

**CONTROVERSE
ÎN
PSIHOFARMACOLOGIE**

Volumul 1

OCTAVIAN VASILIU

**CONTROVERSE
ÎN
PSIHOFARMACOLOGIE**

Volumul 1



Coordonator serie: Vlad Tudosic

Redactare: Teodora Șindrilaru

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Design copertă: Oana Bădică

CONTROVERSE ÎN PSIHOFARMACOLOGIE. Volumul 1

Octavian Vasiliu

Copyright © 2023 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

VASILIU, OCTAVIAN

Controverse în psihofarmacologie / Octavian Vasiliu. – București:

Editura ALL, 2023

2 vol.

ISBN 978-606-587-601-9

Vol. 1. – 2023. – Conține bibliografie. – ISBN 978-606-587-602-6

615

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

E-mail: info@all.ro

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

www.all.ro

[f/editura.all](https://www.facebook.com/editura.all)

[@edituraall](https://www.instagram.com/edituraall)

*În memoria Mamei mele,
a cărei pasiune pentru cuvântul scris a fost și va rămâne
o sursă de inspirație pentru toți cei care au cunoscut-o*

PREFAȚĂ

Revoluția psihofarmacologică este o etapă importantă în istoria Psihiatriei, care semnalează nu doar schimbarea modului de concepere a planului de management terapeutic în cazul pacienților cu tulburări mentale, ci și o transformare a perspectivei pacientului asupra propriei stări de sănătate și o redefinire a percepției tulburărilor psihice la nivel social. Evoluția din ultimele decenii ale cercetării psihofarmacologice și neurobiologice contribuie la destigmatizarea pacienților cu afecțiuni psihiatrice, dat fiind că patologii considerate altădată imposibil de tratat, ori atribuite în mod aberant voinței proprii, pot fi în prezent abordate din perspectiva medicinei bazate pe dovezi. În consecință, tulburările mentale nu mai pot fi percepute cu aceeași lipsă de speranță de către pacienți, aparținători, medici și societate ca până în momentul introducerii în practica medicală a primilor agenți antidepressivi și antipsihotici validați prin cercetare clinică. Tratamentele moderne contribuie la destigmatizarea pacienților cu tulburări psihice, atât prin creșterea ratei de reinserție socio-profesională, cât și prin remisiunea simptomatologiei de fază acută, chiar dacă există, încă, procente ridicate de răspuns incomplet în mai multe categorii nosologice din Psihiatrie.

Tulburările mentale necesită o abordare holistică, subliniindu-se astfel interdependența dintre dimensiunile biologică, psihologică și socială, ceea ce se reflectă și în strategiile de tratament, care ar trebui să tindă spre integrarea tuturor acestor componente. Prin fundamentarea patogenezei tulburărilor mentale în terenul neurobiologiei și geneticii, prin aplicarea metodologiei cercetării științifice în privința tratamentului psihotrop și prin demersul de construire a unei nosologii bazate pe factori cuantificabili, Psihofarmacologia reprezintă un pas înainte către înțelegerea și sprijinul pacienților cu afecțiuni psihiatrice. De asemenea, prin descoperirile farmacogenomicii, se tinde și în Psihiatrie către o intervenție terapeutică personalizată, crescându-se atât eficacitatea tratamentului, cât și tolerabilitatea acestuia.

Fiind o știință tânără, Psihofarmacologia cuprinde și domenii în care se impune o analiză atentă a datelor existente pentru a stabili direcțiile optime de acțiune și decizie terapeutică, precum și subiectele de interes pentru cercetarea viitoare. Controversele analizate în acest volum se referă la astfel de arii în care datele existente, contradictorii ori aparent contradictorii, sunt analizate sistematic, iar informațiile științifice curente

provenite din cercetarea fundamentală și clinică, epidemiologie și genetică, neurobiologie și neuroimagică, sunt integrate într-un demers investigațional structurat.

Desigur că această lucrare nu își propune să forțeze găsirea unor răspunsuri definitive în toate cazurile de controversă supuse analizei, luând în considerare faptul că există situații unde evident nu dispunem încă de suficiente date, unde problema conceptualizată și investigată este relativ nouă, ori unde studiile menționate permit clinicianului să ia o decizie în ambele sensuri, pornind de la particularitățile pacientului pe care îl are în față. De aceea, evitarea concluziilor formulate într-o manieră apodictică în urma analizei controverselor prezentate nu reprezintă o dovadă a incapacității clinicienilor de a oferi răspunsuri la probleme practice sau teoretice, ci un indicator al faptului că orice știință are nevoie de timp pentru a se construi, la fel și domeniile de cercetare cu care ea colaborează. De asemenea, factorii implicați de tratamentul farmacologic al tulburărilor mentale sunt foarte complecși, prezentând o largă variabilitate inter-individuală, fapt ce atrage atenția asupra nevoii de a evita formularea facilă de recomandări terapeutice. Mai mult, răspunsurile categorice în cazul unora dintre controversele supuse analizei ar putea crea mai multe probleme decât soluții, de aceea principala intenție a lucrării de față este de a explora împreună cu cititorii noștri argumentele pro și contra, într-o bună tradiție științifică analitică. În consecință, este perfect acceptabil ca un demers științific să prefere aporia acolo unde datele sunt insuficiente extragerii unor concluzii ferme, în locul dogmatismului ușor de plasat într-o lucrare de specialitate. În acest fel cititorul va putea să continue investigarea subiectelor respective pe cont propriu, fiind însă „înarmat“ cu un bagaj de cunoștințe fundamentale care îl vor călăuzi în cercetările sale ulterioare.

Fiecare capitol se concentrează în jurul unei analize a literaturii, în care sunt explorate argumentele relevante pro și contra unei teme controversate din domeniul psihofarmacologiei clinice. Ulterior, pentru fiecare temă abordată au fost formulate recomandări, ierarhizate în funcție de nivelul de dovezi. În scopul scorării acestor recomandări clinice au fost folosite drept puncte de reper criteriile GRADE, conform cărora există 4 niveluri de încredere (înalt, moderat, redus sau foarte redus) bazate pe nivelul de certitudine al dovezilor [1-3]. De asemenea, un răspuns privind întrebarea esențială a fiecărui capitol („sinteza“) a fost oferit sub formă cantitativă, pe baza unei scale Likert cu 10 puncte, pornind de la analiza datelor sintetizate (de la 1 la 10, respectiv de la total dezacord la acord total, ori de la „total în favoarea variantei A“ la „total în favoarea variantei B“, în funcție de modul în care a fost formulată controversa). În final, o medie a scorurilor a fost calculată pentru fiecare întrebare și transformată în procente.

Pentru asigurarea unui nivel ridicat de obiectivitate a scorării, fiecare subiect propus a fost elaborat în cadrul unui demers de tip Delphi modificat [4], cu 3 etape, la care au participat medici psihiatri (trei pentru fiecare capitol, aleși aleator dintr-un grup de șase experți) cu experiență în domeniul Psihofarmacologiei. După ce a fost realizată analiza literaturii, experților li s-au prezentat criteriile după care s-a realizat scorarea recomandărilor clinice, iar fiecare a fost invitat să evalueze recomandările formulate și să-și exprime propriul punct de vedere sub formă cantitativă. Răspunsurile au fost date pe baza unei scale Likert cu 10 puncte (de la „total de acord“ la „dezacord total“).

Tabel 1. Criteriile de analiză a dovezilor și riscurilor de *bias* utilizate în această lucrare

Nivel de încredere în recomandările clinice	Descriere	Cod
Înalt	Efectul implementării unei recomandări va avea un impact clinic <i>asemănător</i> celui estimat	A
Moderat	Efectul implementării recomandării va avea un efect <i>probabil apropiat</i> de cel estimat	B
Redus	Efectul aplicării recomandării <i>ar putea fi diferit</i> de cele estimat	C
Foarte redus	Efectul aplicării recomandării este <i>probabil semnificativ diferit</i> de cel estimat	D

N.B: La cod au fost adăugați specificanți pe baza analizei metodologiei cercetărilor prezentate, astfel: ++ = calitate foarte înaltă a dovezilor; + = calitate înaltă a dovezilor; +/- = calitate incertă a dovezilor; - = calitate redusă a dovezilor; -- = calitate foarte redusă a dovezilor.

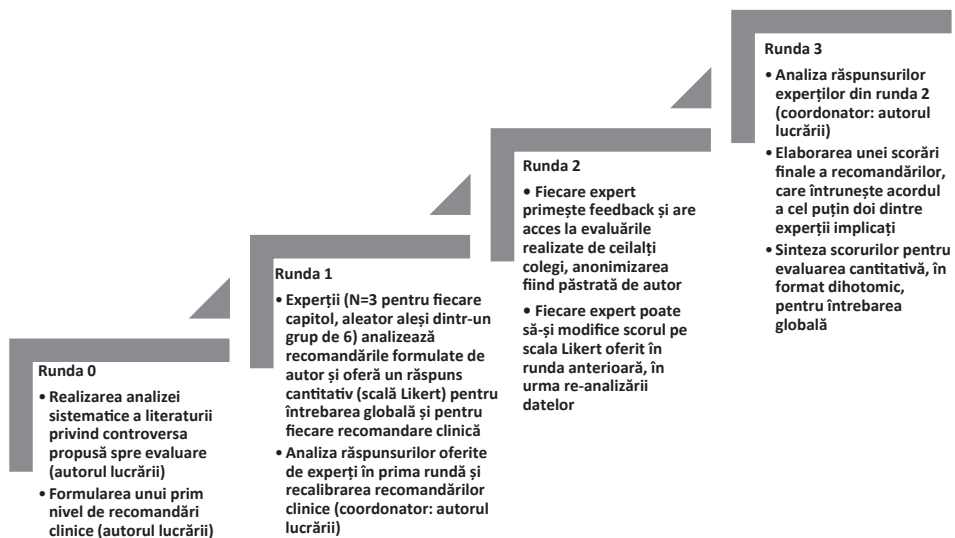


Fig. 1. Protocolul Delphi modificat pentru validarea răspunsurilor globale și a recomandărilor clinice

De asemenea, o concluzie privind întrebarea esențială a fiecărui capitol („sinteză“) a fost cerută experților sub formă de răspuns cantitativ, pe baza aceleiași scale (fig.1, fig.2).

Studiile de caz prezentate în această lucrare nu includ informații care să permită identificarea unor persoane reale, ele având doar un scop ilustrativ pentru controversa supusă analizei. Aceste studii provin din sinteza mai multor situații concrete, adaptate însă la contextul teoretic specific capitolelor respective.

Invitația la parcurgerea acestei lucrări este în fapt o invitație la înțelegerea fascinantei epistemologii a unei științe în continuă dezvoltare, la de-dogmatizarea demersului

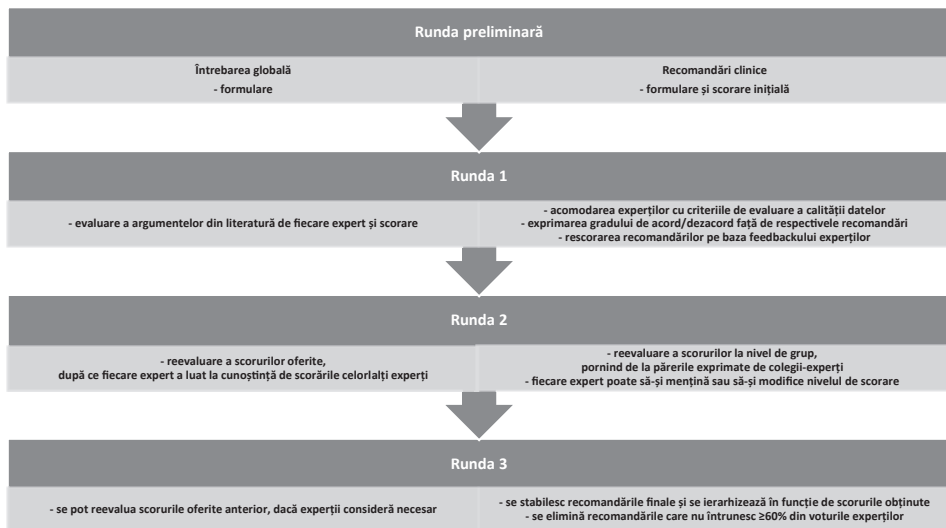


Fig. 2. Procesul evaluărilor succesive în cadrul protocolului Delphi modificat

științific folosind analiza bazată pe dovezi și la construirea unei percepții proprii a clinicienilor asupra tratamentului farmacologic adresat pacienților pe care îi îngrijesc. De asemenea, cartea se dorește a reprezenta un argument în favoarea conceperii Psihofarmacologiei ca o știință cu rădăcini în cercetarea clinică, translațională și epidemiologică, aptă să se delimiteze de alte domenii înrudite precum Farmacologia generală sau Psihiatria, asimilând în același timp noțiuni fundamentale din acestea.

În încheiere, trebuie menționat că recomandările cuprinse în lucrarea de față, ca și cauzurile teoretice prezentate nu sunt decât puncte de reper și nu se pot substitui deciziei clinicianului. Acesta trebuie, în practică, să integreze un volum mult mai mare de informații privind particularitatea cazurilor cu care se confruntă, pentru a elabora cea mai potrivită strategie terapeutică.

Bibliografie

1. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64:401-406.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence- study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407-15.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Guideline 6. Rating the quality of evidence- imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1283-1293.
4. Jones J, Hunter D. Qualitative research: consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-380.

CUPRINS

<i>Prefață</i>	vii
<i>Glosar de termeni științifici</i>	xix

I. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR AFECTIVE

1. Schimbare versus augmentare în cazul răspunsului incomplet la tratamentul antidepressiv – care este opțiunea de elecție?	3
1.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	4
1.2. Eficacitatea și tolerabilitatea strategiilor de schimbare versus augmentare.....	8
1.2.1. Rezultatele studiilor clinice.....	9
1.2.2. Datele provenite din analize sistematice și metaanalize	13
1.3. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	14
1.4. Farmacogenetica antidepressivelor.....	22
1.5. Concluzii	25
2. Antidepressivele cresc riscul suicidar la persoanele sub 24 de ani?	36
2.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	37
2.2. Datele provenite din cercetarea clinică	41
2.3. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	44
2.4. Factori genetici implicați în modelarea riscului suicidar la copiii și adolescenții cu depresie majoră.....	45
2.5. Concluzii	47
3. Antidepressivele pot fi recomandate în depresia bipolară?	53
3.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	54
3.2. Argumente pro și contra existenței virajului afectiv în tulburarea afectivă bipolară.....	58
3.3. Riscul de accelerare a ciclării asociat administrării antidepressivelor – realitate sau mit?	63
3.4. Sunt antidepressivele superioare ca eficacitate altor agenți farmacologici în depresia bipolară?	64

3.5. Analiza recomandărilor din ghidurile de tratament.....	66
3.6. Genetica și neurobiologia virajului afectiv în tulburarea bipolară.....	69
3.7. Concluzii	73
4. Terapia antiinflamatorie poate avea impact clinic semnificativ în depresia majoră?	81
4.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	82
4.2. Impactul antiinflamatoarelor asupra simptomatologiei depresive	84
4.3. Impactul imunoterapiei asupra severității simptomelor depresive	88
4.4. Factorii genetici implicați în răspunsul la antiinflamatoare sau imunoterapie în cazul pacienților depresivi	94
4.5. Concluzii	97
5. Este nevoie de antipsihotice în tratamentul depresiei psihotice?	105
5.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	106
5.2. Depresia psihotică – o entitate nosologică distinctă?.....	109
5.3. Monoterapie versus terapie combinată	111
5.4. Alți agenți utilizați în terapia depresiei psihotice.....	116
5.5. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	117
5.6. Farmacogenetica depresiei psihotice	118
5.7. Concluzii	120
6. Cel mai eficient tratament de întreținere în tulburarea bipolară se realizează cu antiepileptice sau cu antipsihotice?	128
6.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	129
6.2. Analiza eficacității și a tolerabilității agenților farmacologici administrați ca tratamente de întreținere în tulburarea afectivă bipolară.....	132
6.2.1. Litiul și alte timostabilizatoare.....	132
6.2.2. Antipsihoticele atipice.....	135
6.2.3. Terapie combinată versus monoterapie, antipsihotice versus timostabilizatoare	137
6.3. Analiza recomandărilor din ghidurile terapeutice.....	140
6.4. Farmacogenetica tratamentului de menținere	146
6.5. Concluzii	149
7. Există opțiuni farmacologice eficiente pentru depresia postpartum?	158
7.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	159
7.2. Eficacitatea și tolerabilitatea medicației psihotrope în depresia postpartum...	163
7.2.1. Analiza intervențiilor farmacologice ca monoterapii.....	163
7.2.2. Asocierea farmacoterapiei cu psihoterapie	166
7.2.3. Efectul profilactic al farmacoterapiei.....	167
7.3. Antidepressivele neurosteroidice.....	168

7.4 Antidepresivele și alăptarea	171
7.5. Ghiduri de tratament	172
7.6. Genetica depresiei postpartum.....	176
7.7. Concluzii	178
8. Este recomandabilă profilaxia farmacologică a depresiei post-stroke?.....	188
8.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	189
8.2. Argumente pro și contra efectului preventiv al terapiei farmacologice derivate din studii clinice	194
8.2.1. Studii cu rezultate negative	194
8.2.2. Studii cu rezultate pozitive.....	195
8.3. Ghiduri clinice	197
8.4. Farmacogenetica depresiei post-stroke	199
8.5. Concluzii	199
9. Există metode eficiente de tratament în tulburarea afectivă bipolară rezistentă?	206
9.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	207
9.1.1. Cum definim tulburarea bipolară rezistentă?	208
9.1.2. Rezistență vs. pseudorezistență terapeutică	209
9.2. Analiza datelor din literatura de specialitate privind tratamentul tulburării afective bipolare rezistente.....	211
9.2.1. Antiepilepticele și litiul	212
9.2.2. Antipsihoticele	217
9.2.3. Antidepresivele.....	224
9.2.4. Alți agenți farmacologici.....	225
9.2.5. Intervenții psihosociale	229
9.2.6. Alte terapii adjuvante	231
9.3. Recomandările ghidurilor terapeutice.....	232
9.4. Genetica și farmacogenetica tulburării bipolare rezistente la tratament	234
9.5. Concluzii	236

II. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR DIN SPECTRUL SCHIZOFRENIEI

10. Antipsihoticele atipice au eficacitate superioară față de antipsihoticele tipice în schizofrenie?.....	255
10.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	256
10.2. Studii clinice focalizate pe compararea directă a antipsihoticelor de primă și a doua generație.....	259
10.2.1. Studii clinice de referință în privința eficacității comparative a antipsihoticelor de primă și a doua generație	260

10.2.2. Rezultatele conversiei de pe tratamentul cu un antipsihotic atipic pe unul tipic sau de pe un antipsihotic de a doua generație pe unul de primă generație.....	271
10.3. Rezultatele analizelor sistematice și ale metaanalizelor axate pe compararea directă a antipsihoticelor de diferite generații	273
10.4. Recomandările ghidurilor de bune practici și terapeutice privind alegerea antipsihoticelor la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei	276
10.4.1. Tratamentul ghidat de algoritmi este superior tratamentului uzual?... ..	280
10.5. Farmacogenomica antipsihoticelor de primă vs. a doua generație	281
10.6. Concluzii	282
11. Tratamentul cu antipsihotice injectabile cu eliberare prelungită este superior ca eficacitate sau tolerabilitate tratamentului cu antipsihotice orale în schizofrenie?	293
11.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	294
11.2. Analiza farmacoclinică a diferențelor dintre antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită și cele cu administrare orală	298
11.3. Analiza datelor din studiile clinice privind eficacitatea și siguranța AIEP versus antipsihotice orale	307
11.4. Analizele sistematice și metaanalizele care evaluează eficacitatea și tolerabilitatea antipsihoticelor injectabile cu eliberare prelungită	312
11.5. Analiza recomandărilor din ghidurile terapeutice privind AIEP.....	314
11.6. Farmacogenetica antipsihoticelor cu eliberare prelungită.....	316
11.7. Concluzii	317
12. Tratamentul fazei prodromale în schizofrenie poate ajuta la prevenirea instalării psihozei?	326
12.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	327
12.2. Tratamentul poate modifica evoluția bolii sau doar reduce severitatea simptomelor?.....	335
12.2.1. Studii negative de prevenție sau reducere a ratei de conversie la psihoză.....	342
12.3. Recomandările ghidurilor terapeutice pentru pacienții cu risc înalt de psihoză.....	342
12.4. Genetica pacienților cu risc foarte ridicat de schizofrenie	346
12.5. Concluzii	350
13. Tulburările metabolismului lipidic și glucidic sunt efecte adverse ale medicației antipsihotice în schizofrenie sau reflectă o vulnerabilitate specifică acestei psihoze?	361
13.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	362
13.2. Tulburările din spectrul schizofreniei ca factor de risc independent pentru disfuncțiile metabolismului glucidic și lipidic.....	364

13.2.1. Alte argumente în favoarea riscului independent pentru tulburări metabolice la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei: prevalența diabetului, obezității și sindromului metabolic în cazul primului episod de schizofrenie	365
13.2.2. Aspecte epidemiologice ale tulburărilor de metabolism lipidic și glucidic la rudele pacienților cu schizofrenie.....	366
13.3. Cauze ale apariției diabetului zaharat de tip 2 și ale sindromului metabolic la pacienții cu schizofrenie.....	367
13.3.1. Impactul tratamentului cu antipsihotice asupra metabolismului lipidic și glucidic.....	368
13.3.2. Aspecte psihologice și nutriționale	372
13.3.3. Factori genetici.....	372
13.3.4. Rolul inflamației în schizofrenie și în patogeneza sindromului metabolic.....	373
13.4. Concluzii	374
13.4.1. Tratament antipsihotic versus teren biologic vulnerabil	374
13.4.2. Monitorizarea terapiei farmacologice	374
14. Combinațiile de antipsihotice sunt o variantă eficientă și tolerabilă în caz de răspuns parțial la pacienții cu schizofrenie?	382
14.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	383
14.2. Analiza dovezilor de eficacitate și tolerabilitate pentru combinațiile de antipsihotice	387
14.2.1. Augmentarea terapiei cu clozapină	387
14.2.2. Combinarea a două antipsihotice, altele decât clozapina.....	389
14.2.3. Trecerea de la o combinație de antipsihotice la monoterapie – avantaje și dezavantaje.....	393
14.3. Recomandările ghidurilor de tratament.....	395
14.4. Farmacogenomica asocierilor de antipsihotice	398
14.5. Concluzii	402
15. Există tratamente eficiente pentru simptomele negative și cognitive din schizofrenie?.....	412
15.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	413
15.2. Argumente pro și contra eficacității intervențiilor farmacologice asupra simptomelor negative și cognitive din schizofrenie	418
15.2.1. Eficacitatea antipsihoticelor tipice și atipice.....	418
15.2.2. Eficacitatea comparativă a antipsihoticelor tipice vs. atipice	424
15.2.3. Profilul de eficacitate al noilor antipsihotice atipice.....	425
15.2.4. Agenți glutamatergici.....	429
15.2.5. Alți agenți farmacologici.....	430
15.2.6. Psihoterapii.....	434
15.3. Recomandările ghidurilor clinice.....	434

15.4. Genetica și farmacogenetica simptomelor negative și cognitive din schizofrenie.....	435
15.5. Concluzii	436

III. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR NEUROCOGNITIVE

16. Benzodiazepinele și agenții farmacologici înrudiți pot induce tulburări neurocognitive dacă sunt administrați pe termen lung?	453
16.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	454
16.2. Fundamente teoretice: structura și funcționarea receptorilor GABA _A	456
16.3. Argumente pro și contra impactului negativ al agoniștilor GABA _A asupra funcționării cognitive pe termen lung.....	458
16.3.1. Rezultatele studiilor clinice și epidemiologice	460
16.3.2. Rezultatele metaanalizelor și analizelor sistematice	472
16.3.3. Recomandările ghidurilor terapeutice	473
16.3.4. Date provenite din studiile translaționale și anatomopatologice	477
16.4. Factori genetici care mediază apariția deficitelor cognitive induse de benzodiazepine	478
16.5. Concluzii	478
17. Inhibitorii colinesterazei au impact semnificativ asupra funcției cognitive în boala Alzheimer?	488
17.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	489
17.2. Analiza rezultatelor studiilor clinice și metaanalizelor axate pe simptomele cognitive din demențe.....	493
17.2.1. Rezultatele studiilor clinice.....	493
17.2.2. Rezultatele studiilor comparative ale inhibitorilor de colinesterază	494
17.2.3. Rezultatele metaanalizelor și analizelor sistematice ale literaturii ...	496
17.3. Analiza recomandărilor ghidurilor terapeutice	498
17.4. Farmacogenomica	502
17.5. Concluzii	503
18. Raportul risc/beneficiu justifică administrarea antipsihoticelor la pacienții cu simptome non-cognitive asociate demenței?	513
18.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	514
18.2. Analiza eficacității antipsihoticelor și a profilului lor de tolerabilitate la pacienții cu tulburări neurocognitive	517
18.3. Analiza recomandărilor ghidurilor terapeutice pentru simptomele non-cognitive din tulburările neurocognitive.....	523

18.4. Neurobiologia și genetica simptomelor psihologice și comportamentale din demențe	528
18.5. Farmacogenetica antipsihoticelor pentru simptomele non-cognitive din demențe și modelarea epigenetică a metabolismului acestor agenți farmacologici	530
18.6. Concluzii	533
19. Imunoterapia ar putea fi o soluție viabilă în demența Alzheimer?	541
19.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	542
19.2. Studii clinice și preclinice care au evaluat eficacitatea imunoterapiei în boala Alzheimer	546
19.2.1. Imunoterapia activă și pasivă anti-proteină tau.....	546
19.2.2. Imunoterapia activă și pasivă anti-amiloid beta.....	548
19.3. Genetica și farmacogenomica imunoterapiei în boala Alzheimer	564
19.4. Concluzii	566

IV. PSIHOFARMACOLOGIA TULBURĂRILOR ANXIOASE

20. Prima linie de tratament în tulburările anxioase este psihoterapia sau farmacoterapia?	579
20.1. Cadrul conceptual al controversei analizate.....	580
20.2. Analiza informațiilor provenite din studii clinice și metaanalize privind eficacitatea intervențiilor terapeutice în tulburările anxioase.....	582
20.2.1. Tulburarea de panică+/-agorafobie	583
20.2.2. Tulburarea de anxietate generalizată.....	585
20.2.3. Fobiile	585
20.2.4. Tulburarea obsesiv-compulsivă.....	589
20.2.5. Tulburarea de stres posttraumatic	591
20.3. Recomandările ghidurilor terapeutice dedicate tulburărilor anxioase	593
20.4. Genetica și farmacogenetica tulburărilor anxioase	602
20.5. Concluzii	604

GLOSAR DE TERMENI ȘTIINȚIFICI

- 3MS** = The Modified Mini-Mental State Examination, *MMSE modificat*
- 5HT** = 5-hidroxitriptamina, serotonină
- 5HTTLPR** = (gena pentru) Regiunea promotor legată de transportorul serotoninic
- αMSH** = Hormonul stimulator al melanocitelor alfa
- AACAP** = American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, *Academia Americană de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului*
- AAN** = American Academy of Neurology, *Academia Americană de Neurologie*
- AASM** = American Academy of Sleep Medicine, *Academia Americană pentru Medicina Somnului*
- ABA** = Modelul animal de anorexie bazată pe activitate
- ABCB** = (gena pentru) Subfamilia B a transportorilor casetei legate de ATP
- ABM** = Academy of Breastfeeding Medicine
- ABS** = Scala de Comportament Alimentar
- ACAD10** = (gena pentru) Membrul 10 al familiei acil-coA dehidrogenazei
- ACCN1** = (gena pentru) Canalul cationic neuronal 1 sensibil la amidon
- ACE** = (gena pentru) Enzima de conversie a angiotensinei
- ACE** = Acetilcolinesteraza
- ACOG** = American College of Obstetricians and Gynecologists, *Colegiul American pentru Obstetrică și Ginecologie*
- ACP** = American College of Physicians, *Colegiul American al Medicilor*
- ACTH** = Hormon adrenocorticotrop
- ADAS (Cog)** = Alzheimer's Disease Assessment Scale (Cognitive subscale), *Scala de Evaluare în Boala Alzheimer (Subscala cognitivă)*
- ADBR3** = (gena pentru) Adrenoreceptorul beta 3
- ADCA-DN** = Ataxia cerebeloasă autozomal dominantă cu debut la adult, cu surditate și narcolepsie
- ADCK1** = (gena pentru) AarF Domain Containing Kinase 1, *Kinaza 1 care conține domeniul AarF*
- ADCS-ADL** = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale, *Scala Colaborativă pentru Boala Alzheimer – Activitățile Cotidiene*
- ADCS-IADL** = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Instrumental Activities of Daily Living Scale, *Scala Colaborativă pentru Boala Alzheimer – Activitățile Cotidiene Instrumentale*
- ADCY8** = (gena pentru) Adenilatciclaza 8

A-DES = Scala Experiențelor Disociative pentru Adolescenți
ADGRL3 = (gena pentru) Receptorul L3 cuplat cu proteina de adeziune G
ADH1B = (gena pentru) Alcool-dehidrogenaza 1B
ADHD = Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție
ADHDRS = Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale, *Scala de Evaluare a ADHD*
ADIPOQ = (gena pentru) Adiponectină
ADRA2C = (gena pentru) Adrenoreceptorul alfa 2C
ADRB2 = (gena pentru) Adrenoreceptorul beta-2
ADRQL = Alzheimer's Disease Related Quality of Life Scale, *Scala pentru Calitatea Vieții în Boala Alzheimer*
ADRS = Scala de Evaluare a Afaziei în Depresie
AER = Raportarea efectelor adverse
AGS = American Geriatrics Society, *Societatea Americană de Geriatrie*
AHA/ASA = American Heart Association/ American Stroke Association, *Asociația Americană de Cardiologie/Asociația Americană de Stroke*
aHR = Rata ajustată a riscului
AHR = Receptorul aril-hidrocarbon
AHRQ = US Agency for Healthcare Research and Quality, *Agenția pentru Cercetarea și Calitatea Îngrijirilor din domeniul Sănătății din SUA*
AHRR = (gena pentru) Represorul Receptorului aril-hidrocarbon
AIEP = Antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită
AIMS = Scala de Evaluare a Mișcărilor Anormale
AINS = Antiinflamatoare nesteroidine
AKT1 = AKT Serin/treonin-Kinaza 1
Ala = Alanina
ALDH = Aldehyd-dehidrogenaza
ALPL = (gena pentru) Fosfataza alcalină nespecifică tisular
ALS2 = (gena pentru) Factorul ALS2 de schimbare Alsin Rho guanin-nucleotidic
AMPA = acidul α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic
AMPc = Adenozil 3',5' -monofosfat ciclic
AN = Anorexia nervosa
ANKK1 = (gena pentru) Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1, *Domeniul 1 care conține secvențe repetitive de ankirină și kinază*
APA = American Psychiatric Association, *Asociația Americană de Psihiatrie*
APOA4/ 5 = (gena pentru) Apolipoproteina 4/ 5
ARIA, ARIA-E = Amyloid-related imaging abnormalities (edema), *anomalii imagistice legate de prezența amiloidului (edem cerebral)*
ARRB2 = (gena pentru) Arestina $\beta 2$
ASC/ AUC = aria de sub curbă (parametru farmacocinetic)
ASCOC = Allele specific change of concentration on identical background, *modificare specifică a concentrației alelice cu background identic*
ASEX = Scala Experiențelor Sexuale Arizona
ASHP = American Society of Health-System Pharmacists
ATP = Adenozin-trifosfatul



Psihofarmacologia tulburărilor afective

Schimbare versus augmentare în cazul răspunsului incomplet la tratamentul antidepresiv – care este opțiunea de elecție?

Formularea problemei

Terapia depresiei majore este unul dintre cele mai dinamice domenii de cercetare din Psihofarmacologia ultimelor decenii, fiind înregistrate progrese importante prin apariția continuă a noi agenți farmacologici și noi ipoteze asupra patogenezei acestei afecțiuni. Cu toate descoperirile recente, rata de răspuns la primul tratament antidepresiv administrat este de aproximativ 30%, iar după patru încercări succesive (ce constau în schimbări ale medicației principale, introducerea unor agenți de augmentare, ori recomandarea unor combinații de antidepresive), doar doi din trei pacienți răspund adecvat, conform studiilor de mare anvergură dedicate evaluării longitudinale a simptomatologiei în depresia majoră. Acest fenomen este asociat cu îngrijorări semnificative legate de riscul crescut de recădere, de o calitate a vieții mai redusă și de o funcționalitate globală diminuată în cazul pacienților cu remisuni incomplete.

În acest capitol vor fi analizate datele provenind din studii clinice randomizate, din analize sistematice, metaanalize și ghiduri terapeutice dedicate comparării strategiilor de tratament în cazul răspunsului parțial sau absent la antidepresivul inițial administrat pentru episodul depresiv major. Deoarece comparațiile directe ale eficacității și tolerabilității schimbării antidepresivelor cu augmentarea acestora cu alți agenți farmacologici sunt în număr redus în literatura medicală curentă, datele referitoare la aceste strategii au fost extrase și din studii și analize care nu au folosit comparația directă (*head-to-head*).

Determinarea rolului factorilor genetici și epigenetici în modelarea răspunsului terapeutic este un aspect important al cercetării psihofarmacologice contemporane, iar studiile dedicate acestui subiect vizează aspecte legate de farmacocinetică, farmacodinamică, tolerabilitate și eficacitate a antidepresivelor folosite în contextul augmentării vs. schimbării medicației principale la pacienții cu răspuns parțial.

Probleme secundare identificate

- Există recomandări farmacologice specifice pentru profiluri clinice distincte de depresie majoră?
- Se pot formula predicții ale răspunsului la antidepresive pornind de la factori genetici cunoscuți și/sau de la proprietățile farmacodinamice specifice ale medicației?

CAZ CLINIC 1

Un pacient în vârstă de 56 de ani, cunoscut cu diagnostic de tulburare depresivă majoră recurentă, manifestă în prezent un nou episod depresiv sever, fără elemente psihotice, la care răspunsul terapeutic la administrarea de escitalopram 20 mg/zi timp de 3 săptămâni nu a fost satisfăcător, în baza scorurilor la scalele de depresie standardizate și a impresiei clinice globale. Pacientul a prezentat un istoric de răspuns terapeutic bun în cadrul episoadelor depresive anterioare, dar aderența la tratament a fost redusă, pacientul întrerupând la scurt timp medicația după apariția remisiunilor.

Din examenul somatic și analizele de laborator efectuate nu rezultă existența unor probleme organice semnificative curente.

- Care ar fi planul de management terapeutic adaptat simptomatologiei actuale, integrând și elementele cunoscute din istoricul personal?
- Ce strategii de monitorizare propuneți pentru acest pacient, pornind de la medicația recomandată?

CAZ CLINIC 2

O pacientă în vârstă de 26 de ani se prezintă la medicul psihiatru pentru un episod depresiv sever, fără elemente psihotice, pentru care a mai urmat tratament psihotrop cu paroxetină 40 mg/zi, timp de două săptămâni. În prezent solicită schimbarea tratamentului farmacologic din cauza somnolenței induse de paroxetină. Răspunsul la acest antidepresiv a fost parțial, persistând anhedonia, ideea autolitică și dispoziția de fond depresivă.

Probele toxicologice efectuate au fost negative, iar valorile analizelor de laborator uzuale au fost în limite normale.

Nu au fost identificați factori psihosociali majori de stres prin anamneză. Pacienta solicită în mod explicit absența sedării ca efect advers al oricărui antidepresiv care va fi inițiat, ca o condiție a aderenței sale la regimul terapeutic.

- Care ar fi principalele elemente ale planului de management terapeutic?
- Ce direcții de monitorizare propuneți pentru această pacientă?

1.1. Cadrul conceptual al controversei analizate

În ciuda evoluției semnificative din ultimele două decenii în domeniul cercetării de noi agenți cu proprietăți antidepresive, tratamentul farmacologic al depresiei majore prezintă limite importante în obținerea remisiunii. Astfel, conform datelor din studii clinice prospective, în terapia depresiei majore doar unul din trei pacienți atinge nivelul de remisiune după primul antidepresiv administrat, doar unul din doi pacienți obține un răspuns după primul tratament antidepresiv, iar după 4 încercări terapeutice succesive doar 67% dintre pacienții diagnosticați cu această patologie reușesc să obțină remisiunea completă a simptomelor [1,2]. Totuși, trebuie observat că în absența tratamentului, un episod depresiv major durează minimum 6 luni, iar studiile controlate arată eficacitatea superioară a agenților antidepresivi față de placebo în obținerea unui răspuns și în atingerea remisiunii [3].

Este important de menționat pentru managementul terapeutic că riscul de recurență de-a lungul vieții la pacienții care au prezentat un episod depresiv major este de 60%, la cei care au prezentat două episoade riscul urcă la 70%, iar la cei cu minimum 3 episoade riscul ajunge la 90% [4].

De asemenea, fiecare recurență asociază un risc de 10-20% ca simptomele afective să devină non-responsive la tratament și să se cronicizeze, ceea ce implică afectare funcțională semnificativă, costuri ridicate din cauza tratamentului și spitalizării, o calitate redusă a vieții pacienților și riscul de apariție a unor comorbidități medicale [4,5].

Remisiunea este incompletă la 20% dintre pacienții monitorizați pe termen lung, cu persistența unor simptome depresive reziduale pe parcursul lunilor de după debutul episodului depresiv major. În plus, 15% prezintă simptome minore și 18% nu devin niciodată asimptomatici, conform unei evaluări longitudinale (N=61 participanți, aflați în tratament farmacologic, pe o perioadă de 8-11 ani de monitorizare) [6]. Remisiunea incompletă se asociază cu risc ridicat de recădere, în special în primul an, iar simptomele reziduale indică necesitatea unui tratament antidepresiv intensiv și prelungit peste durata recomandată în mod curent, pentru a preveni recăderile afective [7].

În cazul pacienților cu răspuns redus/absent trebuie eliminate cauzele cele mai frecvente de rezistență, respectiv non-aderența terapeutică, detectarea comorbidităților psihiatrice (inclusiv adictive) sau somatice (de exemplu, hipotiroidismul), interacțiunile farmacocinetice negative (cu determinarea nivelului plasmatic al unor antidepresive la care s-a dovedit o asociere a acestuia cu efectul clinic) și aspectele farmacogenomice (polimorfisme la nivelul genelor pentru CYP2D6, 2C19 sau 1A2), precum și elemente legate de stilul de viață (de exemplu, factorii majori de stres sau psihotraumele care activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană). Cu toate acestea, chiar după ce acești factori cu impact negativ asupra răspunsului la tratament au fost eliminați, rămâne un procent ridicat de cazuri care prezintă doar o ameliorare a simptomatologiei, fără atingerea remisiunii, iar simptomele reziduale sunt suficient de severe pentru a reduce calitatea vieții și funcționalitatea cotidiană a pacienților.

Conform unei metaanalize (n=41 de studii clinice cu mirtazapină controlate placebo sau cu comparator activ, N=6907 participanți spitalizați sau nespitalizați, diagnosticați cu depresie majoră), răspunsul la tratamentul antidepresiv în primele două săptămâni (definit prin scăderea cu $\geq 20\%$ a scorului pe Scala Hamilton pentru Evaluarea Depresiei – HDRS-17 itemi) reprezintă un factor predictiv cu sensibilitate foarte înaltă pentru răspunsul stabil și remisiunea durabilă [8]. Valoarea predictivă negativă ridicată raportată în cadrul acestei metaanalize (80-100%) înseamnă că absența unui răspuns în primele două săptămâni se corelează cu o probabilitate foarte redusă de obținere a răspunsului/remisiunii de durată prin continuarea administrării agentului antidepresiv respectiv [8]. Din punct de vedere clinic, aceste rezultate arată necesitatea schimbării antidepresivului în caz de absență precoce a răspunsului, precum și utilitatea monitorizării simptomelor depresive cu ajutorul unui instrument standardizat.

Conform unei analize a literaturii, lipsa ameliorării timpurii (definită prin incapacitatea obținerii unei scăderi cu $\geq 20\%$ a scorului de severitate la o scală de depresie într-un interval de 2-4 săptămâni după inițierea antidepresivului) a fost confirmată ca fiind un

predictor al lipsei de răspuns la terapie și implicit un indicator al necesității trecerii la un alt pas al tratamentului antidepresiv, deși se menționează că mulți clinicieni așteaptă 6-12 săptămâni înainte de a efectua *switch*-ul de pe un agent pe altul [9]. Pe baza acestei analize se consideră că doar 20% dintre pacienții a căror simptomatologie nu s-a ameliorat într-un interval de 4 săptămâni vor prezenta răspuns terapeutic la 8 săptămâni [9].

Ameliorarea precoce a capacității de recunoaștere a emoțiilor faciale pe parcursul tratamentului antidepresiv a prezis apariția unui răspuns terapeutic, ceea ce susține teoriile cognitiv-emoționale ale depresiei [10,11]. Conform acestor teorii, antidepresivele modifică în sens pozitiv procesele cognitive și remediază astfel disfuncțiile de la nivelul procesării informațiilor emoționale [11]. Pacienții cu depresie majoră au prezentat inițial o activare mai mare la nivelul insulei și a cingulatului dorsal anterior în cadrul expunerii la fețele ce exprimau frică, prin comparație cu fețele care exprimau fericire, raportat la lotul de control (subiecți sănătoși) [12]. Pacienții cu depresie care au răspuns la tratamentul cu escitalopram (10 mg/zi) au avut o reducere mai mare a activității în circuitele care implicau cortexul cingulat anterior, insula, amigdala și talamusul în momentul expunerii la expresiile faciale de frică vs. fericire după minimum 7 zile de administrare a inhibitorului selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) [12]. Alte modificări neuroimagistice cu valoare predictivă în tratamentul antidepresiv la pacienții cu depresie majoră sunt scăderea volumului hipocampic drept (asociată cu lipsa răspunsului terapeutic), activitatea bazală crescută a corpiilor striați și insulei (de asemenea asociată cu lipsa răspunsului), precum și activitatea bazală crescută a girusului cingulat anterior (corelată cu un răspuns favorabil), conform rezultatelor unei metaanalize (n=29 de studii) [13].

Nivelul seric al factorului neurotrofic derivat cerebral (BDNF) a fost corelat cu scorurile HDRS la pacienții cu depresie majoră înaintea inițierii medicației specifice, iar apariția răspunsului terapeutic s-a asociat cu o concentrație serică inițială mai ridicată a acestui factor neurotrofic și cu o scădere mai mare a scorului HDRS la 1-2 săptămâni [14]. O creștere precoce mai amplă a concentrației serice a BDNF a corelat cu scăderea mai timpurie a scorului HDRS [14]. Modificările concentrației plasmatice a BDNF și ameliorările scorului HDRS (versiunea cu 21 de itemi) între vizita inițială și ziua 7 de tratament au prezis răspunsul la antidepresiv cu sensibilitate și specificitate moderate, dacă au fost analizate separat, dar specificitatea a crescut la 100% când cele două variabile au fost analizate împreună [15].

În ceea ce privește agenții antidepresivi specifici, studiile au încercat să detecteze anumiți predictorii specifici de răspuns pentru aceștia, care să poată servi la stabilirea planului de tratament etapizat. Răspunsul precoce (în prima săptămână) la *duloxetine* al simptomelor precum energie redusă sau inhibiție psihomotorie la pacienții cu depresie majoră poate fi un predictor modest al remisiunii în săptămâna 8 de tratament [16]. Ameliorări precoce în ceea ce privește conștiința bolii, insomnia tardivă, simptomele somatice în general, precum și nivelul de severitate a simptomelor depresive în ansamblu, ar putea servi ca factori clinici cu valoare predictivă pentru obținerea remisiunii la pacienții cu depresie majoră care primesc *mirtazapină* [17].

Anumiți predictorii ai răspunsului la tratamentul antidepresiv au fost evaluați la pacienții cu depresie majoră non-psihotică, care nu au răspuns timp de 8 săptămâni la

sertralina sau placebo, aceștia primind ulterior *bupropion* sau continuând terapia cu *sertralina* [18]. Cei mai importanți factori asociați cu o probabilitate mai crescută de răspuns la *bupropion* la pacienții care nu au răspuns anterior la ISRS au fost reactivitatea superioară la recompensă, controlul cognitiv mai redus și fluența verbală mai ridicată [18].

Valoarea predictivă a indexului ATR („*Răspuns la Tratatamentul Antidepresiv*“), un biomarker calculat pe baza electroencefalogrammei cantitative, a fost confirmată într-un studiu cu 180 de participanți diagnosticați cu depresie majoră unipolară, valorile ridicate ale ATR indicând rate crescute de remisiune a simptomatologiei depresive sub *escitalopram* [19]. Astfel de markeri ar putea sprijini decizia de schimbare a tratamentului antidepresiv după 7 zile, mai curând decât după mai multe săptămâni-luni de evoluție oscilantă [19]. Indexul ATR a fost corelat cu predicția unui răspuns terapeutic și la pacienții care au urmat tratament cu *reboxetina*, într-un studiu deschis cu acest antidepresiv, scorul calculat după o săptămână corelând cu valorile indexului obținute la 8 săptămâni [20].

Pacienții tratați cu ISRS care nu au prezentat ameliorare precoce a insomniei și anxietății nu au beneficiat de schimbarea pe monoterapie cu un alt ISRS, la fel ca și persoanele care au dezvoltat simptome de tipul tremorului sau cefaleei pe durata terapiei farmacologice [21]. Concentrația plasmatică a *citalopramului* de 53 ng/ml în ziua 7 de tratament și o scădere a scorului HDRS-17 cu 24% în ziua 14 au prezis răspunsul la acest antidepresiv după 5 săptămâni de tratament [22]. Ambii factori cumulați au prezis un răspuns în săptămâna 5 cu o sensibilitate de 73% și o specificitate de 85% [22].

O creștere a funcționalității în primele 2 săptămâni (conform scorurilor pe Scala de Invaliditate Sheehan – SDS) sub tratamentul cu *desvenlafaxina* 50 mg/zi s-a dovedit un factor predictiv pentru răspunsul funcțional sau remisiunea ulterioară a simptomelor afective [23].

Conform unei metaanalize care a inclus 12 studii cu *agomelatina* răspunsul la acest antidepresiv în primele două săptămâni prezice obținerea unei remisiuni pe termen lung [24]. Metaanaliza a arătat că scăderea cu ≥ 5 puncte pe scala QIDS-C (Inventarul Rapid pentru Simptomatologia Depresivă – versiunea scorată de clinician) a avut cea mai mare putere predictivă pozitivă pentru răspunsul la tratamentul cu *agomelatina*, iar un scor peste 3 pe scala CGI-I (Impresia Clinică Globală – Ameliorare) a prezentat cea mai mare valoare predictivă negativă [24]. Aceste rezultate arată importanța utilizării unor instrumente clinice valide (QIDS-C) în asociere cu scale bazate pe impresia clinicianului asupra evoluției globale a simptomatologiei (CGI-I) [24].

Similar, în cazul augmentării terapiei antidepresive cu agenți din alte clase farmacologice au fost evaluați diferiți predictorii de răspuns clinic. De exemplu, asocierea de *aripiprazol* vs. placebo la terapia antidepresivă standard, cu monitorizarea simptomatologiei timp de minimum 8 săptămâni a condus, în cadrul unei analize *post-hoc* a 3 studii randomizate, la ameliorarea precoce (în a doua săptămână) a simptomelor depresive, acesta fiind cel mai important predictor al remisiunii [25].

O analiză a evoluției simptomatologiei la 2848 de pacienți care au primit 7 antidepresive diferite sau placebo nu a identificat o latență semnificativă a răspunsului terapeutic, ci doar mari variații individuale ale timpului până la apariția ameliorării clinice (13+/-1 zile) și până la apariția răspunsului (19+/-1 zile) [26]. Unii autori susțin, în consecință,

existența unei componente biologice de tip „reziliență“ la pacienții cu tulburări afective care, odată activată, ar determina o evoluție spre recuperare similară celei observate la administrarea de placebo, indiferent de factorii farmacologici care ar fi declanșat-o [26]. Persoanele care s-au ameliorat devreme sub tratamentul antidepresiv au avut o probabilitate de cel puțin 3 ori mai mare de a dezvolta un răspuns persistent [26].

Încercările de a recomanda un antidepresiv pe baza adecvării mecanismului farmacodinamic la profilul clinic al pacientului depresiv nu au condus la rezultate semnificative, analiza statistică indicând faptul că aproape 24 de pacienți necesită tratament cu un inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) în loc de un ISRS, pentru a obține răspuns la un singur pacient în plus [27]. Aceste date sugerează că o astfel de selecție nu este justificabilă în practica clinică, luându-se ca repere valorile NNT de 8-9 pentru triciclice, 6-7 pentru ISRS și 6 pentru *venlafaxină* [28]. În faza a doua a studiului STAR*D, care a evaluat antidepresive cu mecanisme distincte de acțiune, la pacienții care nu au răspuns la ISRS, conversiile pe alte medicamente cu proprietăți farmacodinamice diferite au fost doar ușor superioare ca eficiență combinării medicamentelor cu mecanisme distincte [29,30].

Pe baza sumarizării datelor din studii clinice randomizate și a meta-analizelor, unele antidepresive s-au dovedit superioare ca eficacitate altora, deși diferențele dintre ele au fost mici [31]. Metaanalizele care au inclus comparații individuale au sprijinit superioritatea agomelatinei față de sertralină, a citalopramului față de paroxetină și reboxetină, a escitalopramului față de citalopram, a fluoxetinei față de milnacipran, a mirtazapinei vs. ISRS sau *venlafaxină*, a paroxetinei față de fluoxetină și a sertralinei vs. fluoxetină [32]. O metaanaliză care a inclus comparații directe și indirecte ale antidepresivelor din perspectiva eficacității (*network meta-analysis*) a arătat că escitalopramul, mirtazapina, sertralina și *venlafaxina* au fost superioare, în contextul analizei a 12 antidepresive [33].

Pe de altă parte, o metaanaliză care a inclus studii randomizate cu durata de minimum 6 săptămâni, precum și studii observaționale cu cel puțin 1000 de participanți (n=234 de studii în total), nu a evidențiat diferențe clinice semnificative de eficacitate între antidepresive în faza acută, de continuare sau în cea de menținere a terapiei depresiei majore [34]. Au fost semnalate totuși diferențe în privința debutului acțiunii, efectelor adverse și a unor dimensiuni ale calității vieții legate de sănătate [34]. O altă metaanaliză (n=66 de studii randomizate, N=15161 de pacienți) a arătat că antidepresivele de tip ISRS, triciclice, IRSN, trazodona și extractul de *Hypericum perforatum* s-au dovedit superioare placebo (OR=1,69-2,03), dar nu au existat diferențe semnificative între ele, cu excepția faptului că triciclicele și ISRS au mai multe dovezi de eficacitate la nivelul asistenței medicale primare [35].

1.2. Eficacitatea și tolerabilitatea strategiilor de schimbare versus augmentare

Atât schimbarea, cât și augmentarea sunt abordări terapeutice validate în cazurile de răspuns parțial, dar pentru a vedea care dintre cele două intervenții este superioară

sau în ce condiții este preferabilă inițierea uneia sau a alteia, vor fi trecute în revistă rezultatele studiilor clinice, ale metaanalizelor și analizelor sistematice ale literaturii axate pe tratamentul formelor de depresie majoră care nu au răspuns la primul antidepressiv.

1.2.1. Rezultatele studiilor clinice

Pentru a interpreta rezultatele studiilor clinice se impune o clarificare a terminologiei folosite în cadrul intervențiilor terapeutice în depresia majoră. Astfel, tratamentul de *fază acută* al episodului depresiv se referă la perioada dintre inițierea terapiei și remisiunea simptomelor, *faza de continuare* se referă la menținerea remisiunii și stabilizarea pe termen lung, scopul fiind prevenirea recurențelor depresive, în timp ce *faza de menținere (profilactică)* țintește prevenirea recurențelor și consolidarea recuperării funcționale de durată [3]. Dacă simptomele depresive reapar în faza de continuare, după o perioadă de ameliorare, se consideră o *recădere* în cadrul aceluiași episod [3]. Pentru *răspunsul la tratamentul antidepressiv* definițiile sunt diferite, de exemplu: absența răspunsului este o scădere cu $\leq 25\%$ a severității simptomelor comparativ cu nivelul inițial; răspunsul parțial înseamnă o scădere cu 26-49% a severității simptomatologiei; remisiunea = absența simptomelor sau simptome minore, de exemplu, scorul HDRS ≤ 7 însoțit de ameliorare ocupațională și psihosocială [3].

În studiul STAR*D pacienții adulți (N=4041) cu depresie majoră non-psihotică, depresie cronică sau recurentă, au primit în prima fază tratament cu citalopram, iar o treime dintre ei au atins nivelul de remisiune clinică (50% dintre aceștia în primele 6 săptămâni) [36]. În etapa a doua s-a realizat schimbarea medicației antidepressive la non-responsivi, dar nu au fost observate diferențe semnificative în rata de remisiune între agenții din aceeași clasă (sertralina – 27%) sau din altă clasă (bupropion SR – 26%, ori venlafaxină ER – 25%) [36]. Tot în a doua etapă s-a recurs la augmentarea terapiei cu citalopram la pacienții non-responsivi, fără a se observa nicio diferență semnificativă statistic în privința ratei de remisiune între adăugarea bupropionului SR (39%) sau a buspironei (33%), deși cei care au primit bupropion au avut o reducere mai mare a simptomelor și o tolerabilitate mai bună [36]. Nu au fost detectate diferențe între terapia cognitivă și medicație în niciun grup din etapa a doua (augmentare/*switch*), deși psihoterapia ca strategie de augmentare a condus la un timp mai lung până la remisiune decât augmentarea cu agenți farmacologici (55 vs. 40 zile) [36].

Pacienții care nu au prezentat remisiuni în cadrul studiului STAR*D (N=1292) au fost comparați din punct de vedere al evoluției clinice sub tratament de augmentare sau de schimbare a agentului antidepressiv cu un altul [37]. Nu au fost înregistrate diferențe între cele două abordări farmacoterapeutice în privința ratei de remisiune sau răspuns, a timpului până la obținerea remisiunii sau a răspunsului, ori a calității vieții. Analiza *post-hoc* a arătat că augmentarea poate ameliora prognosticul pacienților care au tolerat minimum 12 săptămâni de tratament inițial și al pacienților care au răspuns parțial la primul tratament [37].

În etapa a treia nu au existat diferențe majore între *switch*-ul pe mirtazapină (8%) sau nortriptilină (12%), nici între augmentarea cu litiu (13%) sau T3 (25%) [36]. Totuși,

mai mulți pacienți care au primit litium au discontinuat tratamentul din cauza efectelor adverse, comparativ cu cei tratați cu triiodotironină [36].

În etapa a patra nu s-a detectat nicio diferență în privința ratei de remisiune între tranilcipromină (14%) sau venlafaxină + mirtazapină (16%), dar combinația antidepresivelor s-a asociat cu mai puține efecte adverse și nu a necesitat precauții dietetice/perioadă de *wash-out* [36]. După cele 4 etape, circa 67% dintre pacienți au atins remisiunea, iar timpul până la obținerea acesteia nu a diferit în funcție de etapa de tratament [36].

Importanța obținerii remisiunii a fost reflectată în studiul STAR*D de faptul că rata de recăderi a fost mai mică la cei care au atins acest nivel, comparativ cu cei care au obținut doar răspuns terapeutic: în faza 1 circa 34% vs. 59% dintre pacienți au recăzut; în faza a doua 47% vs. 68%, în a treia 42% vs. 76%, iar în etapa a patra 50% vs. 83% [36].

Un grup de pacienți (N=1522) diagnosticați cu depresie majoră non-psihotică, non-responsivi la cel puțin un antidepresiv, administrat în doze adecvate și pe o durată suficientă, au primit un nou antidepresiv, bupropionul, ori o terapie de augmentare cu aripiprazol sau bupropion timp de 36 de săptămâni [38]. Pacienții care au primit augmentare cu aripiprazol au avut o rată de remisiune mai mare la 12 săptămâni decât cei care au primit ulterior bupropion ($p=0,02$), deși diferența a fost modestă, iar rata de răspuns a fost mai mare la cei care au primit augmentare cu aripiprazol decât în oricare din celelalte două grupuri [38]. Nicio diferență între grupuri nu a fost observată în privința ratei de recădere [38]. Din perspectiva tolerabilității, anxietatea a fost mai frecventă la cei care au primit bupropion, iar somnolența, akatisia și creșterea în greutate la cei tratați cu aripiprazol [38].

Un studiu naturalistic, deschis, a inclus 74 de pacienți cu depresie majoră considerați rezistenți la tratament, care au beneficiat de schimbarea antidepresivului sau de augmentarea acestuia [39]. În faza acută au răspuns 50% dintre subiecți la una din cele două intervenții terapeutice, respectiv 45% dintre cei care au schimbat agentul farmacologic și 56% dintre cei care au primit augmentarea antidepresivului (diferențele nu au fost semnificative statistic) [39]. Aproape 70% dintre pacienții care au obținut un răspuns în faza acută au reușit să mențină acest răspuns și la 6 luni [39].

Într-un studiu nerandomizat, naturalistic, au fost incluși 85 de pacienți nespitalizați, diagnosticați cu depresie majoră, care nu au atins remisiunea după administrarea unui antidepresiv pe durată suficientă și care au primit un nou antidepresiv sau un agent de augmentare [40]. Pacienții cu răspuns incomplet care au primit un agent de augmentare au avut rate de remisiune mai mari ($p=0,01$), scoruri finale mai mici de severitate (CGI-S) ($p=0,01$) și o ameliorare clinică mai mare (CGI-I) ($p=0,03$) decât cei care au schimbat antidepresivul [40]. Pacienții non-responsivi la primul tratament și care au trecut pe un alt antidepresiv au avut o ameliorare clinică mai mare decât cei care au primit augmentarea terapiei ($p=0,03$), dar nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri referitoare la ratele de remisiune și severitatea finală a simptomelor [40].

Un studiu naturalistic, observațional, multicentric, care a inclus un număr de 593 de persoane diagnosticate cu depresie majoră a comparat 5 metode de intervenție farmacologică la pacienții cu răspuns parțial sau lipsă de răspuns la primul antidepresiv: 3 metode algoritmice (augmentare cu litium, creșterea dozei agentului farmacologic sau conversia pe un alt agent antidepresiv), o intervenție farmacologică bazată pe un