

## TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL DEPRESIEI REZISTENTE: PRINCIPII GENERALE

Mirela MANEA<sup>1</sup>, B. PATRICHI<sup>1</sup>  
1 - UMF Carol Davila

### Rezumat

Managementul depresiei rezistente la terapia farmacologică impune parcurgerea anumitor etape specifice. În primul rând este necesară eliminarea factorilor care determină o falsă rezistență la tratament. Dintre aceștia, cei mai importanți sunt necomplianța și dozarea suboptimală a tratamentului antidepressiv. După stabilirea faptului că depresia este refractară la tratament se poate alege una dintre multiplele opțiuni terapeutice, dintre care cea mai importantă este metoda terapiei combinate, folosită pe scara largă și în general bine susținută de literatura de specialitate. Eficacitatea, siguranța și profilul favorabil al efectelor adverse ale antidepressivelor de generație nouă au simplificat într-o anumită măsură tratamentul depresiei rezistente.

**Cuvinte cheie:** depresie, rezistență la tratament, antidepressive, terapie combinată.

**Summary.** The pharmacologic treatment of resistant depression: general principles. The management of treatment-resistant depression implies the follow of some specific steps. First of all, is necessary to eliminate the factors that are responsible for a false resistance. The most importants of these factors are therapeutic non-compliance and suboptimal dosing of the antidepressive treatment. After the diagnostic of a resistant depression we can choose one of the multiple therapeutic options, of whom the most important is the method of combined therapy, which is used to a wide extent and is generally well sustained by the literature. The efficacy, safety and favorably adverse events profile of the new generation of antidepressants have simplified on some extent the treatment of resistant depression.

**Key words:** depression, treatment-resistance, antidepressant, combined therapy.

Depresia este de obicei o afecțiune recurentă și uneori cronică. Evoluția pe termen lung a pacienților cu depresie nu este atât de favorabilă cum s-a crezut inițial. Studiile controlate au evidențiat rate de remisiune sub 50%. Între 20 și 35% nu se remit total după un episod depresiv, chiar dacă remisiunea completă este posibilă și după 10 ani de depresie.

Managementul depresiei refractare la tratament farmacologic este una dintre cele mai provocatoare arii ale practicii psihiatrice. Sunt stabiliți algoritmi terapeutici care sunt folositori pentru ghidarea clinicienilor de la un pas la altul. Aparent, șansele de răspuns la tratament scad de la o etapă la alta a algoritmilor.

Studierea depresiei rezistente este îngreunată de lipsa unui consens oficial în ceea ce privește rezistența la tratament.

Lipsa răspunsului favorabil la tratamentul antidepressiv inițial definește depresia rezistentă la tratament. Ea este caracterizată prin eșecul a cel puțin două trialuri terapeutice adecvate cu medicamente din clase farmacologice diferite.

Răspunsul terapeutic complet (remisiunea totală) este definit prin valori mai mici decât 7 ale scorului total al scalei HAM-D; remisiunea parțială echivalează cu o scădere mai mare de 50% față de scorul inițial al scalei de depresie folosite.

Rezistența terapeutică relativă se evidențiază în condițiile administrării pe o perioadă de 4

săptămâni a 200 mg/zi de imipramină (sau echivalent) sau 20 mg/zi fluoxetină (sau echivalent).

Rezistența absolută se identifică după administrarea timp de 8 săptămâni a 300 mg/zi imipramină sau 200 mg/zi sertralina.

Un trial terapeutic se referă la folosirea unui medicament antidepressiv pe o perioadă suficient de lungă (se acceptă aproape unanim un interval de administrare de cel puțin 4-6 săptămâni) și într-o doză adecvată pentru obținerea unui răspuns terapeutic.

Perioadele mai lungi și dozele mai mari cresc ratele de răspuns la tratament, cu mențiunea că prelungirea trialurilor terapeutice poate adăuga luni de zile la o depresie deja îndelungată.

Frecvent, pacienții cu depresie se prezintă la medic după o perioadă lungă, de săptămâni sau luni de evoluție a bolii, fapt care favorizează apariția rezistenței la tratament.

Depresia refractară la tratament trebuie diferențiată de formele clinice tratate incorect, distincție uneori greu de realizat datorită lipsei consensului în privința dozelor optime ale unor medicamente antidepressive, dar și a duratei în care trebuie menținute aceste doze.

Necomplianța la tratament și subdozarea sunt doi dintre cei mai importanți factori pentru lipsa răspunsului terapeutic.

Lipsa complianței la tratament este răspunzătoare de cel puțin 20% dintre depresiile considerate rezistente.

Atunci când pacienții depresivi nu răspund la tratament trebuie avute în vedere următoarele:

- confirmarea diagnosticului de tulburare depresivă;
- excluderea altor boli psihice, precum schizofrenia sau demența;
- stabilirea existenței factorilor care mențin depresia (de exemplu abuzul de alcool);
- realizarea unui examen fizic complet;
- revizuirea dozelor de antidepressiv;
- revizuirea duratei tratamentului;
- stabilirea complianței la tratament;
- eliminarea substanțelor depresogene (alcool, benzodiazepine);
- considerarea unei scurte perioade de wash-out;
- schimbarea antidepressivului;
- reevaluarea pacientului în mod regulat timp de 6 săptămâni.

Cauzele implicate în rezistența la tratament sunt:

- diagnosticarea greșită a subtipului depresiv;
- agravarea sau simptomatologia reziduală a bolii subiacente;
- trialurile terapeutice cu durată prea scurtă și/sau doze inadecvate, suboptimale;
- complianța la tratament scăzută sau absentă;
- apariția efectelor secundare sau ale unor interacțiuni medicamentoase;
- schema de tratament complicată;
- simptomele de discontinuare la antidepressiv;
- lipsa încrederii pacientului în tratament;
- absența percepției eficacității;
- vârsta înaintată;
- sexul feminin;
- comorbiditățile somatice sau psihice nediagnosticate;
- diagnosticarea incorectă a depresiei;
- antecedentele de patologie tiroidiană, în special formele subclinice de hipotiroidism;
- antecedentele heredocolaterale de tulburări de dispoziție;
- prezența unei tulburări pe axa II (comorbiditățile cu tulburările de

personalitate, în special cu cele din clusterul C);

- stresorii psihosociali (pierderile repetate);
- alianța terapeutică slabă cu clinicianul;
- nedeținerea factorilor de menținere a bolii;
- statutul socio-cultural;
- bolile cronice;
- riscul de suicid;
- trăsăturile melancolice;
- severitatea episodului bolii;
- statutul de pacient;
- depresia bipolară față de cea unipolară;
- simptomele psihotice;
- depresia dublă;
- evenimentele de viață multiple.

În momentul stabilirii unei depresii rezistente se aplică, în ordine, cinci strategii terapeutice:

- optimizarea duratei administrării și dozei tratamentului antidepressiv;
- substituția;
- combinarea;
- augmentarea antidepressivă;
- TEC.

Abordarea depresiei refractare este de obicei complexă și necesită o lungă perioadă de timp.

Nivelurile crescute de rezistență la tratament scad șansele de remisiune; din acest motiv trebuie utilizate persistent dozele maxim tolerate iar scopul clinicianului trebuie să devină obținerea răspunsului terapeutic.

Strategia terapeutică a combinării substanțelor nu a fost studiată sistematic dar este folosită pe cale largă.

Printre alte indicații, metoda terapiei combinate se utilizează și în depresiile rezistente. Strategiile tratamentului combinat includ asocierea a două sau mai multe substanțe din clase farmacologice diferite, dar cu aceeași indicație terapeutică, adăugarea unei substanțe cu indicație terapeutică diferită și augmentarea antidepressivului cu un hormon tiroidian.

Oricare medicament adițional crește riscul de efecte adverse și scade complianța la tratament (invers proporțională cu numărul substanțelor folosite).

La aproximativ 30-65% dintre pacienți depresia se ameliorează (nu neapărat se remite în totalitate) cu ajutorul medicației adjuvante care include litiul, metodă eficientă și în general bine susținută de literatura de specialitate.

Augmentarea cu hormoni tiroidieni (în special liotironină) a antidepressivului poate induce un răspuns terapeutic în depresiile rezistente; studii

controlate au indicat rate de răspuns favorabil de aproximativ 50%.

Antidepresivele triciclice în doze mari sunt folosite pe scară largă în tratarea depresiei rezistente.

Dozele mari de IMAO pot fi eficiente pentru tratarea cazurilor refractare la efectele altor antidepresive.

Nefazodona poate fi utilă la pacienții cu depresie rezistentă.

Venlafaxina în doze mari este o altă variantă terapeutică.

Acțiunea selectivă asupra unor neurotransmitători diferiți oferă o bază teoretică importantă pentru combinarea antidepresivelor din clase diferite.

Inducerea unui răspuns terapeutic poate fi obținută prin asocierea unui antidepresiv triciclic noradrenergic (desipramină, nortriptilină) cu un SSRI. În locul triciclicului se poate folosi venlafaxina datorită minimizării riscului de efecte adverse.

Combinăția dintre SSRI și reboxetină se poate folosi în cazurile de depresie care nu răspund la administrarea individuală a celor două medicamente.

Adăugarea bupropionului poate induce un răspuns terapeutic până la 70% din cazurile care nu au avut efect inițial antidepresiv la SSRI.

Mirtazapina poate reduce anumite efecte adverse ale SSRI și poate determina apariția răspunsului terapeutic în depresiile rezistente. O altă opțiune terapeutică este combinația dintre un SSRI și mianserină.

Sunt contraindicate asocierea oricărei clase de antidepresive cu IMAO și administrarea unui antidepresiv în intervalul 2-4 săptămâni de la ultima doză de IMAO. Totuși, în unele cazuri de depresie cu rezistență crescută se pot combina antidepresivele triciclice cu IMAO.

Pindololul poate potența și accelera efectele antidepresive ale SSRI și triciclicelor, cu precizarea că unele persoane pot fi susceptibile la inducerea depresiei de antagoniștii receptorilor  $\beta$ -adrenergici. Buspirona este utilizată uneori pentru potențarea efectului medicamentelor antidepresive serotoninergice.

O alternativă terapeutică la pacienții care nu răspund la tratamentele convenționale este reprezentată de carbamazepină.

Gabapentinul, topiramatul și în special lamotrigina sunt utilizate ca adjuvante în cazul unor depresii refractare.

Lipsa răspunsului la tratamentul antidepresiv convențional poate fi contracarată prin adăugarea unui agent antipsihotic.

Metode mai puțin folosite și cu rezultate variabile includ augmentarea tratamentului antidepresiv cu clonazepam sau triptofan.

Asocierea unui simpatomimetic (dextroamfetamină, metilfenidat) cu un antidepresiv s-a folosit cu succes în unele depresii refractare, metoda limitată însă datorită riscului de abuz.

Pentru rezolvarea depresiei rezistente la tratament este necesară frecvent o abordare sistematică.

Importanța depresiei rezistente rezidă din dizabilitățile majore pe care le exprimă în ariile funcționării și creșterea riscului de suicid.

### Bibliografie

1. Gheorghe M.D. – Actualități în psihiatria biologică – Ed. Intact, București, 1999
2. Kaplan & Sadock – Synopsis of psychiatry – Ninth edition – Ed. Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A, 2003
3. David S. Baldwin, Robert M.A. Hirschfeld – Depression, Fast Facts; second edition – Health Press Limited, UK, 2005
4. Stephen Bazire – Psychotropic Drug Directory – Fivepin Limited, UK, 2005
5. Kaplan & Sadock – Terapie medicamentoasă în psihiatrie – Ed. Medicală Callisto, 2002
6. Bill Lyndon – ECT and Treatment Refractory Depression – The Lundbeck Institute Magazine, no.4 July 2002
7. Jill G.C. Rasmussen – Broader Considerations in the Long-term Treatment of Depression – The Lundbeck Institute Magazine, march 2000
8. Victor Marinescu – Aspecte clinice în depresia rezistentă la tratament antidepresiv – Psihiatru.ro nr.7, decembrie 2006
9. David Taylor, Carol Paton, Robert Kerwin – The Maudsley Prescribing Guidelines – 8th edition, Taylor & Francis, UK, 2005
10. Psychotropic Prescribing Guidelines – seventh edition, Ed. Thomson PDR, U.S.A, 2004