

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
(rezumat)**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DAN PRELIPCEANU

Student-doctorand:

VINTILĂ (DRĂGOI) ANA MIRUNA

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Beneficiile asocierii Naltrexonei
în tratamentul dependenței de alcool
asociată schizofreniei**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DAN PRELIPCEANU

Student-doctorand:

VINTILĂ (DRĂGOI) ANA MIRUNA

2022

Cuprins

Introducere	4
Capitolul 1. Stadiul actual al cunoașterii	6
• Schizofrenia	6
• Abordare sistematică	7
• Contribuția genetică	7
• Factorii de mediu	8
• Alcoolismul	12
• Diagnosticul alcoolismului	13
• Tratamentul alcoolismului	14
• Comorbiditățile alcoolismului	15
• Comorbiditatea schizofrenie-alcoolism	18
• Incidență	18
• Etiologia comorbidității	20
• Etiologia genetică a comorbidității	21
• Semiologia comorbidității	22
• Clasificarea clinică a pacienților cu diagnostic dual	29
• Modificări fiziopatologice și anatomice ale pacienților cu diagnostic dual	31
• Tratamentul comorbidității	35
• Practica pacienților cu diagnostic dual	39
Capitolul 2. Cercetarea aplicativă	41
• Obiectivele cercetării	42
• Ipotezele cercetării	42
• Metodologie	42
• Participanți	42
• Procedura de înrolare	43
• Măsurători, instrumente de evaluare, variabile de cercetare	44
• Design-ul cercetării	48
• Rezultate	49
• Analiza demografică a grupului de studiu	49

• Testarea primei ipotezei de lucru	51
• Testarea celei de-a doua ipoteză de lucru	105
• Testarea celei de-a treia ipoteză de lucru	121
• Testarea celei de-a patra ipoteză de lucru	130
Capitolul 3. Concluzii	139
Capitolul 4. Discuții	143
Capitolul 5. Limite și discuții viitoare	147
Bibliografie	149
Anexe	169

Introducere

Alcoolul face parte integrantă din viața societății omenești, substanța fiind apreciată pentru efectele sale euforizante și anxiolitice. Schizofrenia este o tulburare mintală caracterizată printr-o serie de simptome pozitive, negative și/sau cognitive, cu particularitatea expunerii unei rate ridicate de utilizare comorbidă a substanțelor, într-un mod abuziv. În timp ce mai mult de 80% dintre schizofreni sunt fumători, cea de-a doua substanță consumată este alcoolul, cu consecințe dramatice asupra frecvenței și intensității episoadelor psihotice și asupra speranței de viață. Dependența de alcool reprezintă un factor esențial de prognostic negativ în cazul pacienților diagnosticați cu schizofrenie, conducând la o diagnosticare mai dificilă, la un număr mai mare de internări și la episoade de boală mai severe.

În ultimul timp s-a înregistrat o creștere îngrijorătoare a consumului de alcool la nivel global, determinând încă din 1967 Organizația Mondială a Sănătății să inițieze programe speciale de combatere a abuzului de alcool, obiectivul devenind prioritar, deoarece se consideră că alcoolismul reprezintă a patra problemă de sănătate publică din lume.

Deși comorbiditatea schizofrenie–alcoolism este una dintre cele mai frecvent întâlnite în rândul populației psihiatrice, în prezent există numeroase ipoteze de cercetare asupra cărora autorii studiilor relevante nu au reușit să se pronunțe. Această comorbiditate reprezintă o provocare pentru clinicieni, cu care se confruntă atât în cadrul procesului de diagnosticare, cât și de elaborare a unui tratament psihiatric personalizat.

Noutatea lucrării constă în administrarea de instrumente psihologice care măsoară diferite scale de psihopatologie, pentru a identifica rata comorbidităților asociate în ceea ce privește grupul de pacienți cu schizofrenie și alcoolism. Patologiile sondate sunt din mai multe planuri, printre care: somatic (afecțiune hepatică, cerebrală, neurologică, metabolică, adictivă), cognitiv, afectiv, motivațional, agresiv și/sau al ostilității, de funcționare socială, de funcționare intrafamilială, de calitate a vieții. Originalitatea studiului provine din sondarea unui grup restrâns și specific de pacienți, cu comorbiditate alcoolism–schizofrenie, folosind metoda observațională, cu o testare inițială și una finală, cu interval de 6 luni între ele, timp în care grupul de lucru a primit tratament adițional anti-craving, iar grupul control a primit numai tratamentul bolilor de bază.

Obiectivul central al acestei lucrări este de a argumenta necesitatea tratamentului adițional anti-craving la pacienții cu dependență de alcool asociată schizofreniei, întrucât acest management pune accent pe ideea de multidisciplinaritate și interdisciplinaritate. Fiind

în acord cu literatura de specialitate, acești pacienți suferă de două patologii majore psihiatrice, pentru care tratamentul este mai complex și nu presupune doar identificarea unor semne și simptome psihiatrice, ci o abordare terapeutică psihologică și medicamentoasă.

Obiectivul secundar al prezentei teze a fost furnizarea unor date de natură integrală asupra funcționării unui bolnav schizofren cu tulburare de consum de alcool comorbidă. Am aplicat, dintr-o perspectivă psihologică, o multitudine de teste pentru a identifica un profil psihopatologic al pacientului cu diagnostic dual, scopul final fiind identificarea modului cel mai eficient de management terapeutic.

Stadiul actual al cunoașterii

Comorbiditatea schizofrenie–alcoolism

Comorbiditatea este definită drept prezența unei entități clinice distincte care a existat sau poate apărea pe parcursul cursului clinic al unei alte boli de fond [1]. Consumul de alcool este uzual printre persoanele cu schizofrenie și conduce la rezultate nefavorabile la tratament [2].

Incidență

Consumul de substanțe psihotrope are o prevalență de aproape 50% la pacienții diagnosticați cu schizofrenie, un procent de 3 ori mai mare comparativ cu populația generală [3]. Rata consumului de substanțe este de 2-3 ori mai crescută la bărbați, comparativ cu femeile cu schizofrenie [4]. Ratele de mortalitate la pacienții cu consum comorbid sunt mai mari [5], iar cele mai frecvent folosite substanțe sunt: nicotină (80-95%), alcool (20-60%), canabis (12-42%) și cocaină (15-50%) [6].

Pacienții diagnosticați cu schizofrenie, comparativ cu cei fără acest diagnostic, au o probabilitate mai mare de a fuma, de a consuma în cantități mari alcool, canabis sau droguri recreaționale [7] – un procent de 47%, comparativ cu riscul de 16% al populației generale. Abdel-Baki și colab. [8] au descoperit o incidență a consumului de substanțe care variază între 30 și 70% la pacienții aflați la primul episod psihotic. Dependența de alcool reprezintă un factor esențial de prognostic negativ, în cazul pacienților diagnosticați cu schizofrenie, conducând la o diagnosticare mai dificilă, la un număr mai mare de internări și la episoade de boală mai severe.

Există numeroase incertitudini privind etiologia fiecăreia dintre patologiiile din comorbiditatea schizofrenie–alcoolism, în ceea ce privește debutul bolilor, și implicațiile pe care le are simptomatologia unei patologii asupra celeilalte. Comorbiditatea duce la *semne și simptome de intensitate mai ridicată*, comparativ cu subiecții care au ca diagnostic doar una dintre patologii. Însă, cel mai dificil este stabilirea unui plan terapeutic. Comorbiditatea predispune la mai multe exacerbări clinice, funcționare globală redusă, violență, suicid și risc mai mare de recurență și reinternare [9].

Studiul lui Hunt și colab. [10] susține o prevalență de 42% a alcoolismului printre pacienții cu schizofrenie. Cercetătorii au mai subliniat că prevalența este mai mare la bărbați și că cei cu consum de alcool au avut un debut mai precoce al schizofreniei.

Cercetatorii norvegieni [11] au identificat o prevalență a tulburării de consum de alcool de 25.1% printre indivizii născuți între 1950-1989 și care între 2009-2013 au fost diagnosticați cu schizofrenie. Cercetătorii au mai subliniat faptul că pacienții de vârstă mijlocie cu tulburare bipolară au avut cea mai mare prevalență a tulburării de consum de alcool, pe când tinerii schizofreni au avut cea mai mare prevalență de tulburare de consum non-alcoolică. Studiul lui Nielsen [12] a subliniat o asociere între schizofrenie și aproape toate substanțele de care se poate abuza. Riscul cel mai mare de a dezvolta schizofrenie a fost identificat printre cei care consumau cannabis, dar riscuri considerabile s-au identificat și la consum de halucinogene și sedative. Abuzul de cannabis și **alcool au crescut** riscul de 5, respectiv **3 ori** de a dezvolta schizofrenie, comparativ cu 40% pentru cannabis și 0.4-12.36%, cum era prevăzut în studii anterioare [13-15]. Așadar, se ridică ipoteza conform căreia *consumul de substanțe mai periculoase* ar fi mai puternic asociat cu dezvoltarea schizofreniei *decât frecvența consumului în sine*. Tendința de a consuma regulat și mai intensiv substanțe a fost raportată mai frecvent la bărbați, iar riscul de a dezvolta schizofrenie este oricum mai crescut la bărbați decât la femei [16].

Studiile din literatura recentă sugerează faptul că acest dublu diagnostic îl regăsim într-un procent care variază între 35% și 80% [17] din populația psihiatrică. Diferențele dintre datele privind epidemiologia provin, printre altele, din diferite criterii de diagnosticare, din instrumente diferite de investigație utilizate de cercetători și din criterii geografice [18]. În studiul lui Leposavic [17], cercetătorii au identificat un procent de 54% din cei 50 de pacienți analizați care îndeplineau dublul diagnostic. Au mai subliniat că riscul de comorbiditate este mai mare la bărbații diagnosticați cu schizofrenie la o vârstă tânără și cei cu antecedente familiale de alcoolism. Procentele sunt probabil chiar mai mari în cazul grupurilor cu risc crescut, cum ar fi tinerii cu istoric violent sau fără adăpost. Prevalența este mai mare în rândul bărbaților.

Un studiu din Taiwan a demonstrat o prevalență de alcoolism de 10.5% printre pacienții cu schizofrenie [19], pe când în India se pare că procentul este mai mic, de 5.5%. În studiul său, Subramaniam [20] a identificat o prevalență de 6.4% a consumului de alcool printre pacienții diagnosticați cu schizofrenie în Singapore.

Studiul alt studiu a căutat să compare prevalența consumului de alcool printre pacienții schizofreni în raport cu populația generală din India [21]. Cercetătorii au demonstrat o prevalență *mult mai mică* printre pacienți (10.2%) față de controlii sănătoși (18.3%). În plus, au mai identificat un procent de 5.5% dintre pacienți și 10.3% dintre subiecții din lotul

de control, care au consumat alcool în mod riscant. Consumul riscant a fost asociat cu *mediul rural* și cu un *nivel de educație mai redus*.

Schizofrenia are o rată de comorbiditate cu alcoolul în faza de menținere a schizofreniei de 23.4% [22] însă unele studii au identificat chiar o rată mai mare de 43.1-65% [23]. Factorii de risc pentru comorbiditate [24] includ:

- un nivel educațional redus;
- istoric familial de alcoolism;
- infracțiuni violente în antecedente;

Într-o meta-analiză a 60 de studii din lume Koskinen [22] a demonstrat o prevalență mediană a tulburării de consum de alcool curentă de 9% și pe viață de 21%. Un alt studiu [25] a menționat că, printre pacienții cu schizofrenie și boli anxioase, la un an de urmărire, abuzul de alcool a apărut într-un procent de 24-37%.

Etiologia genetică a comorbidității

Un studiu din 2017 a vrut să prezică tulburările de adicție la pacienții fără diagnostic de tulburare psihotică, folosind scoruri de risc poligenic pentru schizofrenie și bipolaritate. Această analiză statistică se realizează pe subiecți fără boală de fond, pentru a exclude efectul pe care îl are boala în sine asupra factorilor de risc genetic. S-a demonstrat o etiologie comună genetică între psihoză și adicție [26].

Etiologia comună pentru cele două patologii, schizofrenia și alcoolismul, este sugerată și de alte studii, precum cel al lui Hartz [27], care susțin că diagnosticul dual este parțial datorat unei liabilități genetice poligenice. Această liabilitate explică un risc general de tulburare de consum și nu anumite riscuri specifice. În plus, subliniază din nou ideea că există o demarcație fină între cele două tulburări.

Zai [28] susțin un procent de 20% al comorbidității alcoolismului cu schizofrenia. Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) și receptorul D3 de dopamină (DRD3) sunt implicați în comportamentele legate de consumul de alcool. BDNF este implicat în reglarea proliferării celulare nervoase și a supraviețuirii celulelor, în plus față de susținerea dopaminergică [29]. DRD3 se găsește în nucleul accumbens din sistemul limbic, care joacă un rol important în întărirea stimulilor [30]. Studiul lui Zai [28] a indentificat că **gena BDNF Val66Met** este asociată dependenței de alcool la pacienții cu schizofrenie, dar și anumite haplotipuri ale genei. Niveluri reduse de BDNF au fost identificate atât la pacienții schizofreni aflați sub tratament, cât și la cei care nu urmau niciun tratament [31]. Gena DRD3 nu a identificat asocieri pozitive.

Deficitele cognitive din schizofrenie includ deficite în aria atenției, memoriei, învățare și funcție executivă [32]. Deficitele cognitive din alcoolism includ deficite în memoria de lucru, alegerea scopurilor, planificarea strategică și inhibarea răspunsului [33]. De aceea, comorbiditatea va duce la deficite mai severe. Într-un articol [34] Ventriglio a căutat să observe funcționarea cognitivă a pacienților cu diagnostic principal de schizofrenie, unii dintre aceștia consumând alcool și alții fără consum, s-a observat că performanța cognitivă a fost afectată în ambele grupuri (comparativ cu populația sănătoasă), dar numai cu 6.2% mai mult în rândul pacienților alcoolici. Deficitele au fost raportate în domeniul *memoriei verbale și de lucru, funcționării executive, planificării, recunoașterii fizionomiilor* [35]. Ventriglio [34] a analizat folosind chestionare MODA (pentru deficite cognitive) și MAST (pentru consumul de alcool) trei grupuri de pacienți (schizofreni, schizofreni alcoolici și sănătoși) și au identificat o corelație semnificativă de intensitate moderată între cele două scoruri.

Există o serie de ipoteze cu privire la cauzele care îi *determină pe pacienții schizofrenici să consume alcool*, printre acestea regăsindu-se, cel mai frecvent, convingerea că [2]:

- pot depăși *mai ușor* simptomele caracteristice episoadelor psihotice;
- sunt tolerați într-o mai mare măsură dacă sunt percepuți ca dependenți de alcool, *comparativ cu situația în care ar fi diagnosticați cu schizofrenie*;
- pun *degradarea funcționării personale pe seama consumului de alcool*, aceasta părând a fi o stare reversibilă;
- *pun comportamentele agresive pe seama consumului de alcool*, considerând că acestea sunt mai ușor acceptate de societate.

Cercetarea aplicativă

Conform literaturii de specialitate prezentate, rezultă cu claritate necesitatea abordării științifice și practice a pacienților cu diagnosticul de comorbiditate alcoolism–schizofrenie.

Obiectivele cercetării

- Studierea diferențelor în ceea ce privește simptomatologia între grupul pacienților care au primit tratament anti-craving și cei din grupul control (pacienți cu schizofrenie, consumatori de alcool, dar care nu au primit medicație anti-craving pe termen lung).
- Sublinierea importanței medicației anti-craving asupra a trei componente: reducerea dimensiunii apato-abulice, creșterea calității vieții, creșterea dimensiunii motivațional-volitivă.
- Identificarea comorbidităților psihopatologice la pacienții cu comorbiditate alcoolism–schizofrenie.

Ipotezele cercetării

- Există o diferență semnificativă statistic asupra rezultatelor la testele psihometrice între grupul pacienților care au luat tratament anti-craving și grupul pacienților fără tratament anti-craving.
- Există diferențe între cel două grupuri, în funcție de: antecedentele heredocolaterale, antecedentele personale patologice, rețeaua de suport social, schema de tratament.
- Putem prezice scorul la variabila calitatea vieții la pacienții cu comorbiditate, în funcție de celelalte variabile sondate.
- Putem prezice scorul la variabila alcoolism, în funcție de celelalte variabile sondate.

Metodologie

Participanți

Cercetarea s-a realizat pe pacienți internați în Secția VX de Psihiatrie din cadrul Spitalului de Psihiatrie „Prof. dr. Alexandru Obregia”. Toți participanții lotului au avut diagnosticul principal de axă I de Schizofrenie. În evoluția bolii de fond, aceștia au asociat alcoolism, fie dependență, fie consum „in binge”.

Am ales să ne concentrăm atenția asupra dependenței de alcool, comparativ cu abuzul, acesta din urmă fiind mai degrabă un diagnostic rezidual și care nu ar întruni criteriile pentru dependență. Definiția noastră în ceea ce privește diagnosticul dual s-a bazat pe criteriile

ICD-10 ale dependenței de alcool și criteriile DSM-5 ale schizofreniei. Am cuantificat și alte dependențe, precum substanțele psihoactive sau nicotina.

Lotul de participanți la cercetare este format din 88 de subiecți, bărbați, din mediul urban 61 (69.3%) și rural 27 (30.7%), cu vârste cuprinse între 23-80 de ani, cu o vârstă medie (M) de 47.20 ani și cu o abaterea standard (DS) de 13.15. Aceștia au nivel de studii: primare 11 (12.5%), profesionale 16 (18.2%), liceale 31 (35.2%), superioare 24 (27.3%), postuniversitare 6 (6.8%). Participanții la cercetare sunt la prima internare – 24 (27.3%) și cu mai multe internări la activ – 64 (72.7). Dintre cei 88 de subiecți, au fost internați voluntar 46 (52.3%) și 42 (47.7%) – non-voluntar.

Procedura de înrolare

Studiul s-a derulat în perioada iunie 2019 – august 2020, în Spitalul de Psihiatrie „Prof. dr. Alexandru Obregia” din București, pe secția XV.

La internare în clinică, au fost pacienți care au asociat sevraj necomplicat și/sau sevraj complicat cu delirium tremens. Perioada de internare a pacienților introduși în studiu a fost cuprinsă între 7 și 21 de zile. De aceea, evaluarea psihologică s-a realizat între ziua a 7-a și ziua a 12-a a internării, atunci când pacienții aveau clarificat câmpul de conștiință și puteau participa la interviu, respectiv puteau completa chestionarele. Similar s-a realizat și testarea finală, la 6 luni de tratament.

Lotul de participanți selectați aleatoriu a fost împărțit în două grupuri aproximativ egale, fiind repartizați 45 în grupul de lucru (GE) – cei care au primit medicație anti-craving și ceilalți 43 în grupul de control (GC) – cei care nu au primit medicație anti-craving. Au fost aplicate teste înainte și după încheierea perioadei de desfășurare a studiului.

Măsurători, instrumente de evaluare, variabile de cercetare

Variabilele colectate și chestionarele aplicate au fost alese în concordanță cu limitele studiilor anterior revizuite. Astfel, definim următoarele dimensiuni psihologice ale alcoolismului, *în concordanță cu simptomatologia explicitată în examinările psihologice ale pacienților alcoolici internați în secțiile de psihiatrie, dimensiuni care reprezintă o reflecție în psihologia clinică a principalelor diagnostice psihiatrice asociate alcoolismului.*

1. Dimensiunea psihotică. Aceasta a inclus sondarea despre:
 - menținerea confuziei, dezorientării, testării dificile a realității;
 - insuficienta înțelegere a situației în care cel în cauză se află;
 - senzația de ireal și neverosimil.
2. Dimensiunea apato-abulică.

3. Dimensiunea depresivă. Am verificat dacă la pacienți se asociază:

- vinovăție, culpabilitate, remușcare;
- risc de suicid;
- risc pentru episoade depresive prelungite;
- necesitatea de a asocia scheme terapeutice care să cuprindă antidepresive duale și tip SSRI, eventual cu includere de antipsihotic.

4. Dimensiunea psihopatiei. Am căutat:

- dacă se asociază patologie familială1;
- importanța *celuilalt* în dinamica recăderii și în administrarea medicației;
- dacă profilul dependenței se joacă și în alte arealuri, și dacă acest lucru se întâmplă mai mult în spațiul psihologic decât în cel fiz

5. Dimensiunea discomportamentală (asocierea Tulburărilor mintale și de comportament datorate folosirii alcoolului, asocierea unor structuri de personalitate de tip impulsiv exploziv, excitabil, încărcate de indici de microorganicitate cerebrală, agresivitate, ostilitate, patologie de tip acting-out cu scurtcircuitarea câmpului de conștiință și deficit de mentalizare).

6. Dimensiunea amnestică. Am sondat:

- asocierea amneziei de fixare;
- asocierea confabulațiilor;
- asocierea dezorientării;
- incapacitatea de a redobândi nivelul de funcționare atins anterior ultimei internări;
- deteriorare cognitivă;
- degradare a personalității;
- lipsa implicării privind igiena personală;
- necesitatea implicării familiei în îngrijire.

7. Dimensiunea sechelelor somatice ale alcoolismului. Am căutat:

- degradare somatică;
- indiferență pentru degradarea funcționării organismului;
- asocierea apato-abuliei ce merge până la indiferentism afectiv față de sine;
- categoria celor mai dispuși să mențină abinența (și datorită implicării tardive a familiilor);

8. Dimensiunea cognitivă (evaluată prin chestionare de funcționare cognitivă).

Au fost folosite două tipuri de măsurători: de tip binar (cu răspunsuri da/nu) și scale clinice al căror rezultat este scorabil.

Instrumentele psihologice folosite au fost: scala MAST, scala de depresie HAM-D, scala PANSS (unde au fost măsurate: dimensiunea pozitivă, dimensiunea negativă și dimensiunea generală), scala de calitate a vieții WHOQOL, scorul MMSE, chestionarul de erori cognitive, proba poveștilor absurde, chestionarul de ostilitate (din care s-au utilizat doar trei scale: negativismul, resentimentele, ostilitatea indirectă). S-a adăugat un chestionar introductiv pentru datele factuale, care a subliniat: vârsta, nivelul de școlarizare, mediul de proveniență. S-au mai notat comorbiditățile asociate.

Design-ul cercetării

Cercetarea a avut loc în mediu natural și a fost un studiu de tip observațional, care a presupus o testare inițială și o testare finală. Distanța temporală dintre cele două testări a fost de 6 luni. Baza de date a fost prelucrată în SPSS, varianta 26. Pentru testarea ipotezelor, am împărțit ipotezele în subipoteze, pentru operaționalizare.

Rezultate

Rezultate obținute din testarea primelor două ipoteze de lucru:

H1: Există o diferență semnificativă statistic asupra rezultatelor la testele psihometrice între grupul pacienților care a primit tratament anti-craving și grupul pacienților fără tratament anti-craving.

H2: Există diferențe între grupuri în funcție de antecedentele heredo-colaterale, antecedentele personale patologice, rețeaua de suport social, schema de tratament.

- *Medicația anti-craving a avut efect asupra recăderilor de alcoolism.*
- *Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului MAST la cele două testări. Mărimea efectului (d) ne va arăta influența medicației asupra pacienților alcoolici. Pentru grupul de control s-a obținut o mărime a efectului peste medie (d=0.72) în timp ce pentru grupul de cercetare s-a obținut o mărime a efectului mare (d=1.17)*
- *Medicația anti-craving a avut efect (mic) asupra capacității de autoîngrijire interepisodică.*
- *Medicația anti-craving a avut un efect foarte mic asupra menținerii unui loc de muncă.*
- *Pacienții fără crize comițiale și rezultate biologice normale și fără degradare somatică vor avea un deficit cognitiv mai scăzut la eșecuri cognitive (CFQ), proba povestilor absurde (PAC) atât la internare cât și la 6 luni de la internare.*
- *Pacienții fără crize comițiale și fără degradare somatică vor avea un deficit mai scăzut la confuzie (atât la internare cât și la 6 luni de la internare). Cei fără crize comițiale și fără degradare somatică vor avea un deficit mai scăzut la dezorientare la 6 luni de la internare. Capacitatea de planificare financiară va fi mai mare la cei **fără** crize comițiale și fără degradare somatică la internare. La 6 luni de la internare procentul celor fără crize comițiale și fără degradare este mai mare față de internare la confuzie (94.5% față de 59.3%) și dezorientare (98.2% față de 29.6%). La 6 luni de la internare procentul celor fără crize comițiale și fără degradare este mai mare față de internare la capacitatea de planificare financiară (85.5% față de 40.7%)*
- *Intensitatea globală a sindromului depresiv (HAM D) a scăzut la 6 luni de la internare în ambele grupuri, în grupul de control (fără medicație AD) mai mult decât*

în grupul de cercetare (cu medicație AD). Medicația AD a avut efect negativ asupra *intensității globale a sindromului depresiv*.

- *Medicatia antidepresivă are efect pozitiv (mic) asupra riscului de suicid.*
- *Medicatia AD are efect pozitiv asupra depresiei prelungite. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare pentru grupul de cercetare și mic pentru grupul de control.*
- *Pentru că valoarea creșterii este mai mare pentru grupul de control tragem concluzia că medicația antidepresivă nu a avut efect pe creșterea motivației.*
- *La grupul de control (cei fără medicație AD) prezenței curiozității a crescut mai mult față de grupul de cercetare (cei cu medicație AD) deci tragem concluzia că medicația AD nu a avut efect pe curiozitate.*
- *Calitatea vieții a scăzut în ambele grupuri, mai mult în grupul de cercetare față de grupul de control. Medicația AD a avut efect negativ asupra calității vieții.*
- *Degradarea personalității nu este influențată de medicația AD. Scăderile sunt aproximativ egale.*
- *Abandonul profesional nu este influențat de medicația AD. Scăderile sunt mai mari la cei care nu au primit medicație AD (grupul control).*
- *Preocupările pentru viitor nu sunt influențate de medicația AD. Creșterea este mai mare la cei care nu au primit medicație AD (grupul control), cu 12.8%.*
- *Calitatea vieții a crescut în ambele grupuri. Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului WHOQOL la cele două studii. Mărimea efectului (d) ne va arata influeanța medicației anti-craving +AD asupra calității vieții pacienților alcoolici. Pentru ambele grupuri mărimea efectului este peste medie: $d=0.90$ pentru grupul de control și $d= 0.80$ pentru grupul de cercetare. Deși nu prea mult, calitatea vieții a crescut mai mult la cei care nu au primit medicație anti-craving.*
- *Diferența în ceea ce privește „Degradarea personalității” între cei care au primit medicația anti-craving+AD și cei ce nu au primit este de 16.6%.*
- *Erorile cognitive au scăzut în ambele grupuri. Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului CFQ la cele două testări. Mărimea efectului (d) ne va arăta influența internării voluntare/nonvoluntare asupra erorilor cognitive ale pacienților alcoolici. Mărimea efectului este medie ($d=0.52$) pentru pacienții care se internează voluntar și slabă (0.38) pacienții care se internează nonvoluntar.*
- *Erorile cognitive au scăzut la toate cele trei grupuri. Mărimea efectului (d) ne va arata influența nivelului de educație asupra „erorilor cognitive” a pacienților alcoolici.*

Pentru grupul „gimnazial” s-a obținut o mărime a efectului slabă ($d=0.35$), pentru grupul „liceal” s-a obținut o mărime a efectului spre mediu ($d=0.44$) în timp ce pentru grupul „superior” s-a obținut o mărime a efectului peste medie ($d=0.57$) Internarea pacienților alcoolici, cu sau fără medicație anti-craving a avut efect pozitiv asupra „*erorilor cognitive*” diferențiat în funcție de nivelul de educație.

- Suportul familial are efect pozitiv asupra *Riscului de suicid și de depresie*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare pentru că se adaugă și efectul medicației și crește și numărul celor cu suport familial. Suportul familial are efect mic asupra *vinovăției și culpabilității*. Dacă am lua în considerare și medicația s-ar putea ca suportul familial să nu aibă nici un efect asupra *vinovăției și culpabilității*. Suportul familial are efect mic asupra *anxietății satelite*. Dacă am lua în considerare și medicația s-ar putea ca suportul familial să nu aibă nici un efect asupra *anxietății satelite*.

Rezultate obținute din testarea celei de-a treia ipoteză de lucru

H3: Putem prezice scorul la variabila calitatea vieții în funcție de celelalte variabile sondate.

Mai exact:

Putem prezice scorul la calitatea vieții prin variabilele: alcoolism (MAST), deteriorarea psihotică (PANSS), variabilele sociale, variabile ce țin de medicație, internare, variabilele demografice.

TESTAREA INIȚIALĂ

Am rulat o analiză de regresie multiplă, având drept variabilă criteriul *Calitatea vieții*. S-au introdus în aceeași ecuație, ca variabile predictorii:

- *alcoolismul* (măsurat prin MAST);
- *deteriorarea psihotică* (măsurată prin PANSS): *PANSS_P*, *PANSS_N*, *PANSS_G*;
- *variabilele sociale*: *Capacitatea de autoîngrijire*, *Prezența suportului social la internare*, *Menținerea locului de muncă*, *Asocierea complicațiilor medicale*, *Afectarea siguranței publice*, *Asocierea stresului social*, *Capacitatea planificare financiară*, *Suportul familial*; răspunsurile au fost de tipul: *nu (0)* și *da (1)*;
- *variabile ce țin de medicație și de internare*: *AP*, *AD*, *modalitate de internare*, *numărul de internări*; răspunsurile au fost de tipul: *nu (0)* și *da (1)*;
- *variabilele demografice*: *nivelul de școlarizare* (gimnazial(1), profesional(2), liceal(3) universitar(4), postuniversitar(5), *mediul din care cei în cauză provin* (rural, urban), *vârsta*.

Ca metodă, alegem analiza Backward, metoda care va furniza la final un model corect de statistică, după ce va încerca pe rând toate modelele posibile, incluzând inițial toate variabilele, ulterior eliminând una câte una pe cele care nu sunt relevante (variabile care sunt corelate cu alte variabile din model). Astfel, au fost generate 15 modele.

Am urmărit valoarea lui $R^2_{ajustat}$ care ne va indica relevanța modelului. Valoarea mai mare ne va indica modelul mai bun. Aceasta este 0.456 în modelul 10. Coeficienții F sunt semnificativi (la $p < 0.01$) la toate cele 15 modele de regresie, deci toate modele sunt eficiente în predicție. Valoarea cea mai mare o are modelul 15, $F=13.75$, $p < 0.01$.

Analiza de varianță ANOVA pentru model de regresie 15, privind influența variabilelor independente asupra variabilei dependente **la internare**:

Model		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	p.
15	Regression	19439.207	5	3887.841	13.753	.000°
	Residual	23180.748	82	282.692		
	Total	42619.955	87			

Vom alege *modelul 15* ca fiind cel mai adecvat.

Model	R	R pătrat	R pătrat ajustat
15	.675°	.456	.423

Modelul 15 explică 42.3 % din variația funcționării cognitive ($R^2_{ajustat} = 0.423$), efectul global fiind de nivel ridicat.

Coeficienții Beta standardizați care indică o influență semnificativă a variabilelor independente asupra variabilei dependente (calitatea vieții WHOQOL) **la internare**:

Model 15	Coeficienți nestandardizați	Coeficienți standardizați		t	p	Corelații		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
(Constant)	45.93	8.17		5.62	.000			
PANSS_P	.46	.18	.211	2.46	.016	.095	.262	.201
FS1_Capacitatea_autoingrijire	17.42	4.16	.375	4.19	.000	.530	.420	.341

FS2_Prezenta_suport_social	9.80	4.00	.211	2.45	.016	.384	.261	.200
FS7_Cap_plan_financiară	7.87	4.56	.167	1.73	.088	.385	.187	.140
AP	-15.92	5.88	-.248	-2.70	.008	-.370	-.286	-.220

Tabelul de mai sus prezintă pentru modelul 15 fiecare variabilă independentă, sunt prezentați coeficienții de regresie standardizați și nestandardizați, eroarea standard a coeficienților nestandardizați, testele t pentru testarea ipotezei nule, conform căreia coeficienții nestandardizați sunt zero, corelațiile zero-order, parțiale și semiparțiale.

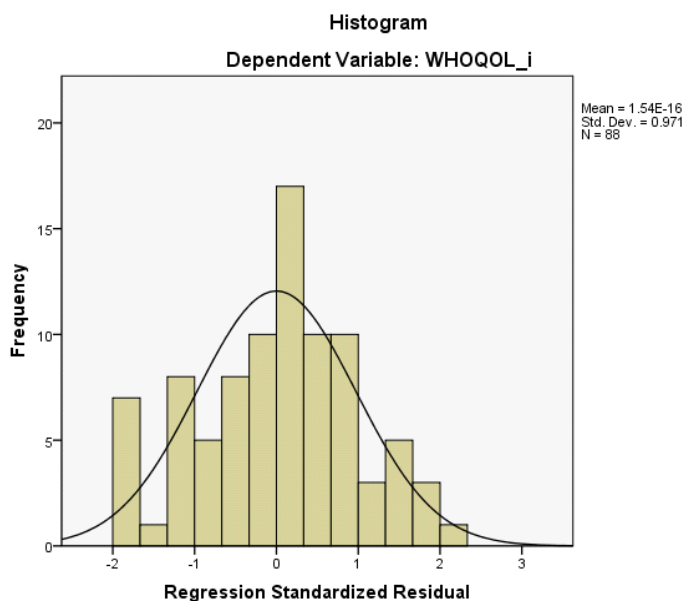
Ponderea cea mai mare dintre cele cinci variabile ale modelului 15 o are *Capacitatea de autoîngrijire*. Indicatorii mărimii efectului pentru fiecare dintre cele cinci variabile ale modelului 15 sunt $r_{sp}=-0.341$ pentru *Capacitatea de autoîngrijire (FS1)*, $r_{sp}=-0.220$ pentru *AP*, $r_{sp}=0.201$ pentru *PANSS(P)*, $r_{sp}=0.200$ pentru *Prezența suportului social (FS2)*, $r_{sp}=-0.140$ pentru *Capacitatea de planificare financiară (FS7)*.

În urma prezentării și analizei tabelului cu coeficienții β ai ecuației de regresie, precum și ai semnificației statistice a acestora, ecuația de regresie multiplă corespunzătoare este următoarea:

$$Y=a+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+b_4*X_4+b_5*X_5$$

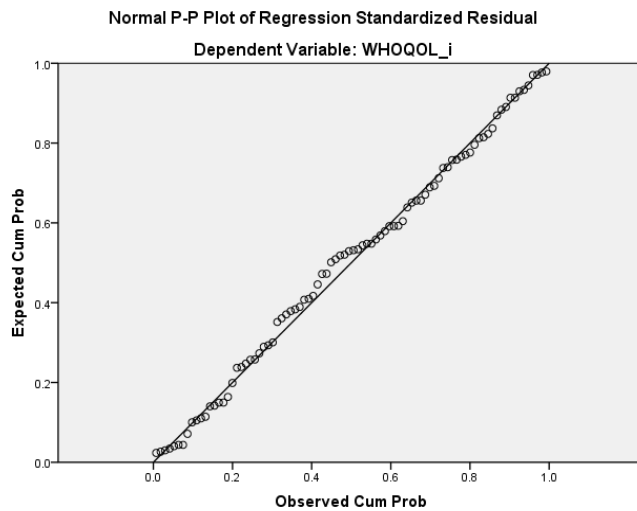
$$\text{WHOQOL} = 45.93 + 0.46*\text{PANSS}(P) + 17.42*\text{FS1} + 9.80*\text{FS2} + 7.87*\text{FS7} - 15.92*AP$$

Altă condiție care trebuie îndeplinită pentru aplicarea regresiei multiple este ca erorile (reziduurile) să fie normal distribuite (fapt indicat prin histograma de mai jos).



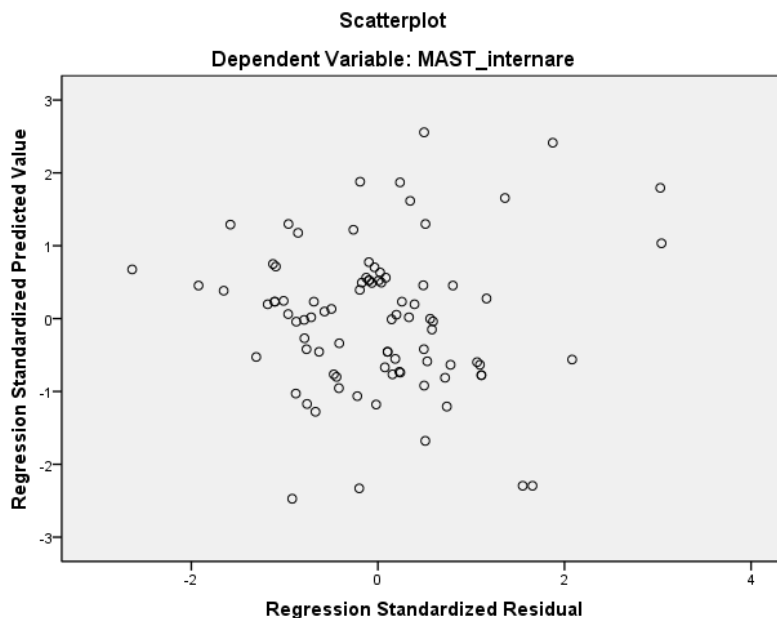
GRAFIC 1: Distribuția reziduurilor.

Graficul 1 verifică normalitatea distribuției reziduurilor standardizate, prin comparație cu abaterile de la curba normală. Observăm că este îndeplinită condiția de normalitate a distribuției reziduurilor.



GRAFIC 2: Abaterile distribuției reziduurilor.

În graficul 2 se poate observa reprezentarea corelației datelor prezise de către variabilele independente (scorurile la teste) și cele măsurate, care reprezintă performanțele pentru criteriu (WHOQOL).



GRAFIC 3: Reprezentarea scatter plot între valorile criteriului și cele ale predictorilor.

Verificarea existenței unor cazuri influente o facem inspectând distanța lui Cook. Cum valoarea obținută este de 0.012 (<1), rezultă că nu există cazuri influente [36].

Concluzie:

La internare, valoarea scorului PANSS (P), Capacitatea de autoîngrijire (FS1), Prezența suportului social (FS2), Capacitatea de planificare financiară (FS7) sunt predictorii pozitivi ai calității vieții. AP este un predictor negativ. Altfel spus, cu cât un pacient are un scor PANSS mai mic, o capacitate de autoîngrijire mai bună, beneficiază de suport socială, este capabil să își planifice acțiunile și activitățile vieții de zi cu zi, cu atât aceste aspecte în vor influența pozitiv calitatea vieții. Cu cât cel în cauză necesită doze înalte de medicație antipsihotică, acest fapt corelează negativ cu prognosticul pe termen lung, în ceea ce privește calitatea vieții. Faptul se poate datora fie unei forme rezistente de schizofrenie, fie persistenței simptomatologiei reziduale, fie asocierii factorilor de organicitate ai psihozei.

TESTAREA FINALĂ

Am realizat același algoritm ca la testarea inițială. Au fost generate 14 modele. Am urmărit valoarea lui $R^2_{ajustat}$ care ne va indica relevanța modelului. Valoarea cea mai mare ne va indica modelul mai bun. Aceasta este 0.696 în modelul 10. Coeficienții F sunt semnificativi (la $p < 0.01$) la toate cele 14 modele de regresie, deci toate modele sunt eficiente în predicție. Valoarea cea mai mare o are modelul 14, $F=27.45$, $p < 0.01$.

Tabel Analiza de varianță ANOVA pentru model de regresie 14 privind influența variabilelor independente asupra variabilei dependente **la internare**:

Model		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	p.
15	Regression	39825.736	7	5689.391	27.450	.000 ⁿ
	Residual	16581.344	80	207.267		
	Total	56407.080	87			

Vom alege *modelul 14* ca fiind cel mai adecvat.

Model	R	R pătrat	R pătrat ajustat
14	.840 ⁿ	.706	.680

Modelul 14 explică 68.0 % din variația funcționării cognitive ($R^2_{ajustat} = 0.680$), efectul global fiind de nivel ridicat.

Tabel Coeficienții Beta standardizați care indică o influență semnificativă avariabilelor independente asupra variabilei dependente (calitatea vieții_WHOQOL) **la 6 luni de la internare:**

Model 14	Coeficienți ne- standardizați	Coeficienți standardizați		t	p	Corelații		
	B	Std. Error	Beta			Zero- order	Partial	Part
(Constant)	115.72	9.31		12.43	.000			
PANSS (N)	-.60	.25	-.233	-2.41	.018	-.657	-.261	-.146
PANSS (G)	-.39	.12	-.303	-3.18	.002	-.605	-.335	-.193
FS1_Capacitatea_autoîngrijire	24.24	4.86	.329	4.99	.000	.553	.487	.302
FS4_Asoc._compl._medico_legale	-13.06	5.05	-.164	-2.58	.012	-.205	-.278	-.157
AD	-11.89	3.32	-.235	-3.59	.001	-.246	-.372	-.217
Medicație anti-craving	7.40	3.24	.146	2.29	.025	.284	.248	.139
Școlarizare(5)	3.93	1.45	.172	2.72	.008	.322	.291	.165

Tabelul de mai sus prezintă pentru modelul 14 și pentru fiecare variabilă independentă coeficienții de regresie standardizați și nestandardizați, eroarea standard a coeficienților nestandardizați, testele t pentru testarea ipotezei nule, conform căreia coeficienții nestandardizați sunt zero, corelațiile zero-order, parțiale și semiparțiale.

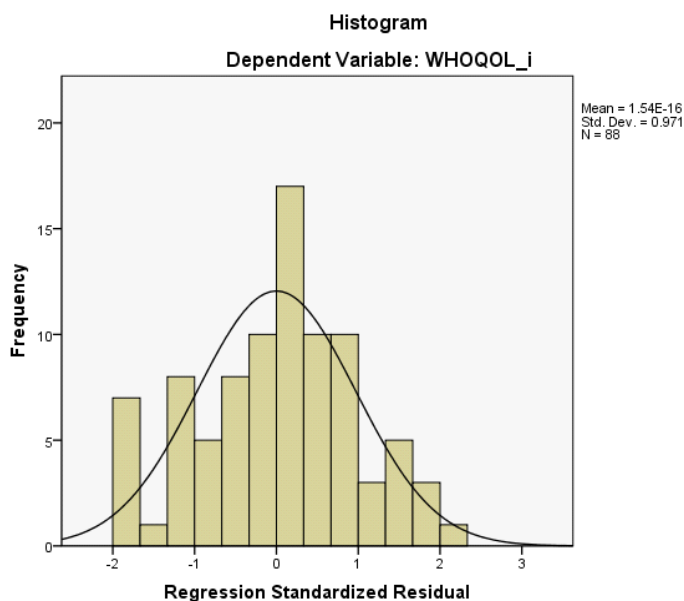
Ponderea cea mai mare dintre cele șapte variabile ale modelului 15 o are *Capacitatea de autoîngrijire*. Indicatorii mărimii efectului pentru fiecare dintre cele șapte variabile ale modelului 14 sunt $r_{sp}=-0.302$ pentru *Capacitatea de autoîngrijire (FS1)*, $r_{sp}=-0.217$ pentru *AD*, $r_{sp}=-0.193$ pentru *PANSS (G)*, $r_{sp}=0.165$ pentru *Nivelul de școlarizare*, $r_{sp}=-0.157$ pentru *Asocierea complicațiilor medico-legale (FS4)*, $r_{sp}=-0.146$ pentru *PANSS (N)*, $r_{sp}=0.139$ pentru *Medicația anti-craving*.

În urma prezentării și analizei tabelului cu coeficienții β ai ecuației de regresie, precum și ai semnificației statistice a lor, ecuația de regresie multiplă corespunzătoare este următoarea:

$$Y=a+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+b_4*X_4+b_5*X_5+b_6*X_6+b_7*X_7$$

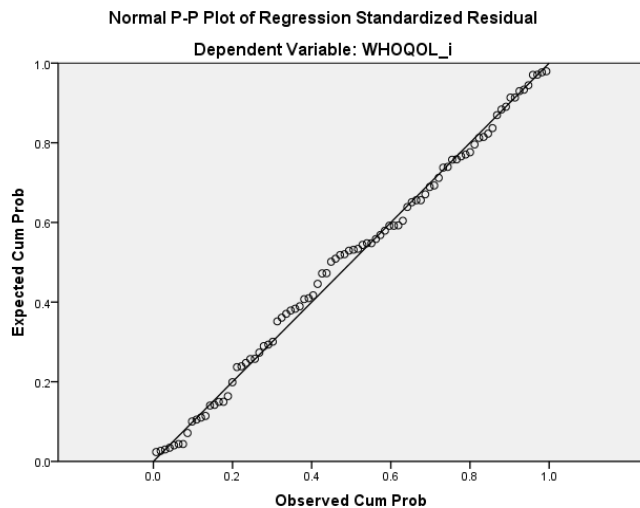
$$\text{WHOQOL} = 115.72 - 0.60*\text{PANSS(N)} - 0.39*\text{PANSS(G)} + 24.24*\text{FS1} - 13.06*\text{FS4} - 11.89*\text{AD} + 7.4*\text{Medicație} + 3.93*\text{Școlarizare}$$

Altă condiție care trebuie îndeplinită pentru aplicarea regresiei multiple este ca erorile (reziduurile) să fie normal distribuite (fapt indicat prin histograma de mai jos).



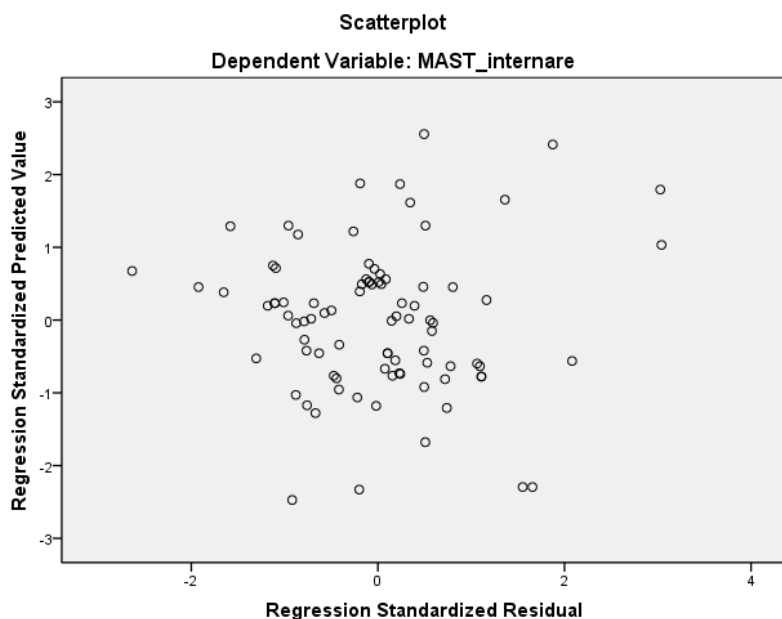
GRAFIC 4: Distribuția reziduurilor.

Graficul 4 verifică normalitatea distribuției reziduurilor standardizate prin comparație cu abaterile de la curba normală. Observăm că este îndeplinită condiția de normalitate a distribuției reziduurilor.



GRAFIC 5: Abaterile distribuției reziduurilor.

În graficul 5 se poate observa reprezentarea corelației datelor prezise de către variabilele independente (scorurile la teste) și cele măsurate care reprezintă performanțele pentru criteriu (WHOQOL).



GRAFIC 6: Reprezentarea scatter plot între valorile criteriului și cele ale predictorilor.

Verificarea existenței unor cazuri influente o facem inspectând distanța lui Cook. Cum valoarea obținută este de 0.014 (<1), rezultă că nu există cazuri influente.

Concluzie:

La 6 luni de la internare, Capacitatea de autoîngrijire (FS1), Medicația anti-craving, Nivelul de școlarizare sunt predictorii pozitivi ai calității vieții. Celelalte variabile analizate sunt predictorii negativi. Altfel spus, pacienții cu un înalt nivel de instrucție sunt cei care pot conștientiza mai ușor semnele prodromale de boală în cazul recurențelor, precum și cei pe care nivelul intelectual îi ajută să își susțină insightul, care la rândul său este responsabil de complianța la tratament. De asemenea, în această ecuație de regresie multiplă devine importantă medicația anti-craving, care prin reducerea la minimum a recurențelor de tip alcoolic susțin o remisiune de calitate și o capacitate corespunzătoare a testării realității. Totodată, posibilitatea de autoîngrijire este un predictor important, deoarece aceasta înglobează în sine strategii existențiale pe termen lung, dintre care bazale devin cele legate de sănătate.

Tabel Comparație între cele două modele:

La internare			La 6 luni de la internare		
Model 15	R pătrat ajustat=.423	Part	Model 14	R pătrat ajustat=.680	Part
	(Constant)			(Constant)	
	PANSS_P	.201		PANSS (N)	-.146

FS1_Capacitatea_autoîngrijire	.341		PANSS (G)	-.193
FS2_Prezența_suport_social	.200		FS1_Capacitatea_autoîngrijire	.302
FS7_Cap._plan._financiară	.140		FS4_Asoc._compl._medico_legale	-.157
AP	-.220		AD	-.217
			Medicație anti-craning	.139
			Școlarizare	.165

La internare, *capacitatea de autoîngrijire, prezența suportului social, capacitatea de planificare financiară* conduc la o calitate a vieții mai bună. La 6 luni de la internare, subiecții care au *capacitate de îngrijire, au medicație anti-craving și nivel de școlarizare mai ridicat* au și calitatea vieții mai bună.

Rezultatele testării celei de-a patra ipoteză de lucru

H4: *Putem prezice scorul la alcoolism în funcție de celelalte variabile sondate.* Mai exact:

Putem prezice scorul la alcoolism (MAST) prin variabilele: variabilele sociale, deteriorarea psihotică (măsurată prin PANSS), variabile ce țin de medicație, internare și ostilitate.

TESTAREA INIȚIALĂ

A fost derulată o analiză de regresie liniară multiplă standard, având ca variabilă criteriu alcoolismul. Variabila *alcoolism* a fost inclusă în analiza de regresie ca variabilă dependentă și s-au introdus laolaltă ca variabile predictor:

- *variabilele sociale: Capacitatea de autoîngrijire, Prezența suportului social la internare, Menținerea unui loc de muncă, Asocierea complicațiilor medicale, Afectarea siguranței publice, Asocierea stresului social, Capacitatea de planificare financiară, Suportul familial*; răspunsurile au fost de tipul: *nu (0) și da (1)*.

- *deteriorarea psihotică (măsurată prin PANSS): PANSS_P, PANSS_N, PANSS_G*;

- *variabile ce țin de medicație și internare: AP, AD, modalitatea de internare, numărul de internări*; răspunsurile sunt de tipul: *nu (0) și da (1)*.

- *ostilitatea (măsurată prin chestionarul de ostilitate), prin cele 3 sub-scale: negativism, resentimente, ostilitate.*

Ca metodă alegem analiza Backward, metoda care va furniza la final un model statistic corect, după ce va încerca pe rând toate modelele posibile, incluzând toate variabilele, după care eliminându-le una câte una pe cele care nu sunt relevante (variabile

care sunt corelate cu alte variabile din model). Au fost generate 13 modele. Am urmărit valoarea lui $R^2_{ajustat}$ care ne va indica relevanța modelului. Valoarea cea mai mare ne va indica modelul mai bun. Aceasta este 0.392 în modelul 13. Coeficienții F sunt semnificativi (la $p < 0.01$) la toate cele 13 modele de regresie, deci toate modele sunt eficiente în predicție. Valoarea cea mai mare o are modelul 13, $F=10.35$, $p < 0.01$.

Tabel Analiza de varianță ANOVA pentru model de regresie 13 privind influența variabilelor independente asupra variabilei dependente **la internare**:

Model		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	p.
13	Regression	10129.119	6	1688.187	23.019	.000 ^a
	Residual	5940.324	81	73.337		
	Total	16069.443	87			

Vom alege *modelul 13* ca fiind cel mai adecvat.

Model	R	R pătrat	R pătrat ajustat
13	.659 ^m	.434	.392

Modelul 13 explică 39.2 % din variația funcționării cognitive ($R^2_{ajustat} = 0.392$), efectul global fiind de nivel ridicat.

Tabel Coeficienții Beta standardizați care indică o influență semnificativă a variabilelor independente asupra variabilei dependente (alcoholism_MAST) **la internare**:

Model 13	Coeficienți nstandardizați	Coeficienți standardizați		t	p	Corelații		
	B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
(Constant)	33.89	5.90		5.74	.000			
FS2 Prezența suportului social	-5.25	2.37	-.205	-2.21	.030	-.220	-.239	-.185
FS4 Complicații medico-legale	-7.29	3.68	-.231	-1.98	.050	.061	-.215	-.165

FS5	Afectarea siguranței publice	10.54	3.36	.404	3.13	.002	.311	.329	.262
FS6	Asocierea stresului social	-9.62	2.15	-.391	-4.48	.000	-.329	-.446	-.375
PANSS (N)		.29	.166	.191	1.73	.088	.243	.188	.144
AP		9.07	3.77	.256	2.41	.018	.401	.258	.201

Tabelul de sus prezintă pentru modelul 13 și pentru fiecare variabilă independentă coeficienții de regresie standardizați și nestandardizați, eroarea standard a coeficienților nestandardizați, testele t pentru testarea ipotezei nule, conform căreia coeficienții nestandardizați sunt zero, corelațiile zero-order, parțiale și semiparțiale.

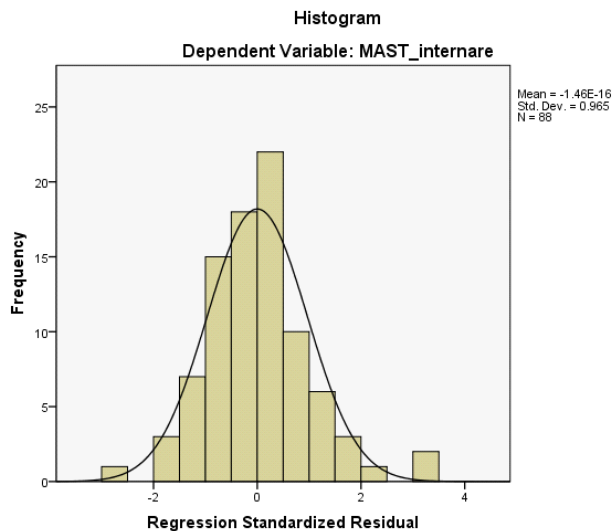
Ponderea cea mai mare dintre cele șase variabile ale modelului 17 o are *Asocierea stresului social*. Indicatorii mărimii efectului pentru fiecare dintre cele șase variabile ale modelului 13 sunt $r_{sp}=-0.375$ pentru *Asocierea stresului social (FS6)*, $r_{sp}=0.262$ pentru *Afectarea siguranței publice (FS5)*, $r_{sp}=0.201$ pentru *AP*, $r_{sp}=-0.185$ pentru *Prezența suportului social (FS2)*, $r_{sp}=-0.165$ pentru *Asocierea complicațiilor medico_legeale (FS4)*, $r_{sp}=0.144$ pentru *PANSS (N)*.

În urma prezentării și analizei tabelului cu coeficienții β ai ecuației de regresie, precum și ai semnificației statistice a acestora, ecuația de regresie multiplă corespunzătoare este următoarea:

$$Y = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + b_4 * X_4 + b_5 * X_5 + b_6 * X_6$$

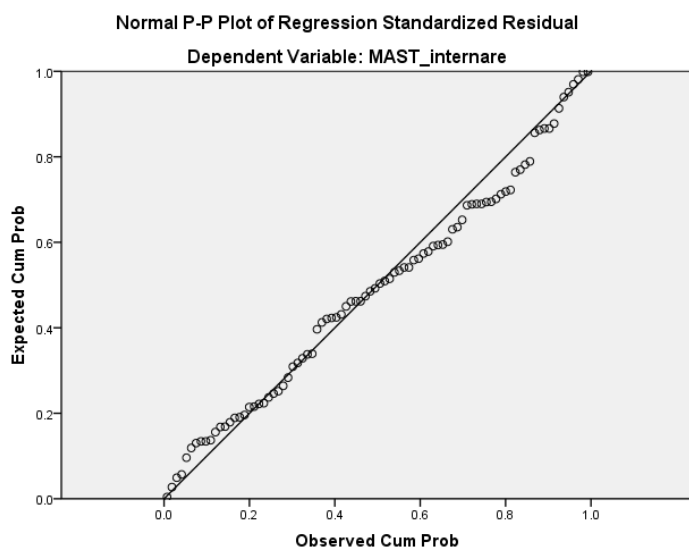
$$\text{MAST} = 33.89 - 5.25 * \text{FS2} - 7.29 * \text{FS4} + 10.54 * \text{FS5} - 9.62 * \text{FS6} + 0.29 * \text{PANSS(N)} + 9.07 * \text{AP}$$

Altă condiție care trebuie îndeplinită pentru aplicarea regresiei multiple este ca erorile (reziduurile) să fie normal distribuite (fapt indicat prin histograma de mai jos).



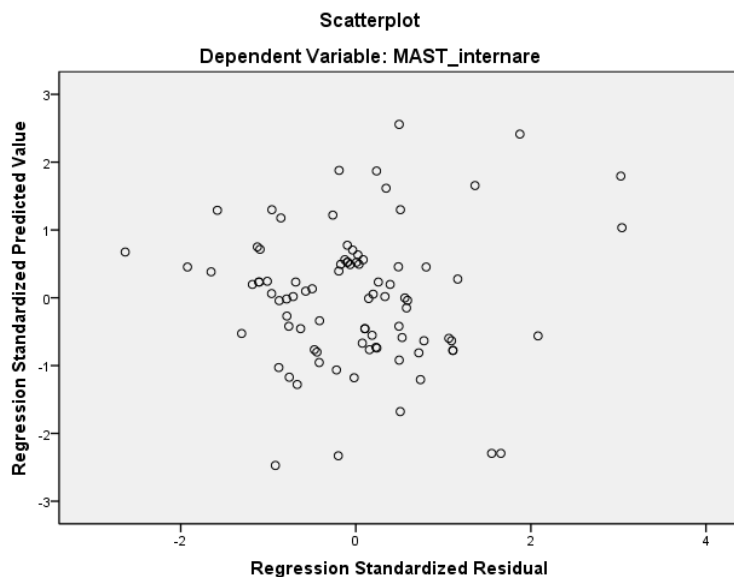
GRAFIC 7: Distribuția reziduurilor.

Graficul 7 verifică normalitatea distribuției reziduurilor standardizate prin comparație cu abaterile de la curba normală. Observăm că este îndeplinită condiția de normalitate a distribuției reziduurilor.



GRAFIC 8: Abaterile distribuției reziduurilor.

În graficul 8 se poate observa reprezentarea grafică a corelației datelor prezise de către variabilele independente (scorurile la teste) și cele măsurate, care reprezintă performanțele pentru criteriu (MAST).



GRAFIC 9: Reprezentarea scatter plot între valorile criteriului și cele ale predictorilor.

Verificarea existenței unor cazuri influente o facem inspectând distanța lui Cook. Cum valoarea obținută este de 0.015 (<1), rezultă că nu există cazuri influente [36].

Concluzie:

Prezența suportului social (FS2) este predictor negativ pentru alcoolism. Afectarea siguranței publice (FS5), Dimensiunea negativă PANSS (N), AP, Asocierea complicațiilor medico-legale (FS4), Asocierea stresului social (FS6) sunt predictorii pozitivi. Complicațiile medico-legale, printre care afectarea siguranței publice, sunt direct legate de insuficienta testare a realității. Stresul social este un puternic potențat pentru pacienții cu schizofrenie, chiar și atunci când vorbim despre un eustres. În literatura de specialitate este citată o frecvență de trei ori mai mare a evenimentelor emoționale de factură pozitivă prezente în viața subiecților cu schizofrenie cu circa trei săptămâni înainte de declanșarea unui nou episod psihotic acut. Dimensiunea negativă a bolii este și aceasta cumulativă insuficientului contact cu realitatea, în vreme ce suportul social este corelat cu deschiderea emoțională și cu evenimente plăcute de viață, cu încercări atât din partea pacientului cu comorbiditate schizofrenie–alcoolism, cât și din partea celor din jur de a normaliza situația cu care acesta se confruntă și a-l ajuta să reintre în granițele largi ale normalității.

TESTAREA FINALĂ

Am folosit același algoritm folosit la testarea inițială. Au fost generate 17 modele. Am urmărit valoarea lui $R^2_{ajustat}$ care ne va indica relevanța modelului. Valoarea cea mai mare ne va indica modelul mai bun. Aceasta este 0.605 în modelele: 15, 16 și 0.603 în modelul 17.

Coeficienții F sunt semnificativi (la $p < 0.01$) la toate cele 17 modele de regresie, deci toate modele sunt eficiente în predicție. Valoarea cea mai mare o are modelul 17, $F=23.019$, $p < 0.01$.

Tabel Analiza de varianță ANOVA pentru modelul de regresie 17 privind influența variabilelor independente asupra variabilei dependente:

Model		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	p.
17	Regression	10129.119	6	1688.187	23.019	.000 ^a
	Residual	5940.324	81	73.337		
	Total	16069.443	87			

Vom alege *modelul 17* ca fiind cel mai adecvat.

Model	R	R pătrat	R pătrat ajustat
17	.794 ^a	.630	.603

Tabel Coeficienții Beta standardizați care indică o influență semnificativă a variabilelor independente asupra variabilei dependente (alcoholism_MAST) **la 6 luni de la internare:**

Model 17		Coeficienți nestandardizați	Coeficienți standardizați		t	p	Corelații		
		B	Std. Error	Beta			Zero-order	Partial	Part
	(Constant)	28.41	4.99		5.69	.000			
	FS1 Capacitatea autoîngrijire	-11.36	2.97	-.289	-3.82	.000	-.480	-.391	-.258
	FS4 Complicații medico-legale	9.80	2.90	.230	3.37	.001	.250	.351	.228
	FS5 Asocierea siguranței publice	16.22	3.18	.364	5.09	.000	.458	.492	.344
	Medicație	-5.56	1.98	-.206	-2.80	.006	-.362	-.297	-.189
	PANSS (P)	.32	.10	.228	3.16	.002	.229	.331	.213
	Negativism	2.71	.83	.256	3.26	.002	.551	.341	-.220

Tabelul de mai sus prezintă pentru modelul 17 și pentru fiecare variabilă independentă coeficienții de regresie standardizați și nestandardizați, eroarea standard a coeficienților nestandardizați, testele t pentru testarea ipotezei nule, conform căreia coeficienții nestandardizați sunt zero, corelațiile zero-order, parțiale și semiparțiale.

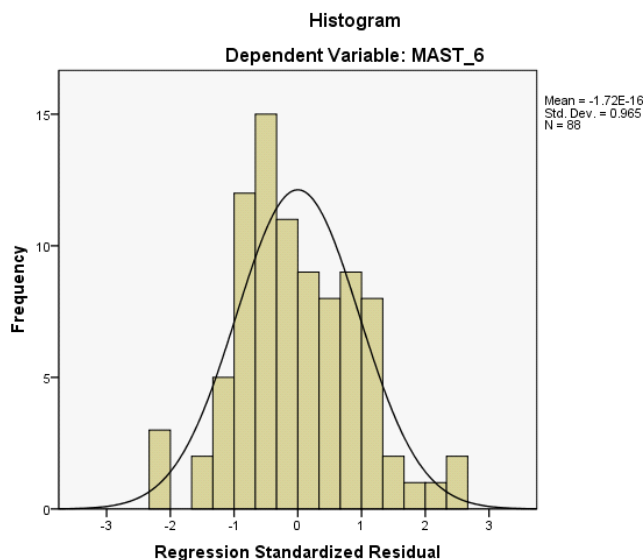
Ponderea cea mai mare dintre cele șase variabile ale modelului 17 o are *Afectarea sigurantei publice (FS5)*. Indicatorii mărimii efectului pentru fiecare dintre cele șase variabile ale modelului 17 sunt: $r_{sp}=0.344$ pentru *Afectarea sigurantei publice (FS5)*, $r_{sp}=-0.258$ pentru *Capacitatea de autoîngrijire (FS1)*, $r_{sp}=0.228$ pentru *Asocierea complicațiilor medico_legale (FS4)*, $r_{sp}=0.220$ pentru *Negativism*, $r_{sp}=0.213$ pentru *PANSS (P)*, $r_{sp}=-0.189$ pentru *Medicație*.

În urma prezentării și analizei tabelului cu coeficienții β ai ecuației de regresie, precum și ai semnificației statistice a acestora, ecuația de regresie multiplă corespunzătoare este următoarea:

$$Y=a+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+b_4*X_4+b_5*X_5+b_6*X_6$$

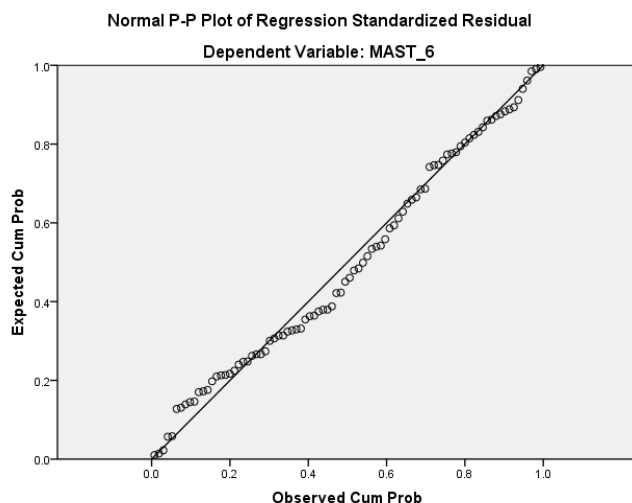
$$\text{MAST} = 28.41 - 11.64*FS1 + 9.80*FS4 + 16.22*FS5 - 5.56*Medicație + 0.32*PANSS(P) + 2.71*Negativism$$

Altă condiție care trebuie îndeplinită pentru aplicarea regresiei multiple este ca erorile (reziduurile) să fie normal distribuite (fapt indicat prin histograma de mai jos).



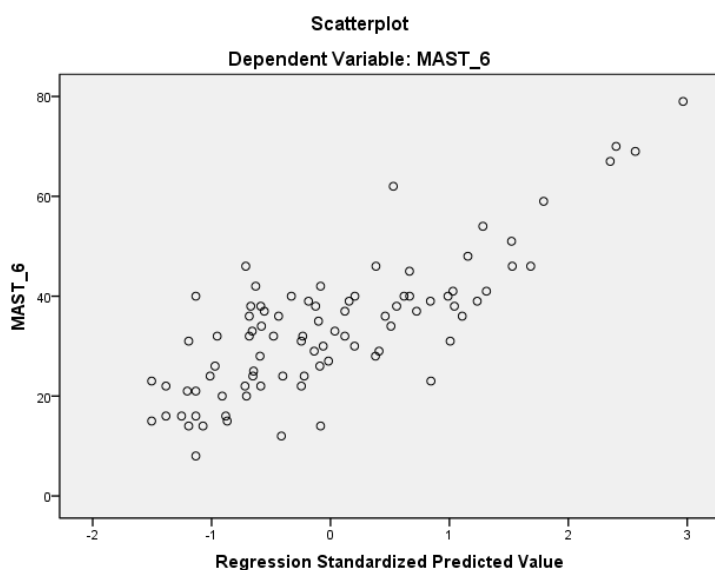
GRAFIC 10: Distribuția reziduurilor.

Graficul 10 verifică normalitatea distribuției reziduurilor standardizate prin comparație cu abaterile de la curba normală. Observăm că este îndeplinită condiția de normalitate a distribuției reziduurilor.



GRAFIC 11: Abaterile distribuției reziduurilor.

În graficul 11 se poate observa reprezentarea corelației datelor prezise de către variabilele independente (scorurile la teste) și cele măsurate care reprezintă performanțele pentru criteriu.



GRAFIC 12: Reprezentarea scatter plot între valorile criteriului și cele ale predictorilor.

Verificarea existenței unor cazuri influente o facem inspectând distanța lui Cook. Cum valoarea obținută este de 0.013 (<1), rezultă că nu există cazuri influente [36].

Concluzie:

Capacitatea de autoîngrijire și medicația anti-craving sunt predictorii negativi pentru alcoolism. Asocierea complicațiilor medico-legale, Afectarea siguranței publice, Dimensiunea pozitivă PANSS (P), Negativismul sunt predictorii pozitivi. Cea mai mare predicție o face Asocierea complicațiilor medico-legale. Complicațiile medico-legale pot fi generate atât de alcoolism (tulburări mintale și de comportament datorate intoxicației

etanolic acute, psihoze alcoolice, stări de black-out, îngustări de câmp de conștiență cu asociere de stări crepusculare), cât și de dimensiunea productivă pozitivă a bolii (halucinații auditive imperative, ideație delirantă de acțiune heteroagresivă). În momentul în care cele două patologii se asociază, acestea se potențează reciproc, existând cazuri în care schizofrenii recurg la alcool pentru a avea forța pulsională de a pune în act cea ce patologia halucinator delirantă le dictează. Faptul este cu atât mai periculos atunci când ceea ce se urmărește este, de fapt, să scadă cenzura conștientului și critica, să se producă stări confuzional onirice.

Tabel Comparație între cele două modele:

La internare			La 6 luni de la internare		
Model 13	R pătrat ajustat=.392	Part	Model 17	R pătrat ajustat=.603	Part
(Constant)			(Constant)		
FS2 Prezența suportului social	-.185		FS1 Capacitate autoîngrijire	-.258	
FS4 Complicații medico-legale	-.165		FS4 Complicații medico-legale	.228	
FS5 Asocierea siguranței publice	.262		FS5 Asocierea siguranței publice	.344	
FS6 Asocierea stresului social	-.375		Medicație anti-craving	-.189	
PANSS (N)	.144		PANSS (P)	.213	
AP	.201		Negativism	.220	

La internare, *Prezența suportului social*, *Asocierea complicațiilor medico-legale* și *Asocierea stresului social* duc la o valoare a alcoolismului mai mică. La 6 luni de la internare, subiecții care au *Capacitate de autoîngrijire* și *au medicație anti-craving* au valoarea la *Alcoolism* mai mică.

Concluzii

Medicația anti-craving a avut efecte pe recăderile legate de alcoolism. Există diferențe semnificative ale valorilor testului MAST la cele două testări. Medicația anti-craving a avut efect (mic) asupra capacității de autoîngrijire inter-episodică. Medicația anti-craving a avut un efect foarte mic asupra menținerii unui loc de muncă.

Subiecții fără crize comițiale, cu rezultate biologice normale și fără degradare somatică vor avea un deficit cognitiv mai scăzut la: *Eșecuri cognitive (CFQ)*, *Proba povestilor absurde (PAC)*, atât la internare, cât și la 6 luni de la internare.

Pacienții fără crize comițiale și fără degradare somatică vor avea un deficit mai scăzut la *Confuzie*, atât la internare, cât și la 6 luni de la internare. Cei fără crize comițiale și fără degradare somatică vor avea un deficit mai scăzut la *Dezorientare* la 6 luni de la internare. *Capacitatea de planificare financiară* va fi mai mare la cei **fără crize comițiale și fără degradare somatică** la internare.

La 6 luni de la internare, procentul celor *fără crize comițiale și fără degradare* este mai mare față de internare la *Confuzie* (94.5% față de 59.3%) și *Dezorientare* (98.2% față de 29.6%). La 6 luni de la internare, procentul celor *fără crize comițiale și fără degradare* este mai mare față de internare la capacitatea de planificare financiară (85.5% față de 40.7%).

Intensitatea globală a sindromului depresiv (HAM-D) a scăzut la 6 luni de la internare în ambele grupuri, în grupul de control (fără medicație AD) mai mult decât în grupul de cercetare (cu medicație AD). Medicația antidepresivă a avut efect negativ asupra *intensității globale a sindromului depresiv*.

Medicația antidepresivă are efect pozitiv (mic) asupra *riscului de suicid*. Medicația antidepresivă are efect pozitiv asupra *depresiei prelungite*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare pentru grupul de cercetare și mic pentru grupul de control. Deoarece valoarea creșterii este mai mare pentru grupul de control, tragem concluzia că medicația antidepresivă nu a avut efect. La grupul de control (cei fără medicație AD) *prezenței curiozității* a crescut mai mult față de grupul de cercetare (cei cu medicație AD), deci tragem concluzia că medicația AD nu a avut efect. Calitatea vieții a scăzut în ambele grupuri de pacienți tratați cu AD, mai mult în grupul de cercetare față de grupul de control. Medicația AD a avut efect negativ asupra calității vieții. Degradarea personalității nu este influențată de medicația AD. Scăderile sunt aproximativ egale. Abandonul profesional nu este influențat de medicația AD. Scăderile sunt mai mari la cei care nu au primit medicație AD (grupul control). Preocupările

pentru viitor nu sunt influențate de medicația AD. Creșterea este mai mare la cei care nu au primit medicație AD (grupul control), cu 12.8%.

Când am măsurat diferențe între grupul care a primit antidepresiv și medicație anti-craving și grupul celor care nu au primit medicamentul anti-craving, calitatea vieții a crescut în ambele grupuri. Deși nu prea mult, calitatea vieții a crescut mai mult la cei care nu au primit medicație anti-craving.

Erorile cognitive au scăzut în ambele grupuri (cel cu antidepresiv+anti-craving și cei doar cu antidepresiv). Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului CFQ la cele două studii. Mărimea efectului este medie ($d=0.52$) pentru pacienții care se internează voluntar și slabă ($d=0.38$) pentru pacienții care se internează non-voluntar.

Există diferențe semnificative în ceea ce privește erorile cognitive între grupul „gimnazial” și grupul „superior” la internare și între grupurile „gimnazial”, „liceal” și „superior” la 6 luni de la internare. Erorile cognitive au scăzut la toate cele trei grupuri. Pentru grupul „gimnazial” s-a obținut o mărime a efectului slabă ($d=0.35$), pentru grupul „liceal” s-a obținut o mărime a efectului spre mediu ($d=0.44$), în timp ce pentru grupul „superior” s-a obținut o mărime a efectului peste medie ($d=0.57$). Internarea pacienților alcoolici, cu sau fără medicație anti-craving a avut efect pozitiv asupra „erorilor cognitive”, diferențiat în funcție de nivelul de educație. Eșecurile cognitive au scăzut în ambele grupuri. Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului CFQ la cele două studii. Pentru grupul de control s-a obținut o mărime a efectului slabă ($d=0.34$), în timp ce pentru grupul de cercetare s-a obținut o mărime a efectului medie ($d=0.52$). Deși nu prea mare, medicația anti-craving a avut efect asupra eșecurilor cognitive. Erorile cognitive au scăzut în ambele grupuri. Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor testului CFQ la cele două studii. Pentru grupul de control s-a obținut o mărime a efectului slabă ($d=0.34$), în timp ce pentru grupul de cercetare s-a obținut o mărime a efectului medie ($d=0.52$) Tratamentul AD a făcut să scadă mărimea efectului „eșecurilor cognitive” de la 0.52 la 0.37 la grupul de cercetare. Grupul de control, grupul care a primit numai medicație anti-craving a avut o creștere de la 0.34 la 0.52. Valorile „probei poveștilor absurde” au crescut în ambele grupuri, semnificativ numai în grupul de cercetare, cu o mărime a efectului medie ($d=0.47$). MMSE-ul a crescut în ambele grupuri. Observăm că există diferențe semnificative ale valorilor la cele două studii. Mărimea efectului (d) ne va arata influența medicației+AD asupra valorilor MMSE ale pacienților alcoolici. Pentru grupul de control s-a obținut o mărime a efectului peste medie ($d=0.84$), în timp ce pentru grupul de cercetare s-a obținut o mărime a efectului

slabă ($d=0.37$). Medicația+AD a făcut să scadă mărimea efectului asupra MMSE-ului de la 0.84 la grupul de control la 0.37 la grupul de cercetare.

Suportul familial are efect pozitiv asupra *degradării personalității*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare, deoarece se adaugă și efectul medicației și crește și numărul celor cu suport familial. Suportul familial are efect pozitiv asupra *Implicării în igiena personală*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare, pentru că se adaugă și efectul medicației și crește și numărul celor cu suport familial. Suportul familial are efect pozitiv asupra *Prezenței curiozității și a preocupărilor pentru viitor*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare, pentru că se adaugă și efectul medicației și crește și numărul celor cu suport familial. Suportul familial are efect pozitiv asupra *Riscului de suicid și de depresie*. Efectul este mai mare la 6 luni de la internare, deoarece se adaugă și efectul medicației și crește și numărul celor cu suport familial. Suportul familial are efect mic asupra *vinovăției și culpabilității*. Dacă am lua în considerare și medicația, s-ar putea ca suportul familial să nu aibă nici un efect asupra *vinovăției și culpabilității*. Suportul familial are efect mic asupra *anxietății satelite*. Dacă am lua în considerare și medicația, s-ar putea ca suportul familial să nu aibă nici un efect asupra *anxietății satelite*.

Din analiza de regresie care a căutat să prezică mai ales *calitatea vieții*, la internare: *PANSS (P)*, *Capacitatea de autoîngrijire*, *Prezența suportului social*, *Capacitatea de planificare financiară* sunt predictorii pozitivi ai calității vieții. AP este un predictor negativ. Pentru analiza de regresie de la testarea finală, *Capacitatea de autoîngrijire*, *medicația anti-craving*, *Nivelul de școlarizare* sunt predictorii pozitivi ai calității vieții. Celelalte variabile analizate sunt predictorii negativi.

Din analiza de regresie care a căutat să prezică scorul la *Alcoolism*, *Afectarea siguranței publice*, *Dimensiunea negativă PANSS (N)*, *AP* sunt predictorii pozitivi. *Prezența suportului social*, *Asocierea complicațiilor medico-legale*, *Asocierea stresului social* sunt predictorii negativi. În ceea ce privește testarea finală, *Capacitatea de autoîngrijire* și *medicația anti-craving* sunt predictorii negativi pentru alcoolism. *Asocierea complicațiilor medico-legale*, *Afectarea siguranței publice*, *Dimensiunea pozitivă PANSS (P)*, *Negativismul* sunt predictorii pozitivi. Cea mai mare predicție o face *Asocierea complicațiilor medico-legale*.

Discuții

Studiul nostru s-a centrat pe demonstrarea beneficiilor utilizării Naltrexonei ca tratament anti-craving la pacienții cu comorbiditate schizofrenie–alcoolism. Este cunoscut din literatura de specialitate [37] că Naltrexona, alături de Acamprosat și Disulfiram sunt tratamente care reduc pofta de consum de alcool, prin diferite mecanisme de acțiune [38], însă beneficiile au fost intens studiate pe bolnavi cu patologie singulară, dependență sau abuz de alcool. Studiul de față s-a desfășurat pe un grup de bărbați dependenți de alcool, care au ca boală de fond schizofrenia. Decizia de a lucra doar cu sexul masculin este influențată pe de o parte de profilul secției spitalicești unde s-a desfășurat studiul și pe de alta – de prevalenței mai mare a indivizilor de sex masculin pentru ambele patologii.

Am subliniat în partea teoretică noțiuni despre prevalența comorbidității, posibile etiologii ale comorbidității, dar și studii genetice care explică o asociere poligenică a bolilor, simptomatologia clinică a pacientului cu diagnostic dual, modificări anatomice ale volumului creierului la acești pacienți și posibilitățile de tratament.

În continuare, în studiu, am folosit o baterie consistentă de teste pentru a înțelege mai bine modul de funcționare al pacienților cu diagnostic dual, punând accent pe date factuale (vârsta, mediu de proveniență), date clinice legate de boala de fond (primul episod sau boală cronică), date clinice legate de consum (de tip abuz sau dependență), date despre alte substanțe psihostimulante folosite, rețeaua de suport social, calitatea vieții, deficitul cognitive, motivația pacienților pentru recuperare, preocupări pentru suicid și ideea de vinovăție, până la rezultate obiective legate de degradarea somatică a pacienților. Scopul lucrării a fost detalierea unui profil al pacientului cu comorbiditate, care să adere sau nu la rezultatele studiilor anterioare care au încercat să sublinieze profilul acestui pacient. Scopul secundar a fost sublinierea importanței folosirii tratamentului anti-craving, deoarece consumul comorbid de alcool a fost asociat cu efecte negative asupra cursului bolii, cu recăderi ale bolii de fond, cu mai multe simptome negative și, desigur, prognostic mai rezervat. De aceea, am încercat să reliefăm beneficiile pe care le-a adus utilizarea Naltrexonei în cazul grupului nostru de pacienți.

Printre **beneficiile utilizării Naltrexonei** identificate în studiul nostru putem enumera:

- scăderea numărului de recăderi de consum de alcool – prin identificarea unor diferențe ale scorului MAST (de alcoolism) între testarea inițială și cea finală;

- a crescut (într-un procent mic, dar semnificativ statistic) capacitatea de autoîngrijire inter-episodică;
- a avut efect benefic pe capacitatea pacienților de menținere a unui loc de muncă;
- a scăzut intensitatea globală a sindromului depresiv asociat drept comorbiditate pentru acești pacienți;
- a crescut calitatea vieții;
- au diminuat deficitul cognitive (obiectivate prin chestionarul de erori cognitive), iar mărimea efectului produs pe scăderea deficitelor cognitive este mai important la cei care se internează voluntar – probabil datorita faptului că pacienții care se internează voluntar prezintă un grad de orientare asupra propriei persoane și sunt mai conștienți de efectele negative ale bolii. În plus, am examinat care este influența pe care o are nivelul de educație premorbid al pacienților asupra scăderii aptitudinilor cognitive la pacienții cu diagnostic dual. Am identificat faptul că deficitul cognitive s-au îmbunătățit la toate cele trei grupuri (gimnazial, liceal și superior), dar cu o mărire a efectului direct proporțională cu nivelul de educație (slabă pentru gimnazial, medie pentru liceal și peste medie pentru superior);
- Au diminuat deficitul cognitive (obiectivate prin proba poveștilor absurde);
- A crescut valoarea MMSE-ului;

Profilul pacientului cu diagnostic dual poate fi subliniat astfel:

- cei fără degradare somatică și fără crize comițiale vor avea deficitul cognitive, confuzie și dezorientare mai reduse și vor avea o capacitate de planificare financiară mai bună;
- prezintă simptome depresive, iar pacienții care au necesitat tratament antidepresiv au avut beneficii asupra riscului de suicid (reducându-l), depresiei prelungite (diminuând-o), crescându-le curiozitatea legată de boală și de prognosticul ei;
- suportul (prin rețeaua de suport social sau prin familia prezentă) are efect pozitiv pe degradarea personalității, întârziind-o semnificativ;
- suportul familial susține și implicarea în igiena personală, prezența curiozității și a preocupărilor pentru viitor;
- suportul familial scade riscul de suicid și depresie, precum și anxietatea satelită;

Aceste rezultate completează profilul pacientului cu comorbiditate schizofrenie–alcoholism care este de sex masculin, care are antecedente familiale de alcoholism, care s-a dezvoltat într-un mediu familial conflictual și care are deficitul cognitive mai pregnante decât bolnavii cu un singur diagnostic principal [17].

Alte rezultate impresionante ale tezei ar fi legate de **prezicerea calității vieții** pacienților:

- Pentru **testarea inițială**: Calitatea vieții este prezisă de: scala psihopatologică pozitivă din PANSS, capacitatea de autoîngrijire, suportul social, capacitatea de planificare financiară, aceștia fiind predictorii pozitivi. Necesitatea introducerii unui nou antipsihotic în tratament este un factor de prezicere negativ asupra calității vieții.
- Pentru **testarea finală**: Calitatea vieții este influențată de: capacitatea de autoîngrijire, nivelul de școlarizare și medicația anti-craving.

Aceste rezultate explică implicarea benefică a Naltrexonei asupra calității vieții pacienților cu diagnostic dual.

Pentru **testarea alcoolismului**, se pare că variabilele care prezic ar fi:

- Pentru **testarea inițială**: afectarea siguranței publice, dimensiunea negativă din scala PANSS și necesitatea introducerii unui nou antipsihotic sunt predictorii pozitivi pentru alcoolism.
- Pentru **testarea finală**: asocierea complicațiilor medico-legale, afectarea siguranței publice, dimensiunea pozitivă din PANSS sunt predictorii pozitivi pentru alcoolism. Capacitatea de autoîngrijire și medicația anti-craving sunt predictorii negativi.

Rezultatul cum că Naltrexona este predictor negativ pentru scorul la alcoolism la testarea finală din studiu demonstrează efectele benefice pe care le are și asupra acestui grup de pacienți cu diagnostic dual. Faptul că dimensiunea pozitivă din PANSS prezice un scor mai crescut la alcoolism este în acord cu literatura de specialitate, care speculează că motivele pentru care schizofrenii consumă alcool sunt pentru a reduce simptomatologia psihotică a bolii de fond sau pentru a diminua efectele adverse ale medicației neuroleptice. Subliniem importanța sondării complicațiile medico-legale și cele din arealul afectării siguranței publice pentru acești pacienți, întrucât prezența lor poate explica un consum mai periculos de alcool, comparativ cu ceilalți pacienți, care nu au astfel de comportamente.

Limite și direcții viitoare

O limită a cercetării de față este dată de numărul relativ mic de pacienți, care nu poate extrapola rezultatele cercetării la nivel mai înalt. Însă este important de menționat faptul că este dificil de găsit pacienți cu comorbiditate schizofrenie–alcoolism, fiind vorba de un grup de lucru extrem de selectiv.

O altă limită a cercetării provine din design-ul studiului, grupul de lucru diferind față de grupul de control prin administrarea Naltrexonei. Aceste este un medicament anti-craving care are un preț ridicat (circa 200-300 RON) și nu este compensat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate, fapt ce a făcut dificilă procurarea medicamentului de către toți pacienții, după perioada spitalizării.

Pe de altă parte, dintr-o perspectivă psihologică, este și a fost dificil să modificăm cognițiile iraționale din mintea pacientului cu schizofrenie legate de utilitatea sistării consumului de alcool. Vorbim, pe de o parte, de o dependență fizică și psihică pentru o ființă care are deja niște limite datorate bolii de fond (care trebuie și ea controlată).

Un alt argument care a dus la stratificarea grupului de lucru a fost acela că schizofrenii care au fost incluși în studiu trebuiau să aibă un anumit nivel de funcționare premorbidă pentru a reuși completarea chestionarele, pentru a menține complianța la tratament, pentru a-și da consimțământul spre participare la studiu. În plus, a trebuit să alegem pacienți care nu au avut o patologie somatică gravă, pe care subiectul diagnosticat cu schizofrenie și-ar fi centrat întregul sistem psihic.

Deși studiul a fost destul de amplu din punct de vedere al dimensiunilor psihice sondate, este greu de delimitat dacă motivația scăzută pentru abținerea pe care am întâlnit-o la anumiți pacienți venea din latura lor de dependență de alcool sau din dimensiunea legată de schizofrenie (din perspectiva apato-abulică).

În literatura de specialitate se discută despre *tentativele de suicid* ale pacienților cu comorbiditate, însă aceasta este o limitare a studiului nostru, aceea că nu am avut un număr mare de pacienți cu preocupări suicidale și/sau tentative de suicid, iar medicul curant a administrat preventiv antidepressiv sedativ pentru majoritatea pacienților (cu excepția a 8 subiecți), pe toata durata spitalizării, astfel încât pe timpul testării pacienții erau protejați de exprimarea afectelor și trăirilor din acest areal. Pentru un studiu mai aprofundat al acestei dimensiuni, ar fi fost necesară o comparație între două loturi cu număr egal de pacienți (cu medicație AD versus fără medicație AD).

Cercetări viitoare din arealul psihiatriei, dublate de evaluări neuropsihologice de finețe, ar putea lua în discuție și evaluarea funcționării cognitive a acestor pacienți sub *administrare de antidemențiale* (în practica clinică se utilizează Memantină la pacienții cu schizofrenie pentru augmentarea funcționalității cognitive și împiedicarea dezorganizării gândirii, indiferent de vârsta acestora).

Considerăm că psihofarmacologia a evoluat mult cu antipsihotice de ultimă generație, care își propun să anuleze fenomenologia negativă din schizofrenie și să reducă dimensiunea dezorganizării gândirii. Astfel, pacientul schizofren poate primi pentru boala de fond medicație injectabilă depozit, o dată pe lună (Rispolept Consta, Abilify Maintena, Xeplion, Trevicta, Zypadera) și va deveni mai compliant la ideea de a primi medicație anti-craving pentru patologia alcoolismului, o singură tabletă pe zi (Naltrexona și/sau Acamprosat).

Comorbiditatea este cel mai bine tratată atunci când ambele patologii sunt abordate concomitent [39], ceea ce accentuează ideea că abuzul de alcool trebuie identificat rapid și tratat eficient. Încă din 2002 [40], s-a susținut ideea că integrarea tratamentelor de abuz de substanțe și sănătate mintală este mai eficientă decât tratarea bolilor în paralel. Este necesară o abordare multidisciplinară, comprehensivă, empatică și pe trepte, pentru a atinge recuperarea.

Bibliografie:

- [1] Feinstein AR, The therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23: 455-468.
- [2] Archibald L, Brunette MF, Wallin DJ, Green AI. Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Alcohol Res.* 2019; 40(1):arcr.v40.1.06. doi: 10.35946/arcr.v40.1.06.
- [3] Moore E, Mancuso SG, Slade T, Galletly C, Castle DJ. The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2012; 46: 864–878.
- [4] Arranz B, Safont G, Corripio I, Ramirez N, Dueñas RM, Perez V, Alvarez E, San L. (2015). Substance use in patients with first episode psychosis: is gender relevant? *J.Dual Diagn.* 2015; 11:153–160.
- [5] Hjorthøj C, Østergaard ML, Benros ME, Toftdahl NG, Erlangsen A, Andersen JT, Nordentoft M. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2(9):801-8. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00207-2
- [6] de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr.Res.* 2005; 76: 135–157.
- [7] Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res.* 2018; 194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
- [8] Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Salvat E, Grar K, Potvin S. Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. *Psychiatry Res.* 2017; 247: 113–119.
- [9] Van Dijk D, Koeter MW, Hijman R, Kahn RS, van den Brink W. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophrenia Research.* 2012;137 (1–3): 50–57.
- [10] Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:234-258. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011.

[11] Nesvag R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høye A, Ystrom E, Suren P, Reneflot A, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder and depressive illness: a registry-base study, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015; 50: 1267-1276.

[12] Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med*. 2017;47(9):1668-1677. doi: 10.1017/S0033291717000162

[13] Jordaan GP, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metabolic Brain Disease*. 2014;29: 231–243.

[14] Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 2007; 319–328.

[15] Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry*. 2004; 185: 196–204.

[16] Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, Mortensen PB, Eaton WW. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 573–581.

[17] Leposavic L, Dimitrijevic D, Dordevic S, Leposavic I, Balkoski GN. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients, *Psychiatria Danubina*. 2015; 27(1): 84-89.

[18] Brown SA, Blanchard JJ, Horan WP, Sherwood AR. Substance disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clinical Psychology Review*. 2000; 20(2): 207–234. doi: 10.1016/s0272-7358(99)00033-1

[19] Huang MC, Yu CH, Chen CT, Chen CC, Shen WW, Chen CH. Prevalence and identification of alcohol use disorders among severe mental illness inpatients in Taiwan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009; 63: 94e100.

[20] Subramaniam M, Mahesh MV, Peh CX, Tan J, Fauziana R, Satghare P, Gupta B, Gomathinayagam K, Chong SA. Hazardous alcohol use among patients with schizophrenia and depression. *Alcohol*. 2017; 65:63-69. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.07.008.

[21] Kumar CN, Thirthalli J, Suresha K, Arunchala U, Gangadhar BN. Alcohol Use Disorders in patients with schizophrenia: Comparative study with general population controls, *Addictive behaviors*. 2015; 45: 22-25.

- [22] Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol-use disorders in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 120(2), 85–96.
- [23] Smith MJ, Barch DM, Wolf TJ, Mamah D, Csernansky JG. Elevated rates of substance use disorders in non-psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008;106(2–3): 294–299.
- [24] Jones RM, Lichtenstein P, Grann M, Langstrom N, Fazel S. Alcohol-use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72(6): 775–779.
- [25] Petrakis IL, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal JH. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders: an overview, *Alcohol Res.* 2002; 26: 81.
- [26] Reginsson GW, Ingason A, Euesden J, Bjornsdottir G, Olafsson S, Sigurdsson E, Oskarsson H, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Hansdottir I et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder associate with addiction. *Addict Biol.* 2018;23(1):485-492. doi: 10.1111/adb.12496.
- [27] Hartz SM, Horton AC, Oehlert M, Carey CE, Agrawal A, Bogdan R, Chen LS, Hancock DB, Johnson EO, Pato CN, Pato MT et al. Association Between Substance Use Disorder and Polygenic Liability to Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017;82(10):709-715. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.04.020.
- [28] Zai CC, Manchia M, Zai G, Woo J, Tiwari AK, de Luca V, Kennedy JL. Association study of BDNF and DRD3 genes with alcohol use disorder in Schizophrenia. *Neuroscience Letters* 2018;671: 1-6.
- [29] Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, *J. Neurosci.* 2005; 25:6251–6259.
- [30] Gorwood P, Limosin F, Batel P, Duaux E, Gouya L, Adès J. The genetics of addiction: alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene, *Pathol.-Biol.* 2001;49:710–717.
- [31] Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011;16(9):960-72. doi: 10.1038/mp.2010.88.
- [32] Harvey PD, Wingo AP, Burdick KE, Baldessarini RJ. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord.* 2010;12(4):364-75. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00831.x.

- [33] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*. 2005;180:583-94.
- [34] Ventriglio A, Lepore A, Baldessarini RJ, Patella RM, Borelli A, Bellomo A. Cognitive functioning in outpatients diagnosed with schizophrenia, with and without comorbid alcohol abuse. *Journal of psychopathology*. 2015;21:48-52.
- [35] Manning V, Betteridge S, Wanigaratne S, Best D, Strang J, Gossop M. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol-use disorder. *Schizophr. Res.* 2009;114(1–3):98–104.
- [36] Field A. *Discovering statistics using SPSS for Windows*. Sage Publications Ltd. 2000.
- [37] Klimkiewicz A, Klimkiewicz J, Jakubczyk A, Kieres-Salomonski I, Worjnar M. Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I and II. Epidemiology of dual diagnosis. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49 (2): 265-294
- [38] Preliceanu D. *Psihiatrie clinică*. București: Editura Medicală; 2011.
- [39] Agentia nationala Antidrog. *Raport national privind situatia drogurilor*. 2010.
- [40] Drake RE, Mueser KT. Co-occurring Alcohol Use Disorder and Schizophrenia, *Alcohol Research & Health*. 2002; 26 (2): 99-102.

ANEXA 1

LUCRĂRI PUBLICATE DIN TEZA DE DOCTORAT (Web of Science)

Drăgoi AM, Voicu T, Chipeșiu AM, Costea RV. Morphopathological approaches in alcoholism. Rom J Morphol Embryol 2020; 61(2):345–351. doi: 10.47162/RJME.61.2.04. (FI=1,411)

Drăgoi AM, Trifu AI, Trifu S. Socio-demographic characteristics of the psychiatric population with comorbid alcoholism. Revista de Cercetare si Intervenție Sociala 2020;70:265-287. doi: 10.33788/rcis.70.16. (FI=0,736)

Popescu A, Marian AM, **Drăgoi AM***, Costea RV. Understanding the genetics and neurobiological pathways behind addiction (Review). Experimental and Therapeutic Medicine 2021;21:544. doi: 10.3892/etm.2021.9976 – FI = 1,785

Trifu S, Istrate D, **Drăgoi AM**. Gaps or links between hormonal therapy and schizophrenia? (Review). Experimental and Therapeutic Medicine 2020.4: 3508-3512. doi: 10.3892/etm.2020.9017. FI = 1,785

Stan, F. **Drăgoi A.M.**, Costea R.V. (2020). The impact of socio-cultural factors in addiction comorbidities. Journal of Educational Sciences & Psychology 2020;10(2):177-191.

Drăgoi AM, Vlăduți A (2020). The comorbidity between schizophrenia and alcohol. Substance addiction and alcohol use link to schizophrenia. Journal of Educational Science & Psychology 2020;10(1):141 – 148.

Sofia AD, Ionescu TC, **Drăgoi AM** (2020). Comorbidity of schizophrenia and alcohol use disorder: implications for clinical practice. Journal of Educational Science & Psychology 2020;10(1):93 – 100.

Drăgoi AM, Popescu A, Trifu AD. Antisocial personality in paranoid schizophrenia - the forensic risk. The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS; 2019;72:731-742. doi: 10.15405/epsbs.2019.11.82

Trifu S, **Drăgoi AM**, Trifu AD (2019). Evolutive possibilities of acute and transitory psychotic disorder. The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS 2019;72:754-764. doi: 10.15405/epsbs.2019.11.84

Drăgoi AM, Enache A, Trifu S (2019). Obsessive-compulsive particularities before and after remission of acute phase episodes of schizophrenia. The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS 2019;72:775-786. doi: 10.15405/epsbs.2019.11.86

Trifu A.I., Popa I.M., **Drăgoi A.M.** The comorbidity of schizophrenia and alcohol: from cognitive destruction to social isolation. The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS 2019;72:787-794. doi: 10.15405/epsbs.2019.11.87

ANEXA 2

ALTE LUCRĂRI PUBLICATE PE PARCURSUL STUDIILOR DOCTORALE

Cărți Publicate:

Trifu S., Patrichi, B. **Drăgoi, A.M.** (coordonatori) (2021). *Psihiatrie - clinică, psihodinamică și elemente de farmacologie*. București: Editura Medicală. ISBN 978-973-39-0919-4

Trifu S., **Dragoi A.M.** (coordonatori) (2021). *Interferențe clinice în psihiatrie. Experiințe diagnostice*. București: Editura Universitară. ISBN 978-606-28-1325-3

Trifu S., **Drăgoi A.M.**, Vlaicu I. (coordonatori) (2019). *Psychodynamic Psychiatry. Clinical Theories*. Beau Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing. ISBN 978-620-0-31198-6

Trifu S., **Drăgoi A.M.**, Andronache D. (coordonatori) (2018). *Psihiatrie Psihodinamică. Studii de caz*. București: Editura Medicală. ISBN 978-606-28-0803-7.

Alte lucrări publicate (Web of Science):

Drăgoi AM, Rădulescu I, Năsui BA, Pop AL, Varlas VN, Trifu S. Clozapine: An Updated Overview of Pharmacogenetic Biomarkers, Risks, and Safety — Particularities in the Context of COVID-19. *Brain Sci.* 2020; 10(11):840 (FI = 3,332)

Trifu S, Țîbîrnă A, **Drăgoi AM***, Cristea MB. Immunological and hormonal mechanisms in Alzheimer's disease. *Rom J Morphol Embryol* 2020;61(4):1033–1038. doi: 10.47162/RJME.61.4.y (FI = 1,411)

Drăgoi AM. Psychodynamic interpretations in the symbolism of paraphrenized schizophrenia. *Journal of Educational Science & Psychology* 2021;11(2):144 – 149. doi: 10.51865/JESP.2021.1.16

Trifu A.I., **Drăgoi A.M.**, Trifu A.D. Identity loss and cognitive restructuration on patients with post-traumatic cerebral disorder. *The European Proceedings of Social & Behavioural Sciences EpSBS* 2019;72:765-774. doi: 10.15405/epsbs.2019.11.85