

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL PSIHIATRIE**



***Valoarea unor markeri biologici în diagnosticarea și
evaluarea postdetoxifiere a dependenței de alcool
într-o zonă de consum la risc/judetele
Galați și Brăila***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. PRELIPCEANU DAN

Doctorand:

Dr. VASILE CLAUDIU-IONUȚ

2018

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ȘI PREZENTATE.....	4
ABREVIERI.....	5
INTRODUCERE.....	6
I PARTEA GENERALĂ: ALCOOLISMUL O PROBLEMĂ PRIORITARĂ	
DE SĂNĂTATE PUBLICĂ	8
1. Stadiul actual privind importanța actuală a consumului de alcool.....	8
1.1. Factori care determină consumul de alcool la nivel mondial.....	11
1.1.1. Vârsta	11
1.1.2. Genul/Sexul.....	12
1.1.3. Factorii de risc determinați de mediul familial.....	13
1.1.4. Statutul socio-economic.....	14
1.1.5. Dezvoltarea economică.....	15
1.2. Boli asociate consumului de alcool.....	16
1.3. Comorbiditățile psihiatrice ale alcoolismului - problemă de sănătate publică la nivel global.....	19
1.4. Neuropatia alcoolică și tulburări amnestice persistente induse de alcool.....	21
1.5. Detecția precoce a consumului de alcool.....	25
1.6. Complicații psihiatrice în cazul consumatorilor de alcool.....	28
2. Valoarea biomarkerilor în optimizarea tratamentului postdetox a dependenței de alcool.....	30
2.1. Mecanismul metabolizării alcoolului în organism.....	31
2.2. Considerații generale și clasificare-markerii alcoolismului.....	33
2.3. Markerii ai predispoziției la consumul de alcool.....	34
2.4. Markerii biologici în alcoolism.....	35
2.5. Markerii consumului cronic de alcool.....	37
2.5.1. Gama-glutamil transpeptidaza (GGT).....	38
2.5.2. Volumul corpuscular mediu (VCM).....	40
2.5.3. Transaminazele.....	41
2.5.4. Colesterol-lipoproteina de înaltă densitate (HDL-C).....	41
2.5.5. Transferină deficitară în (CDT).....	41
2.6. Markerii consumului recent de alcool.....	42

2.6.1. Alcoolul.....	42
2.6.2. Ionul acetat.....	44
2.6.3. Metanolul.....	44
2.6.4. 5-Hidroxitriptofolul (5-HTOL).....	44
2.6.5. Acizii grași ai etilesterilor AGE (FAEE- Fatty acid ethyl esters).....	45
2.6.6. Acidul sialic.....	45
2.6.7. β -hexosaminidaza (β -HEX).....	46
2.6.8. Citochinele.....	46
2.7. Markerii abstenenței și ai recăderii.....	47
2.8. Stadiul actual din literatura de specialitate privind markerii biologici în consumul de alcool.....	47
2.9. Potențiali biomarkeri ai consumului de alcool.....	54
2.10. Parametrii hematologici ai consumului de alcool.....	56
2.11. Profilul lipidic al sângelui.....	57
2.12. Răspunsul imun.....	57
2.13. Anemia sideroblastică.....	58
3. Instrumente de diagnosticare ale alcoolismului.....	59
3.1. Criterii de diagnosticare a alcoolismului.....	59
3.2. Diagnosticarea alcoolismului.....	61
3.3. Utilizarea instrumentului AUDIT în practica medicală.....	62
3.3.1. Proprietățile psihometrice ale versiunii românești AUDIT.....	64
3.4. Utilizarea instrumentului CAGE în practica medicală.....	64
4. Tratamentul postdetox în cazul alcoolismului	65
4.1. Tratament farmacologic clasic.....	65
4.2. Tratament specific pentru alcoolism.....	72
4.3. Terapia comportamentală cognitivă utilizată în alcoolism.....	73
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	77
5. Studiul I -Interpretarea datelor rezultate din studiul observațional.....	83
5.1. Analiza evoluției duratei medii de spitalizare în perioada celor patru vizite pentru detox.....	88
5.2. Distribuția numărului de pacienți la fiecare vizită pentru detox în funcție de numărul de zile de spitalizare pentru detox.....	89

5.3. Dinamica numărului de pacienți între cele patru vizite pentru detox în funcție de durata de spitalizare.....	91
5.4. Analiza evoluției duratei medii de recădere între cele patru secvențe (black-box) pentru detox.....	92
5.5. Evoluția bio-markerului GGT în lotul observațional la cele 4 vizite pentru detox.....	105
6. Studiul II -Valorificarea biomarkerilor consumului de alcool în urmărirea tratamentului alcoolismului cu comorbiditate hepatică. Studiu observațional.....	117
7. Studiul III - Monitorizarea pacienților alcoolici folosind testul AUDIT.....	133
8. Studiul IV – Evaluarea prescripției medicației anti-craving și anti-craving, în perioada post-detox.....	162
CONCLUZII.....	170
BIBLIOGRAFIE.....	173
LISTA FIGURI.....	194
LISTA TABELE.....	198

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ȘI PREZENTATE

BDI

1. **Claudiu I. Vasile**, VALORIFICAREA BIOMARKERILOR CONSUMULUI DE ALCOOL ÎN URMĂRIREA TRATAMENTULUI ALCOOLISMULUI CU COMORBIDITATE HEPATICĂ. STUDIU OBSERVAȚIONAL. Revista Română de Psihiatrie, Vol.XX, nr.2, pp 68-75, 2018.

<http://www.romjpsychiat.ro/uploads/revista/2-2018.pdf>

2. **Claudiu I. Vasile**, MONITORIZAREA PACIENȚILOR ALCOOLICI FOLOSIND TESTUL AUDIT, Revista Română de Psihiatrie, Vol.XX, nr.2, pp 75 -83, 2018.

<http://www.romjpsychiat.ro/uploads/revista/2-2018.pdf>

3. Lavinia Alexandra Moroianu, Eduard Polea Drima, Alexandru Bogdan Ciubară, **Claudiu Ionuț Vasile**, Mihai Mutică, Anamaria Ciubară, Aurel Nechita, *Depression in Patients with Diabetes* American Journal of Psychiatry and Neuroscience 2017; 5(6): 63
<http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajpn> doi: 10.11648/j.ajpn.s.2017050601.73 ISSN: 2330-4243 (Print); ISSN: 2330-426X (Online)

4. Anca Talasman, Carmen Udrea, Dana Flaugiu, **Claudiu Ionuț Vasile**, *Aspecte Socio-Demografice Si Clinice Ale Consumului De Alcool La Femei -*, Romanian Journal Of Psychiatry, vol XIV,no.4, 2012

<https://docs.google.com/viewer?url=http%3A%2F%2Fwww.romjpsychiat.ro%2Fuploads%2Frevista%2F4-2012%2F4.pdf>

5. Anca Talasman, **Ionuț Claudiu Vasile**, *Redoutable Adverse Effects of Antipsychotic Therapy / Efectele adverse redutabile ale terapiei psihotice* - Romanian Journal of Psychiatry, vol. XII, No.2, 2010

http://www.romjpsychiat.ro/media/Revista/2_2010/Anca_Talasman_Redoutable_Adverse_Effects_of_Antipsychotic_Therapy.pdf

PREZENTARI ORALE

1. **Vasile Claudiu Ionuț**, *Psihosomatica* – prezentare orală- Conferința Europeană De Psihiatrie Și Sănătate Mintală „Galatia 2018”.

<http://actaria.ro/conferinte/conferinta-europeana-de-psihiatrie-si-sanatate-mintala-galatia-2018/program/>

2. **Vasile Claudiu Ionuț**, *Importanța diagnosticului precoce și al tratamentului continuu în schizofrenie. Opțiuni terapeutice în faza de stabilizare-prezentare orală*, Conferința Europeană De Psihiatrie Și Sănătate Mintală „Galatia 2018”, <http://actaria.ro/conferinte/conferinta-europeana->

de-psihiatrie-si-sanatate-mintala-galatia-2018/program/

POSTER

1. Claudiu Ionuț Vasile *Stevens-Johnson Syndrome, Redoubtable Adverse Effects of Antipsychotic Therapy*, WPA 2013 BUCHAREST CONGRESS

<https://www.dcpsych.org/assets/CLM/clmdocs.pdf>

ABREVIERI

GGT	Gama-glutamil transpeptidază
TGP	Glutamat piruvat transaminază, sau alanin aminotransferază (ALAT/ALT)
TGO	Oxaloacetat transaminaza, sau aspartat aminotransferază (ASAT/AST)
MCV	Volumul corpuscular mediu
TB	Trombocite
HB	Hemoglobina
HT	Hematocrit
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test- Test de determinare a tulburărilor induse de alcool
F10.0	Intoxicație etanolică
F10.1	Utilizare nocivă pentru sănătate (abuz etanolic)
F10.2	Dependență etanolică
F10.3	Sevraj etanolic
F10.4	Delirium tremens
F10.5	Tulburare psihotică indusă de alcool (halucinoză alcoolică)
SEI	Grup socio-economic inferior
SES	Grup socio-economic superior
NCS	National Comorbidity Study
5-HIAA	Acidul 5-hidroxi-indol acetic
5-HTOL	5-Hidroxitriptofolul
AGEE	Acizii grași ai etilesterilor
FAEE	Fatty acid ethyl esters
GC	Cromatografia cu gaz
TSA	Nivelul total de acid sialic
β-HEX	β-hexosaminidaza

INTRODUCERE

Această lucrare își propune să studieze datele existente la momentul actual în literatura internațională de specialitate și nu numai, în ceea ce privește importanța valorii biomarkerilor în diagnosticarea alcoolismului și tratamentul postdetox și să aducă o contribuție originală prin rezultatele obținute din evaluări clinico-psiho-logice, cuantificarea markerilor și prin realizarea de statistici privind influența consumului de alcool asupra biomarkerilor specifici consumului de alcool.

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Motivația alegerii temei

Afecțiunile somatice pe care le implică această patologie, frecvența formelor grave cu care pacienții ajung să se adreseze unităților sanitare implică instituirea unor tratamente complexe, o perioadă lungă de recuperare, absenteism de la locul de muncă, toate acestea constituind, în fond, pierderi bugetare importante.

Ipoteza:

Lucrarea de față își propune să răspundă la întrebarea:

După tratamentul de dezintoxicare (detox) modificarea valorilor biomarkerilor poate fi utilă alegerii metodelor psiho - sociale necesare continuării celei de a doua faze a tratamentului dependenței, **faza de prevenție a recăderilor ?**.

Preambul:

Studiile actuale arată faptul că tratamentul în detox îmbunătățește starea clinică a pacientului diagnosticat cu dependență etanolică. Prin lucrarea de față ne propunem să demonstrăm că tratamentul detox în alcoolism, aplicat în secvențe repetate după mai multe recăderi contribuie atât pe termen scurt, cât și pe termen lung la ameliorarea și stabilizarea stării de sănătate a pacientului. Această ameliorare ar trebui să fie reflectată în valorile absolute ale markerilor biologici culese în timp și în valorile relative ale markerilor, prin raportarea cu valoarea din vizită precedentă.

Scop:

Scopul lucrării îl constituie evaluarea post detox a stadiului biologic al dependenței de alcool prin cuantificarea valorii markerilor biologici utilizați în

diagnosticarea dependenței etanolicе, printr-un studiu realizat în zona județelor Galați și Brăila. Studiul constă în analiza observațională a unui lot de pacienți care pe lângă alcoolism au dezvoltat și comorbidități asociate alcoolismului.

Aspecte etice

În realizarea cercetării s-au respectat codurile de etică profesională aplicabile personalului medical inclusiv, respectarea utilizării datelor cu caracter personal prin respectarea confidențialității și prelucrarea rezonabilă a datelor. În acest sens s-a obținut consințământul informat al subiecților și s-au evitat conflictele de interese. În acest sens s-au obținut raportul comisiilor de etică și de plagiat din cadrul UMF “Carol Davila” București.

Obiective:

Obiectivul general al studiului nostru a fost evaluarea stadiului biologic al dependenței la sfârșitul tratamentului de dezintoxicare (detox). Am urmărit variațiile cantitative ale unor biomarkeri (GGT, TGO, TGP, MCV), cei mai utilizați astăzi în clinică și relevanți pentru obiectivul propus.

Obiectivele specifice:

1. Analiza statistică a lotului observațional privind principalele caracteristici descriptive ale lotului (sexul, vârsta, fenomenul de urbanizare, durata de internare), tipul de diagnostic la internare, comorbidități asociate alcoolismului cât și valorile biomarkerilor înregistrate pentru pacienții din lotul experimental în foaia de observație la internarea pentru detox.
2. Evaluarea impactului hepatitei alcoolice.
3. Evaluarea conștientizării dependenței etanolicе prin aplicarea testului AUDIT în alcoolism.
4. Elaborarea unui model de stadializare a alcoolismului pe baza testului AUDIT.
5. Impactul polineuropatiei toxice în alcoolism
6. Analiza tratamentului postdetox aplicat pacienților în ceea ce privește medicația antidepresivă și anticraving aplicată post detox pacienților cu dependență etanolică.

Metodologie:

Metodologia cercetării a plecat de la concluziile unor cercetări efectuate de experți în domeniu, analiză care a fost sumarizată în partea teoretică a tezei. În urma acestei etape s-au desprins unele concluzii, privind fenomenul de alcoolism și impactul acestuia asupra

individului din punct de vedere medical și social. Cercetarea conține un studiu observațional clinic, structurat în patru etape pe un lot de 331 de pacienți diagnosticați cu alcoolism și cu comorbidități asociate, studiu care a fost evaluat ulterior prin tehnici statistice din studiu mixt în studiu cantitativ, care apoi prin intermediul instrumentelor statistice (media, deviația standard sau intervalele quartile), au fost prelucrate econometric și transformate în valori relative prin raportare dinamică $n/(n-1)$.

Rezultatele analizelor efectuate au fost prelucrate statistic, obținându-se modele econometrice care determină:

- impactul consumului patologic de alcool asupra modificărilor markerilor biologici la cei 202 pacienți cu hepatită alcoolică față de total pacienți cu alcoolism, și
- studiul clinic privind influența în dinamică a tratamentului detox asupra neuropatiei alcoolice evaluat prin analiza statistică a lotului la cele patru vizite pentru detox.

Econometria reprezintă studierea calitativă a fenomenelor pe baza variabilelor de structură a sistemului formate din variabile endogene, variabile factoriale sau exogene, variabile aleatoare și variabile de tip.

Studiul observațional clinic cu caracter secvențial a avut în vedere patru internări pentru detox la intervale variabile de timp, durata medie fiind de 121-122 de zile pe secvență (black box), durata medie de tratament fiind de 4-5 zile.

Secvențele reprezintă o succesiune de intervale de timp între producerea recăderii în alcoolism, internarea pentru detox, și următoarea recădere în alcoolism.

Black-box-ul reprezintă în interiorul secvenței perioada dintre externarea după detox până la recăderea în alcoolism. Această perioadă a fost denumită generic black-box, deoarece pentru această perioadă nu există date credibile pentru evaluarea cu acuratețe a consumului de alcool și a tratamentului efectuat de pacienți.

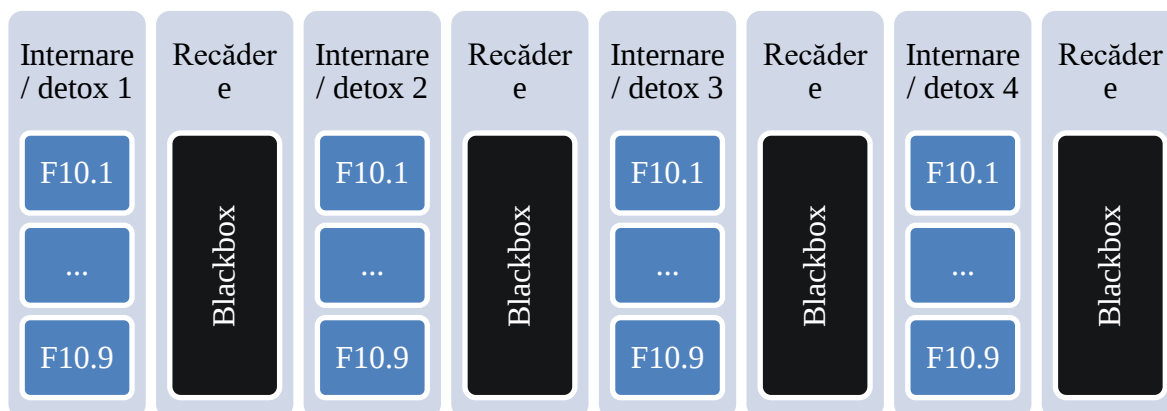


Fig. II.1. Caracterul secvențial al studiului clinic

Eșantionul a fost analizat statistic în funcție de vârsta pacienților care s-a constatat a fi situată preponderent între 40 și 60 de ani. Distribuția reziduală este simetrică pe intervalele imediat anterior și imediat posterior, respectiv 40-60 și mai mare de 60 de ani.

Situarea în acest palier de vârstă a populației majoritare din eșantion are la bază reducerea treptată a activității (apropierea de pensie cumulată eventual cu fenomenul șomajului și alte aspecte ale problematicei incluzinii sociale). În acest context se constată urbanizarea fenomenului clinic, dependența de/la alcool, în sensul că aproximativ 60% din populația lotului observațional este situată în mediul urban.

Eșantionul, pentru a fi reprezentativ s-a constituit pe baza următoarelor criterii de includere și excludere:

Criterii de includere:

- pacienți de sex masculin și feminin cu vârsta peste 18 ani și sub 70 de ani
- pacienți cu dependență alcoolică după criteriile DSM IV TR
- pacienți înregistrați în evidențele Spitalelor de Psihiatrie din Galați și Brăila
- pacienți cu sevraj etanolic, delirium tremens, sevraj etanolic cu crize GM.

Criterii de excludere:

- pacienții care nu s-au prezentat la vizita pentru detox.
- pacienții care au prezentat la internarea pentru detox afecțiuni cu risc vital imediat: angina pectorală instabilă, infarct miocardic, colaps cardio-vascular (variații ale tensiunii arteriale necontrolabile), tulburări de ritm cardiac, comă alcoolică, hemoragii digestive superioare sau inferioare.
- pacienții care migrează către o clinică privată de tratament după 1-2 ședințe detox.

Design-ul studiului:

Studiul este unul analitic prospectiv, observațional, monocentric și subdivizional (lotul de pacienți a fost împărțit în mai multe loturi în funcție de comorbiditățile asociate, urmărindu-se prin aceasta a se atinge obiectivele propuse de studiu și a demonstra modelele econometrice descrise la partea de metodologie). Pacienții la care s-a constatat că întrunesc criteriile de includere au fost monitorizați pe o perioadă de doi ani de zile, timp în care s-a constatat că aceștia au efectuat patru episoade de detox în urma recăderilor din alcoolism, centralizarea informațiilor observaționale din foile de consultație fiind folosită cu acceptul pacientului sau aparținătorului legal în cazul în care starea de sănătate a pacientului nu a permis acordul imediat.

Au fost prelucrate date personale, apartenența zonală, sex, vârsta, durata de spitalizare pentru detox, tipul de diagnostic la internare cât și informații asupra comorbidităților și date privind valorile biomarkerilor recoltați și analizați după detox.

În figura II.2 sunt prezentate tipurile de diagnostic la internare.

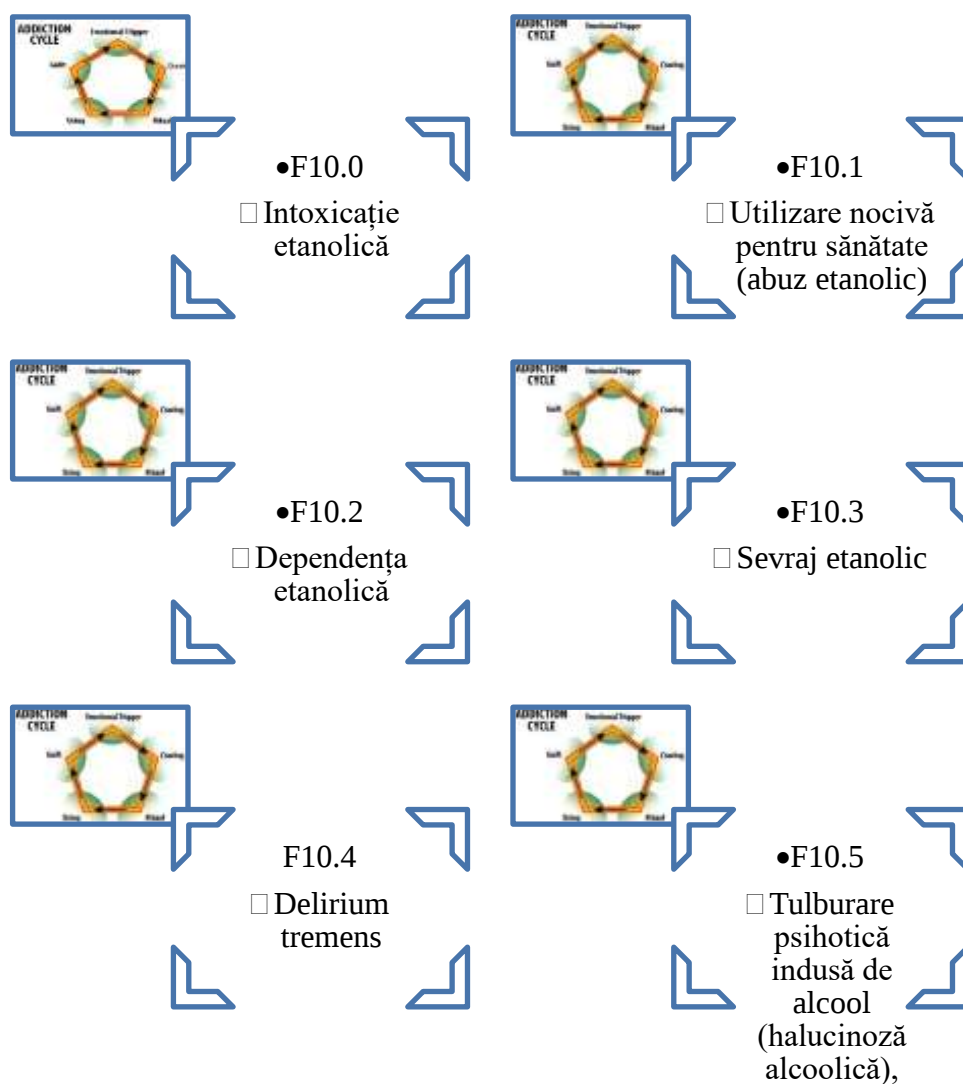


Fig. II.2. Tipuri de diagnostic la internare

La fiecare internare pentru detox s-au efectuat anamneza și examenul clinic general pe aparate și sisteme: starea nutriției la internare, examenul fanerelor, tegumentelor și mucoaselor, locomotor, musculo-scheletal, respirator, cardiac (inclusiv EKG), renal, examen abdominal. În paralel se efectuează și examenul psihic al bolnavului.

S-au efectuat și următoarele analize privind markerii biologici :

- **GGT:** gama – glutamiltransferază (glutamiltranspeptidază),

- **TGP:** glutamat piruvat transaminaza, cunoscută și sub denumirea de alanin aminotransferază (ALAT),
- **TGO:** glutamat oxaloacetat transaminaza, cunoscută și sub denumirea de aspartat aminotransferaza (ASAT),
- **MCV:** volumul cormuscular mediu,
- Trombocite,
- Hemoglobina,
- Hematocrit.

Design-ul studiului a permis aplicarea testului AUDIT la fiecare vizită pentru detox, aspect care a fost realizat de autor și în urma căruia s-au cules informații relevante cu privire la comportamentul de consum de alcool în perioada anterioară vizitelor pentru detox. Testul este subiectiv și se bazează pe dorința sinceră a pacientului de a comunica informații în vederea unui diagnostic și tratament cât mai eficient și adecvat.

Analiza statistică a datelor:

Analiza statistică a datelor a vizat în primul rând aplicarea unor indicatori de transformare a informației mixte în informație cantitativă și structurarea lor pe intervale observaționale astfel încât datele prelucrate să fie relevante pentru analiza în cauză.

Metodele statistice utilizate conțin reprezentări histogramice, aplicarea *testului t* (Student), aplicarea modelelor OLS- metoda celor mai mici pătrate, analiza distribuției normale, testele χ^2 , dispersia și deviația standard, nu în ultimul rând aplicându-se pragurile de semnificație statistică a lui P –value pentru valori de referință semnificativ și înalt semnificativ statistice ($P < 0,01$, respectiv $P < 0,001$). Metodele statistice au fost utilizate pentru a interpreta econometric observațiile culese ca urmare a studiului clinic (OBS=331) fără a se înregistra valori nule sau invalide în lotul analizat.

Descrierea lotului de pacienți :

Au fost urmăriți un număr de 331 de pacienți diagnosticați cu alcoolism conform criteriilor de includere. Un număr de 170 de pacienți au fost excluși din studiu conform criteriilor de excludere, care nu au îndeplinit condiția de minim 4 vizite, sau au dezvoltat afecțiuni cu risc vital.

Perioada de observație a fost de doi ani. Pacienții din lotul observațional clinic au fost selectați din rândul pacienților internați cu diferite forme de alcoolism în Spitalul de Psihiatrie “Elisabeta Doamna” din Galați și Brăila-“Sf. Pantelimon”. Lotul de pacienți este format dintr-un număr de 306 (92,5%) bărbați și 25 (7,5%) de femei, dintre care

preponderent adulți cu vârsta între 40 și 60 de ani -49%, persoane adulte cu vârsta între 20 și 40 de ani 25,68%, și persoane vârstnice cu vârsta mai mare de 60 de ani 24%.

5. Studiul I -Interpretarea datelor rezultate din studiul observațional

Distribuția eșantionului în funcție de sex indică o preponderență de 306 bărbați, minoritatea populației ca pondere (25 persoane) fiind femei.

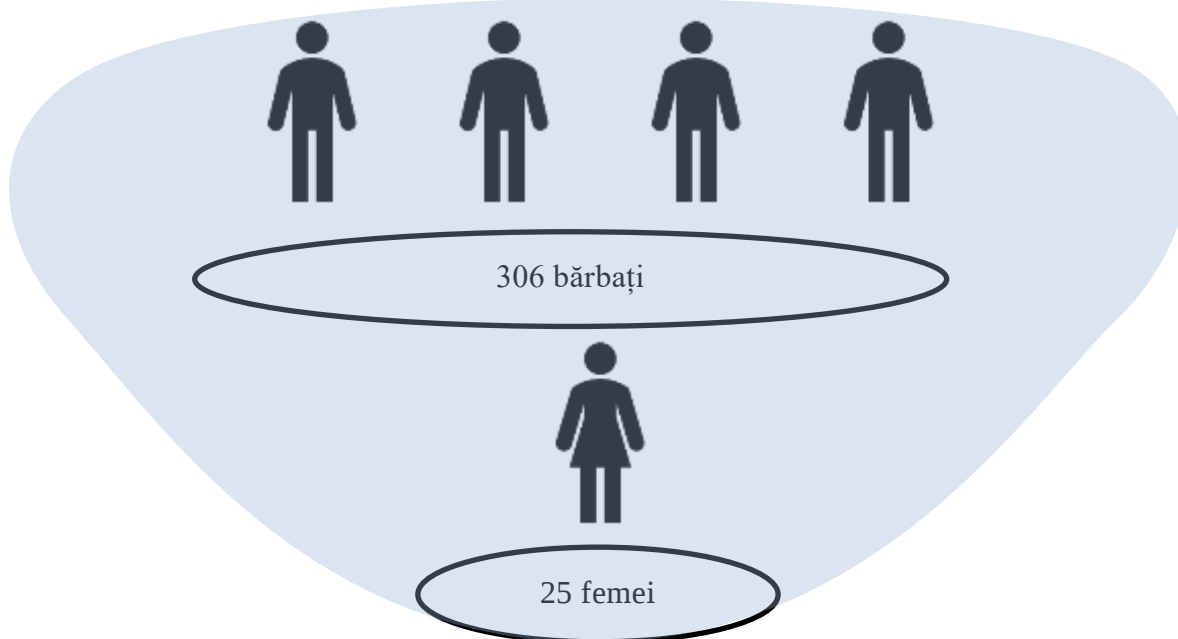


Fig. 5.1. Structura lotului în funcție de sex

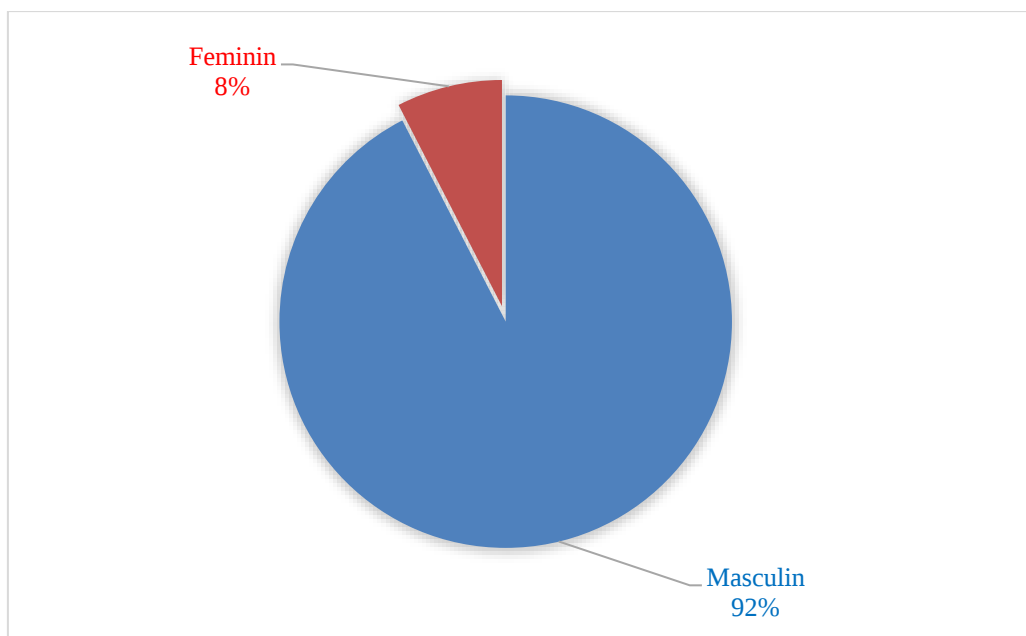


Fig. 5.2. Distribuția eșantionului pe sexe

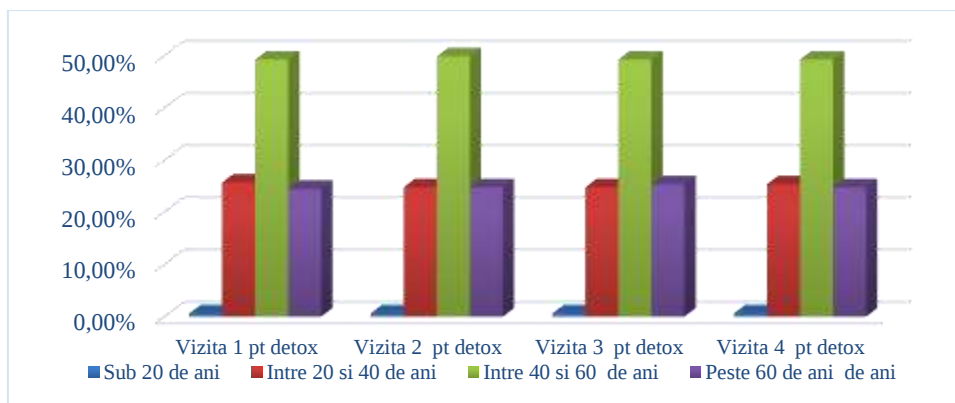


Fig. 5.3. Distribuția eșantionului pe vârste

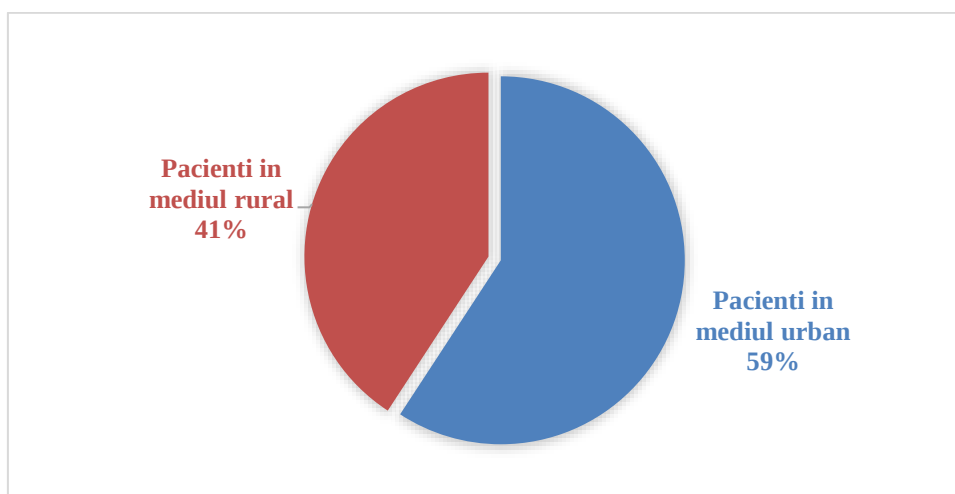


Fig. 5.4. Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență

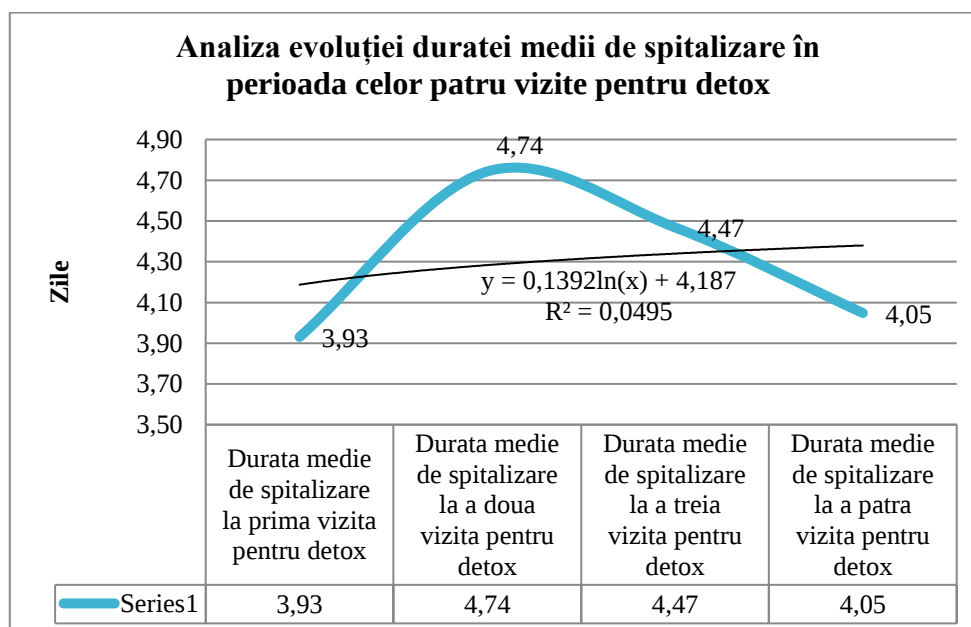


Fig. 5.5. Analiza evoluției duratei medii de spitalizare în perioada celor patru vizite pentru detox

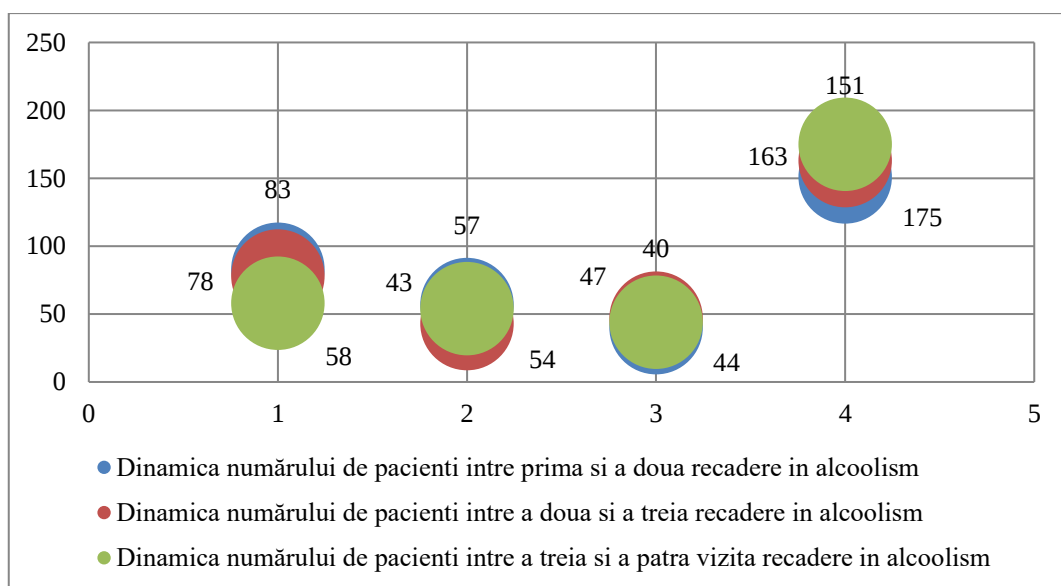


Fig. 5.8. Reprezentarea grafică a dinamicii fenomenului analizat în tabelul 5.6

Tabel 5.8 Corelația duratei medii de internare pentru detox cu perioada până la apariția recăderii

Perioada internare pentru detox	Durata de timp până la apariția recăderii	Prima vizită pentru detox (nr. pacienți)	Black box (recădere I) (nr. pacienți)	A doua vizită pentru detox (nr. pacienți)	Black box (recădere II) (nr. pacienți)	A treia vizită pentru detox (nr. pacienți)	Black box (recădere a III) (nr. pacienți)	A patra vizită pentru detox (nr. pacienți)
(durata medie zile)		3.93	146.2	4.74	67.8	4.47	173.8	4.05
0-5 zile		237		234		241		240
5-15 zile		86		76		71		74
15-30 zile		7		19		15		17
30-50 zile		1		2		4		0
	0-15 zile		83		78		58	
	15-45 zile		57		43		54	
	45-90 zile		40		47		44	
	90-150 zile		151		163		175	

Din tabelul de mai sus reiese faptul că distribuția preponderentă în lot o au pacienții cu nevoi de spitalizare relativ reduse (0-5 zile: 230-240 persoane) care au recăzut în mare parte în intervale mai mari de 90 de zile. De asemenea există un sublot de mici dimensiuni reprezentat de bolnavii cronici în alcoolism care au nevoie de perioade îndelungate pentru detox și care recad în perioade scurte de timp.

Tabel 5.24 Descrierea lotului de pacienți la includerea în studiu în funcție de datele demografice și factorii de risc pentru consumul de alcool.

DESCRIEREA LOTULUI DE PACIENȚI = 331	
FEMEI	306 (92,5%)
BĂRBAȚI	25 (7,5%)
VARSTA MEDIE A PACIENȚILOR	<20 de ani au fost incluși în eșantion în număr de 2 respectiv în procent de 0,6%. între 40 și 60 de ani -49%, între 20 și 40 de ani 25,68%, > 60 de ani 24%.
MEDIUL DE PROVENIENȚĂ	Mediul urban 60% din lot, respectiv 196 Mediul rural 40% din lot, respective 135
DIAGNOSTIC LA INTERNARE LA PRIMUL DETOX	-intoxicație etanolică 70,39% (233 de pacienți), -sevrăj etanolic în procent de 17,22% (57 de pacienți) -dependența etanolică în procent de 8,76% (29 de pacienți) -utilizare nocivă pentru sănătate-abuz etanolic, delirium tremens și halucinoza alcoolică 3.63% (12 pacienți).
COMORBIDITATI ASOCIATE	-hepatopatie asociată în alcoolism 61% din pacienți. -polineuropatie (7,25%), -crize GM (8,78%), -afecțiuni cardiace (4,83%).
BIOMARKERI LA DETOX 1	GGT crescut 58,91% din pacienți, TGO crescut 59,25% din pacienți, TGP crescut 43,81% din pacienți, MCV crescut 34.74% din pacienți, trombocite, hemoglobina și hematocrit valorile crescute pentru 25%.

DISCUȚII:

Analiza biomarkerilor efectuată asupra eșantionului selectat a indicat pentru 58,91% din pacienți: GGT crescut, 59,25% din pacienți la prima internare pentru detox au înregistrat valori marite ale TGO, 43,81% au înregistrat valori mărite ale TGP, 34.74% au prezentat MCV mărit, în timp ce pentru trombocite, hemoglobina și hematocrit valorile crescute sunt înregistrate pentru mai puțin de un sfert din lotul de pacienți.

6. Studiul II -Valorificarea biomarkerilor consumului de alcool în urmărirea tratamentului alcoolismului cu comorbiditate hepatică. Studiu observațional.

Scopul acestui studiu, îl constituie evoluția markerilor biologici ai alcoolismului atunci când pacientul diagnosticat cu dependență etanolică este supus tratamentului detox. În urma aplicării tratamentului detox, markerii biologici ai alcoolismului suferă modificări pe măsură ce pacientul este supus tratamentului. În urma vizitelor successive pentru tratamentul detox la alcool, s-au identificat corelații între modificările valorilor GGT, TGP și TGO în grupul pacienților diagnosticați cu alcoolism cât și în grupul pacienților cu alcoolism și hepatită alcoolică.

Studiul și-a propus să cerceteze un grup de pacienți diagnosticați cu alcoolism care sunt supuși tratamentului detox și modul cum evoluează markerii biologici în cazul pacienților cu alcoolism și hepatopatie asociată. Rezultatele studiului vor fi valorificate sub forma unui model statistico-matematic care să ajute eventual stabilirea de către clinicieni a unor strategii de abordare terapeutică pentru pacienții aflați cu recăderi în alcoolism și hepatită alcoolică.

DESIGN – UL STUDIULUI. METODOLOGIE.

Studiul se concentrează pe analiza observațională a unui lot de pacienți diagnosticați cu dependență etanolică (331 pacienți (**T.E.-lot martor**) din care 202 pacienți diagnosticați cu hepatită alcoolică (**H.P.-lot experimental**)), pacienții au vârstele cuprinse între 18-81 de ani în conformitate cu ICD 10 și DSM-IV. Ca metodă de studiu s-a utilizat analiza observațională desfășurată pe o perioadă de doi ani de zile între 2014-2016, pe un lot de pacienți care au fost internați în Spitalul de Psihiatrie Elisabeta Doamna Galati.

Analiza observațională a fost utilizată cumulativ cu diseminarea statistică a informațiilor colectate, analizată pe serii de date și interpretarea critică a observațiilor prin aplicarea modelului matematico-statistic. Metoda a presupus segmentarea criterială a informațiilor în funcție de criteriul determinării hepatitei alcoolice semnificativă (identificarea disfuncționalităților hepatice prin valori crescute ale markerilor biologici).

S-a obținut din lotul martor pe baza lotului experimental cu mențiunea că acesta a fost segmentat în funcție de criteriul determinării hepatitei alcoolice semnificative (identificarea disfuncționalităților hepatice prin valori crescute ale markerilor biologici GGT, TGO și TGP). Modelul matematico-statistic își propune să evidențieze legătura dintre modificarea GGT, TGO și TGP, într-o secvență de patru internări pentru detox la pacienți și hepatită alcoolică. Se urmărește totodată identificarea influenței tratamentului la internarea pentru detox asupra comportamentului în perioadele ambulatorii tratate prin intermediul modelului ca fiind perioade “Black Box”. Pentru acest studiu au fost respectate normele de etică și conduită privind cercetarea clinică, a fost obținut acceptul pacienților (consimțământ scris) și s-a evitat conflictul de interese.

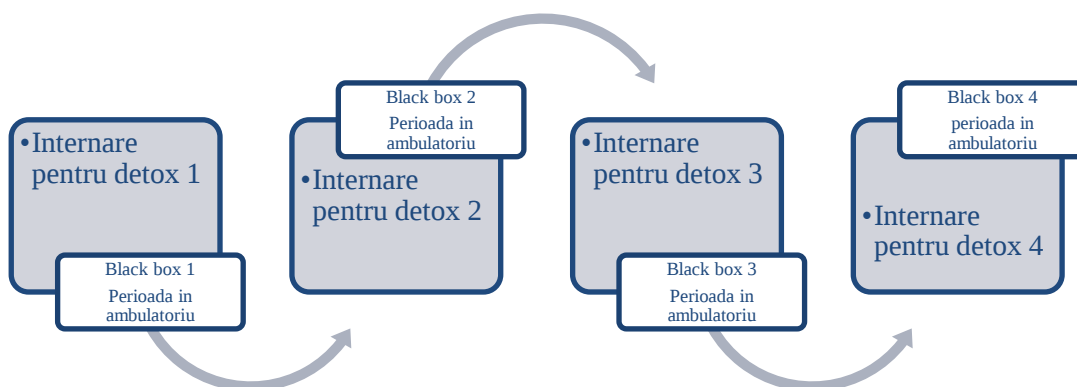


Fig. 6.1. Identificarea fluxului clinic și în ambulatoriu al tratării pacienților cu alcoolism

Datele observaționale au fost sintetizate statistic prin aplicarea transformării calitative a acestora, rezultatele fiind diseminate pe valori relative, privind evoluția simptomelor asociate alcoolismului, în patru secvențe observaționale distincte (vizite) realizate de autor pe lotul martor (T.E.) de 331 de pacienți în intervalul de timp specificat mai sus. Pentru acest lucru s-a utilizat programul statistic Gretl versiunea 3 actualizată privind biblioteca de date econometrice și serii temporale cu luna martie 2018. În același timp au fost utilizate modulele Excel ale pachetului Office, versiunea 2013. Au fost realizate transformările datelor cantitative în date calitative pe baza ponderilor relative și au fost calculate seriile de frecvență, mediile, abaterile standard pentru indicatorii de structură (vârstă, sex, urbanizare, perioadă de internare pentru detox). Au fost utilizate teste

statistice (analiza heterodasticității-Breusch-Pagan, testul t-Student, previziuni pe interval de confidență 95%).

Ponderile relative au fost evidențiate pentru comorbiditățile asociate precum hepatopatia, polineuropatia, epilepsia, afecțiunile cardiace și alte comorbidități asociate alcoolismului.

Studiul are ca scop evaluarea impactului consumului abuziv/dependent asupra modificărilor markerilor biologici în cazul pacienților cu hepatopatii asociate. Pentru atingerea acestui scop, am avut în vedere următoarele obiective:

1. Delimitarea din totalul eșantionului a subeșantionului de pacienți cu hepatită alcoolică.
2. Calculul diferențelor între valorile relative ale riscului comorbidităților în alcoolism în comparație cu riscul comorbidităților în alcoolism și hepatită alcoolică.
3. Evaluarea rezultatelor biomarkerilor GGT, TGP, TGO, în relații cu intervalul de referință al biomarkerilor pentru determinarea polarizării eșantionului pe zona critică și evidențierea diferenței de impact a polarizării pentru pacienții alcoolici față de pacienții cu hepatită alcoolică.
4. Construirea pe baza datelor obținute a unui model econometric bazat pe metoda celor mai mici pătrate pentru evaluarea impactului alcoolismului asupra modificărilor markerilor biologici (pacienți cu hepatită alcoolică asociată alcoolismului vs total pacienți cu alcoolism).
5. Acest model ar putea deschide noi perspective de cercetare în ceea ce privește impactul procedurii de detox în condițiile unor vizite cauzate de recădere în alcoolism.

REZULTATE:

Media distribuției fenomenului în mediu urban conform lotului martor de 331 de pacienți este de 60% la o eroare standard de 0.0002 cu o rație t de 25.92 și valoarea $p < 0.0001$

Analiza statistică a studiului observațional desfășurat pe un lot de 331 pacienți cu alcoolism din care 202 cu patologie hepatică asociată alcoolismului a reliefat următoarele concluzii:

- Vârsta pacienților este preponderent cuprinsă în intervalul 40-60 ani (50%) și peste 60 ani (25%), astfel că fenomenul de alcoolism afectează persoanele mature în special bărbați (92.45%) din mediul urban (60%).

- Pacienții cu hepatită alcoolică sunt preponderent persoane cu vârstă cuprinsă între 40-60 de ani (55%- cu 10% mai mulți decât în cazul pacienților din lotul martor) preponderent bărbați (94.55%) din mediul urban (53.47%).

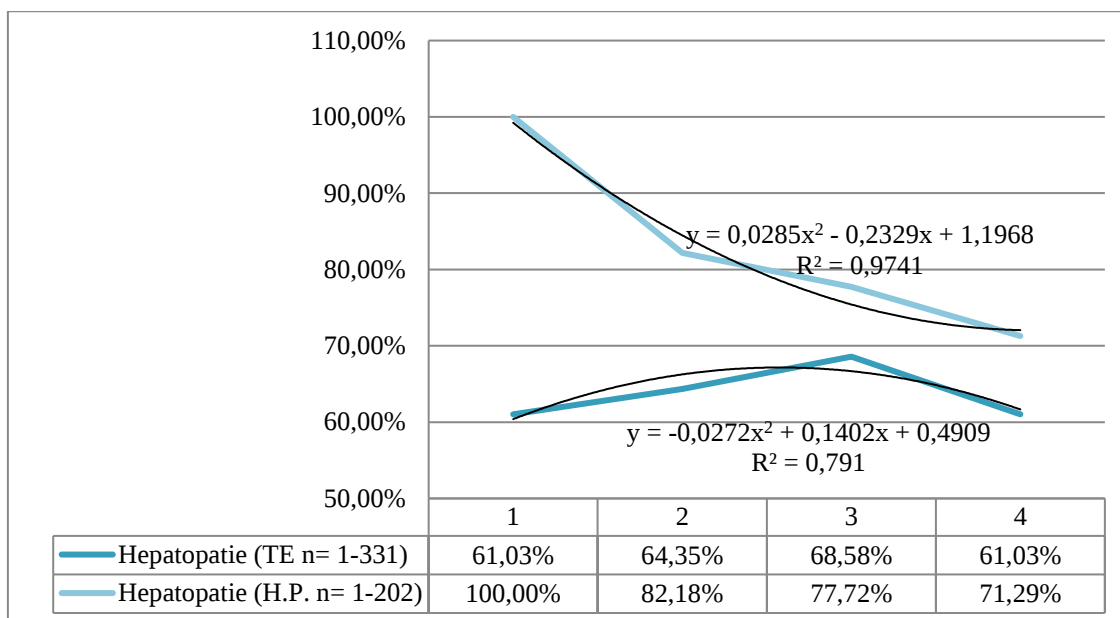


Fig. 6.2. Analiza evoluției hepatitei alcoolice pentru cele 4 vizite în cadrul, lotului martor(T.E. 331 persoane) și lotului experimental (H.P. 202 persoane)

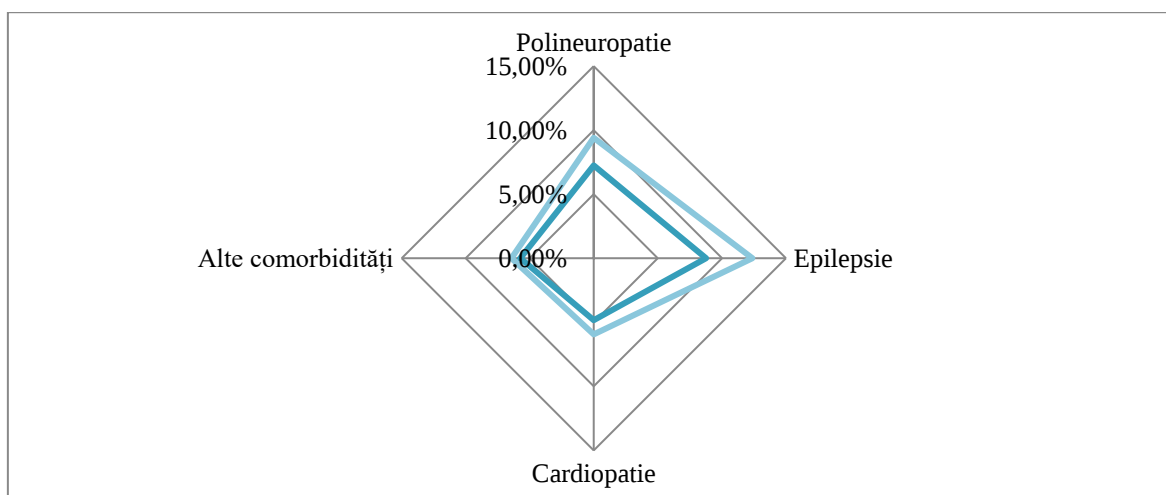


Fig. 6.3. Alte comorbidități asociate alcoolismului (analiză pe serii de frecvență a celor două loturi)

CONCLUZIILE STUDIULUI :

Detoxifierea (detox-ul) este prima etapă a tratamentului dependenței la alcool.

Concluziile studiului materializate sub forma propunerii unui model statistic permit dezvoltarea unei proceduri medicale prin care datele istorice ale pacientului să fie

corelate cu datele colectate la vizita pentru detox astfel încât să fie posibilă diagnosticarea pe baza biomarkerilor în contextul evaluării modificărilor biomarkerilor la pacienții cu hepatită alcoolică.

Modelul statistico-matematic propus relevă impactul detoxului asupra pacienților cu hepatită alcoolică și poate fi utilizat în aplicarea unor tratamente adecvate precoce, pe baza unor diagnostice susținute de valorile biomarkerilor pentru pacienții diagnosticați cu hepatită alcoolică. Tratamentele la care facem referire fac obiectul studiului 4 “ ***Analiza Efectului Tratatamentului Antidepresiv și A medicației Anti-Craving în Perioada Post Detox***”.

După etapa detoxifierii (detox) tratamentul dependenței de alcool necesită etapa de prevenție a recăderilor care presupune mai multe opțiuni terapeutice. Abordarea standardizată propusă de noi poate sugera alegera opțiunii potrivite, succesiunea în timp a diferitelor opțiuni bio-psiho-sociale și modul de evaluare a remisiunii și recuperării în timp a pacienților în vederea unui plan cât mai adecvat de reluare a activităților vocaționale, a statutului și rolurilor sociale.

7. Studiul III - Monitorizarea pacienților alcoolici folosind testul AUDIT

Scopul studiului îl constituie identificarea prin aplicarea testului AUDIT, a stadiului de alcoolism pentru pacienții cu recăderi în alcoolism. Studiul s-a efectuat pe un lot de 331 de pacienți diagnosticați cu alcoolism, ce face obiectul lucrării, fiind aplicate chestionare AUDIT la toate cele patru vizite, cu analiza în dinamică a indicatorilor de Audit și diseminarea rezultatelor prin metode statistice expuse în cadrul acestui studiu.

DESIGN-UL STUDIULUI:

Studiul are la bază screening-ul pacienților cu recăderi, populația evaluată astfel fiind supusă testului de AUDIT, succesiv în timpul a 4 vizite pentru detox. Procedura de screening este cea utilizată de literatura de specialitate-testul AUDIT, ce conține un număr de 10 întrebări cu răspunsuri unice, pe care autorii le-au adresat pacienților din eșantion veniți la patru vizite succesive pentru detox.

Obiectivele studiului constau în:

- Identificarea factorilor cognitiv sensibili la care bolnavul cu alcoolism reacționează sincer și față de care dezvoltă o sensibilitate în rezolvarea efectelor

produse odată cu manifestarea factorului în viața pacientului (eșecul economic-social sau reintegrarea socială a pacientului cu alcoolism).

- Identificarea factorilor ce produc un puternic impact emoțional asupra pacientului în alcoolism, factori ce generează o atitudine de negare și de respingere a tratamentului.
- Cuantificarea efectelor aplicării testului AUDIT ca metodă de screening a stadializării alcoolismului.
- Corelarea rezultatelor screening-ului cu evoluția valorilor biomarkerilor (GGT, MCT, TB, HB, HT) în cele patru etape ale internărilor pentru detox.

Din punct de vedere a metodelor utilizate am folosit metode statistice susținute de resurse informaționale specifice (programe statistice dedicate-programul statistic GRETEL și avantajele utilizării modulelor pachetului OFFICE-modulul Excel și Word pentru sistematizarea, prelucrarea și reprezentarea grafică a datelor rezultate din AUDIT.)

Studiul este unul matematico-statistic bazat pe diseminarea rezultatelor obținute din aplicarea unui chestionar/test screening privind stadializarea alcoolismului la pacientul cu recăderi după detox. Metodele utilizate constau în analiza pe perechi de date, observarea statistică, aplicarea unor raționamente analitice privind relevanța informației obținute din screening și totodata ponderarea pe criterii de influență și pe factori de impact a rezultatelor, astfel încât datele obținute să permită concluzii pertinente scopului cercetării propuse. Criteriile de construire a eșantionului (criterii de includere și excludere) au fost stabilite în relație strânsă cu obiectivul studiului și anume monitorizarea pacienților alcoolici folosind testul AUDIT, principalele criterii de includere și excludere vizând recăderea după detox, tratarea bolii în unități medicale specializate (spitalul de Psihiatrie “Elisabeta Doamna” din Galați) cât și existența unui feedback (răspuns/reacție) a pacienților la chestionarul transmis pentru a fi completat (nu s-au luat în considerare cazurile în care pacienții nu au dorit și nu și-au exprimat opinia prin completarea chestionarului).

REZULTATE:

S-au colectat datele prin aplicarea chestionarelor în fiecare dintre cele 4 vizite.

Datele au fost introduse în baza de date consolidată conform scoringului de AUDIT (0-40). S-au calculat punctajele totale/pacient și punctajele medii la fiecare vizită pentru tot lotul de pacienți și pentru fiecare întrebare din chestionar.

Punctajele rezultate s-au armonizat pe medie pentru toate cele 4 vizite.

Fiecarui punctaj i s-a aplicat coeficientul de impact conform etapei de dezvoltare a bolii corespunzatoare. S-au totalizat valorile obținute pentru fiecare vizită.

Datele absolute au fost apoi transformate în date relative (ponderi), care au fost apoi transpuse în dreapta de tendință la nivelul mediei tuturor vizitelor (Tabelul 7.2). Valorile relative medii au fost apoi transformate în medie generală pentru a putea reprezenta grafic distribuția percepției cognitive a pacienților pentru fiecare întrebare din AUDIT. Toate valorile au fost transpuse grafic în Excel cu ajutorul graficelor complexe (supraetapizate), polarizându-se grafic factorii cognitivi realiști de factorii subiectivi.

Tabel 7.2 Diseminarea rezultatelor din AUDIT pe cele 4 vizite

Vizite	AUDIT - Frecvența consumul ui de alcool	AUDIT - Cantitatea de alcool consumata	AUDIT - Frecvența consumul ui excesiv de alcool	AUDIT – Conștientizarea dependenței de alcool	AUDIT - Eșec economico-social
V1	3.36%	2.06%	10.38%	12.57%	15.58%
V2	3.17%	2.03%	10.26%	12.56%	15.39%
V3	3.29%	1.99%	10.27%	12.81%	15.41%
V4	3.35%	2.03%	10.35%	12.74%	15.52%
Medie	3.29%	2.03%	10.32%	12.67%	15.47%
Punct de impact mediu (media reprezentării procentuale pentru fiecare întrebare	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%

Vizite	AUDIT - Consumul matinal de alcool	AUDIT - Vinovație	AUDIT - Lacune de memorie	AUDIT - Violența	AUDIT Incluziune socială
V1	6.18%	12.57%	4.12%	13.34%	19.84%
V2	6.08%	12.56%	4.05%	12.51%	21.38%
V3	5.98%	12.81%	3.98%	13.18%	20.27%
V4	6.08%	12.74%	4.05%	13.21%	19.93%
Medie	6.08%	12.67%	4.05%	13.06%	20.36%
Punct de impact mediu (media reprezentării procentuale pentru fiecare întrebare	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%

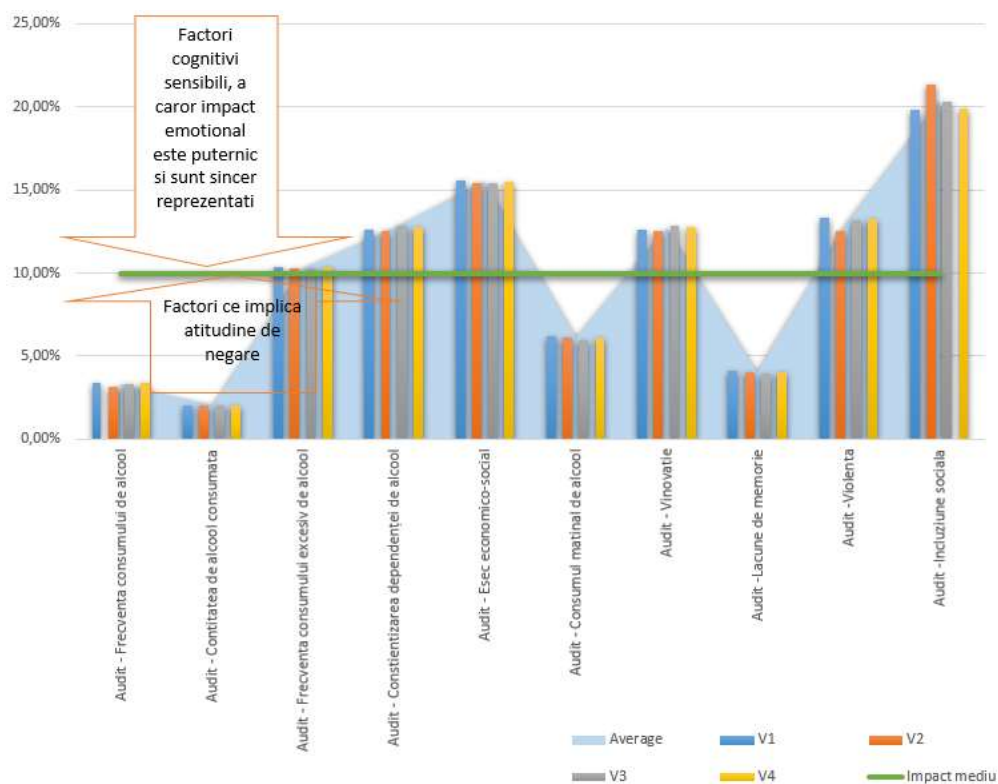


Fig. 7.1. Diseminarea rezultatului în funcție de factorii cognitivi realiști și factorii subiectivi

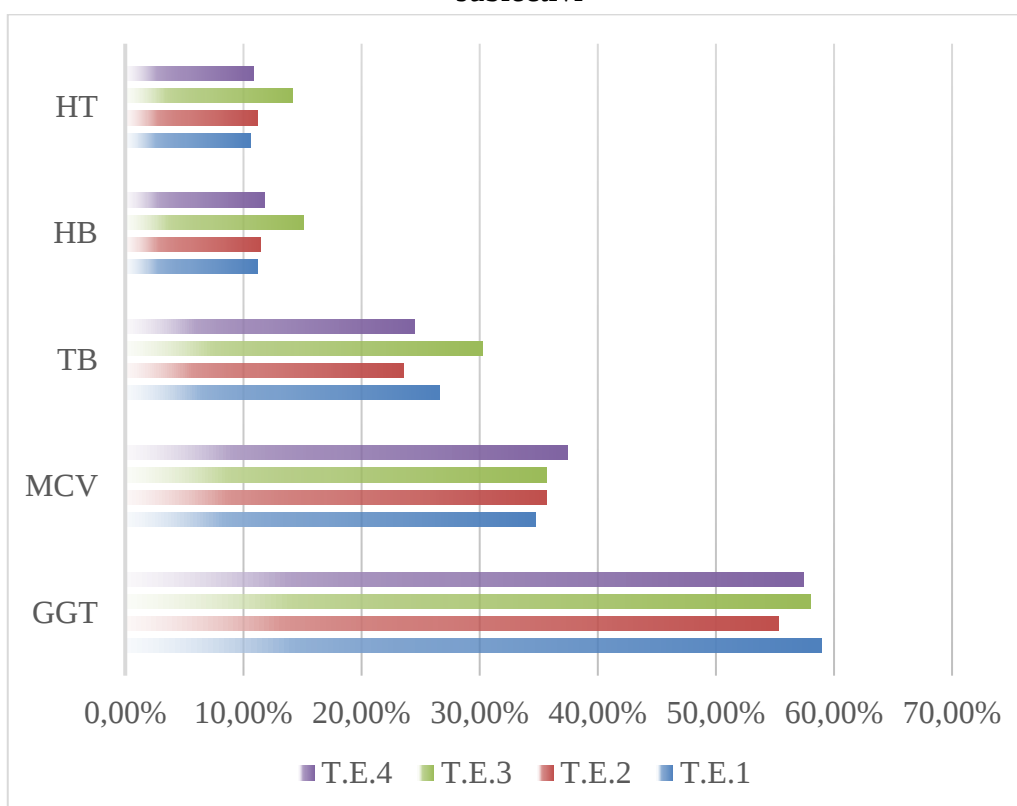


Fig. 7.22. Variația biomarkerilor loturilor experimentale după fiecare vizită pentru detox

CONCLUZII:

Evaluarea stadializării alcoolismului reprezintă o necesitate în contextul informațiilor avute la internarea pacientului pentru detox. Oportunitatea evaluării corespunzătoare a stadializării oferă din punct de vedere al practicii medicale posibilitatea unui diagnostic corect și direcționează viitoarele investigații și teste clinice și paraclinice către zona în care acestea sunt necesare. Stadializarea în alcoolism devine în acest context un filtru în aplicarea procedurilor de diagnostic ajutând în același timp la identificarea pacienților care au nevoie de consiliere psihologică în tratament. Prin testul de screening AUDIT aplicat asupra unei baze de pacienți de 331 de persoane (lot semnificativ statistic) a fost posibilă prelevarea de observații pertinente, care analizate statistic au generat premisele elaborării unui model de evaluare a stadializării bazat pe transpunerea modelului de AUDIT pe categorii de impact și clase de influență într-un model de screening care poate fi aplicat de medicii curanți ca instrument în diagnosticul și tratarea alcoolismului la pacienții cu recăderi în alcoolism. Pentru că AUDIT-ul să își maximizeze efectele, aspectele curente trebuie combinate cu aspectele istorice în urma consolidării rezultând o evaluare pertinentă și adecvată a stadiului alcoolismului la pacientul dependent de alcool.

Prin AUDIT-ul efectuat s-au identificat factorii cognitiv sensibili asupra cărora se pot aplica tratamente de natura psihiatrică astfel încât să se obțină o maximizare a tratamentului cognitiv și un suport maxim potențat pentru tratamentul medicamentos, efort care în final să conducă la combaterea eficientă a bolii în stadii precronice.

AUDIT-ul a fost conceput pentru a urmări consumul de alcool nociv. Spre deosebire de instrumentele de screening care se concentrează pe prezența dependenței de alcool sau a alcoolismului, AUDIT identifică indivizii de-a lungul întregului spectru al abuzului de alcool, oferind o oportunitate nu doar pentru scurtă intervenție pentru reducerea consumului de alcool nociv, dar tratament la un consum sever de alcool.

Cercetarea viitoare ar trebui să testeze valorile empirice și cele specifice sexului pentru zonele semnificative care reflectă severitatea persoanelor care caută tratament cu tulburări ale consumului de alcool.

Dezvoltarea și perfecționarea ulterioară a modelului de screening și diagnosticare a stadialității poate fi realizată inclusiv prin elaborarea unui test on-line de screening de forma:

Tabel 7.4 Model propus de screening pe baza testului AUDIT

MODEL PROPUS DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
	Audit - Frecvența consumului de alcool	Audit - Conținutul de alcool consumat	Audit - Frecvența consumului excesiv de alcool	Audit - Conștientizarea dependenței de alcool	Audit - Eșec economico-social	Audit - Consumul matinal de alcool	Audit - Vinovăție	Audit - Lacune de memorie	Audit - Violența	Audit - Incluziune socială
Răspunsuri (colectate de medicul curant de la pacient)	r ₁	r ₂	r ₃	r ₄	r ₅	r ₆	r ₇	r ₈	r ₉	r ₁₀
Coeficienți de impact	c ₁	c ₂	c ₃	c ₄	c ₅	c ₆	c ₇	c ₈	c ₉	c ₁₀
Răpunsuri ponderate cu coeficienții de impact	r ₁ *c ₁	r ₁ *c ₂	r ₁ *c ₃	r ₁ *c ₄	r ₁ *c ₅	r ₁ *c ₆	r ₁ *c ₇	r ₁ *c ₈	r ₁ *c ₉	r ₁ *c ₁₀
Răspunsuri (aferele întrebărilor cu factor de negare)	r ₁	r ₂				r ₆		r ₈		
Răpunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferele factorilor ce implică atitudine de negare	r ₁ *c ₁	r ₁ *c ₂				r ₁ *c ₆		r ₁ *c ₈		
Răspunsuri (aferele întrebărilor cu factor cognitivi sensibili)			r ₃	r ₄	r ₅		r ₇		r ₉	r ₁₀
Răpunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferele factorilor cognitivi sensibili			r ₁ *c ₃	r ₁ *c ₄	r ₁ *c ₅		r ₁ *c ₇		r ₁ *c ₉	r ₁ *c ₁₀
MODEL PROPUS DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT				Suma	Stadiul actual al bolii					
					1. Faza prealcoolică (Prodromală)	2. Faza de debut	3. Faza critică	4. Faza cronică		
Răspunsuri (colectate de medicul curant de la pacient)				Σr _i	s= Σr _i *c _i /Σr _i					
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact				Σr _i *c _i						
Răspunsuri (aferele întrebărilor cu factor de negare)				Σr _i n	s= Σr _{is} *c _i /Σr _{is}					
Răpunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferele factorilor ce implică atitudine de negare				Σr _i n*c _i						
Răspunsuri (aferele întrebărilor cu factor cognitivi sensibili)				Σr _{is}						
Răpunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferele factorilor cognitivi sensibili				Σr _{is} *c _i						

Tabel 7.5 Transpunerea în practică a modelului

MODEL PROPUȘ DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT	A1	A2	A3	A4	A5
	Audit - Frecvența consumului de alcool	Audit - Conținutul de alcool consumată	Audit - Frecvența consumului excesiv de alcool	Audit - Conștientizarea dependenței de alcool	Audit - Eșec economico- social
Răspunsuri (colectate de medicul curant de la pacient)	3,00	3,00	2,00	4,00	4,00
Coeficienți de impact	1,00	1,00	2,00	2,00	3,00
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact	3,00	3,00	4,00	8,00	12,00
Răspunsuri (ex.)	3,00	3,00			
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor ce implică atitudine de negare	3,00	3,00			
Răspunsuri (ex.)			2,00	4,00	4,00
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor cognitivi sensibili			4,00	8,00	12,00

MODEL PROPUȘ DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT	A6	A7	A8	A9	A10
	Audit - Consumul matinal de alcool	Audit - Vinovăție	Audit - Lacune de memorie	Audit - Violența	Audit - Incluziune socială
Răspunsuri (colectate de medicul curant de la pacient)	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Coeficienți de impact	3,00	2,00	2,00	3,00	3,00
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact	12,00	8,00	8,00	12,00	12,00
Răspunsuri (ex.)	4,00		4,00		
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor ce implică atitudine de negare	12,00		8,00		

MODEL PROPUȘ DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT	A6	A7	A8	A9	A10
	Audit - Consumul matinal de alcool	Audit - Vinovăție	Audit - Lacune de memorie	Audit - Violența	Audit - Incluziune socială
Răspunsuri (ex.)		4,00		4,00	4,00
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor cognitivi sensibili		8,00		12,00	12,00
MODEL PROPUȘ DE SCREENING PE BAZA TESTULUI AUDIT	Suma	Stadiul actual al bolii			
		1. Faza prealcoolică (Prodromală)	2. Faza de debut	3. Faza critică	4. Faza cronică
Răspunsuri (colectate de medicul curant de la pacient)	36,00		2,28		
Coeficienți de impact					
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact	82,00				
Răspunsuri (ex.)	14,00			2,55	
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor ce implică atitudine de negare	26,00				
Răspunsuri (ex.)	22,00				
Răspunsuri ponderate cu coeficienții de impact aferente factorilor cognitivi sensibili	56,00				

Datele din modelul propus pot fi modelate prin introducerea răspunsurilor unui pacient, modelul demonstrând faptul că evaluarea în absența delimitării factorilor cognitivi sensibili de factorii ce implică atitudine de negare, generează valori care indică un stadiu al bolii mai puțin avansat decât în cazul aplicării algoritmului diseminat pe factori cognitivi sensibili și factori ce implică atitudine de negare .

8. Studiul IV – Evaluarea prescripției medicației anti-craving și anti-craving, în perioada post-detox.

Studiul se concentrează pe analiza observațională a unui lot de pacienți diagnosticați cu dependență etanolică (331 pacienți (T.E.) din care 232 pacienți au fost tratați cu antidepresive și un număr de 220 de pacienți au fost tratați cu medicație anticraving.

Analiza observațională s-a desfășurat pe o perioadă de doi ani de zile între 2014-2016, pacienți care au fost internați în Spitalul de Psihiatrie Elisabeta Doamna Galați.

Datele observaționale au fost sintetizate statistic prin aplicarea transformării calitative a acestora, rezultatele fiind diseminate pe valori relative, privind evoluția simptomelor asociate alcoolismului, în patru secvențe observaționale distincte (vizite) realizate de autor pe lotul de 331 de pacienți în intervalul de timp specificat mai sus.

Ponderile relative au fost evidențiate pentru comorbiditățile asociate precum hepatopatia, polineuropatia, epilepsia, afecțiunile cardiace și alte comorbidități asociate alcoolismului.

Studiul are ca scop evaluarea impactului tratamentelor cu antidepresive și/sau medicație anticraving în alcoolism:

1. Delimitarea din totalul eșantionului a subeșantionului de pacienți ce au necesitat medicație antidepresivă.
2. Delimitarea din totalul eșantionului a subeșantionului de pacienți ce au necesitat medicație anticraving.
3. Evaluarea rezultatelor tratamentelor cu antidepresive și medicație anticraving.
4. Construirea pe baza datelor obținute a unui tablou de evoluție și de impact a tratamentelor.

Administrarea tratamentelor cu antidepresive este adecvată în situația în care în urma tratamentului detox pacientul a dezvoltat tulburări anxioase depresive, tulburări hipnice sau altă simpatologie care relevă o disfuncție a sistemului serotoninergic [223-230].

Tipurile de tratamente administrate pe linia antidepresivelor variază în funcție de mecanismul de acțiune al antidepresivelor și anume în cazul tianeptimei acestea prezintă un mecanism greu încadrabil în antidepresivele cunoscute crescând selectiv captarea

serotoninei fără a influența alți receptori care ar putea produce efecte inddezirabile [231-234].

Pentru cei cu dovezi de leziuni hepatice, abstinerea pentru consumul de etanol poate fi cel mai important tratament pe care îl primesc pentru a-și îmbunătăți rezultatul pe termen lung, împreună cu tratamentul bolii lor hepatice [38]. Baclofenul a fost utilizat la pacienții selectați pentru a reduce recidiva [28,38].

Administrarea tratamentelor anticraving în cazul nostru naltrexona și nalmefenul este efectuată în vederea reducerii plăcerii de a consuma alcool, prin reducerea eliberării de dopamină la nivelul nucleului accumbens [212-213].

Tratamentul cu nalmefen vizează acțiunea pe receptorii μ și κ opioizi și este mai puțin hepatotoxic, dar înrudit ca structura cu naltrexona este utilizat în supradoză la opiacee și s-a dovedit a fi util în prevenția alcoolismului [215-222].

În cazul în care pacientul se află în tratament cu medicație anticraving și dezvoltă simptome din spectrul nevrozelor anxioase depresive, tulburărilor de panică, de somatizare, chiar vor fi utilizate în asociere ambele tipuri de tratamente respectând indicațiile ghidurilor de interacțiuni medicamentoase [214, 237].

Tratamentul antidepresiv folosit a fost dozat după cum urmează:

- Tianeptina cp. 12,5 mg, 1 comprimat dimineața, 1 comprimat la prânz și 1 comprimat seara
- Sertralina cp. 50 mg, 1 comprimat dimineața
- Venlafaxina cp. 75 mg, 1 comprimat dimineața sau
- Venlafaxina cp. 150 mg, 1 comprimat dimineața

Tratamentul anticraving folosit a fost dozat după cum urmează:

- Nalmefen cp. 25 mg, 1 comprimat dimineața cu posibilitatea creșterii dozei la 2 comprimate pe zi după o săptămână
- Naltrexona cp. 50 mg, 1 comprimat dimineața cu contraindicații la pacienții cu consum concomitent de opiacee sau afectare hepatică acută sau ciroza hepatică [214, 216, 236].

Delimitarea din totalul eșantionului a subeșantionului de pacienți ce au necesitat medicație antidepresivă s-a efectuat prin colectarea din baza de date a înregistrărilor nenule, datele fiind centralizate pe cele trei secvențe de recădere în alcoolism.

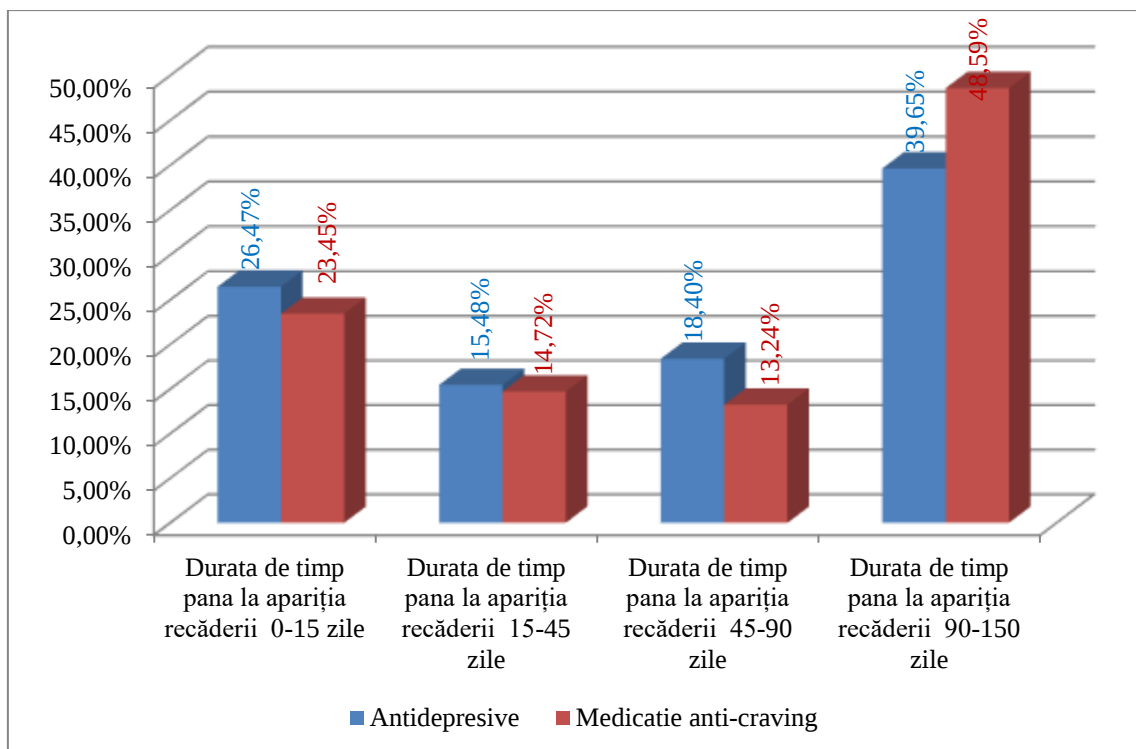


Fig. 8.1. Reprezentarea grafică a tratamentelor prescrise

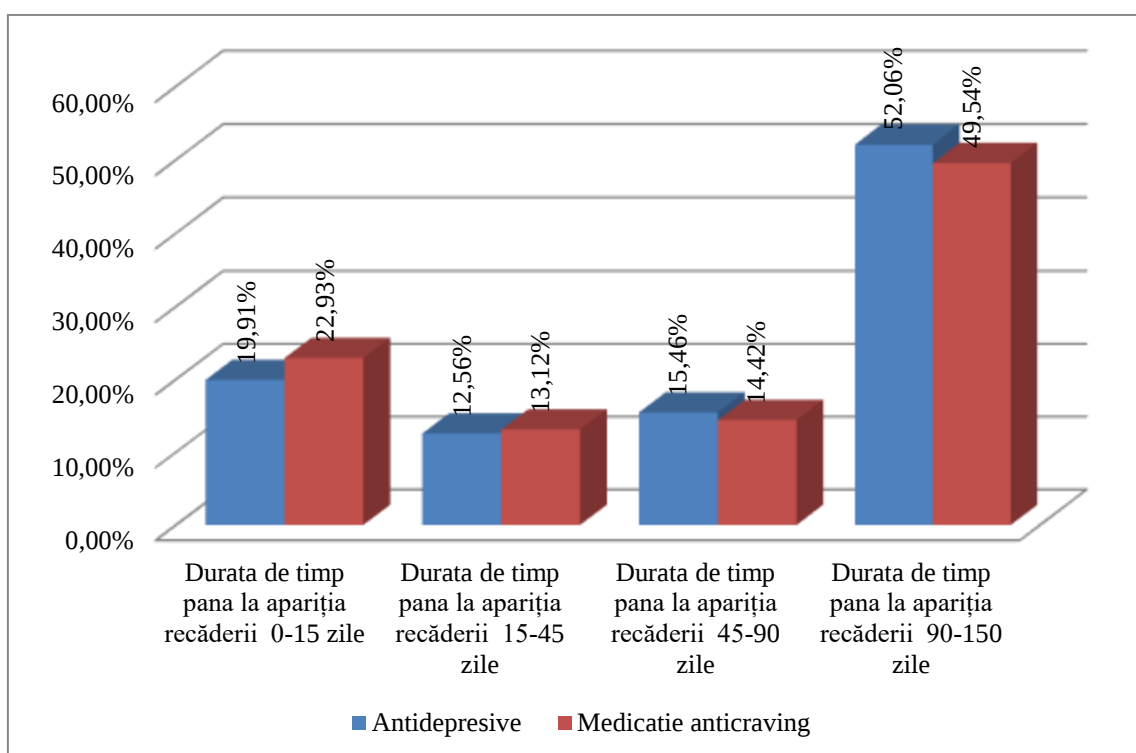


Fig. 8.2. Reprezentarea grafică a duratei tratamentelor prescrise după a doua perioadă de detox

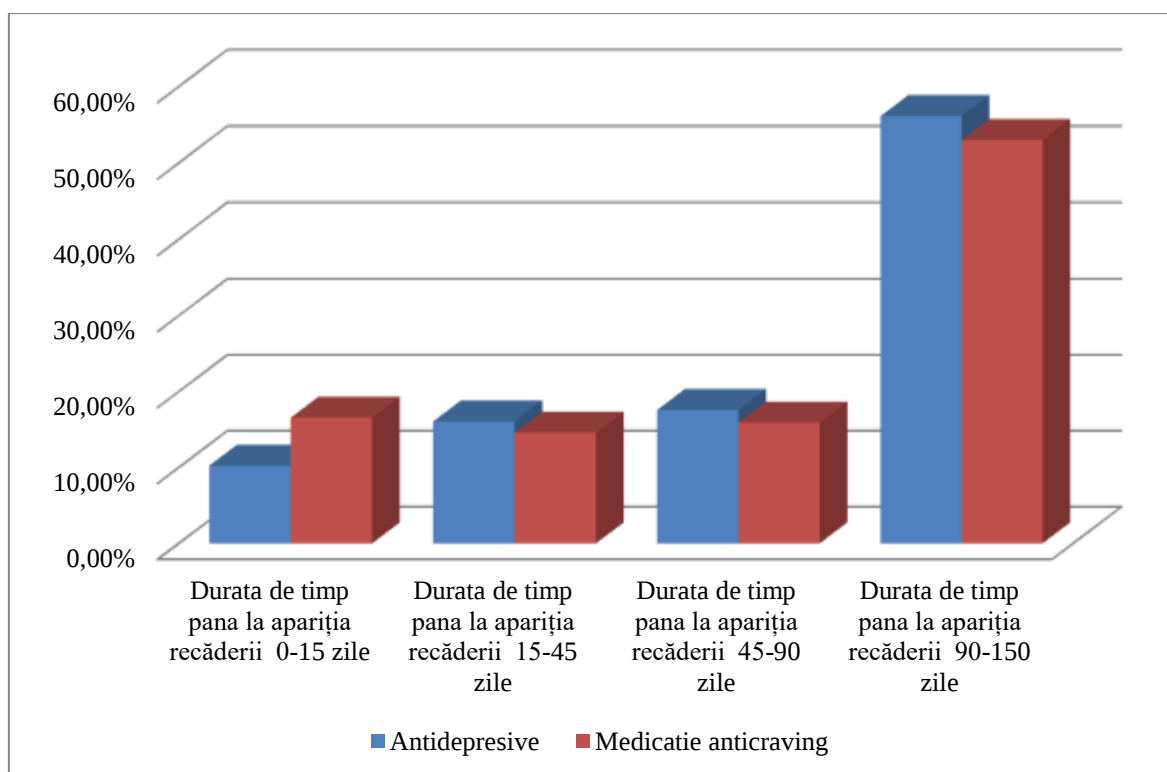


Fig. 8.3. Reprezentarea grafică a duratei tratamentelor prescrise după a treia perioadă de detox

Se observă că administrarea tratamentelor antidepresive în cadrul celei de a treia perioade până la recăderea în alcoolism este preponderent alocată tratamentului anti-craving.

Precocitatea internării pacienților cu alcoolism și aplicarea procedurilor de detox reduce constant comorbiditățile asociate alcoolismului, reducând totodată costurile cu spitalizarea ca și beneficiu cert pentru sistemul de sănătate. Modelul dezvoltat în prezentul studiu poate fi implementat de către medicii de familie în cadrul profilaxiei primare pentru alcoolism.

Modelul propus este unul novativ bazat pe informații certe culese pe o perioadă de 2 ani de zile de la un eșantion reprezentativ statistic de 331 de persoane, care a permis obținerea unei reprezentativități a fenomenului din punct de vedere statistic în procent de 99,99%. Instrumentul propus poate fi integrat unui program informatic elaborat de specialiști IT care să ușureze muncă medicului (urmând ca acesta să completeze câmpurile cu date din fișa observațională și să beneficieze prin programul informatic de sumarul analizei furnizat în termenii modelului propus) prin consolidarea informației istorice cu informația actuală și evidențierea eventualelor sincope în tratament sau pe perioada recăderilor în alcoolism după detox, ce poate fi de forma:

Date introduse					
Durata internării pentru detox		zile	Urbanizare	Da/Nu	F10.0
VARSTA		zile	Sex	M	F10.1
<20		zile	F		F10.2
<40		zile			F10.3
<60		zile			F10.4
>60		zile			F10.5
					F10.6
					F10.7
					F10.8
					F10.9
HEPATOPATIE			TGO	min critic<11	GGT
Da/Nu			normal<37	normal<51	
Da/Nu	POLINEUROPATIE		max critic>37	max critic>51	
Da/Nu	EPILEPSIE CRIZE GM		TGP	min critic<76	MCV
Da/Nu	AFECTIUNI CARDIACE		min critic<1	normal<96	
Da/Nu	ALTE AFECTIUNI		normal<40	max critic>96	
Da/Nu			max critic>40		
			TROMBOCITE	min critic<1	HB
			min critic<150	normal<16	
			normal<400	max critic>16	
			max critic>400		
				min critic<36	HT
				normal<48	
				max critic>48	
Nota	Camp introdus				

Date prelucrate					
Profil pacient		Risc asociat	Profil de risc	Aplicarea modelului	Valoarea de diagnostic
Sex:	c1	r1	c1*r1	$GGT_{H,P,T,E} = \alpha * TGO_{H,P,T,E} + \beta * TGP_{H,P,T,E} + \epsilon$	$D = \sum c_i * r_i \cap M * T$, unde limD → 0 pentru M*T=max, T = combinatia de tratament atidepresiv si anticraving administrat pacientului in functie de profilul acestuia (ci)
Varsta:	c2	r2	c2*r2		
Localizare:	c3	r3	c3*r3		
Diagnostic	c4	r4	c4*r4		
Comorbiditati	c5	r5	c5*r5		
HEPATOPATIE	c5.1	r5.1			
POLINEUROPATIE	c5.2	r5.2			
EPILEPSIE CRIZE GM	c5.3	r5.3			
AFECTIUNI CARDIACE	c5.4	r5.4			
ALTE AFECTIUNI	c5.5	r5.5			
Biomarker critic	c.6	r6	c.6*r6		
GGT	c.6.1	r6.1			
TGO	c.6.2	r6.2			
TGP	c.6.3	r6.3			
MCV	c.6.4	r6.4			
TROMBOCITE	c.6.5	r6.5			
HB	c.6.6	r6.6			
HT	c.6.7	r6.7			
Nota	Camp calculat				

Fig. 8.4. Model propus pentru diagnosticul comorbidităților asociate alcoolismului

Sunt necesare cercetări suplimentare interdisciplinare pentru realizarea acestui program și pentru demonstrarea utilității sale în clinicile de specilitate sau chiar de asistență primară.

CONCLUZII

1. În urma analizelor statistice și a studiilor efectuate biomarkerii pentru alcoolism (GGT, TGP, TGO) și-au dovedit în mod clar utilitatea în evaluarea stadializării alcoolismului, în monitorizarea tratamentului detox, în evoluția tratamentului post-detox precum și în monitorizarea comorbidităților asociate alcoolismului.

2. Evaluarea stadializării alcoolismului reprezintă o necesitate în contextul probelor avute la internarea pacientului pentru detox. Stadializarea în alcoolism devine în acest context un filtru în aplicarea procedurilor de diagnostic ajutând în același timp la identificarea pacienților care au nevoie de consiliere psihologică în tratament. Prin testul de screening AUDIT a fost posibilă prelevarea de observații clinice (răspunsurile la cele 10 întrebări ale testului AUDIT), care analizate statistic au generat premisele elaborării unui model de evaluare a stadializării bazat pe transpunerea modelului de AUDIT în alcoolism pe categorii de impact (stadii ale bolii precoce („prealcoolică”), de debut, critică și cronică, cuantificate cu coeficienți de impact de la 1 la 4) și clase de influență (*factori cognitivi sensibili*: frecvența consumului excesiv de alcool, conștientizarea dependenței de alcool, eșec economico-social, vinovăție, violența, incluziunea socială și *factori ce implică atitudini de negare*: frecvența consumului de alcool, cantitatea de alcool consumată, consumul matinal de alcool, lacunele de memorie) într-un model de screening care poate fi aplicat de medici ca instrument în diagnosticul și tratarea alcoolismului la pacienții cu recăderi după detox.

3. Pentru ca AUDIT-ul să își maximizeze efectele, aspectele curente trebuie combinate cu aspectele istorice în urma consolidării, rezultând o evaluare pertinentă și adecvată a stadiului alcoolismului la pacientul dependent de alcool. Din analiza AUDIT-ului se desprinde profilul general al pacientului cu dependență etanolică care este tentat să nege boala (identificându-se efectiv *factorii ce implică atitudini de negare*) dar recunoaște efectele acesteia și își dorește să le amelioreze sau chiar să le elimine (analiza evidențiind efectiv *factorii cognitivi sensibili*).

4. Prin AUDIT-ul efectuat s-au identificat factorii care acționează la nivelul percepției pacientului ca factori de recunoaștere a bolii (frecvența consumului excesiv de alcool, conștientizarea dependenței de alcool, eșec economico-social, vinovăție, violența, incluziunea socială) asupra cărora se pot aplica tratamente psihiatrice astfel încât să se obțină o maximizare a tratamentului cognitiv și un suport maxim potențat pentru tratamentul medicamentos (aspect bazat pe încadrarea cât mai exactă a pacientului în

stadiul de alcoolism respectiv: în faza precoce („prealcoolică”), în faza de debut, în faza critică sau în faza cronică după caz). AUDIT-ul a fost conceput pentru a urmări consumul de alcool la risc și nociv, însă studiile de validitate au fost de obicei utilizate drept criteriul interviurilor de diagnostic structurate precum revista CIDI, care nu măsoară numai consumul de alcool periculos.

5. Dezvoltarea și perfecționarea ulterioară a modelului de screening și diagnosticare a stadialității poate fi realizată inclusiv prin elaborarea unui test on-line de screening descris la pagina 158.

6. Tratamentul de detoxifiere (“detox”) are o influență directă (în sensul reducerii valorilor bio-markerilor) în mod natural la pacienții cu hepatită alcoolică, diferența dintre valorile biomarkerilor la pacienții cu și respectiv fără hepatită alcoolică tinzând să scadă după finalizarea tratamentului detox. În cazul pacienților din zona Galați-Brăila, cu două sau mai multe tratamente de detox s-a remarcat din studiu tendința de normalizare a biomarkerilor hepatici, în contextul existenței unor perioade anterioare recăderii, perioade în care pacienții nu au beneficiat de monitorizare clinică, deci perioade în care influența stilului de viață putea afecta semnificativ tratamentele medicale administrate anterior și putea crește afectarea hepatică pe fondul consumului de alcool.

7. Tratamentul detox până la a treia vizită, produce efecte susținute în sensul normalizării valorii biomarkerilor, în timp ce de la a patra vizită pentru detox se produce o acutizare a bolii cronice pe fondul afectării psihosomatice a pacientului, tratamentul administrat nemișcând să mențină efectele obținute la vizitele anterioare.

8. Concluziile studiului materializate sub forma propunerii unui model statistic regresional (care a gestionat prin procedee statistice volumul mare de date clinice obținute prin studiul observațional și le-a sintetizat în vederea obținerii unor concluzii medicale) permit dezvoltarea unei proceduri medicale prin care datele istorice ale pacientului să fie corelate cu datele colectate la vizita pentru detox astfel încât să fie posibilă diagnosticarea pe baza biomarkerilor în contextul evaluării modificărilor biomarkerilor la pacienții cu hepatită alcoolică.

9. Modelul statistico-matematic propus relevă impactul tratamentului detox asupra pacienților cu hepatită alcoolică și poate fi utilizat în aplicarea unor tratamente adecvate precoce, pe baza unor diagnostice susținute de valorile biomarkerilor pentru pacienții diagnosticați cu hepatită alcoolică (hepatopatie). După etapa detoxifierii (detox) tratamentul dependenței de alcool necesită etapa de prevenție a recăderilor care presupune

mai multe opțiuni terapeutice. Abordarea standardizată pe baza unui model statistic de forma $GGT_{H.P./T.E.} = \alpha * TGO_{H.P./T.E.} + \beta * TGP_{H.P./T.E.} + \varepsilon$, poate sugera alegera opțiunii potrivite, succesiunea în timp a diferitelor opțiuni bio-psiho-sociale și modul de evaluare a remisiunii și recuperării în timp a pacienților în vederea unui plan cât mai adecvat de reluare a activităților vocaționale, a statutului și rolurilor sociale.

10. Modelul propus este unul novativ bazat pe informații certe culese pe o perioadă de 2 ani de zile, de la un eșantion reprezentativ statistic, care a permis obținerea unei reprezentativități a fenomenului din punct de vedere statistic. Instrumentul propus poate fi integrat unui program informatic elaborat de specialiști IT care să ușureze misiunea medicului (urmând ca acesta să completeze câmpurile cu date din fișa observațională și să beneficieze prin programul informatic de sumarul analizei furnizat în termenii modelului propus) prin consolidarea informației istorice cu informația actuală și evidențierea eventualelor sincope în tratament sau pe perioada recăderilor în alcoolism după detox, ce se găsește în lucrarea de față la pagina 132.

11. Sunt necesare evaluări suplimentare pentru a crește gradul/posibilitatea de operaționalizare a abordării propuse de noi și aplicabilitatea în clinică.

Limitările studiului:

1. Având în vedere complexitatea prelucrării statistice, acest instrument poate fi în prezent aplicat mai curând în cercetare.

2. Având în vedere accesul redus la tratamentul de prevenire al recăderilor, dată fiind absența unor structuri comunitare de servicii psihiatrice, chiar utilizarea la un număr limitat de pacienți a instrumentului propus de noi va întâmpina dificultăți în a beneficia de reale servicii de psihoterapie individuală și de grup, necesare, așa cum am arătat, în prevenția recăderilor.

3. Cercetarea noastră s-a făcut pe pacienți internați. Tratamentul de detox se poate face, acolo unde există servicii comunitare și ambulator. În consecință, pacienții noștri au avut un grad crescut de gravitate, un număr mai mare de tratamente „detox” ceea ce a „biasat” imaginea generală a comorbidităților somatice, asociate dependenței la alcool.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] (WHO)World Health Organisation - *Global status report on alcohol and health 2014*, Louxembourg, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014.
- [3] Fein G. Psychiatric Comorbidity in Alcohol Dependence. *Neuropsychol Rev*, 25:456–475, 2015.
- [4] Ghid De Prevenție. Stilul de viață sănătos și alte intervenții preventive prioritare pentru boli netransmisibile, în asistența medicală primară Vol. 3. *Intervențiile preventive adresate stilului de viață*. Consumul de alcool, 1-57, 2016; Disponibil la: http://cnsmf.ro/ghidpreventie/GhidPreventie_Vol3.pdf [Accesat pe 20.05.2018].
- [8] Bhat PS, VSSR R, Srivastava K, Kumar S R, Prakash J, Singal A Alcoholic hallucinosis, *Ind Psychiatry J.* , 21(2): 155–157, 2012.
- [10] Prelipceanu D. Abuzul si dependenta de substanțe psihoactive. In Prelipceanu, D. *Psihiatrie clinică*, Editura Medicală, Bucuresti, 220-250, 2015.
- [44] Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: a prospective study. *Hepatology*; 66:1464-1473, 2017.
- [54] Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on alcohol and viral hepatitis. *J Clin Trans Hepatol*; 2:228-233, 2014.
- [55] Serfaty L. Clinical implications of concomitant alcohol use, obesity, and viral hepatitis. *Gastroenterology*; 150; 1718-1722, 2016.
- [67] Joshi M, Patil R. Estimation and comparative study of serum total sialic acid levels as tumor markers in oral cancer and precancer. *J Cancer Res Ther.*; 6(3):263–266, 2010.
- [70] Vrasti R. *Alcoolismul – Detectie, Diagnostic si Evaluaere*, în Vrasti R. “Markeri biologici ai alcoolismului”, Timpolis Editură-Tipografie 67-95, 2002.
- <http://www.vrasti.org/Cap.9.%20Markerii%20biologici%20ai%20alcoolismului.pdf>
- [71] Vrasti R: Detectia precoce si interventia scurta in alcoolism , în: Prelipceanu D. (ed.), *Ghid de Tratament in Abuzul de Substante Psiho-active*, Editura InfoMedica, Bucuresti, 26-46, 2002.
- [81] Ginghina C, Dima L. Biological Evaluation: Laboratory Tests, Serum Biomarkers. *Romanian Academy Ed.*; 2010.
- [88] Prelipceanu D. Dependenta de alcool-Actualitati ale teoriei neurobiologice si premisele tratamentului modern, *Romanian Journal of Psychiatry*, Vol XV, No.1, 2013.

- [89] Prelipceanu D, Voicu V. *Abuzul și dependența de substanțe psihoactive*, Editura Info Medica, București, 2004.
- [125] Mcdonald H, Borinskya S, Kiryanov N, Gil A, Helander A, Leon DA. Comparative performance of biomarkers of alcohol consumption in a population sample of working-aged men in Russia: The Izhevsk Family Study. *Addiction* 108, 1579–1589, 2013.
- [136] Huang S, Li J, Shearer GC, Lichtenstein AH, Zheng X, Wu Y, Jin C, Wu S, Gao X. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 105, 905–912, 2017.
- [152] Francis J M, Weiss H A, Helander A, Kapiga S H, Changalucha J, Grosskurth H. Comparison of self-reported alcohol use with the alcohol biomarker phosphatidylethanol among young people in northern Tanzania, *Drug and Alcohol Dependence*, 156:289–296, 2015.
- [159] Vrasti R, *Alcoolismul – Detectie, Diagnostic si Evalua*re cap. DIAGNOSTICUL ALCOOLISMULUI p1-110, <http://www.vrasti.org/Cap.8.%20Diagnosticul%20alcoolismului%20-%20instrumente%20internationale.pdf>
- [183] Weeks S, Sun Z, McCaul ME, et al. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis, updated lessons from the world's largest series. *J Am Coll Surg*; 226:549-557, 2018.
- [184] Marot A, Dubois M, Trepo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*; 13:e0190823, 2018.
- [185] Kodali S, Kaif M, Tariq R, Singal AK. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis—impact on liver graft and patient survival: a meta-analysis. *Alcohol Alcohol*; 53:166-172, 2018.
- [186] Lim J, Curry MP, Sundaram V. Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World J Hepatol*; 9:771-780, 2017.
- [187] Mathurin P, Lucey MR. Alcohol, liver disease, and transplantation: shifting attitudes and new understanding leads to changes in practice. *Curr Opin Organ Transplant*; 23:175-179, 2018.
- [188] Artru F, Louvet A, Mathurin P. Liver transplantation for patients with alcoholic hepatitis. *Liver Int*; 37:337-339, 2017.