data: 26 februarie 2015

ACTUL nr. 32

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (INVENȚIEI)

(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare.** Metoda de management în tratamentul pacienților cu depresie rezistentă în condiții de staționar, inovație cu № 5429, autor: G. Cărăușu.
2. **De cine și când a fost propusă.** De către **Ghenadie Cărăușu**, Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” din octombrie 2014.
3. **Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborarea IMSP Spitalul Clinic Psihiatrie și USMF „Nicolae Testemițanu” – Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală și se bazează pe un lot de studiu de 612 pacienți cu depresie rezistentă, tratați conform adecvanței terapeutice în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar.
4. **Unde și când a fost implementată:** În activitatea științifică și didactică a Catedrei de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală „Nicolae Testemițanu”, din octombrie 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea și eficacitatea ei în obținerea rezultatelor clinice de calitate, servind ca material didactic la cursuri, lucrări practice a studenților, rezidenților și cursanților în studierea administrării medicamentelor conform formelor clinice principale ale depresiei rezistente.
6. **Obiectii/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie aplicarea unui management eficace la bolnavi cu depresie rezistentă în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar în vederea obținerii unor remisiuni calitative, în timpi suficienți reduși, ce este important în optimizarea procesului clinico-diagnostic în practica medicală.
7. **Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr. 5429**

Șef Catedră psihiatrică, narcologie și  
psihologie medicală,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Șef Departament Știință,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Anatol Nacu

Ghenadie Curocichin

Республика Молдова  
CCTDMS "Danco"  
мун. Бэлць, ул. Шевченко, 23  
ф/к 1008601001186  
р/с 220110033089520  
б/с 226602  
TREZMD2X  
Nr 01/401  
Data „2” august 2018



Republica Moldova  
CCTDMS "Danco"  
mun. Bălți, str. Șevenco, 23  
c/f 1008601001186  
c/t 220110033089520  
c/b 226602  
TREZMD2X

### Act de implementare

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în procesul de realizare a tezei de doctor habilitat în medicină la tema „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Ghenadie Cărăușu au fost implementate în activitatea practică a Centrului pentru Copii și Tineri cu Dizabilitati Mixte Severe “Danco”, începând cu luna mai 2011, fiind utilizate pentru diagnosticarea precoce a pacienților cu depresii rezistente.

Directorul CCTDMS Danko



Jana Chihai



IP UNIVERSITATEA  
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN  
REPUBLICA MOLDOVA

APROBAT:  
Prorector pentru activitatea științifică  
profesor universitar

Dr. hab. șt. med.,

Gh. Rojnovanu



Data : „ 14 ” Februarie 2015

ACTUL nr. 34.

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI ( INVENȚIEI )  
( în procesul științifico-didactic )

1. **Denumirea ofertei pentru implementare.** Metoda de strategii terapeutice la pacienți cu depresie rezistentă în condiții de staționar, inovație cu № 5433 autor: G. Cărăușu.
2. **De cine și când a fost propusă.** De către **Ghenadie Cărăușu**, Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” din 15 octombrie 2014.
3. **Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborarea IMSP Spitalul Clinic Psihiatrie și USMF „Nicolae Testemițanu” – Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală și se bazează pe un lot de studiu de 612 pacienți cu depresie rezistentă, tratați conform adevanței terapeutice în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar.
4. **Unde și când a fost implementată:** În activitatea științifică și didactică a Catedrei de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală „Nicolae Testemițanu”, din 15 octombrie 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea și eficacitatea ei în obținerea rezultatelor clinice de calitate, servind ca material didactic la cursuri, lucrări practice a studenților, rezidenților și cursanților în studierea strategiilor terapeutice conform formelor clinice principale ale depresiei rezistente.
6. **Obiectivul/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie aplicarea unor strategii terapeutice eficiente la bolnavi cu depresie rezistentă în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar în vederea obținerii unor remisii calitative, în timpi suficienți reduși, ce este important în optimizarea procesului clinico-diagnostic în practica medicală.
7. **Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr. 5433**

Șef Catedră psihiatrie, narcologie și  
psihologie medicală,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Șef Departament Știință,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Anatol Nacu

Ghenadie Curocichin



IP UNIVERSITATEA  
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN  
REPUBLICA MOLDOVA

APROBAT:

Prorector pentru activitatea științifică

profesor universitar

Dr. hab. șt. med.,

Gh. Rojnovceanu

Data: 16 februarie 2015



ACTUL nr. 33

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (INVENȚIEI)  
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare.** Metoda de dozare a antidepresivelor la pacienți cu depresie rezistentă în condiții de staționar, inovație cu Nr. 5430 autor: G. Cărăușu.
2. **De cine și când a fost propusă.** De către **Ghenadie Cărăușu**, Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu” din septembrie 2014.
3. **Sursa de informație:** Prezenta propunere/metodă este elaborată prin colaborare a IMSP Spitalul Clinic Psihiatric și USMF „Nicolae Testemițanu” – Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală și se bazează pe un lot de studiu de 612 pacienți cu depresie rezistentă, tratați conform adevanței terapeutice în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar.
4. **Unde și când a fost implementată:** În activitatea științifică și didactică a Catedrei de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală „Nicolae Testemițanu”, din septembrie 2014.
5. **Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în accesibilitatea și eficacitatea ei în obținerea rezultatelor clinice de calitate, servind ca material didactic la cursuri, lucrări practice a studenților, rezidenților și cursanților în studierea dozării antidepresivelor conform formelor clinice principale ale depresiei rezistente.
6. **Obiectii/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei o constituie ajustarea unor doze eficiente și adecvate a antidepresivelor la bolnavi cu depresie rezistentă în perioada inițială a tratamentului, pe parcursul medicației și la ieșire din staționar în vederea obținerii unor remisuni calitative, în timp suficienti reduși, ce este important în optimizarea procesului clinico-diagnostic în practica medicală.
7. **Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr. 5430**

Șef Catedră psihiatric, narcologie și  
psihologie medicală,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Șef Departament Știință,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Anatol Nacu

Ghenadie Curocichin

Semnătura
Confirm Serviciul resurse umane USMF

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
SPITALUL RAIONAL UNGHENI

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
УНГЕНСКАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА

str. Națională, №.37  
MD 3601, or. Ungheni  
tel: +373(236)2-51-49, fax: +373(236)2-21-94  
www.sr-ungheni@ms.md  
e-mail: srungheni@mednet.md

ул. Националэ № 37  
MD 3601, мун./г. Унгень  
tel: +373(236)2-51-49, fax: +373(236)2-21-94  
www.sr-ungheni@ms.md  
e-mail: srungheni@mednet.md

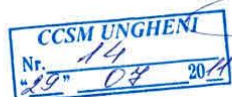
INSTITUȚIA MEDICO-  
SANITARĂ PUBLICĂ  
CENTRUL COMUNITAR  
DE SĂNĂTATE  
MENTALĂ DIN UNGHENI

#### Act de implementare

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în procesul de realizare a tezei de doctor habilitat în medicină la tema „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Ghenadie Cărașu au fost implementate în activitatea practică a Centrului Comunitar de Sănătate Mentală Ungheni, începând cu luna mai 2011, fiind utilizate pentru diagnosticarea precoce și managementul pacienților cu depresii rezistente.

Directorul CCSM Ungheni

Mariana Balmuș



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ SPITALUL RAIONAL STRĂȘENI

str. Iachir 2,  
MD-3701, or. Strășeni  
tel. (cod 237) 2-24-48; 2-20-29;  
fax. 2-24-48, 2-28-70  
[www.mednet.md](http://www.mednet.md),  
e-mail: [srstraseni@mednet.md](mailto:srstraseni@mednet.md)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ СТРАШЕНЬСКАЯ РАЙОННАЯ  
БОЛЬНИЦА

ул. Якир 2  
MD-3701, г.Страшень,  
тел. (код 237) 2-24-48; 2-20-29;  
факс. 2-24-48, 2-28-70  
[www.mednet.md](http://www.mednet.md),  
e-mail: [srstraseni@mednet.md](mailto:srstraseni@mednet.md)



APROB:

A. Tuchila,  
Director Institutia Medico-Sanitară Publică  
Spitalul Raional Strășeni

#### ACT

privind implementarea realizărilor științifico-practice a conferențiarului Catedrei  
Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”  
**Ghenadie Cărașu**

- |  |  |
|--|--|
| 1. Denumirea propunerii de implementare: | Utilizarea Venlafaxinei în depresiile melancolice rezistente   |
| 2. De cine și când a fost păropusă:      | Ghenadie Cărașu, 02.04.2010  |
| 3. Unde a fost implementată:             | În IMSP Spitalul Raional Strășeni  |
| 4. Data implementării:                   | Aprilie 2010 – ianuarie 2012   |
| 5. Numărul investigațiilor:              | 45   |
| 6. Rezultatele folosirii metodei:        | Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea tratamentului depresiilor rezistente, adresate medicilor practicieni din republică. |
| 7. Eficacitatea implementării:           | Metoda a permis reducerea termenului de tratament și recuperarea stabilă a pacienților.  |
| 8. Este recomandată:                     | Pacienților cu depresii melancolice, rezistente la tratament.  |

Responsabil de implementare,  
Medic psihiatru

Valentina Lazari



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
DISPENSARUL REPUBLICAN  
DE NARCOLOGIE

str. Ion Pruncu 8  
MD – 2005, mun. Chișinău,  
Tel. +373 22 29-35-96; +373 22 29-40-91  
Fax: +373 22 29-35-96  
e-mail: imspdrn@mednet.md



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
НАРКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

ул. Ион Прункул 8  
MD – 2005, мун. Кишинэу,  
Тел. +373 22 29-35-96; +373 22 29-40-91  
Факс: +373 22 29-35-96  
e-mail: imspdrn@mednet.md

Exp. 01.02.2018 Nr. 02-02/1366  
La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

### Act de implementare

Prin prezenta se confirmă, că rezultatele obținute în procesul de realizare a tezei de doctor habilitat în medicină la tema „Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente” a d-lui Ghenadie Cărăușu au fost implementate în activitatea practică a medicilor Instituției Medico-Saniatre Publice Dispensarul Republican de Narcologie începând cu luna mai 2011, fiind utilizate pentru diagnosticarea precoce și managementul adecvat al pacienților cu depresii rezistente.

Director general



Mihail Oprea

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL  
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ Spitalul de Psihiatrie Bălți

str. Gagarin nr. 114  
MD-3110, mun./or. Bălți.  
Tel. +373 231 2-43-21;  
Fax.. +373 231 2-43-21,

www.spb.ms.md, e-mail: imsp\_sp@mednet.md.

01-18/383 Nr. 03-08-11  
La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ Психиатрическая Больница Бельцы

ул. Гагарин № 114  
MD-3100, мун./г. Бельцы,  
Tel. +373 231 2-43-21;  
Fax.. +373 231 2-43-21,  
www.spb.ms.md, e-mail: imsp\_sp@mednet.md.



Director general al IMSP  
Spitalul de Psihiatrie Bălți  
*Anatol Cârpa*  
Anatol Cârpa

Act

despre implementarea rezultatelor științifice

1. Denumirea actului normativ, instructiv metodic (indicații metodice, norme de igienă, regulamente igienice, substanțe medicamentoase și imunologice, invenții, etc.):

**Invenție MD 18 Z 2009.04.30 - Metodă de tratament al depresiilor melancolice rezistente**

(unde și când a fost aprobat)

2. A fost implementat în subdiviziunea **secția 4 a IMSP Spitalul de Psihiatrie Bălți**  
(secție, laborator, etc.)

**Aprilie 2009-august 2011**

(luna și anul aplicării)

3. Eficacitatea: **Metoda a permis micșorarea duratei și costului de tratament al pacienților.**  
Autorul implementării: Cărăușu Ghenadie.
4. Obiecții și sugestii: **nu sunt.**

Semnătura persoanei responsabilă de implementare,  
șef secție 4

Victor Holban

Anexele 24-27. Certificate de inovator.





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5433

Pentru inovația cu titlul  
**Metoda de strategii terapeutice la  
pacienți cu depresie rezistentă în condiții  
de staționar**

Inovația a fost înregistrată pe data de **25.02.2015**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

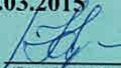
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Cărăușu Ghenadie**



Data eliberării **24.03.2015**

L.S.

  
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5429

Pentru inovația cu titlul  
**Metoda de management în tratamentul  
pacienților cu depresie rezistentă în condiții  
de staționar**

Inovația a fost înregistrată pe data de **24.02.2015**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Cărăușu Ghenadie**



Data eliberării **24.03.2015**

  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5430

Pentru inovația cu titlul  
**Metoda de dozare a antidepresivelor la  
pacienți cu depresie rezistentă în condiții  
de staționar**


Inovația a fost înregistrată pe data de **24.02.2015**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Cărăușu Ghenadie**



Data eliberării **24.03.2015**

  
(Semnătura autorizată)

## Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Căraușu Ghenadie

Semnătura

Data



## Informații personale



**Nume /Prenume**

**Cărașu Ghenadie**

**Adresa**

str. N. Testemițeanu, 23, ap. 171, Chișinău, MD 2025, RM

**Tel/fax**

serviciu: (+373) 032205893

**Telefoane**

serviciu: (+373) 032205893, Mobil: (+373) 69373670

**e-mail**

ghenadie.carasu@usmf.md

**Sex**

Masculin

**Data nașterii**

12 mai 1965

**Naționalitatea**

Republica Moldova

**Titlul științific**

Doctor în științe medicale, diploma seria D nr. 000273 din 21.12.1995

**Titlul științifico-didactic**

Conferențiar universitar, diploma seria Cu nr. 0958 din 26.10.2000

**Abilitare**

Cu drept de conducător (consultant) de doctorat, Dispoziție nr. 2780 din 23.03.2018, specialitatea 321.06–Psihiatrie și Narcologie

## Experiența profesională

**Perioada**

**1998-prezent**

**Funcția și postul ocupat**

**Conferențiar universitar, Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, [www.usmf.md](http://www.usmf.md)**

Cadru de predare: Cursuri și seminarii pentru studenții de la Facultatea de Medicină, Stomatologie, Sănătate publică în limbile română, rusă, engleză, franceză

Cursuri, seminarii și prezentări de caz pentru medicii rezidenți de psihiatrie sau de alte specialități aflați în stagiul de psihiatrie, Membru în comisiile de examen de specialitate,

Membru al Comisiei examenelor de licență, Conducere lucrări de diplomă la USMF „Nicolae Testemițanu”

Șef didactic studenți autohtoni, Șef didactic studenți internaționali, Responsabil activitate științifică, Responsabil activitate clinică, Responsabil activitate sindicală, Responsabil cercul științific al studenților și rezidenților, Secretar științific secția Psihiatrie a Conferințelor științifice Anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu”

**Tipul activității**

Învățământ

**Perioada**

**2010 (4 săptămâni)**

**Funcția și postul ocupat**

**Stagiu de perfecționare în Psihiatrie și Psihoterapie  
Stagiar**

Activități medicale în spital

Departamentul de Psihiatrie și Psihoterapie a Universității de Medicină din Viena

Spitalul General AKH, Viena, Austria

**Tipul activității**

Sănătate



<b>Perioada</b>	<b>2005 (4 săptămâni)</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Stagiu de perfecționare în Neuroștiințe</b> <b>Stagiar</b>
<b>Tipul activității</b>	Activități medicale în spital Departamentul de Neuroștiințe Spitalul General Salzburg, Austria Sănătate
<b>Perioada</b>	<b>2003 (5 săptămâni)</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Stagiu de perfecționare în Psihiatrie</b> <b>Stagiar</b>
<b>Tipul activității</b>	Activități medicale în spital Departamentul de Psihiatrie Centrul Spitalicesc Rouvray, Sotteville-lès-Rouen, Franța Sănătate
<b>Perioada</b>	<b>1993-1998</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Asistent universitar, Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, Facultatea de Medicină Generală</b>
<b>Tipul activității</b>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bld. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, 2004 Moldova, <a href="http://www.usmf.md">www.usmf.md</a> Cadru de predare: Cursuri, seminarii și prezentări de caz pentru studenții de la Facultatea de Medicină, Stomatologie, Sănătate publică în limbile română, rusă, engleză, franceză Membru în comisiile de examen de specialitate Șef didactic studenți autohtoni, Responsabil activitate științifică, Responsabil activitate clinică, Responsabil activitate sindicală, Responsabil cercul științific al studenților și rezidenților Învățăământ
<b>Perioada</b>	<b>1990-prezent</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Medic specialist psihiatru</b>
<b>Tipul activității</b>	IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie, str. Costiugeni, 3, Chișinău, Republica Moldova, <a href="http://www.scp.md">www.scp.md</a> Desfășurare activități și servicii medicale conform cu fișa postului Sănătate
<b>Perioada</b>	<b>1988 - 1990</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Secundar clinic, Catedra de psihiatrie, narcologie și neurologie, Facultatea de perfecționare a medicilor</b>
<b>Tipul activității</b>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bld. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, 2004 Moldova, <a href="http://www.usmf.md">www.usmf.md</a> Cadru de predare: Seminarii și prezentări de caz pentru medicii cursanți de psihiatrie Responsabil activitate sindicală Desfășurare activități și servicii medicale conform cu fișa postului Învățăământ, Sănătate
<b>Perioada</b>	<b>1986-1988</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Asistent medical, Secția radioterapie, Institutul Oncologic</b> , str. N. Testemițeanu, 30, Chișinău, 2025 Moldova, <a href="http://www.onco.md">www.onco.md</a>
<b>Tipul activității</b>	Sănătate
<b>Perioada</b>	<b>1982-1988</b>
<b>Funcția și postul ocupat</b>	<b>Student</b> , Institutul de Stat de medicină din Chișinău, bld. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, 2004 Moldova
<b>Tipul activității</b>	Stagiu practic la patul bolnavului

## Educație și formare

<b>Perioada</b>	<b>2015-2016</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat Nr12 de formare medicală continuă în psihoterapia psihanalitică</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie Psihanalitică
Numele și tipul instituției de învățământ	Societatea de Psihoterapie Psihanalitică din Moldova Societatea Psihiatrilor și Narcologilor din Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2014</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat Nr10 de formare medicală continuă în psihoterapia psihanalitică</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie Psihanalitică
Numele și tipul instituției de învățământ	Societatea de Psihoterapie Psihanalitică din Moldova Societatea Psihiatrilor și Narcologilor din Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2012</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Adeverință Nr 6485 Specializare în psihiatrie</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie
Numele și tipul instituției de învățământ	Disciplina de Psihiatrie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România
<b>Perioada</b>	<b>2012</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de perfecționare profesională continuă în domeniul medicinei</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2011</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de perfecționare profesională continuă în domeniul medicinei</b>
Discipline principale studiate	Psihopedagogia învățământului
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2009 -2011</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat Nr10 de formare medicală continuă în psihoterapia psihanalitică</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie Psihanalitică
Numele și tipul instituției de învățământ	Societatea de Psihoterapie Psihanalitică din Moldova Societatea Psihiatrilor și Narcologilor din Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2007-2009</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Postdoctorand</b>
Discipline principale	Psihiatrie și Narcologie

studiate	
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2009</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de formare medicală continuă în psihiatrie</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie
Numele și tipul instituției de învățământ	Open Medical Institute & Open Society Institute, Salzburg, Austria
<b>Perioada</b>	<b>2007-2008</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie Psihanalitică
Numele și tipul instituției de învățământ	Societatea de Psihoterapie Psihanalitică din Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2007</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de formare medicală continuă în psihiatrie</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie
Numele și tipul instituției de învățământ	Weill Medical College of Cornell University, Salzburg, Austria
<b>Perioada</b>	<b>2006</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de perfecționare profesională continuă în domeniul medicinei</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>2004</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de formare medicală continuă în psihiatrie</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie
Numele și tipul instituției de învățământ	Weill Medical College of Cornell University, Salzburg, Austria
<b>Perioada</b>	<b>2006</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Certificat de perfecționare profesională continuă în domeniul medicinei</b>
Discipline principale studiate	Psihoterapie
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
<b>Perioada</b>	<b>1990-1994</b>
Calificarea/diploma obținută	<b>Doctor în științe medicale</b>
Discipline principale studiate	Psihiatrie și Narcologie
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

## Alte formări/instruiri

2016

Atelier de lucru „Elaborarea protocoalelor clinice în anxietate și tulburări bipolare conform medicinei bazate pe dovezi”

2015

Atelier de lucru „Elaborarea protocoalelor clinice în depresie și schizofrenie conform medicinei bazate pe dovezi”

Specialitatea de bază  
Domenii de cercetare  
Tema tezei de doctor  
abilitat  
Tema tezei de doctorat

## Domeniul de activitate științifică

### 321.06. Psihiatrie și Narcologie

Psihiatrie și Narcologie

Strategii clinico-terapeutice în depresiile rezistente

Evoluția clinică a nevrozei isterice după datele catamnestice

## Participarea la proiecte

2014-2018

**Participarea la proiecte internaționale moldo-elvețiene în calitate de executant:**

2012

MENSANA–Suport pentru reforma serviciilor de sănătate mintală din Moldova

Stigmatizarea asociată bolilor mentale în Europa de Sud-Est–prezentul și viitorul în contextul priorităților cercetării

2012

Nivelul de depistare a tulburărilor psihice în departamentele de urgență în spitale generale

2009-2011

Dezvoltarea sistemului serviciilor comunitare de Sănătate Mintală în Moldova

2007-2009

Susținerea Reformei în Sănătatea Mintală (Terapie ocupațională)

2005-2007

Dezvoltarea serviciilor comunitare de sănătate mintală, CCSM Ungheni

## Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodicodidactice

Autor și coautor

- ◆ Monografie monoautor
- ◆ 140 articole și teze;
- ◆ 18 materiale ale comunicărilor științifice
- ◆ 4 inovații
- ◆ 2 brevete de invenție
- ◆ 5 lucrări științifico-metodice și didactice

## Aptitudini și competențe personale

Limba maternă

Română

**Autoevaluare**

Nivel european (\*)

**Rusa**

**Franceza**

**Engleza**

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B2	B2	B2	B2	B2
B2	B2	B2	B2	B2

(\*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

Competențe de comunicare

Spirit de echipă, o bună capacitate de comunicare, capacitate de adaptare, obținute ca urmare a activităților desfășurate: activitate didactică, clinică, științifică, stagii de perfecționare în străinătate.

Competențe și aptitudini organizatorice

Spirit organizatoric, în prezent curator secția 3

Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului

O bună cunoaștere a Microsoft Office (Word TM, Excel TM, Power Point TM), dobândite de-a lungul activității profesionale

Competențe organizaționale/ manageriale	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Capacitate de analiză și sinteză.</li> <li>◆ Responsabilitate.</li> </ul>
Competențe dobândite la locul de muncă	<ul style="list-style-type: none"> <li>- o bună cunoaștere a proceselor de control al calității</li> <li>- o bună gestionarea a procesului didactic, clinic și științific</li> </ul>
Permis de conducere	- Categoria B, C
<b>Persoane de referință:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nacu Anatol, dr. hab., profesor universitar, anatol.nacu@usmf.md tel. mob. (+373) 79401559.</li> </ul>