

**Universitatea Ovidius din Constanța**  
**Școala doctorală de medicină**  
**Domeniul de doctorat medicină**

**Teză de doctorat**

**Tulburările psihice în tratamentul cu  
interferon al hepatitelor**

**Rezumat**

**Conducător științific**

**Prof. Univ. Dr. FRIEDMANN Carol**

**Doctorand**

**Dr. BANDRABUR Diana – Lilia**

**Constanța 2015**

## Cuprins

|               |                                                                 |    |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|----|
| Capitolul I   | Introducere                                                     | 7  |
| Capitolul II  | Importanța și actualitatea temei                                | 9  |
| Capitolul III | Hepatitele virale B și C                                        | 13 |
| 1             | Generalități. Date de actualitate                               | 13 |
| 2             | Hepatita B                                                      | 15 |
| 3             | Hepatita C                                                      | 22 |
| Capitolul IV  | Interferonul                                                    | 26 |
| 1             | Generalități                                                    | 26 |
| 2             | Forme de prezentare                                             | 26 |
| 3             | Administrare și efecte terapeutice                              | 27 |
| 4             | Psihoneuroendocrinologia citokinelor                            | 33 |
| 5             | Efectele secundare neuropsihiatrice ale terapiei cu interferon  | 34 |
| Capitolul V   | Tulburările psihice în tratamentul cu interferon al hepatitelor | 43 |
| 1             | Tulburările anxioase                                            | 44 |
| 2             | Tulburările depresive                                           | 51 |
| 2.1           | Activarea imunității bazale                                     | 53 |
| 2.2           | Citokinele în rezistența glucocorticoidică                      | 64 |
| 3             | Suicidul                                                        | 65 |
| 4             | Tulburarea bipolară                                             | 65 |
| 4.1           | Etiopatogenie – componenta virală                               | 65 |
| 4.2           | Depresia bipolară                                               | 66 |
| 4.3           | Mania și hipomania                                              | 67 |
| 4.4           | Episoadele mixte și episoadele cu ciclizare rapidă              | 76 |
| 5             | Episodul psihotic                                               | 77 |
| 5.1           | Episodul psihotic unic                                          | 77 |
| 5.2           | Episodul psihotic cu elemente schizofreniforme, repetat         | 77 |
| 6             | Tulburarea delirantă persistentă                                | 79 |
| 7             | Modificările cognitive secundare asociate                       | 80 |
| 8             | Diskinezia tardivă                                              | 87 |
| 9             | Scale de evaluare clinică                                       | 88 |
| 9.1           | Scala de apreciere a funcționalității globale                   | 88 |
| 9.2           | Scala de evaluare a funcționalității sociale și ocupaționale    | 88 |
| 9.3           | Scala de evaluare relațională interpersonală                    | 89 |
| 9.4           | Scala de evaluare a apărărilor                                  | 89 |
| 9.5           | Scala pentru evaluarea succintă a simptomelor psihice           | 90 |
| 9.6           | Scala Hamilton pentru evaluarea anxietății                      | 91 |
| 9.7           | Scala Hamilton pentru evaluarea depresiei                       | 91 |
| 9.8           | Scala de evaluare a simptomelor pozitive                        | 92 |
| 9.9           | Scala de evaluare a simptomelor negative                        | 92 |
| 9.10          | Scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative            | 93 |
| 9.11          | Interviul Lehman de calitate a vieții                           | 93 |
| 9.12          | Scala de evaluare a sănătății mintale                           | 94 |
| 9.13          | Scala Young de evaluare a simptomelor maniacale                 | 94 |
| 9.14          | Scala Montgomery – Asberg pentru evaluarea depresiei            | 95 |
| 9.15          | Scala Zung de autoevaluare a depresiei                          | 95 |

|                |                                                             |     |
|----------------|-------------------------------------------------------------|-----|
| Capitolul VI   | Tratamentul                                                 | 97  |
| 1              | Farmacoterapia                                              | 97  |
| 1.1            | Medicația antidepresivă                                     | 97  |
| 1.2            | Medicația antimanică, ortotimizantă                         | 107 |
| 1.3            | Medicația antipsihotică                                     | 107 |
| 2              | Psihoterapia                                                | 109 |
| Capitolul VII  | Tratamentul HAV C la persoanele cu tulburări psihice severe | 112 |
| Capitolul VIII | Metode de cercetare în psihiatrie                           | 115 |
| 1              | Metode generale                                             | 115 |
| 2              | Metode specifice                                            | 117 |
| Capitolul IX   | Psihofarmacologia tulburărilor psihice                      | 120 |
| Capitolul X    | Studiu clinic. Material și metodă                           | 127 |
| Capitolul XI   | Rezultate și interpretări                                   | 159 |
| Capitolul XII  | Concluzii                                                   | 223 |
| Bibliografie   |                                                             | 236 |
| Anexă          |                                                             |     |

**Cuvinte cheie:** tulburări psihice, hepatita C, interferon, ribavirină, citokine, neurotoxicitate, pretratament, scale de evaluare clinică

## Capitolul I

### Introducere

Hepatitele virale cu virus B și C sunt îmbolnăviri primare cu afectare clinică evidentă imediat și modificări bioumorale preponderent exprimate la nivel hepatic. Ciroza hepatică și cancerul hepatic reprezintă etapele finale de evoluție ale infecției virale. Căile de transmitere cele mai frecvente sunt parenterală și nonparenterală. Hepatitele virale B și C impun administrarea interferonului, eventual în combinație cu ribavirina. Se obține reducerea viremiei. Tratamentul cu interferon poate provoca efecte secundare precum diferite tulburări psihice. Administrarea interferonului în tratamentul hepatitelor cronice este bine tolerată în majoritatea cazurilor. Există însă unele situații în care manifestări psihice se adaugă tabloului clinic [Modabbernia et al., 2013].

## Capitolul II

### Importanța și actualitatea temei

Este cunoscută prevalența actual crescută a îmbolnăvirilor cauzate de infecția virală cu virusurile hepatice B și C, hepatitele virale reprezentând o importantă problemă de sănătate publică prin cronicitatea afecțiunilor și necesitatea alocării unor fonduri bugetare, prin afectarea calității vieții pacienților și a productivității muncii, cât și prin necesitatea administrării tratamentului specific reprezentat în principiu de interferon administrat în combinație cu Ribavirină pentru un rezultat terapeutic bun [Malone et al., 2005].

## Obiectivele studiului

1. Stabilirea posibilităților practice de prevenire a apariției tulburărilor psihice majore drept consecință a infecției virale sau a tratamentului cu interferon și menținerea simptomatologiei psihiatrice la nivel controlabil prin:

- pretratament psihiatric specific (antidepresiv, antipsihotic sau combinat) asociat sau nu cu intervenție psihoterapeutică înainte de începerea curei cu interferon în condițiile infecției cu virus B sau C; la persoanele cu risc de a dezvolta aceste tulburări;

- administrarea unor scheme terapeutice adecvate și flexibile în funcție de dinamica patologiei psihiatrice dezvoltate pe parcurs, în condițiile evitării întreruperii tratamentului cu interferon.

2. Stabilirea unor tipuri de situații întâlnite mai frecvent în practica medicală și elaborarea unui ghid de conduită terapeutică în aceste cazuri de comorbiditate, obținându-se un management optim atât din punct de vedere al necesității intervenției terapeutice în condițiile respectării dreptului pacienților la tratamentul necesitat, cât și din punctul de vedere al unui echilibru cât mai bun al raportului cost/beneficiu.

3. Abordarea terapeutică a unor cazuri cu trăsături comune de reactivitate și evoluție clinică întâlnite în practică, particularizându-se astfel intervenția terapeutică pe durata evoluției cazului acolo unde este necesar.

4. Elaborarea unei metodologii de urmărire (follow-up) și constituirea unei baze de date a cazurilor în perspectiva evolutiv – prognostică, având în vedere durata prelungită a celor două afecțiuni comorbide (infecția virală și tulburările psihice) și caracterul potențial recidivant alternativ sau concomitent al amândurora.

5. Stabilirea atitudinii terapeutice optime în condițiile apariției complicațiilor, recăderilor, ameliorărilor concomitente, succesive sau alternative ale celor două afecțiuni.

6. Stabilirea unor strategii de intervenție specifică în stadiile terminale atât pentru pacient cât și pentru aparținători, în condițiile asigurării respectării autodeterminării și a liberului arbitru.

7. Evidențierea beneficiilor aplicării regimurilor terapeutice specifice se face comparativ cu pacienții care nu beneficiază de aceste terapii, polispitalizați care au dezvoltat complicații și chiar deces.

8. Ținând cont de faptul că aceste două afecțiuni beneficiază de programe naționale de asistență medicală, se poate stabili o cale comună printr-o mai bună comunicare între specialități, în cadrul unei subspecialități a psihiatriei de legătură cu focus asupra cazurilor de tulburări psihice la pacienții cu infecții virale (hepatită cu virus B sau C), deschizându-se perspective noi managementului medical.

## Capitolul III

### Hepatitele virale B și C

#### 1 Generalități. Date de actualitate

Virusul hepatitic a fost izolat și confirmat serologic și microbiologic direct și indirect abia în anul 1989. Hepatitele virale sunt îmbolnăviri primare infecțioase care pot apărea cu manifestări clinice evidente sau subclinice și cu modificări biochimice specifice, unele evoluând spre cronicizare, cu sau fără persistența îndelungată a infecției virale.

Diagnosticul de certitudine în cazul infecției virale hepatice implică două etape și anume diagnosticul de boală – constatându-se leziunea hepatocelulară acută – și diagnosticul etiologic.

Criteriile principale de diagnostic sunt cele clinice.

### 3 Hepatita C

Virusul hepatitei C este un ARN virus, monocatenar cu polaritate pozitivă care conține 3011 aminoacizi și 9400 nucleotide având o mărime de 50-60 nm.

Testele serologice pentru hepatita C sunt testele ELISA de primă și a doua generație.

Testele RIBA identifică anticorpii contra a patru proteine.

#### Epidemiologie

Hepatita C considerată preponderent boală infecțioasă este foarte răspândită. Dintre donatorii de sânge 50 % au anticorpi anti VHC, implicit infecție virală activă. Pacienții cu talasemie au prevalența anticorpilor antiVHC între 10 % și 50 % [Alter et al., 1998].

#### Hepatita cronică cu virus C

Hepatita cronică cu virus C urmează fazei acute în 50 %– 60 % din cazuri, 20 % evoluând spre ciroză. Dintre cei cu ciroză, 10 % dezvoltă carcinom hepatocelular [Alter et al., 1999].

#### Manifestările clinice

Boala este asimptomatică sau se instalează insidios astenia. Evoluția este lentă, fiecare creștere a transaminazelor reprezentând un episod de viremie. Hepatita cronică cu virus C se poate asocia cu boli imune precum crioglobulinemia mixtă tip 2, ambele afecțiuni răspunzând favorabil la tratamentul cu interferon.

## Capitolul IV

### Interferonul

#### 1 Generalități

##### Interferonul natural

Cele trei tipuri de interferon natural sunt următoarele:

- interferon  $\alpha$  produs de leucocite;
- interferon  $\beta$  produs de fibroblaști;
- interferon  $\gamma$  produs de limfocitele T auxiliare.

#### 3 Administrare și efecte terapeutice

Interferonul  $\alpha$  are efect antiviral care rezultă din inducerea la nivel celular a unei rezistențe față de infecțiile virale și din modularea activității sistemului imun care neutralizează virușii sau elimină celulele infectate având acțiune antiproliferativă.

Pentru pacienții cu tulburări psihice severe (tulburare depresivă, tulburare bipolară, tulburări psihotice), diagnosticate anterior infecției virale [Sockalingam et al., 2013] se impune o abordare personalizată a fiecărui caz în parte pentru ca pacientul să poată beneficia atât de terapia cu interferon cât și de terapia specifică psihotropă [Nelligan et al., 2008].

##### Tratamentul cu interferon în hepatita cronică de tip C

Tratamentul antiviral al hepatitei cronice cu virus C este singurul mijloc prin care se poate opri evoluția spre ciroză. Interferon A se administrează în doză de 6 mil U.I. de 3 ori pe săptămână subcutanat sau intramuscular, timp de 3 luni ca terapie de inițiere. Normalizarea transaminazelor implică o terapie de întreținere cu 3 mil U.I de 3 ori pe săptămână încă 3 luni, putându-se prelungi până la un an cu aceleași doze. Tratamentul antiviral destinat pacienților cu hepatită cronică cu virus C este îmbunătățit prin introducerea Interferonului  $\alpha$  pegylat asociat cu ribavirină [Hadziannis et al., 2004]. Un număr important de pacienți cu VHC genotip 1b și cu încărcătură virală înaltă nu răspunde totuși la acest tratament, discontinuitatea tratamentului inducând apariția complicațiilor secundare ulterioare [Carrat et al., 2004].

Administrarea de IFN $\alpha$  pegylat subcutanat săptămânal conferă unele avantaje.

Tratamentul cu interferon în hepatita C generează răspunsuri complete în 46 % dintre cazuri, în 25 % dintre cazuri înregistrându-se răspunsuri incomplete iar alte 25 % nu răspund la tratament [Vignau et al., 2005]. Este de menționat faptul că 50 % dintre pacienții cu răspuns complet pot prezenta recăderi.

#### **4 Psihoneuroendocrinologia citokinelor**

Termenul de *psihoneuroendocrinologie* implică definirea relației de structură și implicit funcționalitate între sistemul endocrin și sistemul nervos central, cât și modularea comportamentală ce rezultă din intercondiționarea celor două entități. Un rol extrem de important este cel al neurotransmițătorilor de tip peptidic [Sadock & Sadock, 2007].

#### **5 Efectele secundare neuropsihiatrice ale terapiei cu interferon**

Printre efectele nedorite ale citokinelor s-ar enumera și apariția într-un număr semnificativ de cazuri a unor fenomene depresive ce pot fi încadrate într-un veritabil *sindrom depresiv* [Akiskal, 1981]. Acest fenomen, apărut ulterior administrării citokinelor (IL1- $\alpha$ , IL1- $\beta$ ), a atras atenția asupra unei posibile corelații între administrarea terapeutică a acestora și apariția unor forme majore, severe, cu caracter trenant al depresiilor ce au necesitat tratament.

Efectele secundare neuropsihiatrice includ somnolența, letargia, oboseala, amețelile, dezorientarea, tulburările de concentrare a atenției, iritabilitatea, labilitatea emoțională, izolarea socială, depresia precum și anxietatea, tensiunea, frica, mania, disfuncțiile sexuale, tulburările de memorie și afectarea cognitivă [Modabbernia et al., 2013].

## **Capitolul V**

### **Tulburările psihice în tratamentul cu interferon al hepatitelor**

Administrarea tratamentului cu interferon pacienților infectați cu virus hepatitic B sau C poate determina și unele reacții ale organismului percepute subiectiv în mod neplăcut de către pacient.

Efecte adverse comune tratamentului cu interferon, întâlnite mai ales la începutul tratamentului, dar și pe parcursul terapiei pot fi următoarele: greață, vărsături, astenie fizică, tremor, insomnie, nervozitate, iritabilitate, scădere în greutate, frison, semne pseudogripale, cefalee, manie, depresie, anxietate, cefalee, mialgii, anorexie, psihoză și altele, fiind uneori dificil de diferențiat un efect advers pasager, reversibil și suportabil de către pacient având în vedere beneficiul secundar terapeutic, de constituirea și de manifestările unei simptomatologii specifice psihiatrice care trebuie tratată și care poate determina întreruperea temporară sau definitivă a terapiei cu interferon, în condițiile persistenței infecției virale, conferind un prognostic rezervat afecțiunii în cauză [Bandrabur, 2008 a].

Tulburările psihice descrise în tratamentul cu interferon al hepatitelor sunt următoarele:

- tulburări anxioase;
- tulburări depresive de diferite intensități simptomatologice ale episodului depresiv, unele cu simptome psihotice sau de suicid;
- tulburarea afectivă bipolară de tip I, II sau III, etc, implicând apariția, pe lângă episodul depresiv, a unui episod maniacal, hipomaniacal sau mixt;
- episodul psihotic tranzitor, remisibil terapeutic sau repetitiv, cu simptome schizofreniforme sau predominant interpretativ delirante;
- sindromul diskinetik tardiv;

– sindromul de deficit cognitiv, [DSM – IV – TR, 2000].

## **2.1 Activitatea imunității bazale**

Activarea imunității bazale reprezintă un factor de risc și un inductor al depresiei în timpul tratamentului cu interferon [Wichers et al., 2006].

Evident că s-a ținut cont și de faptul că pacienții nesupuși unui tratament cu citokine virusicide prezentau simptome depresive demonstrând clar că însăși infecția hepatitică virală cu virus C este generatoare de simptome depresive.

### **Modelul depresiei ca o consecință a disfuncției a sistemului imunitar**

Stressul cronic, prin inițierea modificărilor axei hipotalamo – pituitar – adrenale și a sistemului imunitar acționează ca un declanșator al proceselor de anxietate și depresie.

## **3 Suicidul**

Suicidul reprezintă principala complicație a tulburărilor afective, psihotice sau de altă natură, definindu-se prin acțiunea voluntară a persoanei în scopul suprimării propriei existențe, folosind diverse mijloace.

## **4 Tulburarea afectivă bipolară**

### **4.1 Etiopatologie – componenta virală**

Unele teorii opinează asupra rolului viral în etiopatogenia schizofreniei și a bolii bipolare, afecțiuni severe ale sistemului nervos central (SNC) cu răspândire globală. Virușii sunt incriminați deoarece au potențial neurotrop și latent, unii dintre ei alterând metabolismul dopaminei, în timp ce antipsihoticele și antimanicele au efect dovedit antiviral in vivo și in vitro [Yolken & Fuller Torrey, 1995].

### **4.2 Depresia bipolară**

În general simptomatologia depresiei bipolare se suprapune peste simptomatologia depresivă. Cu toate acestea există elemente care ajută încadrarea episodului depresiv în contextul bipolarității. Acest fapt are importanță practică în posibilitățile terapeutice specifice acestei entități nozologice cât și în evaluarea prognostică a cazului respectiv [Akiskal, 2005].

### **4.3 Mania și hipomania**

Episodul maniacal reprezintă o perioadă de dispoziție expansivă anormală, iritabilitate, de cel puțin o săptămână de zile sau mai puțin în condițiile spitalizării și tratamentului specific instituit. Scăderea duratei și nevoii de somn, stima de sine excesivă, hiperactivitatea, comportamentul cu risc sunt prezente în stările maniacale și hipomaniacale [Bandrabur et al., 2008 b]

### **Efectul modificărilor inflamatorii asupra fenomenelor clinice afective**

O incidență crescută a depresiei este deasemena constatată la pacienții care suferă de tulburări inflamatorii cum ar fi: diferite forme de artrită, psoriazis, diabet, procese maligne, etc.

### **Serotonina, stresul și depresia**

Dintre numeroșii neurotransmițători despre care s-a postulat că ar prezenta diverse disfuncționalități în decursul depresiilor majore, se pare că serotonina joacă rolul cel mai important. Este deasemena implicată într-o multitudine de tulburări cum ar fi cele de somn, anorexie, scăderea libidoului, anxietate, etc. Serotonina modulează axa stresului prin activarea “corticotrophin releasing – hormon” – ului (CRH) la nivelul nucleului paraventricular din hipotalamus.

### **4.4 Episoadele mixte și cele cu ciclizare rapidă**

Episoadele mixte includ atât simptomele episodului maniacal cât și pe cele ale episodului depresiv major.

Schimbările rapide dispoziționale, recte episoadele cu ciclizare rapidă se pot manifesta ca și alternări rapide dispoziționale cu trecere rapidă de la episod depresiv la episod maniacal sau invers în decursul unui an calendaristic [Constant et al., 2005].

Tulburarea bipolară cu ciclizare rapidă implică existența a patru sau a mai multor episoade depresive, maniacale sau mixte în decurs de 12 luni calendaristice, fiind totodată mai susceptibilă cronicizării decât tulburarea bipolară în care se succed episoade de același fel [Stahl, 2008].

## **5 Episodul psihotic**

### **5.1 Episodul psihotic unic**

### **5.2 Episodul psihotic repetat cu elemente schizofreniforme**

Infecția virală intrauterină poate duce la boli psihotice, fapt corelat atât cu numărul mare de nativi în sezonul de iarnă care vor dezvolta acest tip de patologie cât și cu prevalență crescută a bolii în zone geografice mai depărtate de Ecuator. De asemenea, pacienții cu schizofrenie prezintă modificări ale markerilor imuni, incluzând nivele crescute de interferon, scăderea producerii de interleukină – 2 (IL-2) și număr crescut de receptori de interleukina 2, precum și niveluri crescute de imunoglobulină în lichidul cefalorahidian, constatându-se astfel modificări specifice ale sistemului imun în aceste tulburări [Roșoiu et al, 2009 b].

Utilitatea practică a evaluărilor este dată de posibilitatea prevenirii manifestării complete a episodului psihotic prin administrarea precoce, chiar prepsihotică, a terapiei specifice antipsihotice la pacienții cu risc major de a dezvolta psihoza, [Roșoiu et al, 2009 c].

## **6 Tulburarea delirantă persistentă**

Criteriile de diagnostic pentru tulburarea delirantă includ deliruri non-bizare, halucinațiile pot fi uneori prezente în contextul ideilor delirante, episoadele afective dacă apar sunt reduse din punct de vedere al duratei, funcționarea persoanei nu este semnificativ afectată și tulburările nu se datorează administrării unor substanțe. Se descriu unele tipuri de tulburare delirantă în funcție de tema principală a delirului și anume: tip erotoman, tip grandios, tip de gelozie, tip persecutor, tip somatic, tip mixt și tip nespecificat [Sadock & Sadock, 2009], aceste tipuri putând furniza unele particularități de responsivitate terapeutică și evolutiv-prognostică.

## **7 Modificările cognitive secundare asociate**

Un element de neurotoxicitate, interleukina 1 (IL1) și factorul de necroză tumorală (TNF – tumor necrosis factor) care au valori ridicate în procesele depresive, declanșează eliberarea unor cantități sporite de oxigen și nitrogen din microgliile și astrocitele activate, care sunt toxice atât pentru neuron cât și pentru oligodendroglie [Samargiu, Bandrabur et al, 2011a].

Triptofanul reduce activitatea a două piste metabolice consecutive formării produsului intermediar kinureninic. Kinureninhidroxilaza metabolizează kinurenina în primul rând către producerea de acid 3 – hidroxiantranilic și acid quinolinic. Acești doi produși anterior enumerați sunt substanțe neurotoxice și au valori crescute atât în depresie cât și în procesele deteriorative cognitive (de tip Alzheimer) [Samargiu, Bandrabur et al, 2011b].

## **8 Diskinezia tardivă**

Exacerbarea “psychogenic movement disorders” – recte mișcări anormale apărute drept consecință a tulburărilor psihice tratate medicamentos a fost constatată în unele cazuri în urma tratamentului cu interferon  $\alpha$  pentru hepatita C.

## **9 Scale de evaluare clinică**

- 9.1 Scala de apreciere a funcționalității globale – GAF
- 9.2 Scala de evaluare a funcționalității sociale și ocupaționale – SOFAS
- 9.3 Scala de evaluare relațională interpersonală – GARF
- 9.4 Scala de evaluare a apărărilor – DFS
- 9.5 Scala pentru evaluarea succintă a simptomelor psihice – BPRS
- 9.6 Scala Hamilton pentru evaluarea anxietății – HAM – A
- 9.7 Scala Hamilton pentru evaluarea depresiei – HAM – D

- 9.8 Scala de evaluare a simptomelor pozitive – SAPS
- 9.9 Scala de evaluare a simptomelor negative – SANS
- 9.10 Scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative – PANSS
- 9.11 Interviu Lehman de calitate a vieții – QOLI
- 9.12 Scala de evaluare a stării mintale – MMSE
- 9.13 Scala Young de evaluare a simptomelor maniacale – YMRS
- 9.14 Scala Montgomery – Asberg pentru evaluarea depresiei
- 9.15 Scala Zung de autoevaluare a depresiei

## Capitolul VI

### Tratamentul

#### 1 Farmacoterapia

##### 1.1 Medicația antidepresivă

Antidepresivele atipice, inhibitori selectivi de recaptare de serotonină (ISRS) sunt agenți terapeutici eficienți folosiți în tratamentul simptomelor depresive, obsesiv compulsive și de panică anxioasă, tulburări din spectrul afectiv. Asociate cu antipsihoticele atipice, antidepresivele atipice sunt eficiente în tratamentul tulburărilor psihotice și depresive majore, refractare la tratamentul obișnuit [Asnis & De La Garza, 2005].

##### **Rolul antidepresivelor în reglarea funcțiilor imunologice**

În ultimele două decenii, studii care merită o atenție deosebită au relevat că tratamentele corect efectuate cu antidepresive atenuează modificările inflamatorii la pacienții depresivi, reprezentând o consecință benefică a acestor abordări [Stasi et al., 2013].

##### **Perspectivile terapeutice ale ipotezei substratului inflamator**

Este tot mai evident faptul că procesele inflamatorii par a juca un rol semnificativ în patogeneza depresiei și, în consecință, se poate anticipa că aplicarea unor mijloace terapeutice antidepresive efective va atenua modificările consecutive unor procese inflamatorii.

##### 1.2 Medicația antimanică, ortotimizantă

Medicația antimanică, ortotimizantă include neuroleptice clasice (haloperidolul), antipsihotice atipice de a doua generație, antipsihotice cu eliberare prelungită cu administrare în formă injectabilă, medicamente ortotimizante, stabilizatoare de dispoziție din gama acidului valproic și a valproatului de sodiu, carbamazepina și benzodiazepinele (rivotril) [Davis et al., 2005].

##### 1.3 Medicația antipsihotică

Antipsihoticele de a doua generație sau atipice, inhibitori de serotonină și dopamină, includ următoarele medicamente: risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina și ziprasidona.

#### 2 Psihoterapia

Psihoterapia reprezintă un ansamblu succesiv de interacțiuni între terapeut și persoana care i se adresează prin care se realizează conștientizarea unor aspecte și probleme existențiale, atenuarea sentimentului de neajutorare, precum și întărirea aspectelor pozitive ale existenței și o reacție adecvată la mediul extern sau intern și variațiile acestora [Evon et al., 2013].

## Capitolul VII

### Tratamentul HAV C la persoanele cu tulburări psihice severe

Se estimează că aproximativ 20% dintre persoanele cu tulburări psihice severe sunt infectate cu virus HAV C, dintre care 20% (= 4% din totalul persoanelor cu tulburări psihice severe) vor dezvolta ciroză hepatică și 3% (= 0,6% din totalul persoanelor cu tulburări psihice severe) vor dezvolta cancer hepatic [Kraus et al., 2003 a]. Acești pacienți vor beneficia de tratament cu interferon sau interferon și ribavirină în anumite condiții și respectând anumite precauțiuni sau administrându-se pretratament sau/și tratament concomitent sau succesiv din gama medicației antidepressive, anxiolitice sau antipsihotice sau combinații ale acestora – tratament augmentativ [Kraus et al., 2003 b].

## Capitolul VIII

### Metode de cercetare în psihiatrie

#### 1 Metode generale

Metodele generale sunt reprezentate de metodele statistice și încercările (trial-urile) terapeutice [Freeman & Tyrer, 2001].

Cercetarea reprezintă aflarea soluției unei probleme reprezentând o abordare sistematică, urmând etape determinate în vederea obținerii unui rezultat corespunzător.

#### 2 Metode specifice

Metodele specifice sunt reprezentate de metodele de cercetare adecvate psihiatriei biologice, alături de metodele epidemiologice, scalele de evaluare concepute special pentru diferite entități nosologice fiind instrumente utile de cuantificare și de apreciere.

## Capitolul IX

### Psihofarmacologia tulburărilor psihice

Interacțiunea organismului uman cu medicamentul administrat generează două tipuri de reacție. Astfel, farmacocinetica reprezintă influența organismului asupra medicamentului iar farmacodinamica reprezintă influența medicamentului asupra organismului uman. Absorbția la nivel digestiv, distribuția în sistemul circulator, metabolismul medicamentului și eliminarea acestuia prin excreție sunt incluse în farmacocinetică, în timp ce farmacodinamica cuantifică efectele medicației asupra celulelor organismului.

#### Date de farmacocinetică

Medicamentele psihotrope acționează la nivel neuronal cortical ajungând la destinație prin intermediul fluxului sanguin arterial. Medicația administrată per os ajunge în tubul digestiv unde se absoarbe la nivel intestinal în funcție de gradul de liposolubilitate, pH, trecând în circulație și având o acțiune imediată. Administrarea injectabilă intramusculară poate realiza atingerea unui nivel plasmatic mai rapid decât administrarea per os, acțiunea cea mai rapidă instalându-se în cazul administrării intravenoase a substanței.

### Interacțiuni medicamentoase

Se citează în literatura de specialitate unele asocieri medicamentoase de evitat sau care se pot recomanda cu anumite precauțiuni, interacțiuni care au loc prin intermediul inhibiției unor enzime ale complexului enzimatic P450 (de exemplu enzima CYP344). Astfel, asocierea antidepresivelor triciclice, tetraciclice și a unor antiaritmice cu ISRS este de evitat.

## Capitolul X

### Studiu clinic. Material și metodă

Studiul clinic de față implică analiza evoluției pacienților diagnosticați cu hepatită cronică și care au primit tratament cu interferon în perioada ianuarie 2007 – iulie 2011, tratați și urmăriți în Clinica de Gastroenterologie și în Clinica de Psihiatrie a Spitalului Clinic de Urgență Județean Constanța, cât și în condiții de urmărire și tratament ambulator.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- dovada luării la cunoștință prin semnarea consimțământului informat;
- vârsta între 18 ani și 80 de ani;
- infecția virală confirmată;
- acceptarea explicit de către pacient a preevaluării psihiatrice, a aplicării testelor specifice și a evaluărilor și testărilor periodice, precum și a indicațiilor de terapie medicamentoasă specifică.

Criteriile de excludere:

- vârsta sub 18 ani sau peste 80 de ani;
- refuzul pacientului de a semna consimțământul informat;
- refuzul pacientului de a accepta preevaluarea psihiatrică sau aplicarea testelor sau a evaluărilor psihiatrice periodice;
- retragerea consimțământului informat la un moment dat, chiar dacă pacientul a consimțit inițial;
- starea de graviditate la femei în perioada fertilă;
- boli grave, preterminale.

Din 420 de pacienți recrutați inițial, 370 au acceptat să facă parte din studiu și au semnat consimțământul informat, intrând în studiul propriu-zis sau în lotul martor.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri:

RR 85 de pacienți în tratament cu IFN $\alpha$ 2a (Roferon) și ribavirină (Copegus) comparați cu 85 pacienți lot martor (cu hepatită confirmată dar care nu au primit tratament cu interferon sau care l-au oprit extrem de precoce din anumite considerente);

PR 100 de pacienți în tratament cu Peg IFN $\alpha$ 2a (Pegasys) și ribavirină (Copegus) comparați cu lot martor (100 pacienți cu infecție hepatică și care nu au primit tratament cu interferon din diverse considerente).

Pacienții din lotul martor nu au beneficiat de tratamentul cu interferon din diverse motive și anume pentru că au refuzat acest tratament, pentru că au prezentat efecte adverse semnificative de la primele administrări, întrerupând precoce tratamentul sau din cauza plecării din teritoriu.

Screeningul inițial pentru hepatita C și tulburările psihice a fost făcut pentru toți pacienții, ei putând astfel intra în studiul de față după semnarea consimțământului informat, intrând în loturile de studiu sau în loturile martor respective, după semnarea obligatorie a consimțământului informat, în funcție de situație (cu sau fără tratament cu interferon de un anumit tip și ribavirină).

Evaluarea psihiatrică a fost realizată pe baza interviului psihiatric, aplicându-se scale specifice de evaluare clinică și autoevaluare pentru diferite tipuri de patologie psihiatrică, aceste testări facându-se atât la luarea în studiu cât și pe parcursul desfășurării acestuia, permițând aprecierea longitudinală a evoluției psihopatologice a cazuisticii.

Studiul a fost conceput astfel încât să existe mai multe vizite, la fiecare dintre acestea fiind evaluați anumiți parametri reprezentativi.

Vizitele au fost făcute inițial la interval de o lună în primele șase luni, apoi din trei în trei luni, vizita finală având și un spațiu dedicat concluziilor evoluției de ansamblu pentru fiecare caz în parte, vizitele la șase luni având un spațiu dedicat concluziilor de etapă – tabelul 10.1.

Efectele adverse comune subiective consecutiv terapiei cu interferon și ribavirină au fost autoevaluate de către pacient cotându-se pe o scală de gravitate de la 1 la 10 la vizitele respective.

Distribuția patologiei psihiatrice din punct de vedere longitudinal comparativ la cele două loturi de pacienți comparativ cu loturile martor este ilustrată în tabelele sinoptice 10.1 – 10.6.

Pacienții cu tulburări psihice manifeste (anxietate, depresie, episod psihotic, tulburare delirantă, manie, hipomanie, depresie bipolară) la diferite vizite au primit medicație psihiatrică – respectiv monoterapie sau tratament augmentativ, combinat – corelată cu felul tulburării și intensitatea acesteia.

| Vizita                                     | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2 -<br>2<br>luni | V3 -<br>3<br>luni | V4 -<br>4<br>luni | V5 -<br>5<br>luni | V6 -<br>6<br>luni | V7 -<br>9<br>luni | V8 -<br>12<br>luni | V9 -<br>15<br>luni | V10 -<br>18<br>luni | V11 -<br>21<br>luni | V12 -<br>24<br>luni | V13 -<br>27<br>luni | V14 -<br>30<br>luni | V15 -<br>33<br>luni | V16 -<br>36<br>luni | V17 -<br>42<br>luni |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Deteminare<br>înălțime,<br>greutate        | x                | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                  | x                  | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   |
| Viremie                                    | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   | x                  |                    |                     |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Puncție biopsie<br>hepatică                | x                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   | x                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Analize de<br>sânge uzuale<br>(ALAT, ASAT) | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Consimțământ<br>informat                   | x                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Interviu clinic<br>general                 | x                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Interviu<br>psihiatric                     | x                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Scale evaluare                             |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| HAMD                                       | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| MADRS                                      | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| COVI                                       | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| ZUNG (ae)                                  | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| HAMA                                       | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |

Tabelul 10.1. Schema studiului

| Vizita            | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2 -<br>2<br>luni | V3 -<br>3<br>luni | V4 -<br>4<br>luni | V5 -<br>5<br>luni | V6 -<br>6<br>luni | V7 -<br>9<br>luni | V8 -<br>12<br>luni | V9 -<br>15<br>luni | V10 -<br>18<br>luni | V11 -<br>21<br>luni | V12 -<br>24<br>luni | V13 -<br>27<br>luni | V14 -<br>30<br>luni | V15 -<br>33<br>luni | V16 -<br>36<br>luni | V17 -<br>42<br>luni |
|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| YMRS              | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| MMSE              | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| HQL               | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| PANSS             | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| SOFAS             | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    | x                  | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Efecte<br>adverse | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |

Tabelul 10.1. Schema studiului (continuare)

| Vizita                                | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2 -<br>2<br>luni | V3 -<br>3<br>luni | V4 -<br>4<br>luni | V5 -<br>5<br>luni | V6 -<br>6<br>luni | V7 -<br>7<br>luni | V8 -<br>8<br>luni | V9 -<br>9<br>luni | V10 -<br>10<br>luni | V11 -<br>11<br>luni | V12 -<br>12<br>luni | V13 -<br>13<br>luni | V14 -<br>14<br>luni | V15 -<br>15<br>luni | V16 -<br>16<br>luni | V17 -<br>17<br>luni |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Depresie ușoară                       | 30               | 19                | 25                | 29                | 30                | 28                | 25                | 20                | 22                | 20                | 20                  | 20                  | 18                  | 15                  | 10                  | 7                   | 9                   | 5                   |
| Depresie medie                        | 7                | 8                 | 7                 | 7                 | 6                 | 5                 | 5                 | 6                 | 5                 | 7                 | 6                   | 5                   | 4                   | 5                   | 3                   | 4                   | 3                   | 3                   |
| Depresie severă                       | 2                | 1                 | 1                 | 0                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                 | 1                 | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Depresie severă cu elemente psihotice | 1                | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 1                 | 0                 | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 1                   |
| Hipomanie                             | 3                | 2                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 1                 | 0                 | 0                   | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Manie                                 | 0                | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   |
| Tulburare psihotică                   | 1                | 0                 | 0                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                 | 0                 | 1                 | 0                 | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Deficit cognitiv                      | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Sindrom diskinetic                    | 0                | 0                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Anxietate                             | 35               | 30                | 25                | 15                | 15                | 17                | 15                | 10                | 10                | 10                | 12                  | 10                  | 12                  | 10                  | 11                  | 10                  | 9                   | 7                   |
| Efecte adverse                        | -                | 50                | 45                | 48                | 44                | 30                | 25                | 22                | 17                | 10                | 10                  | 9                   | 8                   | 8                   | 8                   | 7                   | 6                   | 5                   |

Tabelul 10.2. Patologia psihiatrică – lot 85 de pacienți tratați cu Roferon și ribavirină

| Vizita                                | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2 -<br>2<br>luni | V3 -<br>3<br>luni | V4 -<br>4<br>luni | V5 -<br>5<br>luni | V6 -<br>6<br>luni | V7 -<br>7<br>luni | V8 -<br>8<br>luni | V9 -<br>9<br>luni | V10 -<br>10<br>luni | V11 -<br>11<br>luni | V12 -<br>12<br>luni | V13 -<br>13<br>luni | V14 -<br>14<br>luni | V15 -<br>15<br>luni | V16 -<br>16<br>luni | V17 -<br>17<br>luni |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Depresie ușoară                       | 19               | 18                | 15                | 15                | 17                | 14                | 15                | 17                | 17                | 16                | 15                  | 15                  | 14                  | 14                  | 10                  | 11                  | 10                  | 9                   |
| Depresie medie                        | 9                | 7                 | 8                 | 7                 | 7                 | 5                 | 6                 | 7                 | 6                 | 5                 | 5                   | 5                   | 6                   | 5                   | 5                   | 5                   | 3                   | 0                   |
| Depresie severă                       | 7                | 5                 | 5                 | 4                 | 4                 | 5                 | 3                 | 3                 | 2                 | 3                 | 2                   | 2                   | 1                   | 2                   | 2                   | 0                   | 1                   | 1                   |
| Depresie severă cu elemente psihotice | 1                | 1                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 2                   | 2                   |
| Hipomanie                             | 4                | 3                 | 2                 | 2                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 2                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Manie                                 | 1                | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 1                   |
| Tulburare psihotică                   | 3                | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 | 3                 | 2                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 2                   | 1                   | 1                   |
| Deficit cognitiv                      | 5                | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                   | 5                   | 5                   | 5                   | 5                   | 5                   | 5                   | 5                   |
| Sindrom diskinetic                    | 0                | 0                 | 1                 | 2                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 2                 | 1                 | 1                   | 1                   | 2                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Anxietate                             | 25               | 20                | 15                | 15                | 17                | 16                | 15                | 15                | 12                | 12                | 11                  | 10                  | 10                  | 9                   | 7                   | 8                   | 8                   | 9                   |
| Efecte adverse                        | -                | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   |

Tabelul 10.3. Patologia psihiatrică – lot martor

| Vizita                                     | V0<br>Inițială | V1<br>- 1<br>lună | V2<br>- 2<br>luni | V3<br>- 3<br>luni | V4<br>- 4<br>luni | V5<br>- 5<br>luni | V6<br>- 6<br>luni | V7<br>- 9<br>luni | V8<br>- 12<br>luni | V9<br>- 15<br>luni | V10<br>- 18<br>luni | V11<br>- 21<br>luni | V12<br>- 24<br>luni | V13<br>- 27<br>luni | V14<br>- 30<br>luni | V15<br>- 33<br>luni | V16<br>- 36<br>luni | V17<br>- 42<br>luni |
|--------------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Determinare<br>înălțime,<br>greutate       | x              | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                 | x                  | x                  | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   | x                   |
| Viremie                                    | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   | x                  |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Puncție biopsie<br>hepatică                | x              |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   | x                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Analize de sânge<br>uzuale (ALAT,<br>ASAT) | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     |                     |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Consimțământ<br>informat                   | x              |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Interviu clinic<br>general                 | x              |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Interviu<br>psihiatric                     | x              |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Scale evaluare                             |                |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| HAMD                                       | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| MADRS                                      | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| COVI                                       | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| ZUNG (ae)                                  |                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| HAMA                                       | x              |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |

Tabelul 10.4. Schema studiului – Pegasys și ribavirină

| Vizita            | V0<br>(Inițială) | V1<br>- 1<br>lună | V2<br>- 2<br>luni | V3<br>- 3<br>luni | V4<br>- 4<br>luni | V5<br>- 5<br>luni | V6<br>- 6<br>luni | V7<br>- 9<br>luni | V8<br>- 12<br>luni | V9<br>- 15<br>luni | V10<br>- 18<br>luni | V11<br>- 21<br>luni | V12<br>- 24<br>luni | V13<br>- 27<br>luni | V14<br>- 30<br>luni | V15<br>- 33<br>luni | V16<br>- 36<br>luni | V17<br>- 42<br>luni |
|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| YNRS              | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| MMSE              | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| HQL               | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| PANSS             | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| SOFAS             | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |
| Efecte<br>adverse | x                |                   |                   | x                 |                   |                   | x                 |                   |                    |                    | x                   |                     | x                   |                     |                     |                     |                     | x                   |

Tabelul 10.4. Schema studiului – Pegasys și ribavirină (continuare)

| Vizita                                      | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2<br>- 2<br>luni | V3<br>- 3<br>luni | V4<br>- 4<br>luni | V5<br>- 5<br>luni | V6<br>- 6<br>luni | V7<br>- 9<br>luni | V8<br>- 12<br>luni | V9<br>- 15<br>luni | V10<br>- 18<br>luni | V11<br>- 21<br>luni | V12<br>- 24<br>luni | V13<br>- 27<br>luni | V14<br>- 30<br>luni | V15<br>- 33<br>luni | V16<br>- 36<br>luni | V17<br>- 42<br>luni |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Depresie<br>ușoară                          | 35               | 20                | 25                | 25                | 33                | 27                | 25                | 20                | 23                 | 23                 | 20                  | 20                  | 15                  | 15                  | 14                  | 12                  | 12                  | 12                  |
| Depresie<br>medie                           | 10               | 9                 | 8                 | 8                 | 7                 | 6                 | 5                 | 5                 | 6                  | 7                  | 6                   | 5                   | 5                   | 5                   | 4                   | 4                   | 3                   | 3                   |
| Depresie<br>severă                          | 5                | 5                 | 4                 | 4                 | 3                 | 3                 | 3                 | 2                 | 2                  | 2                  | 2                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Depresie<br>severă<br>elemente<br>psihotice | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 1                  | 0                  | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Hipomanie                                   | 5                | 4                 | 4                 | 3                 | 3                 | 1                 | 1                 | 0                 | 1                  | 0                  | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Manie                                       | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                  | 0                  | 1                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   |
| Tulburare<br>psihotică                      | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                  | 1                  | 0                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 0                   |
| Deficit<br>cognitiv                         | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                  | 1                  | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Sindrom<br>diskinetic                       | 2                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                  | 1                  | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Anxietate                                   | 45               | 42                | 30                | 35                | 33                | 30                | 25                | 20                | 20                 | 17                 | 18                  | 15                  | 15                  | 14                  | 12                  | 11                  | 10                  | 10                  |
| Efecte adverse                              | -                | 48                | 43                | 42                | 44                | 37                | 32                | 28                | 24                 | 20                 | 17                  | 14                  | 12                  | 11                  | 9                   | 7                   | 8                   | 8                   |

Tabelul 10.5. Patologia psihiatrică – lot 100 de pacienți tratați cu Pegasys și ribavirină

| Vizita                                      | V0<br>(Inițială) | V1 -<br>1<br>lună | V2<br>- 2<br>luni | V3<br>- 3<br>luni | V4<br>- 4<br>luni | V5<br>- 5<br>luni | V6<br>- 6<br>luni | V7<br>- 9<br>luni | V8<br>- 12<br>luni | V9<br>- 15<br>luni | V10<br>- 18<br>luni | V11<br>- 21<br>luni | V12<br>- 24<br>luni | V13<br>- 27<br>luni | V14<br>- 30<br>luni | V15<br>- 33<br>luni | V16<br>- 36<br>luni | V17<br>- 42<br>luni |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Depresie<br>ușoară                          | 39               | 37                | 35                | 30                | 25                | 24                | 20                | 22                | 20                 | 25                 | 26                  | 25                  | 20                  | 20                  | 17                  | 14                  | 12                  | 10                  |
| Depresie<br>medie                           | 14               | 15                | 15                | 14                | 14                | 12                | 10                | 9                 | 8                  | 10                 | 11                  | 12                  | 15                  | 18                  | 20                  | 16                  | 12                  | 11                  |
| Depresie<br>severă                          | 8                | 7                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 5                 | 2                  | 4                  | 5                   | 2                   | 3                   | 5                   | 7                   | 8                   | 10                  | 10                  |
| Depresie<br>severă<br>elemente<br>psihotice | 1                | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 0                 | 0                 | 0                  | 1                  | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 0                   | 1                   | 2                   | 2                   |
| Hipomanie                                   | 5                | 5                 | 3                 | 3                 | 2                 | 2                 | 1                 | 1                 | 1                  | 1                  | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Manie                                       | 1                | 1                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 0                 | 1                 | 1                  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 1                   | 0                   | 0                   | 1                   |
| Tulburare<br>psihotică                      | 4                | 3                 | 3                 | 2                 | 2                 | 3                 | 2                 | 1                 | 0                  | 1                  | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 0                   | 2                   | 2                   | 2                   |
| Deficit<br>cognitiv                         | 2                | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 | 2                 | 2                  | 2                  | 2                   | 2                   | 2                   | 2                   | 2                   | 2                   | 2                   | 2                   |
| Sindrom<br>diskinetic                       | 0                | 0                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                 | 1                  | 1                  | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   | 1                   |
| Anxietate                                   | 20               | 18                | 19                | 17                | 16                | 16                | 15                | 14                | 12                 | 12                 | 11                  | 11                  | 10                  | 10                  | 8                   | 8                   | 8                   | 9                   |
| Efecte adverse                              | -                | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                 | -                  | -                  | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   | -                   |

Tabelul 10.6. Patologia psihiatrică – lot martor

## Capitolul XI

### Rezultate și interpretări

Statistica matematică operează cu procedee ce studiază proprietăți sau caracteristici ale unor mulțimi de elemente. Scopul statisticii este de a analiza datele ce caracterizează un anumit fenomen de masă în vederea emiterii unor previziuni cu privire la desfășurarea lui viitoare.

Va fi prezentată evoluția diferitelor simptome clinice ale pacienților din loturile de studiu (conform capitolului X) utilizând scale de evaluare din capitolul V.

#### 1 Scala Hamilton pentru evaluarea depresiei – HAM – D

În urma evaluării pacienților cu scala HAM – D conform schemei studiului rezultă următoarele evoluții.

| Lot PR                                  | V0 | V3 | V6 | V10 | V12 | V17 |
|-----------------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
| Episod maniacal si hipomaniacal         | 6  | 4  | 2  | 1   | 1   | 0   |
| Depresie usoara                         | 35 | 25 | 25 | 20  | 15  | 12  |
| Depresie moderata                       | 10 | 8  | 5  | 6   | 5   | 3   |
| Depresie severa fara elemente psihotice | 5  | 4  | 3  | 2   | 1   | 1   |
| Depresie severa cu elemente psihotice   | 1  | 1  | 1  | 0   | 1   | 0   |
| Echilibrare                             | 43 | 58 | 64 | 71  | 77  | 84  |

Tabelul 11.1 Evoluția lotului PR conform HAM – D

| Lot PRM                                 | V0 | V3 | V6 | V10 | V12 | V17 |
|-----------------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
| Episod maniacal si hipomaniacal         | 6  | 3  | 1  | 1   | 1   | 2   |
| Depresie usoara                         | 39 | 30 | 20 | 26  | 20  | 10  |
| Depresie moderata                       | 14 | 14 | 10 | 11  | 15  | 11  |
| Depresie severa fara elemente psihotice | 8  | 5  | 5  | 5   | 3   | 10  |
| Depresie severa cu elemente psihotice   | 1  | 1  | 0  | 0   | 0   | 2   |
| Echilibrare                             | 32 | 47 | 64 | 57  | 61  | 65  |

Tabelul 11.2 Evoluția lotului PRM conform HAM – D

| Lot RR                                  | V0 | V3 | V6 | V10 | V12 | V17 |
|-----------------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
| Episod maniacal si hipomaniacal         | 3  | 1  | 2  | 0   | 0   | 0   |
| Depresie usoara                         | 30 | 29 | 25 | 20  | 18  | 5   |
| Depresie moderata                       | 7  | 7  | 5  | 6   | 4   | 3   |
| Depresie severa fara elemente psihotice | 2  | 0  | 1  | 0   | 1   | 0   |
| Depresie severa cu elemente psihotice   | 1  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1   |
| Echilibrare                             | 42 | 48 | 52 | 59  | 62  | 76  |

Tabelul 11.3 Evoluția lotului RR conform HAM – D

| Lot RRM                                 | V0 | V3 | V6 | V10 | V12 | V17 |
|-----------------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
| Episod maniacal si hipomaniacal         | 5  | 2  | 1  | 2   | 2   | 2   |
| Depresie usoara                         | 19 | 15 | 15 | 15  | 14  | 9   |
| Depresie moderata                       | 9  | 7  | 6  | 5   | 6   | 0   |
| Depresie severa fara elemente psihotice | 7  | 4  | 3  | 2   | 1   | 1   |
| Depresie severa cu elemente psihotice   | 1  | 0  | 0  | 0   | 0   | 2   |
| Echilibrare                             | 44 | 57 | 60 | 61  | 62  | 71  |

Tabelul 11.4 Evoluția lotului RRM conform HAM – D

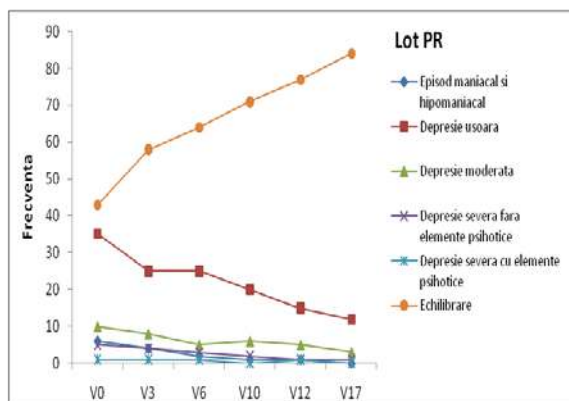


Figura 11.1 Evoluția lotului PR conform HAM – D

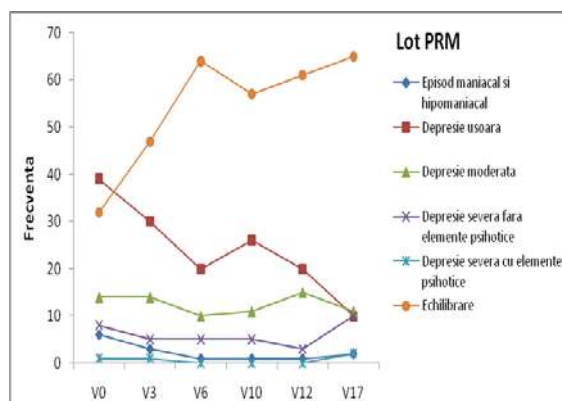


Figura 11.2 Evoluția lotului PRM conform HAM – D

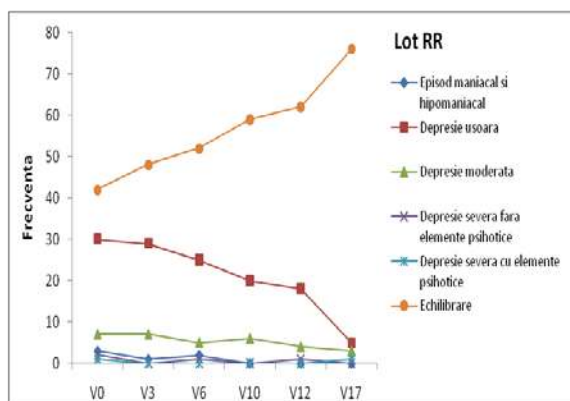


Figura 11.3 Evoluția lotului RR conform HAM - D

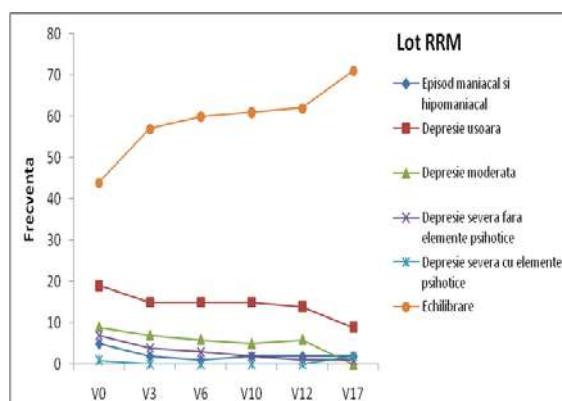


Figura 11.4 Evoluția lotului RRM conform HAM - D

În continuare sunt prezentate evoluțiile comparative ale loturilor (grupurilor) la aplicarea scalei HAM - D.

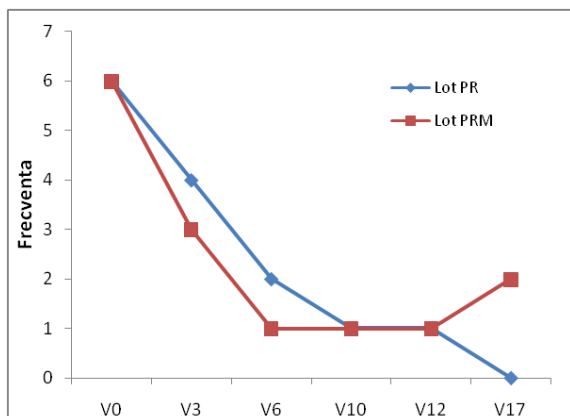


Figura 11.5 Episod maniacal și hipomaniacal conform HAM - D

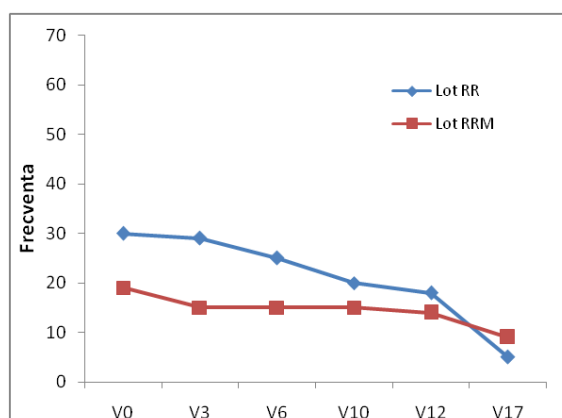
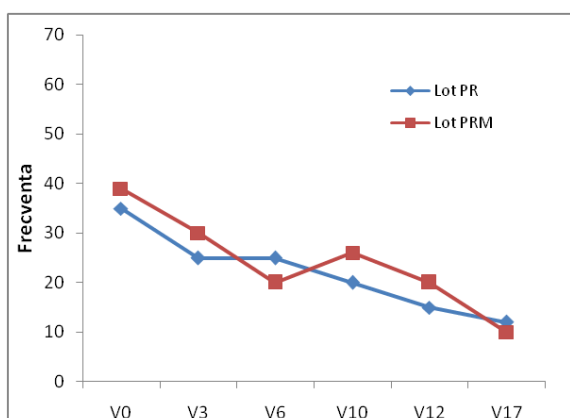
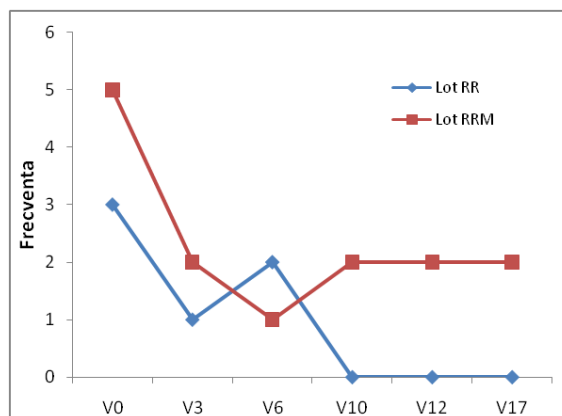


Figura 11.6 Depresie ușoară conform HAM - D

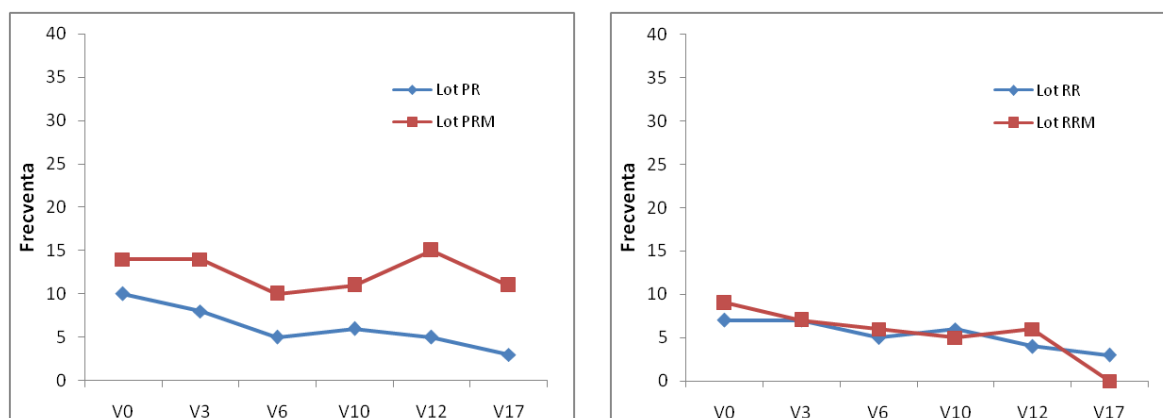


Figura 11.7 Depresie moderată conform HAM – D

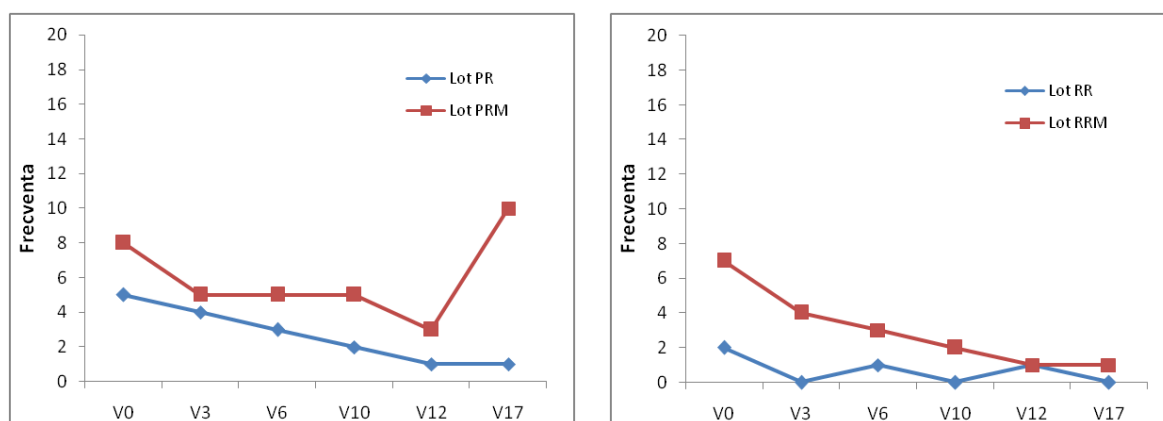


Figura 11.8 Depresie severă fără elemente psihotice conform HAM – D

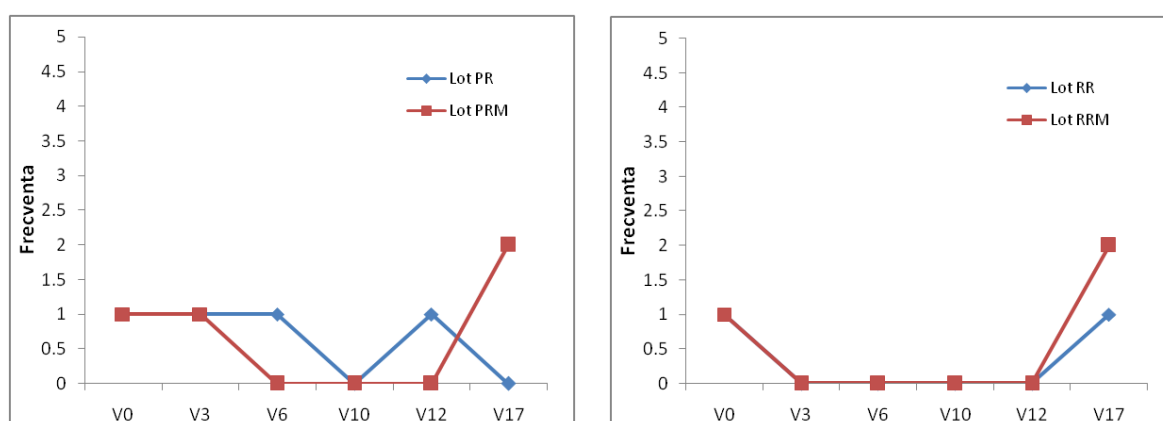
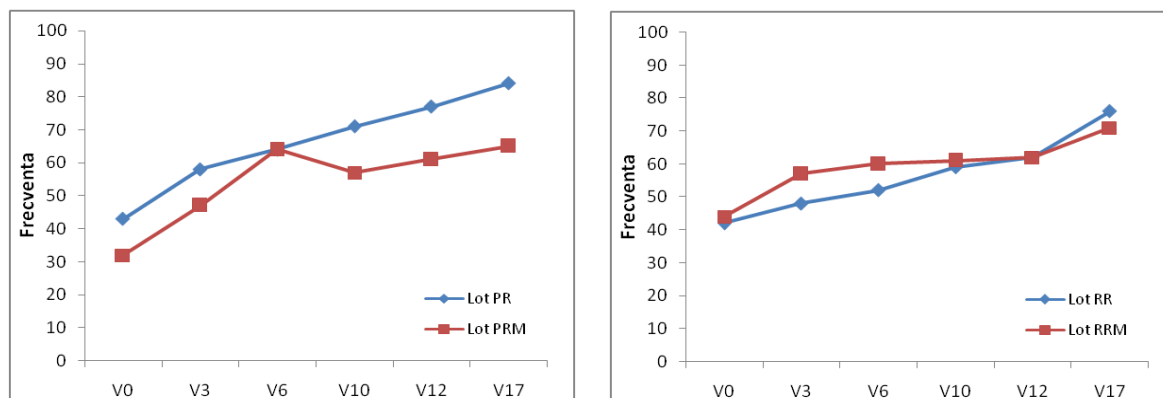


Figura 11.9 Depresie severă cu elemente psihotice conform HAM – D



Figuria 11.10 Echilibrare conform HAM - D

## Interpretare scoruri în evaluarea HAM - D

## Episod maniacal și hipomaniacal în evaluarea HAM - D

| Lot PR - Lot PRM                |       |       |      | Lot RR - Lot RRM                |       |       |      |
|---------------------------------|-------|-------|------|---------------------------------|-------|-------|------|
| Vizita                          | Re    | Re-s  |      | Vizita                          | Re    | Re-s  |      |
| V0                              | 0.00  | 0.00  | 0.00 | V0                              | -2.00 | -0.89 | 0.80 |
| V3                              | 1.00  | 0.58  | 0.33 | V3                              | -1.00 | -0.71 | 0.50 |
| V6                              | 1.00  | 1.00  | 1.00 | V6                              | 1.00  | 1.00  | 1.00 |
| V10                             | 0.00  | 0.00  | 0.00 | V10                             | -2.00 | -1.41 | 2.00 |
| V12                             | 0.00  | 0.00  | 0.00 | V12                             | -2.00 | -1.41 | 2.00 |
| V17                             | -2.00 | -1.41 | 2.00 | V17                             | -2.00 | -1.41 | 2.00 |
| CHI <sup>2</sup> calc 3.33 3.33 |       |       |      | CHI <sup>2</sup> calc 8.30 8.30 |       |       |      |
| p 0.649                         |       |       |      | p 0.140                         |       |       |      |
| df 5                            |       |       |      | df 5                            |       |       |      |
| CHI <sup>2</sup> cr 11.07       |       |       |      | CHI <sup>2</sup> cr 11.07       |       |       |      |

Tabelul 11.5 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM - D episod maniacal și hipomaniacal

## PR - PRM

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 3,33$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} < \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,649$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p > \alpha$  se consideră că nu există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu episod maniacal și hipomaniacal la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM.

## RR - RRM

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 8,3$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} < \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,140$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p > \alpha$  se consideră că nu există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu episod maniacal și hipomaniacal la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM.

## Depresie ușoară în evaluarea HAM - D

| Lot PR - Lot PRM                |       |       |      | Lot RR - Lot RRM                  |       |       |       |
|---------------------------------|-------|-------|------|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Vizita                          | Re    | Re-s  |      | Vizita                            | Re    | Re-s  |       |
| V0                              | -4.00 | -0.64 | 0.41 | V0                                | 11.00 | 2.52  | 6.37  |
| V3                              | -5.00 | -0.91 | 0.83 | V3                                | 14.00 | 3.61  | 13.07 |
| V6                              | 5.00  | 1.12  | 1.25 | V6                                | 10.00 | 2.58  | 6.67  |
| V10                             | -6.00 | -1.18 | 1.38 | V10                               | 5.00  | 1.29  | 1.67  |
| V12                             | -5.00 | -1.12 | 1.25 | V12                               | 4.00  | 1.07  | 1.14  |
| V17                             | 2.00  | 0.63  | 0.40 | V17                               | -4.00 | -1.33 | 1.78  |
| CHI <sup>2</sup> calc 5.53 5.53 |       |       |      | CHI <sup>2</sup> calc 30.69 30.69 |       |       |       |
| p 0.355                         |       |       |      | p 0.000                           |       |       |       |
| df 5                            |       |       |      | df 5                              |       |       |       |
| CHI <sup>2</sup> cr 11.07       |       |       |      | CHI <sup>2</sup> cr 11.07         |       |       |       |

Tabelul 11.6 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM - D depresie ușoară

**PR - PRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 5,53$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} < \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,355$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p > \alpha$  se consideră că nu există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie ușoară la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM.

**RR - RRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 30,69$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p < 0,001$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie ușoară la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM. Deoarece  $|Re - s_0| = 2,52 > 2$ ,  $|Re - s_3| = 3,61 > 2$  și  $|Re - s_6| = 2,58 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizitele  $V3$ ,  $V6$  și  $V0$ , acestea contribuind major la rezultatul obținut.

**Depresie moderată în evaluarea HAM - D**

| Lot PR - Lot PRM       |        |       |      | Lot RR - Lot RRM          |       |        |          |
|------------------------|--------|-------|------|---------------------------|-------|--------|----------|
| Vizita                 | Re     | Re-s  |      | Vizita                    | Re    | Re-s   |          |
| V0                     | -4.00  | -1.07 | 1.14 | V0                        | -2.00 | -0.67  | 0.44     |
| V3                     | -6.00  | -1.60 | 2.57 | V3                        | 0.00  | 0.00   | 0.00     |
| V6                     | -5.00  | -1.58 | 2.50 | V6                        | -1.00 | -0.41  | 0.17     |
| V10                    | -5.00  | -1.51 | 2.27 | V10                       | 1.00  | 0.45   | 0.20     |
| V12                    | -10.00 | -2.58 | 6.67 | V12                       | -2.00 | -0.82  | 0.67     |
| V17                    | -8.00  | -2.41 | 5.82 | V17                       | 3.00  | 299.99 | 89994.00 |
| CHI^2 calc 20.97 20.97 |        |       |      | CHI^2 calc #NUM! 89995.48 |       |        |          |
| p 0.001                |        |       |      | p 0.000                   |       |        |          |
| df 5                   |        |       |      | df 5                      |       |        |          |
| CHI^2 cr 11.07         |        |       |      | CHI^2 cr 11.07            |       |        |          |

Tabelul 11.7 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM - D depresie moderată**PR - PRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 20,97$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,001$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie moderată la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM. Deoarece  $|Re - s_{12}| = 2,58 > 2$  și  $|Re - s_{17}| = 2,41 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizitele  $V12$  și  $V17$ , acestea contribuind major la rezultatul obținut.

**RR - RRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc}$  are o valoare foarte mare și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p < 0,001$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie moderată la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM. Deoarece  $|Re - s_{17}| = 299,99 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizita  $V17$ , aceasta contribuind major la rezultatul obținut.

**Depresie severă fără elemente psihotice în evaluarea HAM - D**

| Lot PR - Lot PRM       |       |       |      | Lot RR - Lot RRM       |       |       |      |
|------------------------|-------|-------|------|------------------------|-------|-------|------|
| Vizita                 | Re    | Re-s  |      | Vizita                 | Re    | Re-s  |      |
| V0                     | -3.00 | -1.06 | 1.13 | V0                     | -5.00 | -1.89 | 3.57 |
| V3                     | -1.00 | -0.45 | 0.20 | V3                     | -4.00 | -2.00 | 4.00 |
| V6                     | -2.00 | -0.89 | 0.80 | V6                     | -2.00 | -1.15 | 1.33 |
| V10                    | -3.00 | -1.34 | 1.80 | V10                    | -2.00 | -1.41 | 2.00 |
| V12                    | -2.00 | -1.15 | 1.33 | V12                    | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V17                    | -9.00 | -2.85 | 8.10 | V17                    | -1.00 | -1.00 | 1.00 |
| CHI^2 calc 13.36 13.36 |       |       |      | CHI^2 calc 11.90 11.90 |       |       |      |
| p 0.020                |       |       |      | p 0.036                |       |       |      |
| df 5                   |       |       |      | df 5                   |       |       |      |
| CHI^2 cr 11.07         |       |       |      | CHI^2 cr 11.07         |       |       |      |

Tabelul 11.8 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM - D depresie severă fără elemente psihotice

**PR - PRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 13,36$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,020$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie severă fără elemente psihotice la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM. Deoarece  $|Re - s_{17}| = 2,85 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizita V17 aceasta contribuind major la rezultatul obținut.

**RR - RRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 11,90$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p < 0,036$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie severă fără elemente psihotice la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM. Deoarece  $|Re - s_3| = 2$  diferențele sunt semnificative la vizita V3, aceasta contribuind major la rezultatul obținut.

**Depresie severă cu elemente psihotice în evaluarea HAM - D**

| Lot PR - Lot PRM |       |       |         | Lot RR - Lot RRM |       |       |      |
|------------------|-------|-------|---------|------------------|-------|-------|------|
| Vizita           | Re    | Re-s  |         | Vizita           | Re    | Re-s  |      |
| V0               | 0.00  | 0.00  | 0.00    | V0               | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V3               | 0.00  | 0.00  | 0.00    | V3               | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V6               | 1.00  | 99.99 | 9998.00 | V6               | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V10              | 0.00  | -0.01 | 0.00    | V10              | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V12              | 1.00  | 99.99 | 9998.00 | V12              | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V17              | -2.00 | -1.41 | 2.00    | V17              | -1.00 | -0.71 | 0.50 |

|            |       |          |
|------------|-------|----------|
| CHI^2 calc | #NUM! | 19998.00 |
| p          | 0.000 |          |
| df         | 5     |          |
| CHI^2 cr   | 11.07 |          |

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| CHI^2 calc | 0.50  | 0.50 |
| p          | 0.992 |      |
| df         | 5     |      |
| CHI^2 cr   | 11.07 |      |

Tabelul 11.9 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM – D depresie severă cu elemente psihotice**PR - PRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc}$  are o valoare foarte mare și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p < 0,001$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie severă cu elemente psihotice la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM. Deoarece  $|Re - s_6| = 99,99 > 2$  și  $|Re - s_{12}| = 99,99 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizitele V6 și V12 acestea contribuind major la rezultatul obținut.

**RR - RRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 0,5$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} < \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,992$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p > \alpha$  se consideră că nu există diferențe semnificative privind repartitia pacienților cu depresie severă cu elemente psihotice la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM.

**Echilibrare în evaluarea HAM - D**

| Lot PR - Lot PRM |       |      |      | Lot RR - Lot RRM |       |       |      |
|------------------|-------|------|------|------------------|-------|-------|------|
| Vizita           | Re    | Re-s |      | Vizita           | Re    | Re-s  |      |
| V0               | 11.00 | 1.94 | 3.78 | V0               | -2.00 | -0.30 | 0.09 |
| V3               | 11.00 | 1.60 | 2.57 | V3               | -9.00 | -1.19 | 1.42 |
| V6               | 0.00  | 0.00 | 0.00 | V6               | -8.00 | -1.03 | 1.07 |
| V10              | 14.00 | 1.85 | 3.44 | V10              | -2.00 | -0.26 | 0.07 |
| V12              | 16.00 | 2.05 | 4.20 | V12              | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| V17              | 19.00 | 2.36 | 5.55 | V17              | 5.00  | 0.59  | 0.35 |

|            |       |       |
|------------|-------|-------|
| CHI^2 calc | 19.54 | 19.54 |
| p          | 0.002 |       |
| df         | 5     |       |
| CHI^2 cr   | 11.07 |       |

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| CHI^2 calc | 3.00  | 3.00 |
| p          | 0.701 |      |
| df         | 5     |      |
| CHI^2 cr   | 11.07 |      |

Tabelul 11.10 Testul  $\chi^2$  în evaluarea HAM – D echilibrare

**PR - PRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 19,54$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} > \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,002$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p < \alpha$  se consideră că există diferențe semnificative privind repartitia pacienților în stare de echilibrare la momentele de timp considerate între loturile PR și PRM. Deoarece  $|Re - s_{12}| = 2,05 > 2$  și  $|Re - s_{17}| = 2,36 > 2$  diferențele sunt semnificative la vizitele  $V17$  și  $V12$  acestea contribuind major la rezultatul obținut.

**RR - RRM**

Deoarece  $\chi^2_{calc} = 3,00$  și  $\chi^2_{cr} = 11,07 \Rightarrow \chi^2_{calc} < \chi^2_{cr}$ , ( $df = 5$ ) respectiv  $p = 0,701$  și  $\alpha = 0,05 \Rightarrow p > \alpha$  se consideră că nu există diferențe semnificative privind repartitia pacienților în stare de echilibrare la momentele de timp considerate între loturile RR și RRM.

S-au realizat calcule statistice similare pentru evaluările simptomatologiei în funcție de scalele utilizate în studiu. S-au obținut rezultatele prezentate, pe baza acestora elaborându-se concluziile.

**Capitolul XII****Concluzii****Discuții**

Pacienții infectați cu virus hepatic B sau C care au primit tratament cu interferon asociat cu ribavirină au dezvoltat tulburări psihice variate în diferite proporții, impunându-se, în unele cazuri, discontinuarea pasageră sau definitivă a tratamentului cu interferon și intervenție chimioterapeutică psihiatrică cu sau fără spitalizare.

Din cele două loturi de pacienți luați în studiu 45% au dezvoltat tulburări de spectru depresiv de diferite intensități, rezultat similar cu datele confirmate de studiile clinice actuale pe aceasta temă.

Proporția de pacienți rezultată din analiza datelor în lucrarea de față este similară cu cea menționată în unele studii de specialitate.

Simptomatologia depresivă s-a menținut în general în limitele duratei impuse de cursul afecțiunii, ameliorându-se sub tratament specific, scalele clinice aplicate periodic ilustrând și cuantificând acest aspect.

Din cele două loturi martor (pacienți infectați, dar care nu au primit tratament cu interferon din diferite considerente) au dezvoltat tulburări de spectru depresiv de diferite intensități aproximativ 20 – 25% dintre pacienți, implementând ideea etiologiei virale a tulburărilor înregistrate.

Rata de întrerupere a tratamentului cu interferon a fost de aproximativ 20% inițial, ulterior fiind posibilă reluarea terapiei la unii pacienți, concomitent, succesiv sau alternativ cu tratamentul psihiatric.

Tulburările anxioase de diferite intensități au fost de asemenea întâlnite în medie la aproximativ 30% dintre pacienți – procent similar cu cel menționat de studiile de specialitate, dar nu au pus probleme deosebite, pacienții primind tratament anxiolitic și continuând tratamentul cu interferon.

Tulburările anxioase de diferite intensități au fost de asemenea întâlnite în medie la aproximativ 20% dintre pacienții din cele două martor, sugerând, de asemenea, o posibilă etiologie inclusiv virală.

Episoadele afective de tip maniacal sau hipomaniacal survenite în proporție de aproximativ 5% au primit terapie specifică, s-au stabilizat relativ repede și durabil, permițând în majoritatea cazurilor continuarea sau reluarea terapiei cu interferon.

Episoadele afective de tip maniacal sau hipomaniacal survenite în proporție de aproximativ 2% la pacienții din loturile martor au primit terapie specifică, s-au stabilizat relativ repede și durabil,

indicând și în aceste cazuri o posibilă implicare etiologică de natură virală, pacienții neprimind tratament cu interferon.

Episoadele psihotice, cu sau fără elemente de schizofrenie au primit tratament specific antipsihotic pe o perioadă lungă de timp, rata menținerii tratamentului cu interferon fiind de 50%, pacienții fiind supuși monitorizării pentru o perioadă mai lungă de timp (între un an și trei ani).

Episoadele psihotice, cu sau fără elemente de schizofrenie înregistrate în rândul pacienților din loturile martor sunt în proporție ușor crescută față de proporția întâlnită în populația generală (1%), sugerând, de asemenea, o posibilă implicare etiologică virală suplimentară. Aceștia au primit tratament specific antipsihotic pe o perioadă lungă de timp, fiind supuși monitorizării pentru o perioadă mai lungă de timp (între un an și trei ani).

Se poate concluziona astfel faptul că și pacienții din loturile martor care nu au primit tratament cu interferon au dezvoltat și ei variate tulburări psihice de diferite intensități, primind și ei tratament specific unde a fost cazul și rămânând în urmărire clinică – follow-up.

Stabilirea factorilor de vulnerabilitate asociați suplimentar pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sub tratament cu interferon la cei infectați cu virus hepatitic B sau C reprezintă un instrument predictiv util clinicianului și orientează asupra atitudinii terapeutice de urmat.

Încercarea de stabilire a unor protocoale terapeutice pe baza experienței clinice și în urma studiului statistic al cazurilor precum și a cronologiei simptomatologiei optimizează conduita terapeutică impusă de apariția tulburărilor psihice în tratamentul cu interferon al hepatitelor, ghidurile de procedură rezultate în urma derulării studiului reprezentând instrumente utile la îndemâna echipei terapeutice implicate în îngrijirea pacienților respectivi.

### **Îndeplinirea obiectivelor studiului**

1. Propunerea administrării de pretratament antidepresiv tip SSRI pacienților la care s-a diagnosticat infecția hepatică (considerată factor de vulnerabilizare) și care, în urma aplicării testelor specifice de punere în evidență a simptomatologiei afective (depressive), au prezentat valori semnificative pentru riscul de a dezvolta tulburare depresivă, date coroborate și cu situația în care există rude de gradul unu sau doi diagnosticate deja sau cu antecedente certe de tulburare afectivă de intensitate clinică manifestă, intervenția terapeutică întrunind asentimentul (consimțământul) pacientului. Durata tratamentului este inițial de trei luni. Se poate asocia psihoterapie. S-a constatat posibilitatea ameliorării simptomatologiei depresive sub medicație specifică, neîntrerupându-se sau putându-se relua fără probleme tratamentul antiviral și în condițiile evitării exacerbarii ulterioare a simptomatologiei depresive. De asemenea, efectele adverse cu răsunet somatic apărute secundar terapiei cu interferon (considerat factor de vulnerabilizare) au fost diminuate în intensitate la cei care au primit tratament antidepresiv comparativ cu cei care nu au primit.
2. Propunerea administrării de pretratament antidepresiv tip SSRI și anxiolitic (tratament tip “augmentativ”, combinat) la pacienții la care s-a diagnosticat hepatita virală și care, în urma aplicării testelor specifice de punere în evidență a simptomelor afective (depressive) și anxioase au prezentat valori semnificative pentru riscul de a dezvolta tulburări anxioase. Durata tratamentului este inițial de trei luni calendaristice. Se poate asocia psihoterapie. S-a constatat posibilitatea ameliorării simptomatologiei anxios-depresive sub medicație anxiolitică sau tratament combinat, augmentativ, neîntrerupându-se sau putându-se relua fără probleme tratamentul antiviral, în condițiile evitării exacerbarii ulterioare a simptomatologiei anxios-depresive.
3. Propunerea administrării de pretratament cu rol stabilizator de dispoziție (antipsihotice de a doua generație sau stabilizatori de dispoziție de tip acid valproic și valproat de sodiu) pentru pacienții la care s-a diagnosticat infecția hepatică cu virus hepatitic B sau C și care, în urma

aplicării testelor specifice de punere în evidență a simptomelor afective au prezentat valori semnificative pe scala Young pentru manie (hipomanie). Durata tratamentului este inițial de trei luni. Se poate asocia și psihoterapie suportivă. S-a constatat posibilitatea ameliorării simptomatologiei hipomane sau maniacale sau de spectru bipolar sub medicație stabilizatoare de dispoziție sau medicație antipsihotică de a doua generație (antipsihotice atipice), neîntrerupându-se sau putându-se relua fără probleme tratamentul antiviral, în condițiile evitării exacerbarii ulterioare a simptomatologiei afective.

Pacienții se vor include în grupul celor care vor fi monitorizați pe parcursul curei cu interferon cât și după aceea.

Tratamentul antidepresiv, anxiolitic, sau/și antipsihotic necesitat de pacienți va fi scăzut treptat la nivelul tratamentului de întreținere (doza minimă eficientă terapeutic), după o perioadă de așa zisă “încărcare” pentru a se menaja funcția hepatică, monitorizându-se simptomatologia psihiatrică și constanțele bioumorale de referință pentru afecțiunea hepatică. Totodată, la eventualele intensificări ale simptomatologiei hepatice, în timpul curei cu interferon sau ulterior, se va adapta schema terapeutică prin ajustarea dozelor folosite și a duratei tratamentului (la o eventuala recădere sau intensificare a simptomatologiei se propune o durată de șase luni de reluare a tratamentului).

4. Administrarea de tratament antidepresiv tip SSRI în doze medii la pacienții la care s-a confirmat infecția cu virus hepatitic și care au dezvoltat simptomatologie depresivă de intensitate clinică obiectivată prin aplicarea testelor specifice. Inițial tratamentul va dura trei luni calendaristice, la o nouă recădere tratamentul va dura șase luni, la o a treia recădere tratamentul va dura un an, apoi se va administra tratament pe o durată nelimitată. Se va menține tratamentul indicat cu interferon sau interferon combinat cu ribavirina.

Similar, administrarea de tratament antidepresiv tip SSRI în doze medii combinat cu tratament anxiolitic (tip benzodiazepinic sau nonbenzodiazepinic) inițial trei luni, la o nouă recădere șase luni, la o a treia recădere un an, apoi tratamentul este recomandat pentru o durată nelimitată de timp. În tot acest timp se va menține tratamentul indicat cu interferon sau interferon și ribavirina.

Administrarea de tratament antimanic (antipsihotice de generația a doua în doze adecvate menținerii sub control a simptomatologiei sau stabilizatoare de dispoziție de tip acid valproic sau valproat de sodiu) asociat sau nu cu benzodiazepine la pacienții care prezintă simptome hipomaniacale sau maniacale confirmați cu infecție hepatitică cu virus B sau C fără întreruperea tratamentului cu interferon, inițial pentru șase luni, apoi pe durată nelimitată la reapariția eventuală a simptomatologiei și în condițiile neîntreruperii tratamentului cu interferon sau interferon și ribavirină.

Pentru pacienții necomplianți la tratamentul antipsihotic/antimanic oral administrat zilnic se recomandă administrarea, cu acordul pacientului și cu respectarea consimțământului informat, de preparate antipsihotice cu acțiune de lungă durată administrate sub formă injectabilă o dată sau de două ori pe lună, concentrația medicației fiind în funcție de intensitatea simptomatologiei, necesarul de substanță activă fiind variabil și personalizat fiecărui caz în parte (de tipul Rispolept consta fiole de 25mg, respectiv 37,5 sau 50mg, ZypAdhera 210mg, 300mg și 405mg). Se va efectua, de asemenea, monitorizarea clinică a simptomatologiei psihiatrice în condițiile menținerii terapiei cu interferon sau interferon combinat cu ribavirină. În condițiile administrării tratamentului injectabil, funcția hepatică este menajată suplimentar față de administrarea orală prin intermediul evitării primului pasaj hepatic.

Pentru pacienții care dezvoltă simptomatologie psihotică se va administra tratament antipsihotic – antipsihotice de a doua generație în monoterapie sau în asociere (două antipsihotice) sau tratament antipsihotic în asociere cu un antidepresiv și cu un stabilizator de dispoziție din gama acid valproic și a valproatului de sodiu, în funcție de intensitatea și de durata simptomatologiei. Terapia în curs cu interferon sau cu interferon combinat cu ribavirina se va menține.

În special pentru pacienții care dezvoltă simptomatologie psihotică cu sau fără elemente de schizofrenie și sunt necomplianți la administrarea orală zilnică a tratamentului antipsihotic sau asociat se recomandă administrarea tratamentului antipsihotic în formă injectabilă cu eliberare prelungită (tip Risperidonă consta – Rispolept consta în concentrații de 25mg, 35mg sau 50mg sau ZypAdhera în concentrații de 210mg, 300mg sau 405mg) o dată sau de două ori pe lună în funcție de intensitatea simptomatologiei, în condițiile menținerii tratamentului cu interferon sau cu interferon combinat cu ribavirină.

Tratamentul psihiatric necesar se va administra independent de tratamentul pentru infecția cu virus hepatitic B sau C, monitorizându-se starea psihică a pacientului prin teste specifice și prin evaluarea periodică a stării clinice, aceasta constituind principala orientare în acest sens. De asemenea, se are în vedere funcția hepatică a pacientului și starea generală de sănătate, ajustându-se dozele terapeutice în funcție de acești parametri (teste biochimice de evaluare a funcției hepatice).

Costurile directe sunt reprezentate grosier de costul medicației antivirale (cura de interferon sau interferon combinat cu ribavirină) plus costul medicației antidepressive, anxiolitice, antipsihotice sau în combinație, după caz, la care se adaugă plata concediilor de invaliditate ocazionate de îmbolnăvirea celor incluși în câmpul muncii sau a pensiilor pentru pacienți plus costul zilelor de spitalizare. Se mai adaugă costurile tratamentului de întreținere care survine după faza acută. Ambele afecțiuni fiind incluse în programele naționale de sănătate din țara noastră, pacientul nu contribuie efectiv semnificativ la aceste cheltuieli. Costurile indirecte sunt reprezentate de valoarea zilelor de incapacitate de muncă la pacienții salariați, precum și alte costuri indirecte, fiind dificil de evaluat și lăsând loc diverselor interpretări.

5. Cazurile particulare întâlnite în practică pot fi ilustrate de următoarea clasificare:

- pacienți cu simptome anxioase debutate ulterior confirmării infecției hepatice, simptomele ameliorându-se sub tratament anxiolitic și antidepressiv SSRI până la începerea curei cu interferon; simptomele anxioase sunt ținute sub control sub medicația specifică sau nu sunt semnificative clinic după oprirea acesteia;

- pacienți cu simptome anxioase debutate ulterior confirmării infecției hepatice, simptomele ameliorându-se sub tratamentul anxiolitic și antidepressiv SSRI până la începerea curei cu interferon, ulterior prezentând intensificări ale simptomatologiei anxioase și impunând reluarea tratamentului anxiolitic și antidepressiv dacă acesta a fost întrerupt;

- pacienți cu simptome anxioase debutate în timpul curei cu interferon, simptomele anxioase ameliorându-se sub tratamentul specific anxiolitic, antidepressiv, ulterior nemaipărând semnificative clinic;

- pacienți cu simptome anxioase debutate în timpul curei cu interferon, simptomele anxioase ameliorându-se sub tratamentul specific anxiolitic, antidepressiv, dar reapărând ulterior, necesitând reînceperea terapiei, la fiecare recădere terapia fiind recomandată pentru o perioadă mai îndelungată decât precedentă;

- pacienți cu simptome depresive debutate ulterior confirmării infecției hepatice, simptomele ameliorându-se sub tratament antidepressiv SSRI până la începerea curei cu interferon; simptomele sunt ținute sub control sub medicația specifică sau nu sunt semnificative clinic după oprirea acesteia;

- pacienți cu simptome depresive debutate ulterior confirmării infecției hepatice, simptomele ameliorându-se sub tratamentul anxiolitic și antidepressiv SSRI până la începerea curei cu interferon, ulterior prezentând intensificări ale simptomatologiei anxioase și impunând reluarea tratamentului anxiolitic și antidepressiv dacă acesta a fost întrerupt, în condițiile menținerii tratamentului cu interferon sau cu interferon combinat cu ribavirină;

– pacienți cu simptome depresive apărute ulterior curei cu interferon sau interferon combinat cu ribavirină, simptomele depresive ameliorându-se mai mult sau mai puțin sub tratament specific antidepressiv sau “augmentativ” antidepressiv și anxiolitic, ulterior reapărând intensificarea simptomatologiei depresive cu necesitatea reluării tratamentului specific, o mică parte dintre pacienți rămânând cu simptome depresive de mică intensitate, dar deranjante prin cronicizare;

– pacienți cu simptome maniacale sau hipomaniacale debutate ulterior confirmării infecției virale hepatice, simptomele ameliorându-se în urma administrării tratamentului specific antimanic (antipsihotice de a doua generație în monoterapie sau în asociere cu stabilizatori de dispoziție de tip acid valproic și valproat de sodiu);

– pacienți cu simptome maniacale sau hipomaniacale debutate ulterior confirmării infecției virale hepatice, simptomele ameliorându-se în urma administrării tratamentului specific antimanic (antipsihotice de a doua generație în monoterapie sau în asociere cu stabilizatori de dispoziție de tip acid valproic și valproat de sodiu), dar cu reintensificarea simptomatologiei în timpul curei cu interferon sau cu interferon combinat cu ribavirină, impunându-se reluarea tratamentului antimanic pentru o perioadă mai lungă de timp;

– pacienți cu simptome maniacale sau hipomaniacale debutate ulterior administrării curei cu interferon sau cu interferon combinat cu ribavirină, impunându-se efectuarea tratamentului antimanic și eventual repetarea lui la reintensificarea simptomatologiei, eventual tratament de întreținere pe durată nelimitată cu preparate de tip cu eliberare prelungită;

– pacienți cu episod hipomaniacal sau maniacal tratat corect cu medicație specifică și remis clinic, după care dezvoltă, la un moment dat, un episod depresiv de intensitate variabilă, așa-zisa “depresie bipolară”, beneficiind de un tratament specific acestei entități nozologice și anume tratament antidepressiv asociat obligatoriu cu tratament stabilizator de dispoziție (de tip antipsihotic de a doua generație sau acid valproic și valproat de sodiu sau benzodiazepină cu acțiune prelungită de douăzecișipatru de ore de tipul clonazepamului - Rivotril), în condițiile administrării antidepressivului fără asociere de stabilizator existând riscul de viraj maniacal (iatrogen);

– simptome psihotice cu debutul în timpul curei cu interferon și ameliorate sub tratament specific antipsihotic, fără întreruperea curei de interferon sau interferon combinat cu ribavirină, cu întreruperea ulterioară, la un moment dat, a medicației antipsihotice soldată cu revenirea simptomatologiei psihotice, impunându-se reluarea curei antipsihotice de circa 2-3 ori, ulterior ne mai înregistrându-se recăderi psihotice, pacientul fiind în monitorizare atât din punct de vedere al infecției hepatice cât și din punct de vedere al stării psihice;

– simptomele psihotice debutează după cura cu interferon sau interferon combinat cu ribavirină, se ameliorează sub medicație specifică, impunându-se tratament psihiatric de întreținere pentru o perioadă mai lungă de timp, în toată această perioadă fiind monitorizată funcția hepatică și viremia.

6. Metodologia de urmărire – follow-up – este reprezentată de elaborarea unui program de vizite de control (la circa șase luni sau oricând la reapariția sau modificarea stării clinice) atât în specialitatea de gastroenterologie cât și din punct de vedere psihiatric, cu consemnarea pe fișa specifică a evoluției stării pacientului, putându-se interveni terapeutic la nevoie atât din punct de vedere al infecției hepatice sau a apariției complicațiilor acesteia, cât și din punctul de vedere al modificării stării psihice, programul de vizite fiind flexibil dar și riguros totodată. Baza de date va fi comună celor două specialități, putând fi accesată atât de medicul gastroenterolog cât și de către medicul psihiatru, intervenindu-se eficient terapeutic la modificarea de orice sorginte a stării clinice a pacientului. Comunicarea între cele două specialități trebuie să fie, de asemenea, operativă pentru a se putea interveni în timp util. Se va îndruma pacientul să solicite o reevaluare a stării sale de sănătate în cealaltă specialitate atunci când apar unele

modificări clinice care impun decizie, intervenție terapeutică sau monitorizare. Se va desemna o persoană “responsabilă de caz” din echipa terapeutică având rolul de a sintetiza toate informațiile despre caz și de a lua deciziile potrivite.

7. În condițiile apariției complicațiilor (ciroza, cancer hepatic, recădere cu intensificarea simptomatologiei psihiatrice), cazul va fi supus unei analize complexe care va fi efectuată în colaborare de către profesioniștii din cele două specialități, luându-se decizia cea mai potrivită în condițiile specifice cazului. În condițiile ameliorării uneia dintre cele două comorbidități cu păstrarea caracteristicilor de patologie pentru cealaltă afecțiune se va face informarea de rigoare a medicilor coordonatori ai cazului (psihiatru și gastroenterolog), eventual și medic de familie, recomandându-se tratamentul complex specific și individualizat pentru fiecare caz în parte.

## Concluzii

Pacienții infectați cu virus hepatic B și C și care au primit tratament specific cu interferon – citokină (considerat factor de vulnerabilizare)- pot dezvolta anumite tulburări psihice de spectru larg, cele mai frecvente fiind cele de tip afectiv (anxietate, depresie, hipomanie, manie. Apariția acestora și la pacienții care nu au primit tratament cu interferon sugerează posibila implicare a infecției virale (considerat de asemenea factor de vulnerabilizare) în patogeniza psihopatologică. Se mai menționează tulburările psihotice de tip schizofreniform sau delirant, tulburările cognitive de tip deficit sau diskineziile.

Pacienții care primesc tratament cu diferite tipuri de interferon în asociere cu ribavirina dezvoltă tulburări psihice în proporție mai mare decât cei care nu au primit tratament cu interferon. Pacienții care primesc numai interferon dezvoltă tulburări psihice într-o proporție foarte puțin redusă comparativ cu cei care primesc tratament cu interferon combinat cu ribavirină (considerat factor de vulnerabilizare suplimentar), sugerând faptul că și ribavirina influențează într-un anumit fel intensificarea patologiei psihiatrice. Interferonul acționează ca și o citokină, amplificând reacția psihopatologică prin mecanisme directe și indirecte, iar ribavirina potențează, de asemenea, aceste reacții. Totodată, infecția virală poate determina apariția tulburărilor psihice semnificative clinic, impunând terapia adecvată la pacienții incluși în loturile martor (cu infecție hepatică, dar care nu au beneficiat de terapia antivirală din diverse considerente), virusurile hepatice având și acțiuni asupra celulelor sistemului nervos central.

Pretratamentul psihiatric la pacienții identificați cu vulnerabilitate (infecție hepatică) pentru a dezvolta tulburări psihice și care trebuie să primească tratament cu interferon poate preveni apariția și intensificarea tulburărilor psihice, precum și apariția complicațiilor specifice, asigurând posibilitatea administrării tratamentului specific necesar (interferon).

Administrarea tratamentului specific psihiatric în condițiile apariției unui episod psihotic, cu întreruperea tratamentului cu interferon poate permite ameliorarea simptomatologiei și reluarea ulterioară a curei cu interferon.

Urmărirea clinică și monitorizarea prin aplicarea periodică a scalelor specifice de evaluare clinică, precum și testările de laborator pentru monitorizarea funcției hepatice permit intervenția terapeutică adecvată pentru optimizarea prognosticului cazului respectiv.

Psihoeducația pacientului și a familiei acestuia ajută înțelegerea și asumarea condițiilor clinice, constituind premiza obținerii unor rezultate superioare cu ameliorarea calității vieții pacienților și consum financiar minim.

Psihoterapia simplă, de susținere, psihoterapia de grup, psihoeducația și terapia membrilor familiei pacienților reprezintă instrumente utile de intervenție în combinație cu regimurile terapeutice antivirale și cu medicația specifică psihiatrică.

Colaborarea interdisciplinară între specialitățile implicate în terapia pacienților, precum și activitatea în echipă specializată și multidisciplinară asigură intervenția terapeutică optimă în fiecare caz în parte, ținându-se cont de particularitățile de caz.

Urmărirea pacienților – follow-up - după ce au terminat cura de interferon și în condițiile discontinuării tratamentului psihiatric poate preveni unele recăderi sau complicații, permițând reintervenția la momentul potrivit.

Menținerea cazurilor în baza de date și monitorizarea periodică poate oferi ajutor prețios și terapie specifică în condițiile pacienților preterminali, precum și aparținătorilor, permițând gestionarea corespunzătoare a cazurilor.

Experiența acumulată de către cei implicați în coordonarea acestor cazuri cât și a celor aflați în relație directă cu pacientul precum și recunoașterea unor așa-zise modele (tipare sau “pattern”-uri) de caz cu evoluție similară și predictibilă și cu răspuns similar la tratament sunt instrumente prețioase de luat în considerare pentru optima gestionare a cazurilor de comorbiditate *hepatită tratată cu interferon – boală psihică*.

## Bibliografie selectivă

- [Akiskal, 1981] Akiskal, H.S., *Subaffffective disorders; dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the “borderline” real*, Psychiatry. Clinic. North America, 1981, 4, 25-46
- [Akiskal, 2005] Akiskal, Hagop Souren, *Mood disorders: Clinical features. Affective Temperament, in: Kaplan & Sadock's – Comprehensive Text Book of psychiatry. VIII-th Edition, Vol I*, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 1613
- [Alter et al., 1998] Alter, MJ; Mast EE & Mayer LA, *Hepatitis C*, Infectious Diseases Clinic North America. 1998;12:13-26
- [Alter et al., 1999] Alter, MJ; Kruszon-Moran, D & Nainan, OV, *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994*, N England J. Med. 1999; 341:556-562
- [Asnis & De La Garza, 2005] Asnis, G.M. & De La Garza, R., 2<sup>nd</sup>, *Interferon-induced depression: strategies in treatment*, Prog. Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry, June 2005; 29(5):808-18
- [Bandrabur et al., 2008 b] **Bandrabur, Diana – Lilia**, Bejan, Mihai; Muntean, Angela; Moroianu, Corneliu & Samoilescu, Gheorghe, *Improving Structural Behaviour of a Medical Rod*, The 19<sup>th</sup> International DAAAM Symposium "Intelligent Manufacturing & Automation: Focus on Next Generation of Intelligent Systems and Solutions" Trnava Slovakia **ISI Proceedings** ISBN 978 – 3 – 901509 – 68 – 1 ISSN 1726 – 9679, pp 0071 – 0072, 2008
- [Carrat et al., 2004] Carrat, Fabrice; Bani-Sadr, Firouzé; Pol, Stanislas; Rosenthal, Eric; Lunel-Fabiani, Françoise; Benzekri, Asmae; Morand, Patrice; Goujard, Cecile; Pialoux, Gilles; Piroth, Lionel; Salmon-Céron, Dominique; Degot, Claude; Cacoub, Patrice & Perrone, Christian, *Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV Infected Patients*, A Randomized Controlled Trial, JAMA, The Journal of American Medical Association, December 15, 2004, Vol 292, No.23
- [Constant et al., 2005] Constant, A.; Castera, L.; Dantzer, L.; Couzigou, P., de Ledinghen, V.; Demotes-Mainard, J. & Henry, C., *Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic and depressive symptoms*, Journal of Clinical Psychiatry, August 2005, 66(8):1050-7
- [Davis et al., 2005] Davis, J.M. & Chen, N., *Old versus new; weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics*, European Psychiatry, 2005, 20, 7-14

- [DSM-IV-TR, 2000] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*, American Psychiatric Association, Washington DC, 2000
- [Evon et al., 2013] Evon, D.M.; Golin, C.E.; Fried, M.W. & Keefe, F.J., *Chronic hepatitis C and antiviral treatment regimens: where can psychology contribute?*, Journal of Consult. Clinical Psychology, Apr 2013; 81(2):361-74
- [Freeman & Tyrer, 2001] Freeman, Chris & Tyrer, Peter, *Metode de cercetare în psihiatrie. Ghid pentru începători, ediția a II-a*, ISBN – 973 – 85015 – 7 – 1, Gaskell Royal College of Psychiatrists, Editura Fundatiei PRO & Liga Română pentru Sănătate Mintală, București, 2001
- [Hadziannis et al., 2004] Hadziannis, SJ; Selte, H jr.; Morgan, TR; Balan, V; Diago, M; Marcellini, P; Ramadori, G; Bodenheimer, H jr., Bernstein, D; Rizelto, M; Zenxen, S; Pockris, Pj; Lin, A & Ackrill, AM, *Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*, Ann. Intern Med. 2004; 140:346-355
- [Kraus et al., 2003 a] Kraus, M.R.; Schäfer, A.; Faller, H.; Csef, H. & Scheurlen, M., *Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy*, Journal of Clinical Psychiatry, Jun 2003; 64(6):708-14
- [Kraus et al., 2003 b] Kraus, M.R.; Schäfer, A.; Faller, H.; Csef, H. & Scheurlen, M., *Psychiatric side effects of interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C*, World Journal of Gastroenterology, 28 Mars 2005; 11(12):1769-74
- [Malone et al., 2005] Malone, D.C.; Tran, T.T. & Poordad, F.F., *Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C*, Journal of Managed Care Pharmacology, October 2005; 11(8):687-94
- [Modabbernia et al., 2013] Modabbernia, A.; Poutchi, H. & Malekzadeh, R., *Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infections: a selective literature review*, Hepatology Monitor, January 2013; 13(1):e8340
- [Nelligan et al., 2008] Nelligan, J.A.; Loftis, J.M.; Matthews, A.M.; Zucker, B.L.; Linke, A.M. & Hauser, P., *Depression comorbidity and antidepressants use in veterans with chronic hepatitis C: results from a retrospective chart review*, Journal of Clinical Psychiatry, May 2008; 69(5):810-6
- [Roșoiu et al., 2009 b] Roșoiu Radu Dumitru, Verman Irinel Georgeta, **Bandrabur Diana**, Basa Mihaela, Roșoiu Natalia, *G-SH, GR, TAS and other biochemical parameters in schizophrenia*, Romanian Journal of Biochemistry, volume 46, Supplementa, P. 1- 148 (2009), Bucharest
- [Roșoiu et al., 2009 c] Roșoiu Radu Dumitru, Basa Mihaela, **Bandrabur Diana Lilia**, Samargiu Domnica Mirela, Coprean D., *The lipid profile and the hepatic disturbances in patients with schizophrenia*, Archives of the Balkan Medical Union, The Official Journal of the Balkan Medical Union, New series, volume 48, Number 1, March 2013, Celsius Publishing House, ISSN 0041 - 6940
- [Sadock & Sadock, 2007] Sadock, Benjamin James & Sadock Virginia Alcott, *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, Tenth Edition, ISBN 978 – 0 – 7817 – 7327 – 0, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, London, 2007
- [Sadock & Sadock, 2009] Sadock, Benjamin James & Sadock Virginia Alcott, *(Kaplan & Sadock) Manual de buzunar de Psihiatrie Clinică, Ediția a treia*, Lippincott

- Williams & Wilkins, ISBN 978 – 973 – 39 – 0629 – 2, Editura Medicală, București 2009
- [Samargiu et al., 2011a] Samargiu Domnica, **Bandrabur Diana Lilia**, Tatu Laura Cristina, Roșoiu Natalia, *Study of Biochemical Parameters of Lipid Metabolism in Patients with Depression*, Ars Medica Tomitana, volume XVII – nr.1(64) – January – March 2011, Official Journal of the Faculty of Medicine Ovidius University Constanta, ISSN 1223 – 9667, Ovidius University Press
- [Samargiu et al., 2011b] Samargiu Domnica, **Bandrabur Diana Lilia**, Petcu Lucian, Basa Mihaela Roșoiu Natalia, *Variations of certain Parameters of Oxidative Stress in Patients with Affective Depressive Disorders*, Archives of the Balkan Medical Union, vol.47, no. 3, pp. 211-215, September 2012, Celsius Publishing House, ISSN 0041 – 6940
- [Sockalingam et al., 2013] Sockalingam,S.; Tseng, A.; Giguere, P. & Wong, D., *Psychiatric treatment considerations with direct acting antivirals in hepatitis C*, BMC Gastroenterology, 14 May 2013; 13:86
- [Stahl, 2008] Stahl, Stephen M., *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition*, ISBN – 978 – 0 – 521 – 67376 – 1, Cambridge University Press, Cambridge, 2008
- [Stasi et al., 2013] Stasi, C.; Rosselli, M.; Zignego, A.L.; Laffi, G. & Milani, S., *Serotonin and its implication in the side –effects of interferon-based treatment of patients with chronic viral hepatitis: Pharmacological interventions*, Hepatol. Res., 25 Mar 2013
- [Vignau et al., 2005] Vignau, J.; Karila, L.; Costisella, O. & Canva, V., *Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis*, *Encephale*, May-June 2005; 31(3):349-57
- [Wichers et al., 2006] Wichers, Marieke; Kenis Gunter; Leue Carsten; Koek Ger H.; Robaey Geert & Maes Michael, *Baseline Immune Activation as a Risk Factor for the Onset of Depression During Interferon-Alpha Treatment*, Biological Psychiatry, Volume 60 , Issue 1, Pages 77 – 79, July 2006
- [Yolken & Fuller Torrey, 1995] Yolken Robert H. & Fuller Torrey E., *Viruses, Schizophrenia and Bipolar Disorder*, CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan.1995,p.131-145 0893-8512/95