



ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de medicină

Ana Aliana MIOC (MIRON)

Evoluția pacienților cu schizofrenie tratați cu antipsihotice atipice depot

Evolution of schizophrenia patients treated with second generation long- acting injectable antipsychotics

REZUMAT

Conducător științific

Prof.dr. Petru Iulian IFTENI

BRAȘOV, 2023

D-lui (D-nei)

COMPONENȚA
Comisiei de analiză a tezei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Braşov
Nr..... din

Prof.dr. Marius MOGA	Preşedinte, Universitatea Transilvania din Braşov
Prof.dr. Petru Iulian IFTENI	Conducător științific, Universitatea Transilvania din Braşov
Prof.dr. Mirela MANEA	Referent oficial, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Bucureşti
Prof.dr. Aurel NIREȘTEAN	Referent oficial, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș
Prof.dr. Lorena DIMA	Referent oficial, Universitatea Transilvania din Braşov

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat:, ora, sala

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic în timp util, pe adresa aliana_mioc@yahoo.com

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.
Va mulțumim.

CUPRINS

	Pg. teză	Pg. rezumat
MULȚUMIRI	8	7
Lista tabelelor	9	
Lista figurilor	10	
Lista abrevierilor	11	8
REZUMAT	15	10
ABSTRACT	16	
INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	18	11
CAPITOLUL 1 - SCHIZOFRENIA	20	
1.1 DIAGNOSTIC	20	
1.2 EPIDEMIOLOGIE	21	
1.3 ETIOPATOGENEZA	22	
1.3.1 Teoria genetică	22	
1.3.2 Teoria neurodezvoltării	23	
1.3.3 Teorii biochimice	23	
1.3.3.1 Sistemul dopaminergic	23	
1.3.3.2 Sistemul noradrenergic	24	
1.3.3.3 Sistemul serotoninergic	25	
1.3.3.4 Sistemul glutamatergic	26	
1.3.3.5 Sistemul GABA-ergic	26	
1.3.3.6 Sistemul colinergic	27	
1.3.3.7 Neuromediatorii peptidici	27	
1.3.4 Ipoteza infecțioasă	28	
1.3.5 Ipoteza imunologică	28	
1.3.6 Factorii psihosociali	29	
1.3.7 Neuropatologia	29	
1.4 EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC	30	
1.5 CONCLUZII	32	
CAPITOLUL 2 - TRATAMENTUL ANTIPSIHOTIC	33	
2.1 SCURT ISTORIC	33	
2.2 CLASIFICARE	34	
2.3 MECANISME DE ACȚIUNE	35	
2.4 REACȚII ADVERSE	35	
2.5 CONCLUZII	37	
CAPITOLUL 3 - ANTIPSIHOTICE ATIPICE DEPOT	38	12
3.1 STRUCTURĂ CHIMICĂ, MECANISME DE ACȚIUNE	38	
3.1.1 Olanzapina pamoat	38	
3.1.2 Risperidona microsferă	39	

3.1.3 Aripiprazol monohidrat	39	
3.1.4 Paliperidona palmitat	40	
3.2 INDICAȚIILE TRATAMENTULUI LAI	41	
3.3 EFICIENȚA ȘI TOLERABILITATEA LAI	42	12
3.3.1 Avantaje și dezavantaje ale formei de administrare LAI	42	
3.3.2 LAI versus antipsihotice orale	43	12
3.3.3 LAI versus LAI	43	12
3.3.4 Reacții adverse specifice LAI	44	
3.3.5 Recăderea și prevenția recăderilor	44	13
3.3.6 Aderență și funcționalitate	45	
3.3.7 Cost-eficiența tratamentelor LAI	46	13
3.4 LAI ÎN FAZELE PRECOCE ALE SCHIZOFRENIEI	46	14
3.5 LAI ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA POSTPARTUM	47	14
3.6 TRATAMENTUL LAI ÎN PERIOADA PANDEMIEI COVID-19	48	15
3.7 CONCLUZII	48	15
CAPITOLUL 4 - PARTEA PRACTICĂ/CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	49	16
4.1 IPOTEZE DE LUCRU/OBIECTIVE	49	16
4.2 METODOLOGIE GENERALĂ	49	16
4.3 Studiul 1. EVIDENȚIEREA EFICACITĂȚII PE TERMEN LUNG A LAI	50	16
4.3.1 Introducere	50	
4.3.2 Ipoteză de lucru/obiective	50	16
4.3.3 Materiale și metode	51	17
4.3.3.1 Design-ul studiului	51	17
4.3.3.2 Criterii de includere	51	
4.3.3.3 Criterii de excludere	51	
4.3.3.4 Proceduri de studiu	52	
4.3.3.5 Consimțământul informat	52	
4.3.3.6 Date colectate	52	
4.3.3.7 Programul vizitelor de studiu	53	
4.3.3.8 Analiza statistică	53	17
4.3.4 Rezultate	54	17
4.3.5 Discuții	61	
4.3.6 Concluzii	65	21
4.4 Studiul 2. EVIDENȚIEREA EFECTULUI DE TRECERE DE LA LAI LA ANTIPSIHOTICE ORALE	66	22
4.4.1 Introducere	66	
4.4.2 Ipoteză de lucru/obiective	67	22
4.4.3 Materiale și metode	67	22
4.4.3.1 Design-ul studiului	67	22
4.4.3.2 Criterii de includere	68	
4.4.3.3 Criterii de excludere	68	
4.4.3.4 Proceduri de studiu	68	

4.4.3.5 Consimțământul informat	69	
4.4.3.6 Date colectate	69	
4.4.3.7 Analiza statistică	69	22
4.4.4 Rezultate	69	22
4.4.5 Discuții	77	
4.4.6 Concluzii	82	25
4.5 Studiul 3. TRATAMENTUL CONCOMITENT AL PACIENȚILOR STABILIZAȚI PE LAI	82	26
4.5.1 Introducere	82	
4.5.2 Ipoteză de lucru/obiective	83	26
4.5.3 Materiale și metode	83	26
4.5.3.1 Design-ul studiului	83	26
4.5.3.2 Criterii de includere	83	
4.5.3.3 Criterii de excludere	84	
4.5.3.4 Proceduri de studiu	84	
4.5.3.5 Consimțământul informat	84	
4.5.3.6 Date colectate	84	
4.5.3.7 Analiza statistică	85	26
4.5.4 Rezultate	85	26
4.5.5 Discuții	106	
4.5.6 Concluzii	111	38
4.6 Studiul 4. EVIDENȚIEREA IMPACTULUI PANDEMIEI ASUPRA TRATAMENTELOR LAI	112	39
4.6.1 Introducere	112	
4.6.2 Ipoteză de lucru/obiective	113	39
4.6.3 Materiale și metode	113	39
4.6.3.1 Design-ul studiului	113	39
4.6.3.2 Criterii de includere	113	
4.6.3.3 Criterii de excludere	114	
4.6.3.4 Proceduri de studiu	114	
4.6.3.5 Consimțământul informat	115	
4.6.3.6 Date colectate	115	
4.6.3.7 Analiza statistică	115	39
4.6.4 Rezultate	115	39
4.6.5 Discuții	123	
4.6.6 Concluzii	128	45
CAPITOLUL 5 - DISCUȚII FINALE	129	
CAPITOLUL 6 - CONCLUZII FINALE. CONTRIBUȚII ORIGINALE. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	139	45
6.1 CONCLUZII FINALE	139	45
6.2 CONTRIBUȚII ORIGINALE	141	47
6.3 DISEMINAREA REZULTATELOR	141	47



6.4 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	142	48
BIBLIOGRAFIE	143	49
ANEXE	179	56
ANEXA 1. LISTA PUBLICAȚIILOR	179	56
ANEXA 2. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINȚELOR	181	57
ANEXA 3. DECLARAȚIA DE AUTENTICITATE		

MULȚUMIRI

Cercetarea științifică și elaborarea lucrării de față nu ar fi putut fi duse la bun sfârșit fără sprijinul și îndrumarea unor oameni deosebiți, care mi-au fost alături pe întreg parcursul profesional și în special în perioada studiilor doctorale.

D-lui Prof. Dr. Petru Iulian Ifteni (îndrumător științific),

Întreaga mea recunoștință, deosebite mulțumiri și profund respect pentru atenta îndrumare științifică și sprijinul permanent, pentru efortul depus pe parcursul cercetărilor și până la finalizarea tezei, pentru încrederea, înțelegerea și răbdarea cu care a impulsionat mersul lucrării de față.

Regretatei D-ne Prof. Victoria Burtea†,

Deosebita recunoștință și alese mulțumiri pentru că m-a impulsionat în direcția cercetării științifice, pentru căldura și profesionalismul de care a dat dovadă pe durata primilor ani de școală doctorală.

Comisiei de îndrumare științifică,

Alese mulțumiri d-nei Prof. Dr. Alina Pascu, d-nei Prof. Dr. Lorena Dima și d-nei Conf. Dr. Andrea Neculau, pentru atenția cu care au analizat evoluția tezei de doctorat, și pentru propunerile și sugestiile binevenite de-a lungul anilor de cercetare, care au îmbunătățit semnificativ calitatea tezei de doctorat.

Mulțumesc tuturor colegilor și prietenilor care m-au încurajat și sprijinit în toți acești ani.

Nu în ultimul rând, mulțumesc familiei mele, soțului meu, fiului meu și mamei mele, pentru dragostea, suportul necondiționat și înțelegerea de care au dat dovadă pe parcursul anilor de studii doctorale.

Dedic această lucrare în mod special tatălui meu, care și-ar fi dorit foarte mult să fie alături de mine până la finalizarea și susținerea tezei.

Lista abrevierilor

5HT- 5-hidroxi-triptamină
AMBRA1- Activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy protein 1
AOR- raportul de cote ajustat
AP- antipsihotice
ARNm- acid ribonucleic mesager
BDNF- Brain-derived neurotrophic factor; factor neurotrofic derivate din creier
BZD- benzodiazepine
CCK- colecistokinină
CHRM4- Cholinergic Receptor Muscarinic 4; receptor colinergic muscarinic 4
COVID-19- Coronavirus disease 2019
COX-2- ciclo-oxigenaza 2
CRF- factorul de eliberare a corticotropinei
CYP450- citocrom P450
DA- dopamină
DALY- disability-adjusted life years
DGKZ- Diacilglicerol kinază zeta
DISC-1- disrupted in schizophrenia-1
DPN- durata psihozei netratate
DS- deviație standard
DSM-5- Diagnostic and Statistic Manual of Psychiatric Disorders 5
EEP- efecte adverse extrapiramidale
EMA- Ecological Momentary Assessment
FDA- United States Food and Drug Administration
FGA- first generation antipsychotic
FGA-LAI- first generation antipsychotic long-acting injectable; antipsihotic convențional injectabil cu eliberare prelungită
fMRI- rezonanță magnetică funcțională
GABA- acid gama-aminobutiric
GAD67- decarboxilaza acidului glutamic, izoforma 67
GL- grad de libertate statistică
GM-CSF- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GPS- Global Positioning System
GSK-3- beta- glicogen sintază kinază 3 beta
IC- interval de confidență
IDO- indoleamină 2,3-dioxygenază
IL- interleukine
LAI- long-acting injectables; antipsihotice injectabile cu eliberare prelungită
LCR- lichid cefalorahidian
LSD- dietilamina acidului lisergic
MDK- midkina
NICE- National Institute for Health and Care Excellence

NIMH- National Institute of Mental Health

NMDA- N-metil-D-aspartat

NPY- neuropeptidă Y

NRG1- neuregulină 1

NT- neurotensină

OAP- antipsihotice orale

OMS- Organizația Mondială a Sănătății

OR- odds ratio

PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale

PDSS- post-injection delirium-sedation syndrome; sindrom de delirium-sedare post-injectare

PES- primul episod de schizofrenie

PET- tomografia cu emisie de pozitroni

PP1M- paliperidonă injectabilă cu eliberare prelungită cu administrare la o lună

PP3M- paliperidonă injectabilă cu eliberare prelungită cu administrare la 3 luni

PP6M- paliperidonă injectabilă cu eliberare prelungită cu administrare la 6 luni

PRELAPSE- Prevention of Relapse in Schizophrenia

QTc- interval QT corectat

ROLIN- Rating Opportunity for Long-Acting Injectable Antipsychotic Initiation Index

RR- risc relativ

RSWG- Remission in Schizophrenia Working Group

RT-PCR- Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SGA- second generation antipsychotic; antipsihotic de generația a doua

SGA-LAI- second generation antipsychotic long-acting injectable; antipsihotic atipic injectabil cu eliberare prelungită

SNC- sistem nervos central

SPET- tomografia cu emisie de un singur foton

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

TEC- terapie electroconvulsivantă

TRH- hormon de eliberare a tirotropinei

VIP- peptidul intestinal vasoactiv

REZUMAT

Introducere: Evoluția pacienților cu schizofrenie este influențată de rapiditatea intervenției terapeutice, dar și de tipul de tratament. Antipsihoticele injectabile cu eliberare prelungită, cunoscute internațional sub denumirea consacrată „long-acting injectable” și acronimul LAI (care va fi folosit și în teza de față), par să reprezinte o opțiune terapeutică superioară celor orale, însă, din cauza controversei persistente, acestea sunt încă sub-utilizate la nivel global.

Obiective: Teza și-a propus ca, prin intermediul a patru studii, să aducă informații necesare în privința tratamentelor LAI. Studiile au avut ca obiective principale: evidențierea susținerii remisiunii pe termen lung și foarte lung cu LAI; evoluția pacienților la trecerea de la antipsihotice LAI la antipsihotice orale; tratamentul concomitent al pacienților stabilizați cu LAI versus antipsihotice orale, și respectiv evidențierea impactului pandemiei COVID-19 asupra tratamentelor LAI.

Materiale și metode: Cercetarea cuprinde patru studii de tip non-intervențional, și a fost aprobată de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov (Avizul nr. 3/26.09.2018). Studiul 1, Evidențierea eficacității pe termen lung a LAI, a fost de tip retrospectiv observațional și a urmărit 102 pacienți pe o perioadă de 60 luni. Studiul 2, Evidențierea efectului de trecere de la LAI la antipsihotice orale, a fost de tip observațional prospectiv, și a urmărit 27 pacienți stabilizați pe olanzapină LAI pe o perioadă de 12 luni. Studiul 3, Tratamentul concomitent al pacienților stabilizați pe LAI, a fost un studiu transversal, cu 315 pacienți. Studiul 4, Evidențierea impactului pandemiei COVID-19 asupra tratamentelor LAI, a fost un studiu de tip oglindă, care a urmărit numărul de inițieri LAI în perioada de 12 luni dinainte de declararea pandemiei COVID-19 (12 martie 2020) și respective 12 luni după aceasta. Au fost utilizate t-test, testul F și testul Chi-pătrat. Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Valorile p sub 0.05 au fost considerate ca fiind semnificative statistic.

Rezultate: În primul studiu, recăderile și spitalizările au fost semnificativ mai mici în lotul SGA-LAI față de lotul OAP ($p=0.0152$, respectiv $p=0.0016$). Rezultatele celui de-al doilea studiu au arătat că, după întreruperea tratamentului LAI (din cauza restricțiilor impuse de pandemia COVID-19), au recăzut 71.4% din pacienții care au trecut pe olanzapină orală (80% necesitând spitalizare), și doar 16.6% din pacienții care au rămas pe olanzapină LAI ($p=0.0181$), cel mai probabil datorită reapariției non-aderenței. Studiul 3 a evidențiat faptul că tratamentele concomitente cu benzodiazepine și timostabilizatoare nu diferă semnificativ la pacienții stabilizați pe LAI față de cei stabilizați pe antipsihotic oral ($p=0.98$, respectiv $p=0.19$). Mai puțin de jumătate din lotul total de pacienți erau stabilizați cu monoterapie (43.17%). Rezultatele studiului 4 au arătat scăderea semnificativă a numărului de inițieri LAI după declararea pandemiei COVID-19 ($p=0.0353$).

Concluzii: LAI susțin remisiunea pe termen lung și foarte lung la pacienții cu schizofrenie. În cazul întreruperii tratamentelor LAI, riscul de recădere este foarte mare (cel mai probabil din cauza reapariției non-aderenței). Tratamentele concomitente cu benzodiazepine și timostabilizatoare nu diferă semnificativ în cazul LAI față de antipsihoticele orale. Pandemia COVID-19 a determinat un impact negativ major asupra inițierilor de tratamente LAI.

INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Schizofrenia este o afecțiune cronică și invalidantă, cu o evoluție caracterizată de cele mai multe ori prin recăderi și remisiuni. Schizofrenia se numără printre afecțiunile cele mai dizabilitante și mai catastrofice din punct de vedere economic; a fost catalogată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în primele 10 afecțiuni care contribuie la povara globală a bolilor (Murray & Lopez, 1996). Principala cauză a progresiei bolii este considerată a fi lipsa aderenței la tratament.

Multiple studii arată că evoluția pacienților, văzută în termeni de remisiuni/ recăderi, este influențată de rapiditatea intervenției terapeutice, dar și de tipul de tratament, cu balanța înclinând ușor înspre antipsihoticele injectabile cu eliberare prelungită, cunoscute internațional sub denumirea consacrată „long-acting injectable” și acronimul LAI (care va fi folosit și în teza de față), și introducerea lor cât mai precoce, chiar după primul episod de schizofrenie (Lindenmayer et al., 2009; Tiihonen, 2012; Viala et al., 2012)

La începutul anilor 2000, ghidul National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomanda tratamentele LAI pentru pacienții non-aderenți sau pentru pacienții cu recăderi multiple (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/recommendations#treatment-options-to-prevent-psychosis>, n.d.). Noile orientări terapeutice consideră LAI un tratament de elecție cât mai curând posibil după apariția schizofreniei, pentru a evita recăderile și leziunile cerebrale (Hasan et al., 2013; Stahl, 2014).

Studiile în ce privește tratamentele LAI oferă încă rezultate contradictorii. În anii anteriori, meta-analizele arătau că în studiile clinice controlate antipsihoticele LAI au o eficacitate similară cu cele orale, iar în studiile naturalistice de cohortă și în cele de tip oglindă ele sunt net superioare (Saiz, 2015). Mai recent însă, în mai 2021, Kishimoto și colaboratorii săi au publicat o analiză sistematică și o meta-analiză comparativă a studiilor randomizate, de cohortă și de tip oglindă, având ca obiect antipsihoticele LAI versus antipsihoticele orale în tratamentul de întreținere al schizofreniei. Autorii au identificat în mod constant un beneficiu semnificativ al LAI comparativ cu antipsihoticele orale în prevenția spitalizărilor și a recăderilor, atât în studiile clinice controlate, cât și în cele naturalistice (Kishimoto et al., 2021). Cu toate acestea, tratamentele LAI sunt încă larg sub-utilizate (Nasrallah, 2018; Taipale et al., 2018; D. M. Taylor et al., 2018)

Tema a fost aleasă cu scopul de a acoperi goluri informaționale în privința acestei opțiuni terapeutice de viitor: până în prezent, nu există studii referitoare la susținerea remisiunii pe termen lung și foarte lung cu LAI, și nu există studii de switch terapeutic de la antipsihotice LAI la antipsihotice orale. De asemenea, nu există date referitoare la tratamentul concomitent al pacienților stabiliți cu LAI versus antipsihotice orale și nici studii de impact al pandemiei COVID-19 asupra tratamentelor LAI.

CAPITOLUL 3 - ANTIPSIHOTICE ATIPICE DEPOT

3.3 EFICIENȚA ȘI TOLERABILITATEA LAI

3.3.2 LAI versus antipsihotice orale

Meta-analiza primelor studii clinice controlate care au comparat FGA-LAI cu medicația orală, incluzând peste 800 pacienți, nu a găsit nici o diferență între ratele de recădere, tolerabilitate și uz de anticolinergic, în timp ce ameliorarea clinică a fost mai semnificativă în cazurile tratate cu LAI (Adams et al., 2001). O revizuire ulterioară a concluzionat că rata de recădere a fost semnificativ crescută la pacienții tratați cu antipsihotice orale față de cei tratați cu LAI (Schooler, 2003). Pacienți inițiați sau trecuți de pe medicație orală pe LAI au raportat ameliorări semnificative, nu doar în controlul simptomelor schizofreniei, dar și în calitatea vieții, satisfacție și funcționare (Kaplan et al., 2013). Leucht și colaboratorii, într-o meta-analiza sistematică a studiilor clinice controlate pe termen lung la pacienții cu schizofrenie în ambulator, au arătat un risc mai mic de recădere (10% și 30% risc relativ și respectiv absolut) și de abandon terapeutic datorat ineficienței în cazul LAI față de medicația orală (C. Leucht et al., 2011). Kishimoto a evidențiat rezultate diferite ale studiilor în funcție de design (eficacitate similară a LAI cu antipsihoticele orale în studiile clinice controlate, și superioritate în studiile de tip observațional) (Kishimoto et al., 2014). Deși rezultatele studiilor de tip oglindă au arătat superioritatea LAI în comparație cu antipsihoticele orale în prevenția spitalizării, autorii recomandă prudență în interpretarea acestora, având în vedere posibilele biasări (bias de așteptare, cursul natural al bolii, efectul de timp) (Kishimoto et al., 2013).

3.3.3 LAI versus LAI

S-a demonstrat că există o ameliorare semnificativă în simptomele psihotice și în simptomele legate de tulburările de mișcare după trecerea pe risperidonă LAI (Lasser et al., 2004; D. Taylor, 2009) și de asemenea o reducere semnificativă a ratei spitalizărilor în comparație cu tratamentele depot convenționale (Grimaldi-bensouda et al., 2012). Pacienții tratați cu risperidonă LAI au avut nivele mai mari de satisfacție legate de propria persoană, de starea de sănătate și de somn, și o calitate mai bună a vieții decât cei tratați cu haloperidol decanoat (Mihajlović et al., 2011). Trecerea de la haloperidol decanoat la risperidonă LAI poate îmbunătăți funcțiile cognitive, inclusiv memoria, funcțiile executorii, procesarea motorie și atenția (Suzuki & Gen, 2012).

Olanzapina LAI și risperidona LAI au rate aproape identice de completare a tratamentului la 12 luni; concluziile sunt însă limitate de diferențele între studii (Ascher-Svanum et al., 2012). Studiul QUALIFY (aripiprazol LAI versus paliperidona LAI), a evidențiat superioritatea aripiprazolului LAI față de paliperidona LAI, în privința ratei de discontinuare și a reacțiilor adverse (Naber et al., 2015). O meta-analiză a studiilor clinice controlate publicate între ianuarie 2002 și mai 2013, a arătat că cele mai puține recaderi se înregistrează la aripiprazol LAI și risperidonă LAI, iar discontinuările din orice cauză sunt mai mici la aripiprazol LAI. În comparație cu placebo, toate LAI au crescut riscul de creștere

ponderală și EEP; extremele la creștere ponderală sunt aripiprazol LAI și risperidona LAI, iar la EEP olanzapina LAI, respectiv risperidona LAI (Majer et al., 2015).

3.3.5 Recăderea și prevenția recăderilor

San și colaboratorii au concluzionat că în analiza univariată, suportul familial deficitar, durata bolii mai mare de 5 ani, numărul spitalizărilor anterioare, consumul de cocaină și canabis și numărul diferitelor clase de medicamente antipsihotice anterioare au fost factori de risc pentru recădere. În analiza multivariată, numărul de spitalizări anterioare și numărul diferitelor antipsihotice utilizate anterior au fost predictori semnificativi de recidivă. Absența consumului de canabis a fost un factor protector. Nici respectarea tratamentului în ultimii 3 ani, nici tipul de regim antipsihotic nu au fost asociate semnificativ cu recăderea (San et al., 2013). Un studiu de cohortă publicat în 2020 a trasat patru predictori ai recăderii; aderența la tratament a fost considerat de gradul I și cel mai puternic predictor de recidivă (rata de recidivă pentru aderență vs. nonaderență: 22.9 vs. 55.7%, $p < 0.001$). Factorul de gradul II a fost statutul ocupațional (angajat versus șomer: 19.7 față de 42.7%, $p < 0.001$); factorii de gradul III au fost abilitățile de viață zilnică și venitul gospodăriei (Mi et al., 2020).

Pentru o bună prevenție a recăderilor, clinicienii și echipa terapeutică ar trebui să ia în considerare factorii de risc individuali ai fiecărui pacient, și să se adreseze fiecăruia în parte. În practică, non-aderența la tratament este considerată a fi cel mai important factor modificabil care influențează evoluția bolii, și asupra căreia se concentrează efortul terapeutic. Tratamentele de tip LAI pot reduce rata recăderilor la pacienții cu schizofrenie. Studii recente arată însă și faptul că, la pacienții stabiliți pe tratament LAI, aflați în remisiune, trecerea la formularea orală este urmată de o rată ridicată de recădere (A.-A. Miron et al., 2022).

3.3.7 Cost-eficiența tratamentelor LAI

Costurile anuale ale schizofreniei se ridică la 400 milioane de lire în Anglia și peste 10 miliarde de dolari în SUA (Weiden & Olfson, 1995). 40% din costurile asociate tratamentului pentru pacienții cu schizofrenie sunt atribuite non-aderenței la tratament (Byerly et al., 2007). Deși LAI au costuri semnificativ mai mari față de medicația orală, pacienții care încep acest tip de tratament vor genera costuri mai mici decât cei care primesc tratament oral (J. Lin et al., 2013). În plus față de impactul direct asupra costurilor de spitalizare, reducerea incidenței recăderilor și duratei de spitalizare ar putea permite pacienților care utilizează LAI să aibă o mai bună funcționare socială, să mențină un loc de muncă cu mai puțin absentism, și să scadă abuzul de substanțe; toate acestea pot contribui la scăderea costurilor indirecte legate de boală, care în 2002 în SUA au fost estimate la 32,4 miliarde de dolari (Wu et al., 2005).

Un studiu de cost-eficiență din Franța a concluzionat că paliperidona LAI este o opțiune rentabilă în tratamentul schizofreniei (Druais et al., 2016). În Germania, un studiu de cohortă evidențiat că inițierea tratamentului cu LAI a dus la reducerea ratelor de spitalizare și a costurilor totale (Mahlich et al., 2020). O meta-analiză recentă a demonstrat că antipsihoticele LAI au fost asociate cu o aderență îmbunătățită la medicație și cu beneficii clinice semnificative, cum ar fi reducerea spitalizărilor și

internărilor la urgențe în comparație cu antipsihoticele orale. Costurile medicale mai mici au compensat costurile mai mari ale farmaciilor, rezultând o diferență nesemnificativă în costurile totale de asistență medicală (D. Lin, Thompson-Leduc, et al., 2021).

3.4 LAI ÎN FAZELE PRECOCE ALE SCHIZOFRENIEI

Durata mai mare a psihozei netratate (DPN) se corelează cu un rezultat clinic slab, simptome pozitive și negative mai severe, probabilitate mai mică de remisiune, funcționare socială redusă și rezultat global mai slab. DPN lungă nu se corelează cu angajarea, calitatea vieții sau tratamentul spitalicesc. Corelația mică, dar consistentă dintre DPN lungă și rezultatul slab, indică faptul că intervenția precoce în psihoză poate avea efecte pozitive asupra cursului pe termen lung al bolii (Penttilä et al., 2014).

Majoritatea deteriorărilor clinice și psihosociale, declinul cognitiv și modificările structurale progresive care survin în volumul creierului (Brugger et al., 2011) apar în primii 5 ani după debutul bolii (Rocca et al., 2013). În această fază inițială, intervenția farmacologică precoce afectează favorabil controlul simptomatic și rezultatele funcționale (Viala et al., 2012). De aceea, scopul primar al tratamentului în această perioadă este să prevină o recădere ulterioară și să restaureze funcționarea socio-ocupatională la nivelul premorbid (S.-W. Kim et al., 2013).

Ratele de recădere în primul episod de schizofrenie (PES) sunt de peste 70% la 1 an după diagnostic (Emsley et al., 2012). Un studiu de cohortă din Finlanda a concluzionat că sub 50% din pacienți au continuat tratamentul în primele 2 luni după spitalizarea inițială. În acest studiu calea de administrare a afectat rata recăderii; LAI au avut o rată de recădere cu 64% mai mică decât medicația orală (Tiihonen et al., 2011).

Unii autori sugerează că LAI sunt cele mai potrivite tratamente pentru pacienții aflați în fazele precoce ale bolii, înainte să apară aderența slabă asociată cu progresia bolii (Emsley et al., 2013). Cea mai bună motivație pentru utilizarea LAI în PES vine din faptul că în primul an de boală apar recăderi frecvente (Alvarez-Jiménez et al., 2008) și există evidența unor rate mai mici de recădere în cazurile tratate cu LAI comparativ cu pacienții tratați cu AP orale în PES (B. Kim et al., 2008; Tiihonen et al., 2011). Utilizarea LAI în PES poate fi mai eficientă decât medicația orală în controlul simptomelor și recăderilor (M. Taylor & Ng, 2013).

3.5 LAI ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA POSTPARTUM

Majoritatea datelor legate de utilizarea LAI în sarcină și postpartum provin din raportări de cazuri sau serii de cazuri, iar concluziile sunt încă împărțite. Conform studiului lui Reutfors din 2020, cel mai utilizat antipsihotic în sarcină a fost quetiapina, urmată de olanzapină și risperidonă (Reutfors et al., 2020). Cercetările desfășurate în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov de către d-na Conf. Dr. Teodorescu și dl. Prof. Dr. Ifteni au arătat că olanzapina este sigură pentru mamă și făt în perioada sarcinii (Teodorescu et al., 2017), iar în cazuri severe, a fost raportată și utilizarea clozapinei, cu rezultate bune (Teodorescu et al., 2021). Studiile de cohortă arată riscuri minime ale tratamentului antipsihotic atipic asupra mamei și absența unor riscuri teratogene substanțiale la făt (Damkier &

Videbech, 2018; Habermann et al., 2013; Vigod et al., 2015). Întreruperea tratamentului, pe de altă parte, conduce în majoritatea cazurilor la recădere (Ifteni et al., 2014).

Tendința clinicienilor este de discontinuare a antipsihoticului LAI în sarcină, chiar și la paciente cu risc extrem de mare de recădere. În cazurile raportate până în prezent nu s-au evidențiat complicații majore la mama sau nou-născut (O'Sullivan et al., 2022). Recent a fost publicată prima serie de 6 cazuri de femei însărcinate tratate cu aripiprazol LAI, cu rezultate bune (Fernández-Abascal et al., 2021).

Conform unui ghid apărut în 2020, pacienta potrivită pentru a primi un LAI în timpul sarcinii nu ar trebui să difere semnificativ de pacienta potrivită pentru a primi un LAI atunci când nu este gravidă. În sinteză, se recomandă ca o pacientă aflată în tratament cu LAI care dorește o sarcină sau rămâne însărcinată poate continua tratamentul dacă nu există o contraindicație majoră, iar factorii sugestivi pentru un beneficiu al LAI sunt non-aderența la tratament, spitalizări frecvente și prelungite, decompensări în cursul sarcinilor anterioare sau postpartum, și consumul de substanțe ilicite (Reinstein et al., 2020).

3.6 TRATAMENTUL LAI ÎN PERIOADA PANDEMIEI COVID-19

Pandemia COVID-19 a generat efecte majore asupra întregului sistem medical. La nivel mondial, schimbările în prescripțiile de psihotrope au suferit schimbări semnificative în timpul pandemiei de COVID-19 (Leong et al., 2022; Maguire et al., 2022). Prof. Dr. Ifteni și colaboratorii au raportat că administrarea LAI a fost suspendată sau a scăzut în unele zone, în ciuda faptului că este un tratament necesar care ar trebui continuat (Ifteni et al., 2020). În Pittsburgh s-a constatat o scădere minoră a administrărilor de tratamente de tip LAI (Gannon et al., 2020). În Canada, ratele prescripțiilor LAI au rămas stabile pe durata pandemiei COVID-19 și au crescut semnificativ trecerile de la PP1M la PP3M în timpul pandemiei (McKee et al., 2021). În România, restricțiile impuse de pandemia COVID-19 au determinat o scădere semnificativă a numărului de inițieri LAI (A. A. Miron et al., 2022).

3.7 CONCLUZII

Dovezi ale superiorității tratamentelor LAI sunt în continuă acumulare în literatură, și totuși încă persistă controverse în jurul acestora (Kane et al., 2021). Ca urmare, la nivel global, acest tip de tratament este încă sub-utilizat (Parellada & Bioque, 2016). Implementarea unor instrumente standardizate în selecția populației-țintă, cum este indexul ROLIN (Ifteni et al., 2021) și educația corespunzătoare a clinicienilor (prin creșterea gradului de conștientizare asupra dovezilor referitoare la raportul beneficiu-risc potențial favorabil pentru medicamentele antipsihotice LAI în comparație cu formulările orale) poate duce la o utilizare mai mare a acestui tip de tratament (Paton, Okocha, et al., 2022).

CAPITOLUL 4 - PARTEA PRACTICĂ

4.1 IPOTEZE DE LUCRU/OBIECTIVE

Aşa cum reiese din capitolele anterioare, în stadiul actual al cunoaşterii în privinţa tratamentului LAI încă persistă numeroase controverse şi, din varii motive, tratamentul este prescris unui procent mic de pacienţi cu schizofrenie. Ca urmare, teza de doctorat îşi propune ca, prin intermediul a 4 studii, să aducă date suplimentare în acest domeniu. Primul studiu pleacă de la ipoteza că tratamentul LAI este superior în prevenţia recăderilor faţă de tratamentul oral şi are ca obiectiv analizarea eficacităţii pe termen lung a LAI. Al doilea studiu porneşte de la întrebarea Care este evoluţia pacienţilor după trecerea de la tratament LAI la tratament oral? Obiectivul celui de-al doilea studiu este evidenţierea efectului de switch terapeutic de la LAI la tratament oral. Cel de-al treilea studiu a pornit de la ipoteza că un tratament antipsihotic eficient ar trebui să fie suficient în monoterapie pentru controlul simptomelor bolii; ca urmare, obiectivul principal a fost de a evalua tratamentele concomitente timostabilizatoare şi benzodiazepine la pacienţi stabilizaţi cu antipsihotice LAI faţă de cei stabilizaţi cu antipsihotic oral. Al patrulea studiu a plecat de la realitatea faptului că pandemia COVID-19 a afectat semnificativ întreg sistemul sanitar, în România şi la nivel mondial. Obiectivul studiului a fost de a investiga impactul pandemiei COVID-19 asupra tratamentelor LAI.

4.2 METODOLOGIE GENERALĂ

Studiile efectuate în cadrul prezentei teze au fost de tip non-intervenţional. Toţi pacienţii din cele patru studii au fost diagnosticaţi cu schizofrenie conform criteriilor DSM-5. Toţi pacienţii incluşi în cercetare au fost peste 18 ani; studiile nu au stabilit o vârstă maximă ca şi criteriu de includere/excludere; toţi au fost internaţi voluntar şi au semnat un consimţământ informat cu privire la participarea la studiu. Pentru fiecare studiu au fost definite clar criteriile de includere şi excludere, care au fost întrunite de către toţi participanţii. Toată cercetarea din cadrul tezei a fost aprobată de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie şi Neurologie Braşov (Avizul nr. 3/26.09.2018). Pentru calculul semnificaţiei statistice, au fost utilizate t-test, testul F sau testul Chi-pătrat, după caz. Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Raportul de cote ajustat (AOR) a fost calculat cu interval de confidenţă de 95% folosind metoda testului t. Pentru a indica asocieri semnificative acolo unde a fost necesar, a fost utilizată regresia logistică multivariabilă. Valorile p sub 0.05 au fost considerate ca fiind semnificative statistic.

4.3 STUDIUL 1. EVIDENŢIEREA EFICACITĂŢII PE TERMEN LUNG A LAI

4.3.2 Ipoteză de lucru/obiective

Studiul de faţă a pornit de la ipoteza că tratamentele antipsihotice de tip LAI sunt superioare celor orale în ce priveşte aderenţa la tratament şi prevenţia recăderilor. Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacităţii, profilului de siguranţă şi remisiunii susţinute în cazul pacienţilor diagnosticaţi cu schizofrenie şi trataţi cu antipsihotice SGA-LAI. Obiectivul secundar a fost evaluarea procentului real de pacienţi cărora li se prescriu tratamente de tip LAI.

4.3.3 Materiale și metode

4.3.3.1 Design- ul studiului

Am efectuat un studiu de tip observațional, cu design retrospectiv, cu o perioadă de urmărire de 60 de luni. Studiul a inclus pacienți diagnosticați cu schizofrenie conform criteriilor DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™*, 2013). Pacienții au fost înrolați în studiu din 1 ianuarie 2012 până în 31 decembrie 2013. Pe parcursul celor 2 ani, au fost colectate date din foile de observație clinică generală ale pacienților internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov, secțiile Psihiatrie II și Psihiatrie Clinică III. Pacienții au fost urmăriți ulterior pentru o perioadă de 5 ani. Dintre SGA-LAI existente la momentul respectiv, au fost selectate pentru analiză finală olanzapina, risperidona și aripiprazolul, întrucât FGA-LAI nu fac obiectul tezei prezente iar numărul pacienților tratați cu paliperidonă LAI era prea mic pentru a fi inclus în analiza finală.

4.3.3.8 Analiza statistică

Caracteristicile demografice, clinice și biochimice ale pacienților tratați cu antipsihoticele LAI studiate (grupul SGA-LAI) și corespondentele lor orale (grupul OAP) au fost comparate utilizând analiza de varianță. Rezultatul primar a fost intervalul de timp în luni până la recădere, în grupul SGA-LAI comparativ cu grupul OAP. Pentru compararea mediilor, am utilizat t-test pentru calculul semnificației statistice. Pentru compararea proporțiilor, am utilizat testul Chi-pătrat. O valoare p sub 0.05 este considerată semnificativă statistic.

4.3.4 Rezultate

În perioada 01.01.2012- 31.12.2013 au fost internați în secțiile Psihiatrie II și Psihiatrie Clinică III ale Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov un total de 560 pacienți cu diagnostic de schizofrenie. Dintre aceștia, au satisfăcut criteriile de includere-excludere în studiul nostru un număr de 102 pacienți (18.21%), cărora li s-a propus tratament cu SGA-LAI (olanzapină LAI, risperidonă LAI sau aripiprazol LAI). Dintre aceștia, un număr de 52 de pacienți (50.98%) au agreat tratamentul LAI (definit ca grupul SGA-LAI), iar 50 de pacienți (49.02%) au preferat să continue tratamentul cu antipsihotic oral (definiți ca grupul OAP).

Caracteristicile demografice ale celor două loturi sunt detaliate în Tabelul 2.

Tabelul 1. Caracteristici demografice ale loturilor SGA-LAI și OAP

Parametri	Lotul SGA-LAI (N=52)	Lotul OAP (N=50)	Valoarea p
Sex masculin (N, %)	22 (43.3%)	24 (48%)	0.93
Vârsta (ani; media±DS)	44.75±11.22	42.32±4.12	0.76
Vârsta de debut al bolii (ani, media±DS)	23.44±4.17	24.20±6.78	0.88
Durata bolii (ani, media±DS)	16.22±15.33	17.29±16.65	0.92

Motivul internării	Non-aderența (N, %)	36 (69.2%)	33 (66%)	0.89
	Abuz de alcool (N, %)	12 (23.1%)	11 (22%)	0.91
Număr de spitalizări (toată viața) (N, DS)		10.67±5.38	12.60±3.65	0.7
Număr zile de spitalizare (toată viața) (zile, DS)		456.56±120.20	444.20±140.76	0.11
Durata evaluării (luni, media ±DS)		55±5.6	52±7.8	0.62
Statut educațional	Sub 8 clase	8.82%	6.66%	0.74
	9- 12 clase	70.58%	76.66%	0.58
	Peste 12 clase	20.60%	16.68%	0.69
Statut marital	Căsătorit	23.52%	20%	0.73
	Necăsătorit	70.58%	50%	0.09
	Divorțat	5.90%	23.33%	0.04
	Văduv	0.00%	6.66%	0.12
Statut profesional	Salariat	8.82%	6.66%	0.74
	Pensionar	88.23%	83.33%	0.57
	Fără ocupație	2.95%	0.00%	0.34
	Șomer	0.00%	3.33%	0.28
Fumători		32.35%	40%	0.52
Comorbidități asociate	Hipertensiune arterială	5.88%	20%	0.09
	Diabet zaharat	8.82%	0.00%	0.09
	Boli cardiovasculare	0.00%	23.33%	0.003
	Boli inflamatorii	5.88%	3.33%	0.63

Distribuția celor două loturi, atât ca număr, cât și ca medie de vârstă și sex este relativ uniformă. Nu se evidențiază o diferență semnificativă statistic între vârstele medii în lotul SGA-LAI comparativ cu

lotul OAP ($p=0.76$). Vârsta de debut a bolii, precum și durata bolii, este de asemenea similară în cele două loturi (23.44 ± 4.17 în lotul SGA-LAI față de 24.20 ± 6.78 în lotul OAP, $p=0.88$, respectiv 16.22 ± 15.33 în lotul SGA-LAI față de 17.29 ± 16.65 în lotul OAP, $p=0.92$).

În majoritatea cazurilor, pacienții au fost internați pentru recăderi psihotice datorate non-aderenței la tratament, atât în lotul SGA-LAI (69.2%), cât și în lotul OAP (66%), fără a se evidenția o diferență semnificativă statistic în rata de non-aderență între cele două loturi. Un procent mai mic de pacienți din ambele loturi au fost reinternați pentru episoade legate de abuzul de alcool (23.1 în lotul SGA-LAI, respectiv 22% în lotul OAP).

De asemenea, nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ce privește numărul total de spitalizări pe durata vieții sau numărul total de zile de spitalizare pe durata vieții între cele două loturi de studiu.

În lotul SGA-LAI, 20 de pacienți au continuat tratamentul cu olanzapină LAI, 22 de pacienți cu risperidonă LAI și 10 pacienți cu aripiprazol LAI. Distribuția pacienților din lotul SGA-LAI în funcție de tipul de antipsihotic este ilustrată în Figura 4.

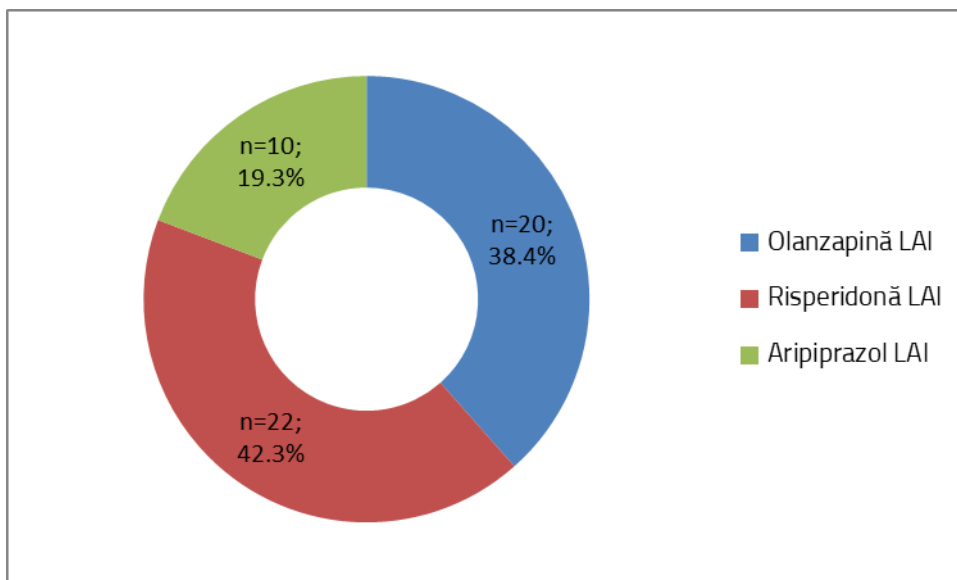


Figura 1. Distribuția pacienților din lotul SGA-LAI în funcție de tipul de antipsihotic

În lotul OAP, 16 pacienți au continuat tratamentul cu olanzapină orală, 20 de pacienți cu risperidonă orală și 14 pacienți cu aripiprazol oral. Distribuția pacienților din lotul OAP în funcție de tipul de antipsihotic este ilustrată în Figura 5.

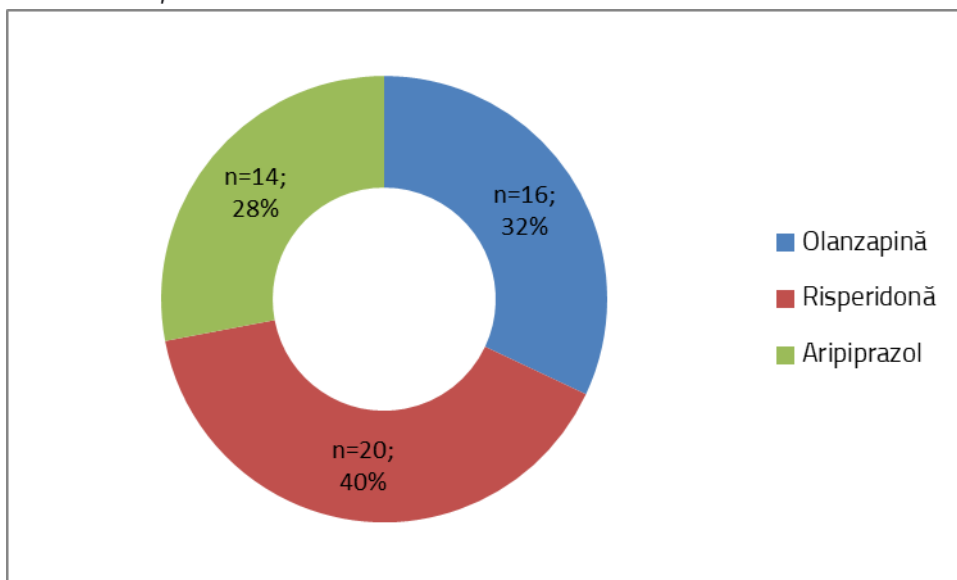


Figura 2. Distribuția pacienților din lotul OAP în funcție de tipul de antipsihotic

Nu se remarcă o diferență semnificativă statistic între proporțiile de pacienți care au acceptat tratamentele LAI față de cei care au rămas pe tratament oral, pentru nici unul din cele trei antipsihotice studiate.

Istoricul de tratamente antipsihotice ale pacienților din cele două loturi de studiu este detaliat în Tabelul 6.

Tabelul 2. Tratamente anterioare ale pacienților din loturile de studiu

Tratament anterior	Lotul SGA-LAI	Lotul OAP	Valoarea p
olanzapină (N, %)	44 (84.16%)	43 (86%)	0.96
risperidonă (N, %)	10 (19.23%)	12 (24%)	0.15
aripiprazol (N, %)	3 (6%)	4 (8%)	0.12
număr de antipsihotice anterior (media)	4.3	5.2	0.8

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două loturi în ce privește tipul de medicație anterioară sau numărul anterior de antipsihotice.

Se remarcă faptul că pacienții din lotul SGA-LAI au avut semnificativ mai puțin tratament concomitent cu timostabilizatoare și/sau benzodiazepine față de lotul OAP. De asemenea, și în cazul celorlalte medicații concomitente evaluate (antipsihotice, anticolinergice, hipnoinductoare, antidepresive), procentele au fost mai mici în lotul SGA-LAI, dar fără a se observa semnificație statistică. Tratamentele concomitente ale pacienților din lotul SGA-LAI comparativ cu lotul OAP sunt ilustrate în Tabelul 7.

Tabelul 3. Tratament concomitent în loturile de studiu

Tip de tratament concomitent	SGA-LAI	OAP	Valoarea p
Timostabilizatoare (%)	17.64%	60%	0.0005
Benzodiazepine (%)	11.76%	63.33%	< 0.0001
Anticolinergice (%)	5.88%	26.66%	0.0234
Antipsihotice (%)	8.82%	13.33%	0.56
Hipnoinductoare (%)	11.76%	20%	0.36
Antidepresive (%)	8.82%	0.00%	0.09

Numărul de recăderi și spitalizări psihiatrice pentru orice motiv, observate în perioada de urmărire, este detaliat în Tabelul 8.

Tabelul 4. Recăderi și spitalizări în loturile de studiu

	Lotul SGA-LAI (N=52)	Lotul OAP (N=50)	Valoarea p
Recăderi (N, %)	12 (23.07%)	23 (46%)	0.0152
Spitalizări (N, %)	15 (28.84%)	30 (60%)	0.0016

Unicitatea studiului constă în faptul că pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 60 luni după înrolare. S-a remarcat faptul că în lotul SGA-LAI, atât numărul de recăderi cât și de spitalizări psihiatrice pe perioada celor 5 ani de urmărire este semnificativ mai mic față de lotul OAP ($p < 0.05$).

4.3.6 Concluzii

Până în prezent, acesta este singurul studiu de eficacitate pe termen lung (5 ani) a olanzapinei, risperidonei și aripiprazolului injectabile cu eliberare prelungită în comparație cu antipsihoticele orale. Studiul a confirmat ipoteza de lucru, respectiv a demonstrat eficacitatea superioară a SGA-LAI studiate față de antipsihoticele orale în prevenția recăderilor și a spitalizărilor. În plus, studiul a arătat că pacienții tratați cu SGA-LAI au avut mai puține tratamente concomitente cu anticolinergice, timostabilizatoare și benzodiazepine, ceea ce ar putea sugera superioritatea lor în privința tolerabilității față de antipsihoticele orale. Sunt necesare cercetări suplimentare, respectiv studii clinice controlate, pentru a clarifica această supoziție.

4.4 STUDIUL 2. EVIDENȚIEREA EFECTULUI DE TRECERE DE LA LAI LA ANTIPSIHOTICE ORALE

4.4.2 Ipoteză de lucru/obiective

Studiul de față a pornit de la premisa că tratamentele LAI asigură o aderență superioară antipsihoticelor orale, ca urmare pacienții vor beneficia de o perioadă mai lungă de remisiune sub tratament LAI. Ipoteza de lucru a studiului este faptul că, la trecerea de pe tratamentul LAI pe tratament oral, pacienții vor prezenta recăderi psihotice, datorate în principal reapariției fenomenului de non-aderență. Obiectivul primar al studiului de față este evaluarea efectului de trecere (sau switch terapeutic) de la un tratament de tip SGA-LAI la un tratament antipsihotic oral, cu focus pe olanzapina LAI.

4.4.3 Materiale și metode

4.4.3.1 Design-ul studiului

Am efectuat un studiu observațional, cu un design prospectiv, care a inclus pacienți diagnosticați cu schizofrenie, conform criteriilor DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5TM*, 2013), înregistrați în documentele Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov. Perioada de înrolare a fost între 01.03.2020 și 31.03.2020. Pacienții înregistrați în luna martie 2020, care au satisfăcut criteriile de includere-excludere în studiu, au fost împărțiți în două loturi de studiu: cei care au rămas pe olanzapină LAI - lotul OLZ-LAI, și cei care au preferat trecerea pe olanzapină orală - lotul O-OLZ. Ambele loturi au fost urmărite pe o perioadă de 12 luni.

4.4.3.7 Analiza statistică

Caracteristicile demografice, clinice și legate de olanzapină ale pacienților tratați cu OLZ-LAI și O-OLZ au fost calculate utilizând statistica de bază. Scorurile variabilelor înainte și după expunerea la OLZ-LAI au fost comparate folosind testul raportului de varianță (testul F). Pentru calculul semnificației statistice, comparația proporțiilor, au fost utilizate testul t și testul Chi-pătrat. Semnificația statistică a fost stabilită la $p < 0.05$ bilateral.

4.4.4 Rezultate

În perioada 01.03.2020- 31.03.2020 au fost înregistrați în documentele secțiilor Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov un total de 231 pacienți. Dintre aceștia, 27 pacienți erau stabiliizați pe tratament cu olanzapină LAI. În data de 15 martie 2020 a fost declarată starea de urgență pe teritoriul României, urmare a căreia accesul în spitale a fost strict limitat la urgențe, compartimentul care asigură administrarea gratuită a tratamentelor LAI a fost închis, iar administrarea în spital a tratamentelor LAI a fost suspendată. Pacienții au fost redirecționați pentru administrare către alte locații (de exemplu clinici private). Datorită imposibilității de a continua administrarea în aceste condiții (în clinicile private costul unei injecții poate ajunge la 100 RON, programul de lucru în cabinetele private, distanțe mai lungi, anxietatea generată de noua situație), 21 dintre pacienți au preferat să fie trecuți de la OLZ-LAI la olanzapină orală (lotul O-OLZ). Doar 6 pacienți au agreat continuarea tratamentului cu formula cu acțiune prelungită (lotul OLZ-LAI).

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 5. Caracteristici demografice și clinice ale loturilor de studiu

Caracteristici	Lotul O- OLZ (n=21)	Lotul OLZ-LAI (n=6)	Valoarea p
Vârsta (ani, media, DS)	42.52 ± 10.15	49.5 ± 11.29	0.15
Sex masculin (n, %)	9 (42.85%)	2 (33.3%)	0.68
Fumători (n, %)	11 (52.38%)	3 (50%)	0.94
Vârsta debut (ani, media, DS)	24.52 ± 4.45	23.45 ± 4.66	0.61
Durata bolii (ani, media, DS)	18 ± 9.70	19.3 ± 11.1	0.78
Durata bolii înainte de OLZ- LAI (ani, media, DS)	11.42 ± 8.26	9.06 ± 7.99	0.54
Numărul de episoade înainte de inițierea OLZ-LAI (media ± DS)	7.38 ± 2.15	8.41 ± 2.04	0.77
Numărul de episoade după inițierea OLZ-LAI (media ± DS)	0.57 ± 0.67	0.53 ± 0.74	0.12

Vârsta medie a pacienților, precum și distribuția pe sexe, este similară în cele două loturi de studiu. Pacienții sunt fumători în proporție de peste 50%. Durata totală a bolii este similară în cele două loturi. Se remarcă faptul că durata de boală înainte de inițierea OLZ-LAI este mai mare în lotul O-OLZ, dar fără a se evidenția semnificație statistică. Numărul de episoade de boală înainte de inițierea OLZ-LAI de asemenea este similar în cele două loturi, însă s-a observat o diferență semnificativă statistic în numărul de episoade înregistrate înainte și după inițierea olanzapinei LAI, în ambele loturi.

Cei 21 de pacienți din lotul O-OLZ au început tratamentul cu olanzapină pe cale orală la 30 de zile de la ultima administrare OLZ-LAI conform modelului prezentat în Tabelul 12. Pacienții din lotul OLZ-LAI au continuat tratamentul fără a li se modifica dozele.

Tabelul 6. Dozele OLZ-LAI și O-OLZ

Doza OLZ-LAI (mg/lună)	Echivalent doză orală (mg/zi)	Doza de trecere O-OLZ (mg/zi)
600 (300 mg la 2 săptămâni)	20	20
420 (210 mg la 2 săptămâni)	15.55	15
405 (405 mg la 4 săptămâni)	15	15
300 (300 mg la 4 săptămâni)	10	10

Cea mai frecvent utilizată doză în loturile de studiu a fost cea de 300 mg la 4 săptămâni.

Caracteristicile loturilor în funcție de inițierea, durata și dozele de OLZ-LAI sunt detaliate în Tabelul 13.

Tabelul 7. Caracteristici legate de olanzapina-LAI în loturile de studiu

Parametri		Lotul O-OLZ (n=21)	Lotul OLZ-LAI (n=6)	Valoarea p
Motivul inițierii OLZ-LAI	Non-aderență (n, %)	17 (80.95%)	5 (83.3%)	0.90
	Reacții adverse la alte antipsihotice	3 (14.28 %)	1 (16.7%)	0.94
	Switch de la clozapină	1 (4.77 %)	-	-
Vârsta la care a început OLZ-LAI (ani, media, DS)		36.42 ± 10.09	33.56 ± 9.2	0.53
Durata OLZ-LAI (ani, media, DS)		6.09 ± 1.51	5.56 ± 1.88	0.52
Dozele de OLZ-LAI	210 mg la 2 săpt (n, %)	2 (9.52%)	-	-
	300 mg la 4 săpt (n, %)	11 (52.38%)	3 (50%)	0.91
	300 mg la 2 săpt (n, %)	6 (28.58%)	1 (16.7%)	0.81
	405 mg la 4 săpt (n, %)	2 (9.52%)	2 (33.3%)	0.61

Pe perioada studiului nostru, cea mai neschimbată doză în timp a fost de 300 mg la fiecare 2 săptămâni. Pe parcursul întregii perioade de tratament, grupul LAI a primit mai mult de 1000 de injecții, și s-au înregistrat doar șapte PDSS de intensitate ușoară (sedare, confuzie, vorbire neclară), toate recuperate complet. Exceptând un singur pacient, toți au continuat tratamentul cu olanzapină LAI după evenimentul menționat.

Rezultatele pacienților care au fost trecuți de la OLZ-LAI la olanzapină orală nu au fost favorabile; acestea sunt ilustrate în Figura 8.

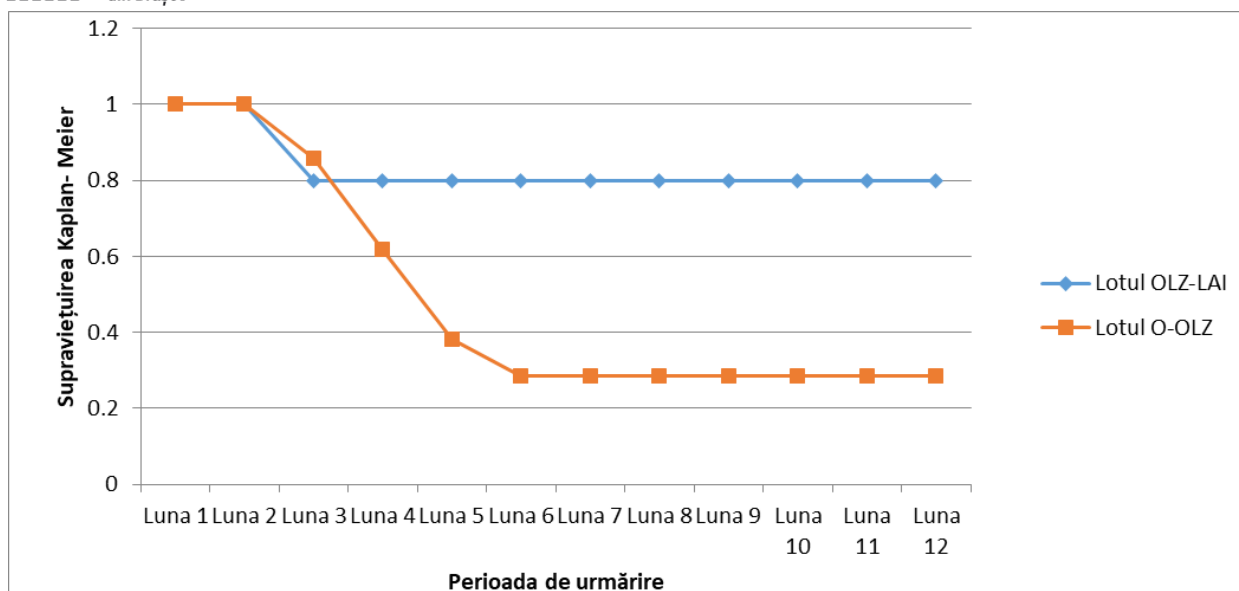


Figura 3. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier

În următoarele 12 luni cât au fost urmăriți, 15 pacienți (71.4%) din lotul O-OLZ au prezentat recăderi, toate survenind în primele 6 luni de urmărire. Mai mult decât atât, 12 pacienți (80%) au necesitat spitalizare psihiatrică pentru managementul episodului psihotic. În lotul OLZ-LAI s-a înregistrat o singură recădere a unui pacient, în a treia lună de urmărire (16.6%). Începând cu luna a șasea și până la finalul perioadei de urmărire de 12 luni, nu s-au mai înregistrat recăderi în nici unul din cele două loturi.

Nu s-a evidențiat nici o diferență statistic semnificativă în dozele administrate pacienților care au recăzut comparativ cu dozele celor 6 pacienți care au rămas în remisiune (doza medie $361.1 \text{ mg} \pm 102.4 \text{ DS}$ față de $417.5 \text{ mg} \pm 134.9$, $p = 0.27$).

Limita principală a studiului este dimensiunea redusă a eșantionului. Punctele forte ale studiului constau în caracteristicile pacienților (remisiune de calitate și îndelungată și perioadă lungă de tratament cu olanzapină LAI) și perioada lungă de urmărire.

4.4.6 Concluzii

Studiul a confirmat ipoteza de lucru, și anume faptul că, indiferent de durata perioadei anterioare de remisiune, pacienții care au trecut de pe antipsihoticul LAI pe care erau stabilizați, respectiv olanzapina LAI, pe antipsihotic oral, au prezentat recăderi în marea majoritate a cazurilor. Studiul nostru demonstrează faptul că non-aderența poate să reapară oricând pe parcursul bolii, iar perioadele lungi de remisiune nu pot fi considerate un factor de protecție pentru recăderi. Pandemia COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra sistemului sanitar, la nivel global, și a avut consecințe nefaste asupra practicii medicale curente. Una din urmările restricțiilor din perioada pandemiei a fost renunțarea la tratamente LAI pe care pacienții erau stabilizați, ceea ce a determinat ca pacienți cu perioade lungi de remisiune stabilă să recadă după ce au fost trecuți pe tratament oral.

4.5 STUDIUL 3. TRATAMENTUL CONCOMITENT AL PACIENŢILOR STABILIZAŢI PE LAI

4.5.2 Ipoteză de lucru/obiective

Studiul are ca ipoteze de lucru faptul că necesitatea unui tratament concomitent pentru pacienții cu schizofrenie stabilizați pe antipsihotic derivă dintr-un control insuficient al simptomelor prin monoterapia antipsihotică și faptul că tratamentele LAI au un beneficiu terapeutic superior față de cele orale. Așadar, am putea presupune că pacienții stabilizați pe tratamente antipsihotice de tip LAI au un necesar mai redus de tratamente concomitente. Plecând de la aceste ipoteze, obiectivul primar a fost de a evalua dacă există vreo diferență în utilizarea medicației concomitente între pacienții stabilizați pe antipsihotic LAI față de cei stabilizați pe antipsihotice orale. Obiectivul secundar al studiului a fost de a evalua procentul real al pacienților cu schizofrenie, stabilizați pe un antipsihotic, care urmează tratamente concomitente pe termen lung.

4.5.3 Materiale și metode

4.5.3.1 Design-ul studiului

Am efectuat un studiu observațional, cu un design transversal (cross-sectional), care a inclus pacienți diagnosticați cu schizofrenie, conform criteriilor DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5TM., 2013). Studiul a fost conceput ca un studiu de prevalență, și a avut ca scop primar evaluarea prevalenței uzului de tratamente psihotrope concomitente în rândul pacienților stabilizați pe antipsihotice LAI versus antipsihotice orale. Perioada de înrolare a fost între 01.06.2021 și 01.06.2022.

4.5.3.7 Analiza statistică

Pentru calculul dozelor echivalente de clorpromazină am utilizat tabele de echivalență (Atkins et al., 1997; Inada & Inagaki, 2015) și metoda consensuală a lui Gardner et. al (Gardner et al., 2010; S. Leucht et al., 2015). În cazul LAI atipice, am efectuat conversia la doza orală echivalentă, apoi la clorpromazină. Pentru compararea mediilor, am utilizat t-test pentru calculul semnificației statistice. Pentru compararea proporțiilor, am utilizat testul Chi-pătrat. O valoare p sub 0.05 este considerată semnificativă statistic.

4.5.4 Rezultate

În perioada 01.06.2021- 01.06.2022 au fost înrolați un total de 315 pacienți care au întrunit criteriile de includere-excludere. Dintre aceștia, 77 (24.44%) pacienți au fost stabilizați pe tratament LAI (sub-grupul LAI) și 238 (75.56%) pacienți pe tratament oral (sub-grupul OAP); Caracteristicile loturilor LAI și OAP sunt sintetizate în Tabelul 15.

Tabel 8. Caracteristicile loturilor LAI și OAP

Parametri	LAI	OAP	Valoarea p
	77 (24.44%)	238	p<

Total pacienți (nr, %)			(75.56%)	0.0001
Sex masculin (nr, %)		34 (44.15%)	96 (40.34%)	p=0.55
Vârsta medie (±DS)		52.92 (±12.24 DS)	51.32 (±11.10 DS)	p=0.28
Pacienți care au primit benzodiazepine (nr, %)	Total	29 (37.66%)	90 (37.81%)	p= 0.98
	Bărbați	11 (37.93%)	34 (37.77%)	p= 0.98
	Femei	18 (62.07%)	56 (62.23%)	p= 0.93
Pacienți care au primit timostabilizatoare (nr, %)	Total	16 (20.77%)	68 (28.57%)	p= 0.17
	Bărbați	8 (50%)	32 (47.05%)	p= 0.83
	Femei	8 (50%)	36 (52.95%)	p= 0.83
Pacienți care au primit benzodiazepine și timostabilizatoare (nr, %)	Total	10 (12.98%)	29 (12.18%)	p= 0.85
	Bărbați	5 (50%)	15 (51.72%)	p= 0.92
	Femei	5 (50%)	14 (48.28%)	p= 0.92
Tip de antipsihotic	olanzapină (nr, %)	5 (6.49%)	70 (29.41%)	p<0.0001
	risperidonă (nr, %)	16 (20.77%)	31 (13.02%)	p= 0.09
	paliperidonă (nr, %)	9 (11.68%)	17 (7.14%)	p= 0.20
	aripiprazol (nr, %)	9 (11.68%)	24 (10.08%)	p= 0.69
	quetiapină (nr, %)	-	24 (10.08%)	-
	amisulprid (nr, %)	-	20 (8.40%)	-
	ziprasidonă (nr, %)	-	1 (0.42%)	-
	haloperidol (nr, %)	0	22 (9.24%)	-
	flupentixol (nr, %)	36 (46.75%)	-	-
	zuclopentixol (nr, %)	2 (2.59%)	-	-
	levomepromazină (nr, %)	-	3 (1.26%)	-
	tiapridal (nr, %)	-	1 (0.42%)	-
	clozapină (nr, %)	-	66 (27.73%)	-

În lotul FGA-LAI, numărul maxim de femei se regăsesc în grupa de vârstă 50-59 ani (8 paciente), iar numărul maxim de bărbați se înregistrează în grupul de peste 60 ani (9 pacienți). În lotul SGA-LAI, numărul maxim de bărbați se regăsesc în grupa de vârstă 30-39 ani (7 pacienți), iar numărul maxim de femei se încadrează în grupa 50-59 ani (9 paciente). În lotul OAP, numărul maxim de femei se regăsește în grupa de vârstă 40-49 ani (48 paciente), iar numărul maxim de bărbați în grupa de vârstă 50-59 ani (28 pacienți).

18 pacienți (5.71%) erau stabiliți pe tratament antipsihotic combinat, LAI și oral. În grupul LAI, 39 pacienți (50.64%) erau stabiliți cu antipsihotic LAI de a doua generație (lotul SGA-LAI), iar 38 pacienți

(49.36%) cu antipsihotice LAI de primă generație (lotul FGA-LAI). Pacienții stabilizați pe tratament SGA-LAI reprezintă 12.38% din totalul pacienților din studiu (Figura 14).

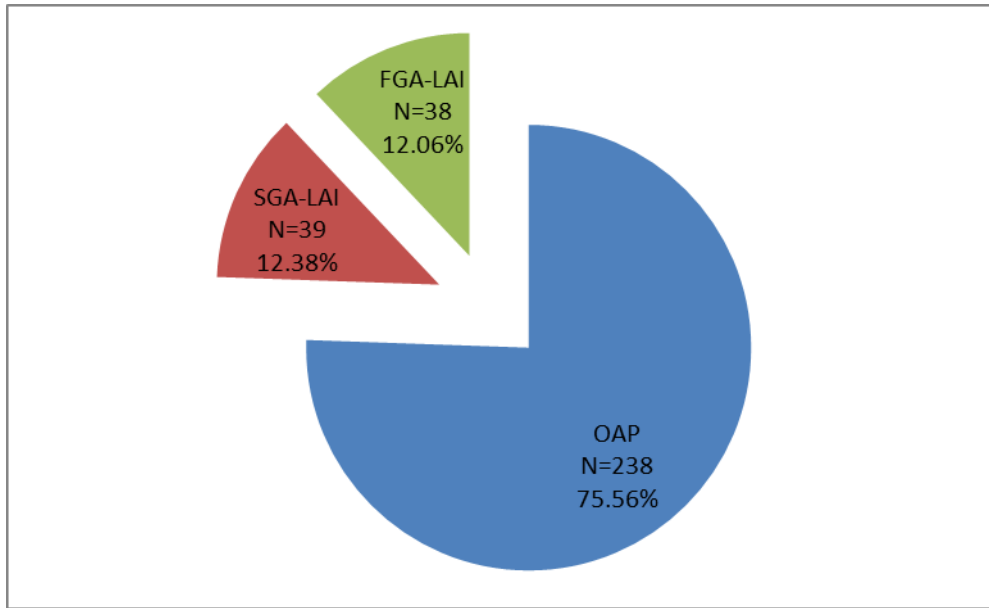


Figura 4. Procentul de pacienți stabilizați cu SGA-LAI, FGA-LAI și OAP

Distribuția pacienților în funcție de tipul de tratament antipsihotic LAI este ilustrată în Figura 15.

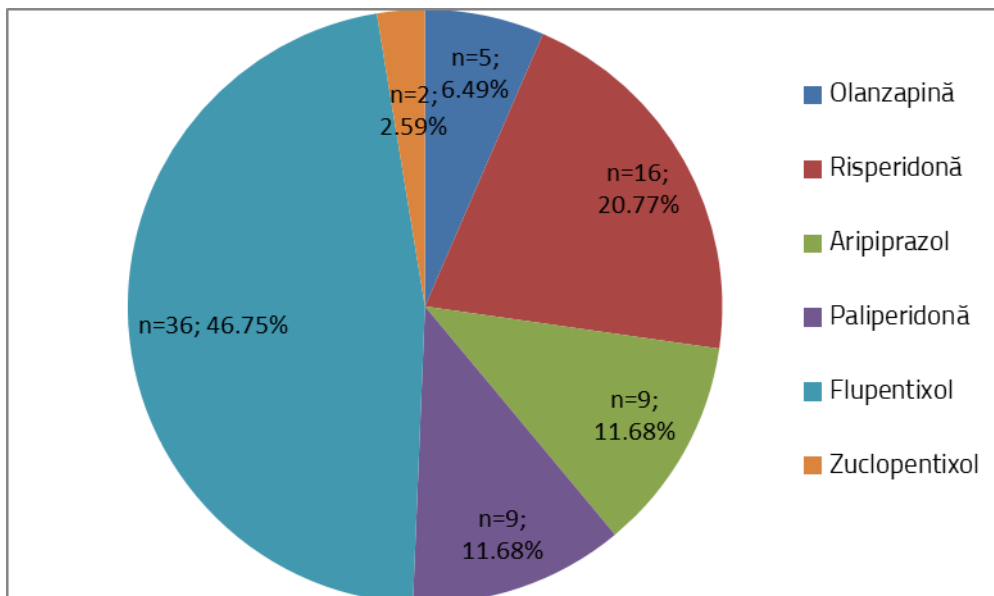


Figura 5. Distribuția pacienților din lotul LAI în funcție de tipul de antipsihotic

Dintre antipsihoticele orale, cel mai frecvent este prescrisă olanzapina (29.41%), urmată de clozapină (27.73%).

Distribuția pacienților din în funcție de tipul de tratament antipsihotic oral este ilustrată în Figura 16.

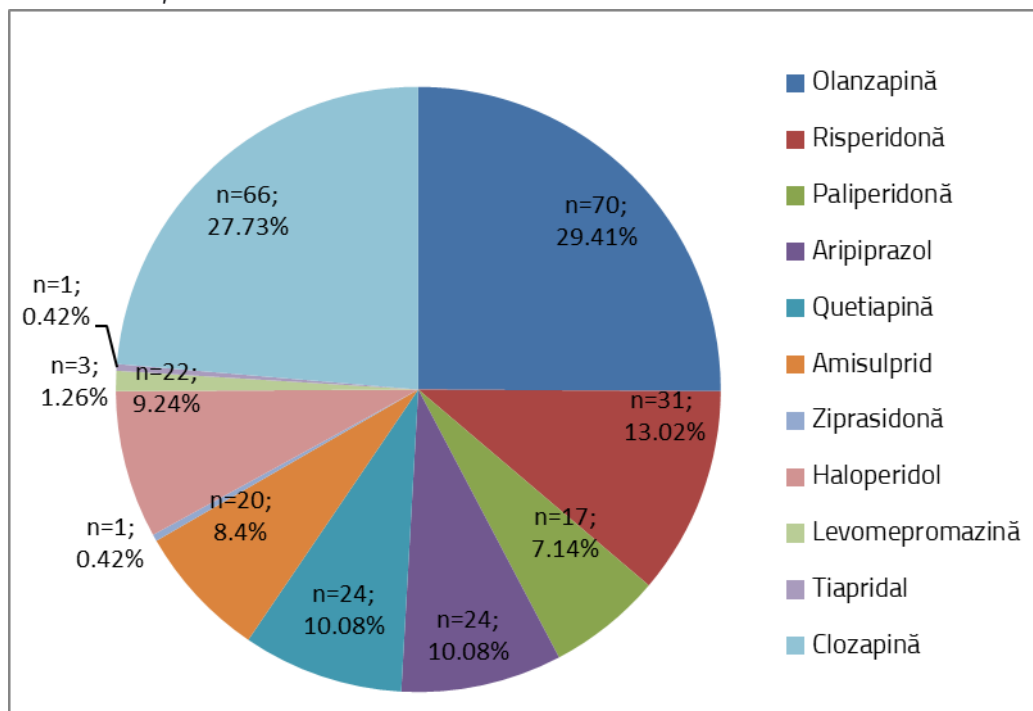


Figura 6. Distribuția pacienților din lotul OAP în funcție de tipul de antipsihotic

În lotul FGA-LAI, 36 pacienți (94.73%) erau stabiliizați pe tratament cu flupentixol, iar 2 pacienți (5.27%) pe tratament cu zuclopentixol.

În lotul SGA-LAI, distribuția pacienților în funcție de antipsihotic este ilustrată în Figura 17.

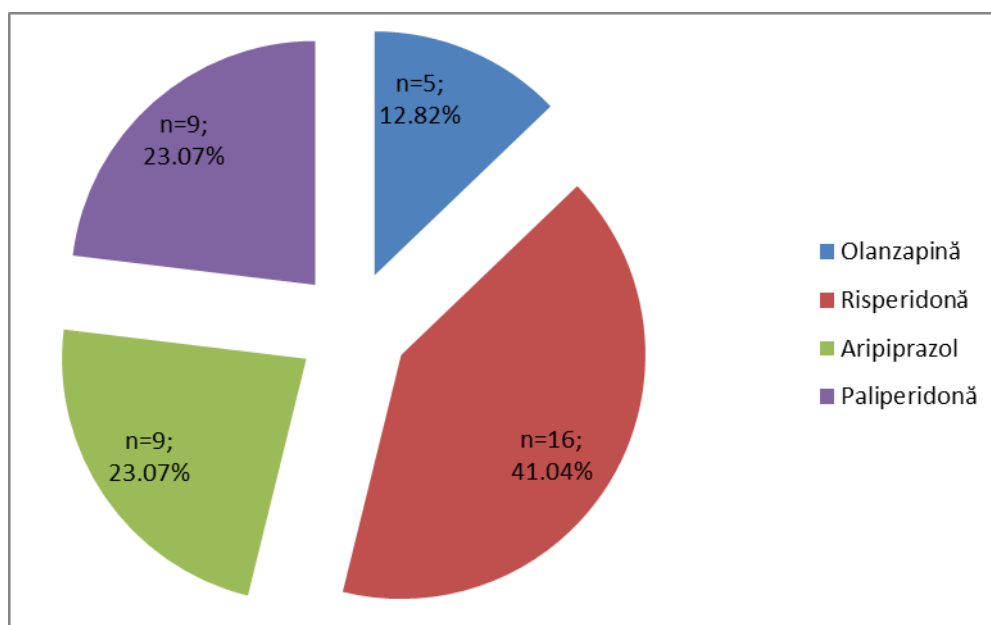


Figura 7. Distribuția pacienților din lotul SGA-LAI în funcție de antipsihotic

Pentru antipsihoticele orale care au corespondent LAI, comparația proporțiilor a fost calculată separat pentru fiecare antipsihotic. Singura diferență semnificativă statistic observată a fost în cazul

olanzapinei, care este utilizată în proporție semnificativ mai mare în forma sa orală față de forma LAI ($p < 0.0001$).

Dozele medii utilizate în loturile LAI și OAP au fost calculate pentru fiecare tip de antipsihotic. Pentru a se putea efectua o comparație între dozele medii, se utilizează echivalentul de clorpromazină. Dozele de antipsihotice utilizate în cele două loturi sunt expuse în Tabelul 20.

Tabelul 9. Doze medii de antipsihotice

Antipsihotic (tip, formă)		Număr cazuri	Doza medie (mg)	Echivalent doză orală (mg)	Echivalent clorpromazină (mg)	Valoarea p
olanzapină	LAI	5	480 (\pm 164.31)	16 (\pm 5.47)	320	p= 0.66
	OAP	70	15 (\pm 5)	15 (\pm 5)	300	
risperidonă	LAI	16	76.56 (\pm 24.94)	3.06 (\pm 0.99)	306	p =0.21
	OAP	31	3.58 (\pm 1.50)	3.58 (\pm 1.50)	358	
aripirazol	LAI	9	400	20	266.66	p =0.22
	OAP	24	16.875 (\pm 7.49)	16.875 (\pm 7.49)	225	
paliperidonă	LAI	9	180.55 (\pm 152.97)	9.66 (\pm 1.32)	483	p =0.0050
	OAP	15	7.4 (\pm 1.91)	7.4 (\pm 1.91)	370	
quetiapină	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	24	491.66 (\pm 224.89)	-	655	
amisulprid	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	20	500 (\pm 247.08)	-	290	
ziprasidonă	LAI	-	-	-	-	NA
	OAP	1	120	-	200	

haloperidol	LAI	-	-	-	-	NA	
	OAP	22	3.52 (±1.61)	-	176		
flupentixol	LAI	36	35 (±8.78)	-	100	NA	
	OAP	-	-	-	-		
zuclopentixol	LAI	2	200	-	100	NA	
	OAP	-	-	-	-		
levomepromazină	LAI	-	-	-	-	NA	
	OAP	3	54.16 (±7.21)	-	54.16		
tiapridal	LAI	-	-	-	-	NA	
	OAP	1	100	-	100		
clozapină	LAI	-	-	-	-	NA	
	OAP	Total	66	272.72 (±126.51)	-		272.72
		Doar clozapină	53	297.64 (±128.56)			297.64

O diferență semnificativă statistic între doza de antipsihotic oral și forma sa LAI s-a observat doar în cazul paliperidonei. Se remarcă de asemenea, comparând dozele echivalente de clorpromazină, că în cazul antipsihoticelor FGA-LAI dozele sunt mai mici. Cea mai mare doză echivalentă de clorpromazină este a quetiapinei.

Din cei 315 pacienți, un total de 84 pacienți (26.66%) se aflau în tratament cu timostabilizatoare, respectiv valproat de sodiu; nu s-a identificat nici un pacient cu tratament concomitent cu carbamazepină, lamotrigină sau alte timostabilizatoare. Din lotul LAI, 16 pacienți (20.77%) au primit timostabilizatoare, iar din lotul OAP s-au identificat 68 pacienți (28.57%). Prevalența uzului de timostabilizatoare în cele două loturi și Odds Ratio (OR) au fost calculate din tabelele de contingență corespunzătoare, rezultând astfel: prevalența timostabilizatoarelor în lotul LAI = 0.20, prevalența timostabilizatoarelor în lotul OAP = 0.28, OR = 0.65.

Am aplicat testul Chi-pătrat pentru a calcula valoarea p și pentru a decela o eventuală diferență semnificativă statistic. Luând în considerare prevalențele uzului de timostabilizatoare între lotul OAP

și lotul pacienților stabilizați pe LAI (indiferent de tipul acestuia), nu am observat o diferență semnificativă statistic între prevalențele uzului de timostabilizatoare în cele două loturi.

A fost verificată și existența unor diferențe semnificative în tratamentul timostabilizator între grupurile SGA-LAI, FGA-LAI și OAP. În populația SGA-LAI, 9 pacienți (23.07%) au primit timostabilizator, iar în populația FGA-LAI s-au identificat 7 pacienți (18.42%). Comparând procentele, se constată faptul că diferențele nu sunt semnificative statistic nici între populațiile SGA-LAI față de FGA-LAI ($p=0.61$; $OR= 1.32$), nici între SGA-LAI față de OAP ($p=0.47$; $OR=0.75$).

Din cei 315 pacienți, 119 (37.77%) se aflau în tratament cu benzodiazepine. 8 pacienți (2.53%) aveau tratament concomitent cu mai mult de o benzodiazepină. Nu se remarcă o diferență semnificativă statistic între prevalențele uzului de benzodiazepine în cele două loturi. Deși se remarcă faptul că în grupul SGA-LAI au fost mai puțini pacienți cu tratament concomitent cu benzodiazepine față de grupul FGA-LAI, diferența nu este semnificativă statistic. Am comparat și prevalența benzodiazepinelor în sub-grupul SGA-LAI (28.20%) față de grupul OAP (37.80%), însă nici aici nu s-a evidențiat semnificație statistică ($p = 0.24$; $OR = 0.64$).

În populația de studiu au fost utilizate șapte tipuri de benzodiazepine (diazepam, alprazolam, lorazepam, clonazepam, bromazepam, nitrazepam și cinolazepam). Nu au fost identificați pacienți tratați cu medazepam, temazepam, tetrazepam sau midazolam. Tipurile de benzodiazepine, cu procentajele aferente, utilizate în loturile LAI, respectiv OAP, sunt ilustrate în Tabelul 28.

Tabelul 10. Tipuri de benzodiazepine

	diaze- pam	alprazo- lam	loraze- pam	clonaze- pam	bromaze- pam	nitraze- pam	cinolaze- pam
SGA-LAI (nr, %)	4 (10.25%)	1 (2.56%)	3 (7.69)	2 (5.12%)	1 (2.56%)	1 (2.56%)	1 (2.56%)
FGA-LAI (nr, %)	8 (21.05%)	0	8 (21.05%)	1 (2.63%)	1 (2.63%)	0	1 (2.63%)
OAP (nr, %)	43 (18.06%)	4 (1.68%)	49 (20.58%)	16 (6.72%)	2 (0.84%)	0	1 (0.42%)

Se remarcă faptul că în sub-grupul SGA-LAI sunt mai puțini pacienți care au tratament concomitent cu diazepam sau lorazepam față de sub-grupul FGA-LAI (Figura 18).

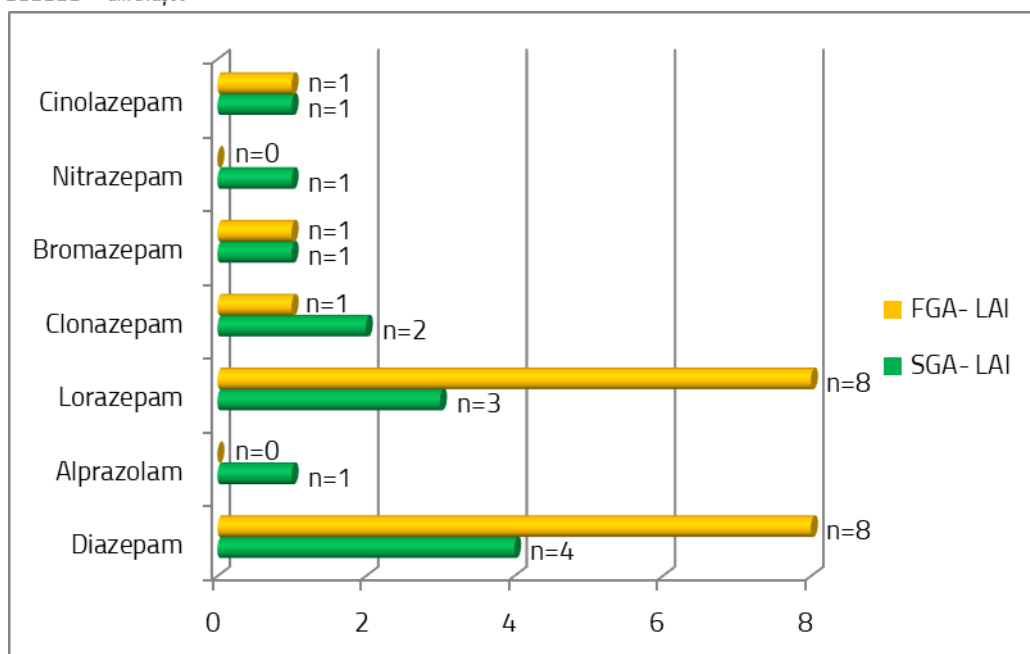


Figura 8. Distribuția loturilor SGA-LAI și FGA-LAI în funcție de tipul de benzodiazepină

Pentru diazepam și lorazepam, unde diferența este vizibilă, s-a efectuat comparația proporțiilor, însă calculul nu indică o semnificație statistică nici în cazul diazepamului ($p = 0.1943$) și nici în cazul lorazepamului ($p = 0.0961$). De asemenea, s-au verificat diferențele observate în cazul Diazepam și Lorazepam între sub-grupul SGA-LAI și grupul OAP. Nu s-a evidențiat semnificație statistică nici în cazul diazepamului ($p = 0.2292$) și nici în cazul lorazepamului ($p = 0.0564$).

În lotul SGA-LAI am identificat un număr de 6 pacienți (15.38%) care aveau tratament concomitent cu combinație de timostabilizator și benzodiazepină, în timp ce în lotul FGA-LAI am găsit 4 pacienți (10.52%). Diferența nu este semnificativă statistic ($p = 0.52$). În lotul OAP au fost identificați 29 pacienți (12.18%) cu tratament concomitent combinat; comparând proporțiile din lotul SGA-LAI cu lotul OAP, nu se evidențiază semnificație statistică ($p = 0.57$).

În lotul SGA-LAI, am verificat dacă există diferențe semnificative în uzul de timostabilizatoare sau benzodiazepine între antipsihoticele LAI și corespondentul lor oral (Tabelul 29).

Tabelul 11. Tratament concomitent pe tipuri de antipsihotic

Tip de antipsihotic	Formă	Timostabilizatoare (nr, %)	Valoare p	Benzodiazepine (nr, %)	Valoare p	Timostabilizatoare și benzodiazepine (nr, %)	Valoare p
olanzapină	LAI n=5	n=1 (20%)	p=0.77	n=0	p=0.10	n=0	p=0.42
	OAP n=70	n=18 (25.71%)		n=25 (35.71%)		n=8 (11.42%)	

risperidonă	LAI n=16	n=4 (25%)	p=0.47	n=6 (37.50%)	p=0.93	n=3 (18.75%)	p=0.96
	OAP n=31	n=11 (35.48%)				n=12 (38.70%)	
aripiprazol	LAI n=9	n=2 (22.22%)	p=0.69	n=2 (22.22%)	p=0.54	n=2 (22.22%)	p=0.49
	OAP n=24	n=7 (29.16%)				n=8 (33.33%)	
paliperi- donă	LAI n=9	n=2 (22.22%)	p=0.57	n=3 (33.33%)	p=0.73	n=1 (11.11%)	p=0.70
	OAP n=15	n=5 (33.33%)				n=4 (26.66%)	

Am observat că dintre antipsihoticele SGA-LAI, risperidona prezintă cele mai mari procente de timostabilizatoare asociate (25%) și de benzodiazepine asociate (37.5%) (Figura 19).

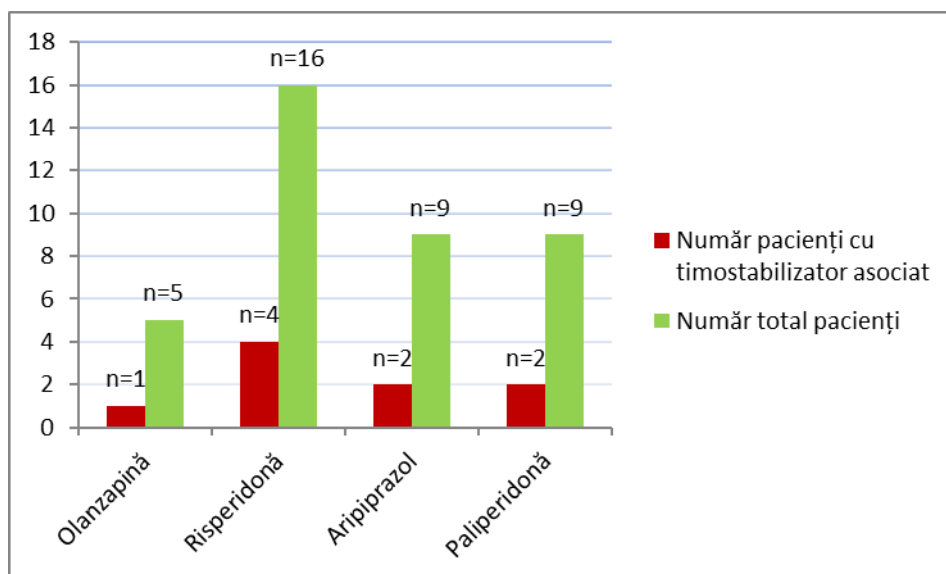


Figura 9. Distribuția lotului SGA-LAI în funcție de uzul de timostabilizatoare

De asemenea, în lotul OAP, tot în cazul risperidonei am constatat cele mai mari proporții de pacienți cu timostabilizator asociat (35.48%) și benzodiazepine asociate (38.70%). În cazul tratamentului concomitent combinat (timostabilizator și benzodiazepină), cel mai ridicat procent de pacienți s-a

înregistrat în cazul aripiprazolului LAI (22.2%) și al risperidonei orale (19.35%). Distribuția lotului SGA-LAI în funcție de uzul de benzodiazepine este ilustrat în Figura 20.

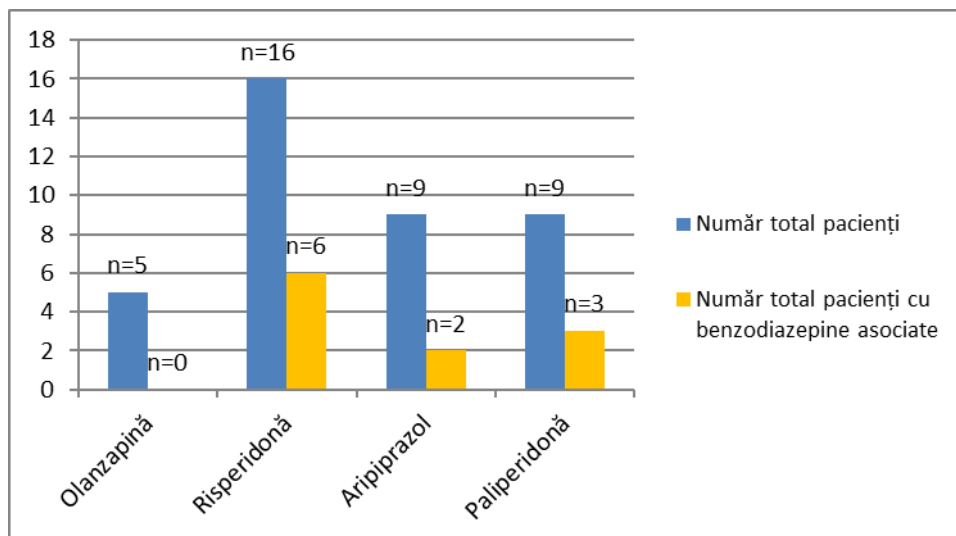


Figura 10. Distribuția lotului SGA-LAI în funcție de uzul de benzodiazepine

Nu s-au observat diferențe semnificative statistice pentru nici unul dintre cele patru antipsihotice.

Analiza datelor din lotul SGA-LAI a identificat și o serie de pacienți care se aflau în tratament cu antipsihotic LAI și antipsihotic oral, conform Tabelului 30.

Tabelul 12. Pacienți în tratament cu SGA-LAI și OAP

Număr pacienți	Tip SGA-LAI	Doză SGA-LAI (mg)	Tip OAP	Doză OAP (mg)
2	aripiprazol	400	clozapină	100
1	aripiprazol	400	aripiprazol	15
1	risperidonă	100	clozapină	100
1	risperidonă	75	olanzapină	10
1	risperidonă	100	risperidonă	3
1	risperidonă	100	risperidonă	1
1	risperidonă	25	risperidonă	2
1	paliperidonă	100	clozapină	50

Un total de 39 pacienți sunt stabiliți pe combinație de două sau mai multe antipsihotice (12.38%). În lotul SGA-LAI am identificat 9 pacienți (23.07%); în lotul FGA-LAI se regăsesc tot 9 pacienți (23.68%), în timp ce în lotul OAP am identificat 21 pacienți (8.82%) aflați în tratament cu combinații de

antipsihotice. Nu se evidențiază semnificație statistică la compararea proporțiilor din loturile SGA-LAI cu FGA-LAI ($p= 0.94$), însă diferența este semnificativă statistic la compararea procentelor din lotul total LAI (18 pacienți, 23.37%) cu lotul OAP ($p=0.0008$), precum și la compararea loturilor SGA-LAI cu OAP ($p=0.0080$), și FGA-LAI cu OAP ($p= 0.0064$).

Distribuția cazurilor stabilizate pe monoterapie, respectiv politerapie, în cele două loturi, este ilustrată în Figura 21.

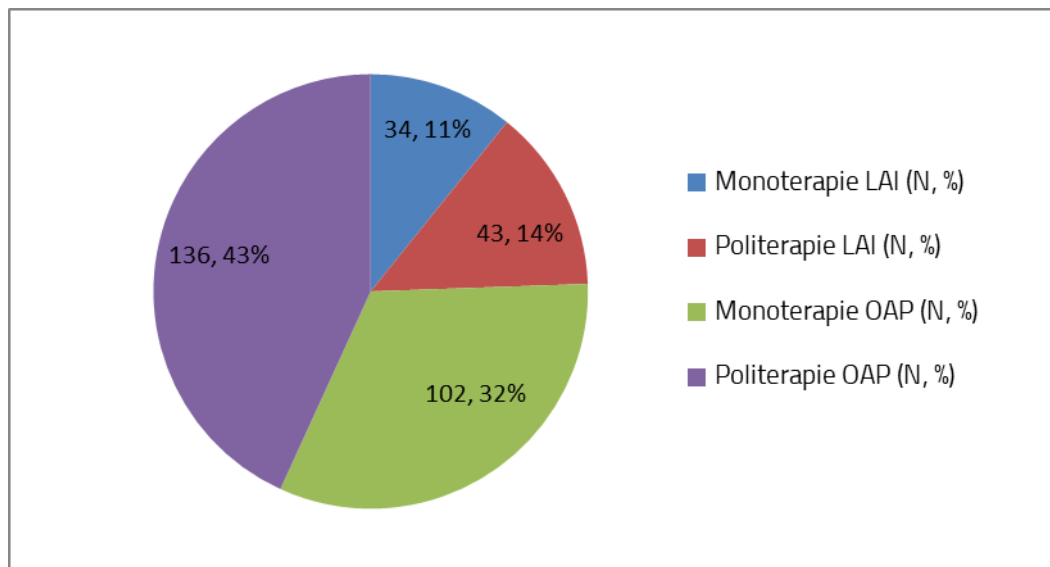


Figura 11. Distribuția cazurilor cu monoterapie și politerapie

Procentul de pacienți stabilizați cu monoterapie este semnificativ mai mic față de cei stabilizați cu politerapie în lotul OAP ($p= 0.0133$), însă în lotul LAI diferența nu este semnificativă statistic ($p= 0.5748$). Am aplicat testul Chi-pătrat pentru a calcula semnificația statistică a diferenței de procente de pacienți tratați cu monoterapie constatată între loturile LAI (11%) și OAP (32%). Pacienții stabilizați pe LAI au primit semnificativ mai puțin monoterapie față de cei stabilizați pe OAP ($p= 0.0003$).

136 pacienți (43.17%) sunt stabilizați pe monoterapie antipsihotică. Distribuția acestora în funcție de antipsihotic este detaliată în Tabelul 31.

Tabelul 13. Pacienți stabilizați pe monoterapie antipsihotică

Antipsihotic (tip, formă)		Număr total pacienți	Pacienți cu monoterapie (nr, %)	Valoarea p
olanzapină	LAI	5	4 (80%)	$p = 0.18$
	OAP	70	32 (45.71%)	
risperidonă	LAI	16	8 (50%)	$p = 0.24$
	OAP	31	10 (32.25%)	
aripirazol	LAI	9	5 (55.55%)	$p = 0.25$

	OAP	24	8 (33.33%)	
paliperidonă	LAI	9	4 (44.44%)	p = 0.83
	OAP	15	6 (40%)	
quetiapină	OAP	24	6 (24%)	-
amisulprid	OAP	20	9 (45%)	-
ziprasidonă	OAP	1	1 (100%)	-
haloperidol	OAP	22	3 (13.63%)	-
flupentixol	LAI	36	13 (36.11%)	-
zuclopentixol	LAI	2	0	-
levomepromazină	OAP	3	0	-
tiapridal	OAP	1	0	-
clozapină	OAP	66	27 (40.90%)	-
Total			136 (43.17%)	-

Distribuția cazurilor stabilizate pe monoterapie în grupul LAI, în funcție de antipsihotic, este ilustrată în Figura 22.

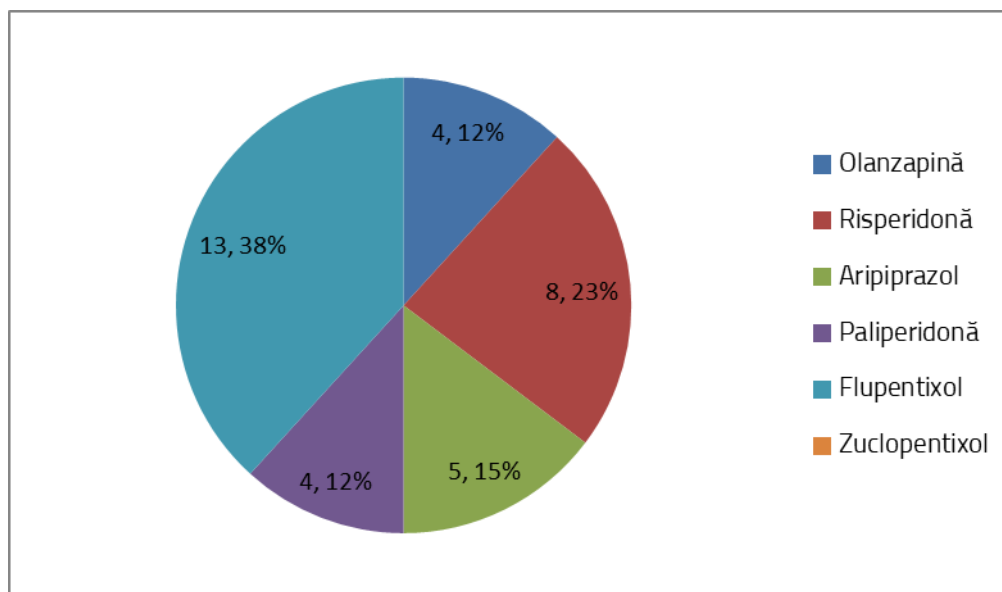


Figura 12. Distribuția cazurilor cu monoterapie în lotul LAI

Distribuția cazurilor stabilizate pe monoterapie în grupul OAP, în funcție de antipsihotic, este ilustrată în Figura 23.

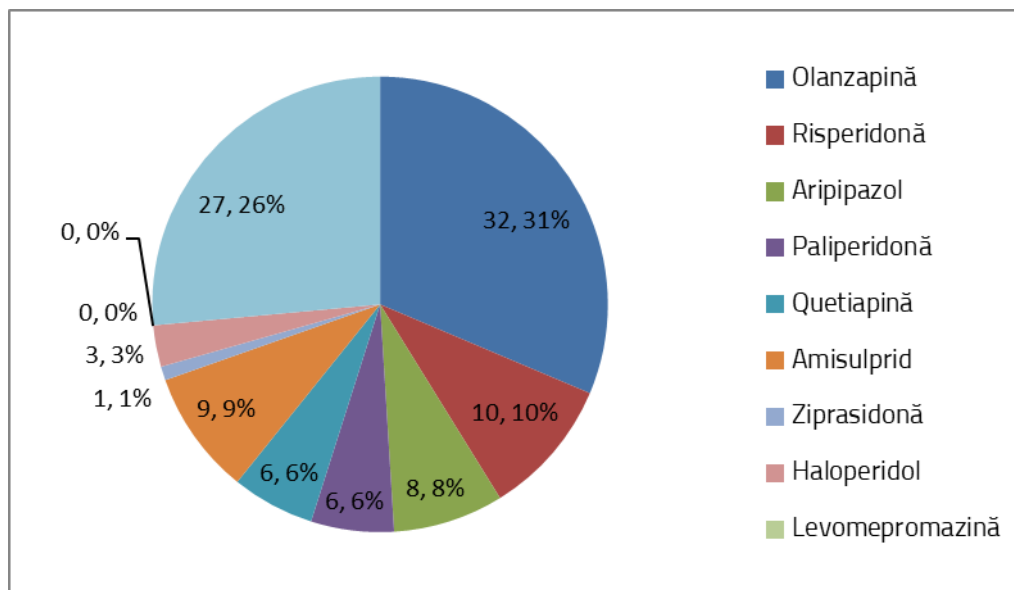


Figura 13. Distribuția cazurilor cu monoterapie în lotul OAP

Se observă că procentele de pacienți stabiliți pe monoterapie sunt în majoritatea cazurilor sub 50%. Nu s-a evidențiat semnificație statistică la compararea sub-grupurilor de antipsihotice SGA-LAI cu corespondentul lor oral. Cel mai ridicat procent de pacienți în monoterapie se observă la olanzapina LAI (80%), urmată de aripiprazol LAI (55.55%).

4.5.6 Concluzii

Procentul real de pacienți care sunt stabiliți pe antipsihotic și tratament concomitent cu benzodiazepine și timostabilizatoare este mai mare decât ar putea fi justificat de prezumțiile rezonabile (ineficiența monoterapiei antipsihotice, dozaj inadecvat al antipsihoticului, tratamentul reacțiilor adverse ale antipsihoticului). Nu s-au constatat diferențe semnificative în ce privește tratamentul concomitent cu timostabilizatoare și/sau benzodiazepine între pacienții stabiliți pe LAI față de OAP. Rezultatele studiului nu au confirmat ipoteza de pornire, conform căreia pacienții stabiliți pe antipsihotice LAI ar trebui să aibă mai puține tratamente concomitente față de cei stabiliți pe antipsihotice orale. Rezultatele noastre atrag atenția clinicienilor asupra necesității unei evaluări mai frecvente și atente a balanței risc-beneficiu în ce privește tratamentul concomitent pe termen lung. Benzodiazepinele, dovedit utile în managementul acut al episoadelor psihotice, și timostabilizatoarele, cu utilitate limitată în schizofrenie, pot avea efecte indozirabile ca tratament de întreținere. De asemenea, atragem atenția asupra necesității unor evaluări corecte ale schizofreniei rezistente la tratament, care ar putea fi prezentă la un procent mai mare decât estimat până în prezent. Sunt necesare cercetări mai detaliate pentru a confirma sau infirma beneficiile tendințelor actuale de polipragmazie medicamentoasă.

4.6 STUDIUL 4. EVIDENȚIEREA IMPACTULUI PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA TRATAMENTELOR LAI

4.6.2 Ipoteză de lucru/obiective

Studiul de față a pornit de la ipoteza că, datorită restricțiilor impuse de pandemia COVID-19, vor fi afectate semnificativ prescripțiile și respectiv inițierile de tratamente antipsihotice LAI pentru pacienții cu schizofrenie. Prin urmare, obiectivul studiului a fost evaluarea inițierilor de tratamente SGA-LAI înainte și după declararea pandemiei COVID-19.

4.6.3 Materiale și metode

4.6.3.1 Design-ul studiului

Am efectuat un studiu observațional, retrospectiv, de tip oglindă, în care am analizat și comparat inițierile de tratamente LAI în cele 12 luni înainte de declararea pandemiei COVID-19 cu cele din următoarele 12 luni după declararea pandemiei. Datele au fost colectate din 11 martie 2019 până în 12 martie 2021, pentru toți pacienții cu schizofrenie care au fost internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și neurologie Braşov. Pandemia COVID-19 a fost declarată de către OMS în data de 11 martie 2020, astfel că perioada studiată a fost împărțită în perioada-comparator pre-COVID, din 11 martie 2019 până în 11 martie 2020, și perioada pandemiei COVID-19, din 12 martie 2020 până în 12 martie 2021.

4.6.3.7 Analiza statistică

Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Raportul de cote ajustat (AOR) a fost calculat cu interval de confidență de 95% folosind metoda testului t. Valorile p sub 0.05 au fost considerate ca fiind semnificative statistic. Pentru a indica o asociere semnificativă a fost utilizată regresia logistică multivariabilă. Pentru comparația proporțiilor s-a utilizat testul Chi-pătrat.

4.6.4 Rezultate

În perioada comparator pre-pandemică (11 martie 2019-11 martie 2020) au fost internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov un număr total de 1500 pacienți, dintre care 224 pacienți (14.9%) aveau diagnostic de schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-5 (Figura 24).

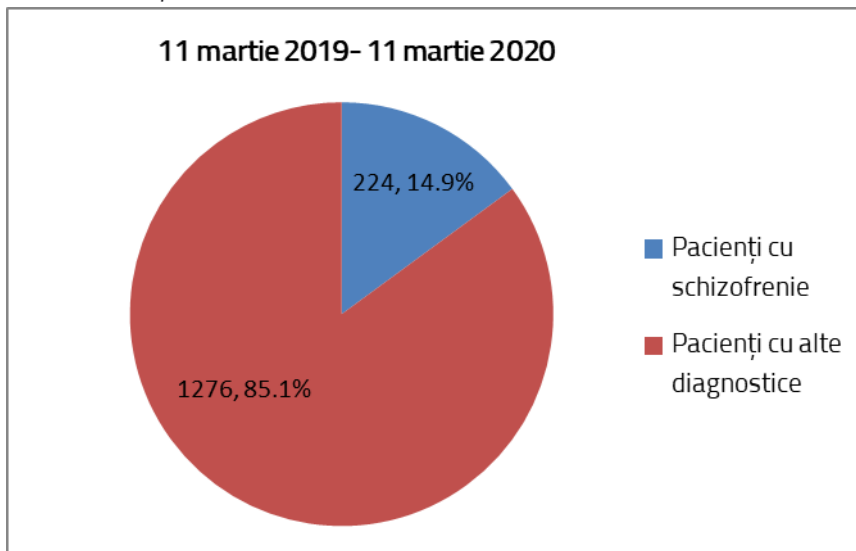


Figura 14. Pacienți internați în perioada pre-pandemie

În perioada pandemiei (12 martie 2020-12 martie 2021) au fost internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Braşov un număr total de 1100 pacienți, dintre care 218 pacienți (19.8%) aveau diagnostic de schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-5 (Figura 25).

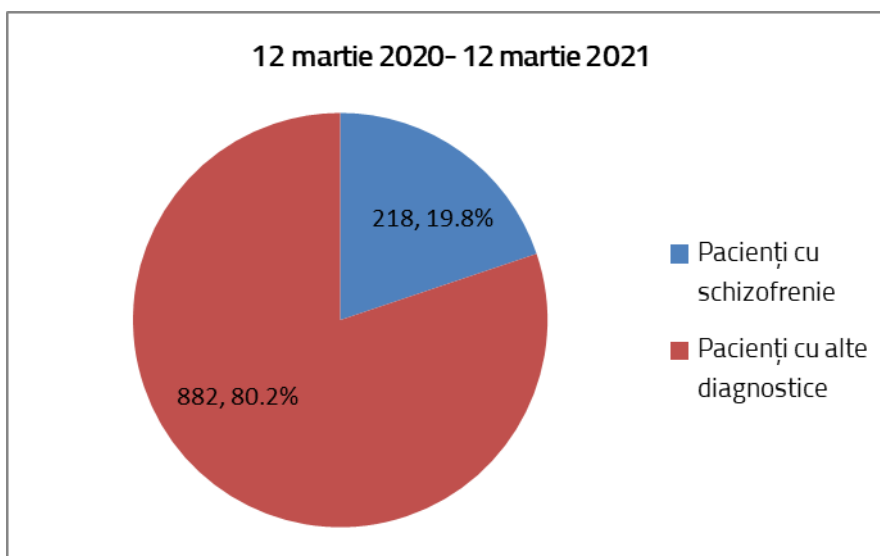


Figura 15. Pacienți internați în perioada pandemiei

Evoluția numărului total de internări și a numărului de internări cu schizofrenie este ilustrată în Figura 26.

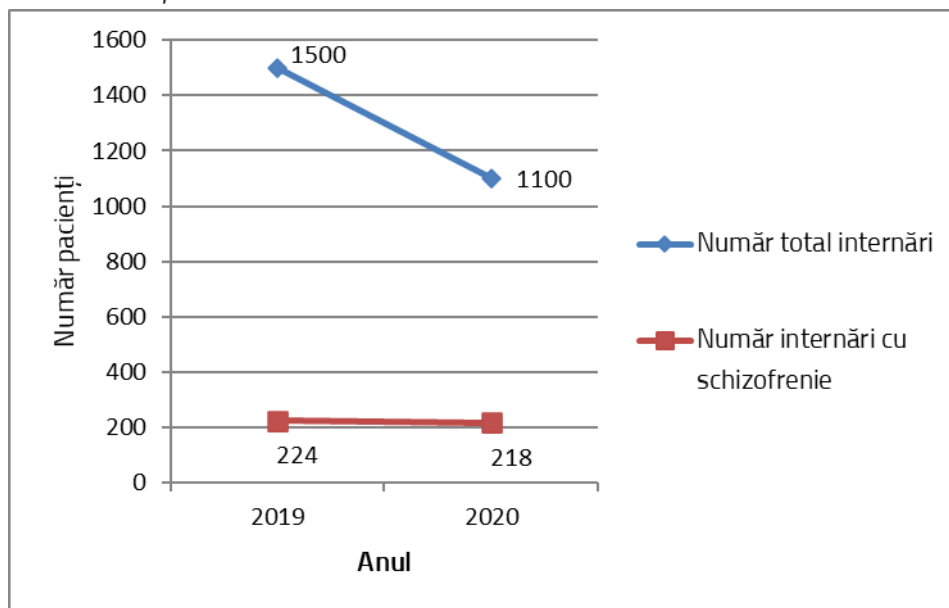


Figura 16. Evoluția internărilor înainte și după declararea pandemiei

Se observă că, deși numărul total de internări a scăzut în anul următor declarării pandemiei cu 26.6%, numărul de internări pentru schizofrenie a înregistrat o scădere cu doar 2.67%. Proporția de pacienți internați cu schizofrenie a crescut însă semnificativ ($p=0.0010$) în perioada pandemiei.

În perioada pre-pandemică, s-au înregistrat 29 de inițieri LAI (12.9%), iar în perioada pandemiei doar 15 (6.9%), semnificând o scădere cu 48.3% (Figura 27).

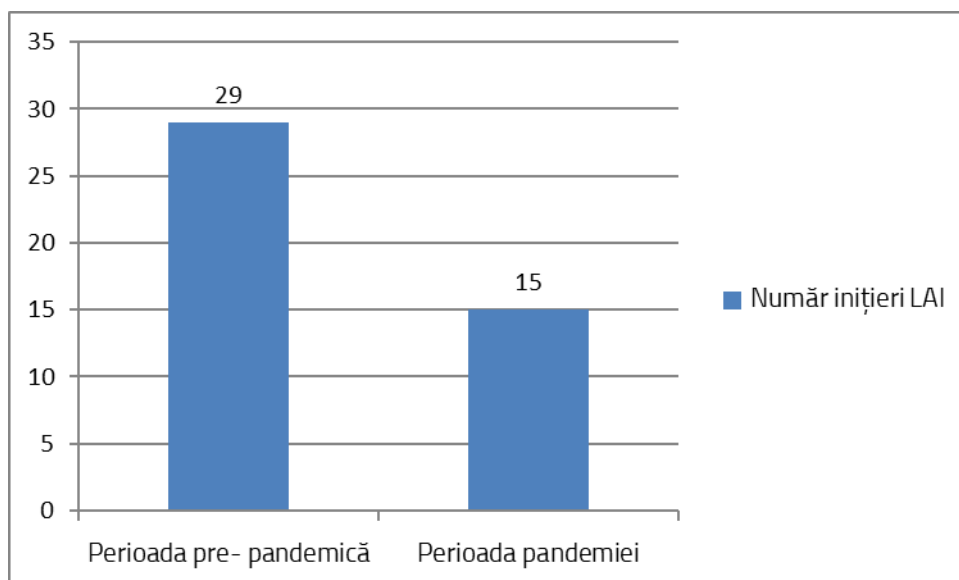


Figura 17. Numărul inițierilor LAI pre- și post-pandemie

Scăderea numărului de inițieri LAI este semnificativă statistic ($p=0.0353$).

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților cărora li s-a inițiat tratament LAI sunt detaliate în Tabelul 34.

Tabelul 14. Caracteristici demografice și clinice ale pacienților inițiați pe LAI

Inițieri LAI			
	Pre- pandemie	În perioada pandemiei	Valoarea p
	N = 29	N = 15	
Sex masculin	14 (48.2%)	4 (26.6%)	0.17
Vârsta (ani, ±DS)	42.3 (±7.8)	44.4 (±8.3)	0.41
Vârsta debut (ani, ±DS)	28.6 (±8.6)	25.2 (±6.6)	0.18
Durata bolii (ani, ±DS)	13.8 (±9.2)	19.2 (±6.2)	0.0476
Durata internării (zile, ±DS)	14.1 (±8.6)	16.7 (±6.6)	0.31

Este interesant de remarcat faptul că în perioada pandemiei, a scăzut numărul de pacienți de sex masculin cărora li s-a inițiat LAI, de la 48.2% pre-pandemie la 26.6% în perioada pandemiei; scăderea nu este semnificativă statistic.

Comparația între tratamentele inițiate pre-pandemic față de perioada pandemiei, și nivelul de semnificație statistică sunt detaliate în Tabelul 36.

Tabelul 15. Tratamente antipsihotice pre- și post-pandemic

Tipul de antipsihotic	Pre-pandemie (N, %)	În pandemie (N, %)	Valoarea p
SGA-LAI	29 (12.9%)	15 (6.9%)	0.0353
FGA-LAI	18 (8.2%)	14 (6.5%)	0.49
alte antipsihotice orale	133 (59.3%)	151 (69.2%)	0.0302
clozapină	44 (19.6%)	38 (17.4%)	0.55

Figura 28 ilustrează distribuția lotului de pacienți din pandemie în funcție de tipul de tratament utilizat.

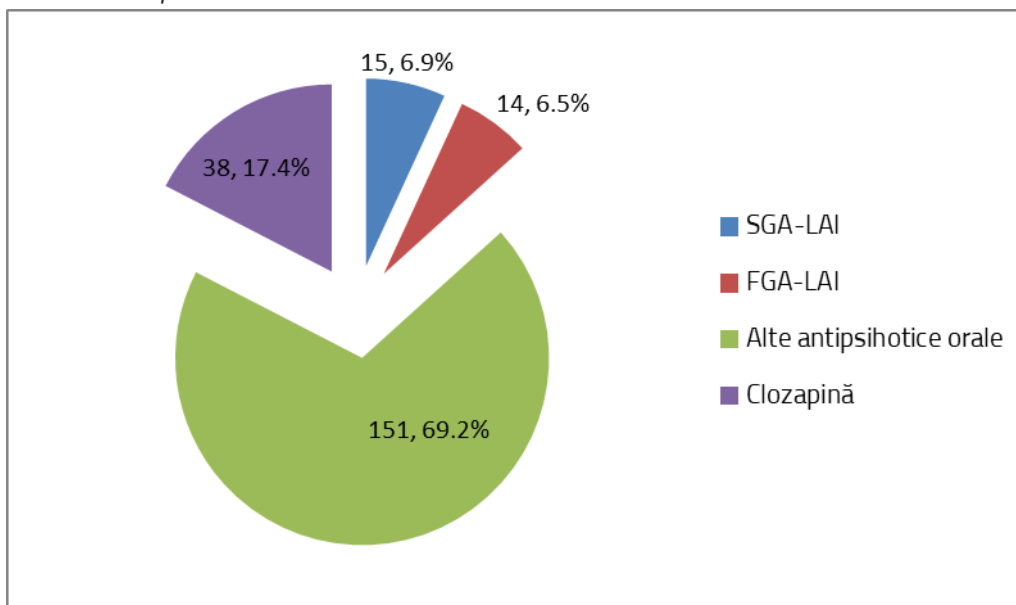


Figura 18. Distribuția pacienților în funcție de tratamentul recomandat în pandemie

În perioada pre-pandemică, din cei 224 pacienți, 29 pacienți (12.9%) au fost inițiați pe SGA-LAI. 133 pacienți (59.3%) au primit antipsihotice orale (altele decât clozapina) și 44 pacienți (19.6%) au primit clozapină, iar restul de 18 pacienți (8.2%) au primit FGA-LAI, după cum este ilustrat în Figura 29.

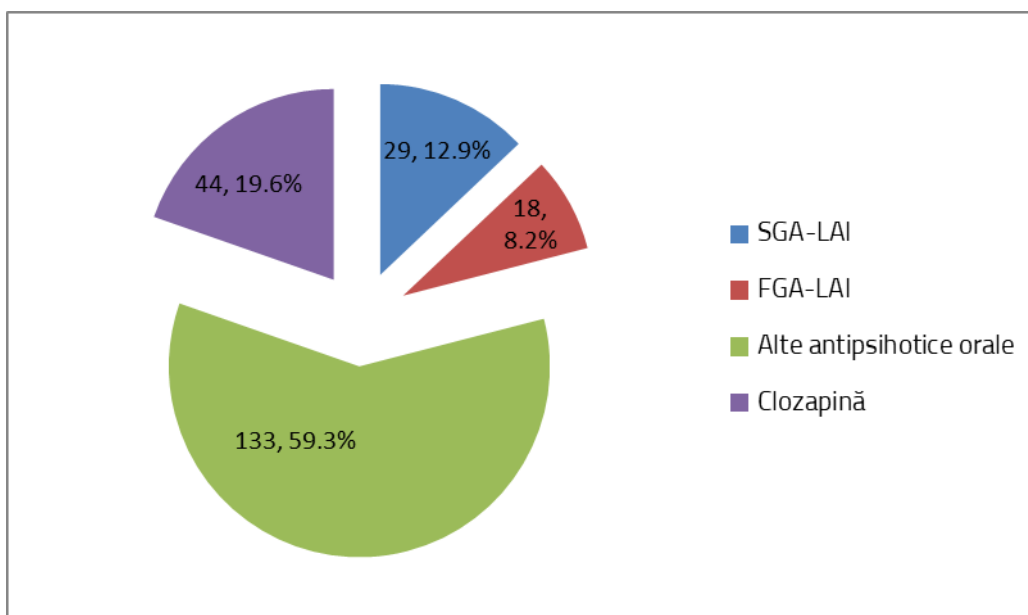


Figura 19. Distribuția pacienților în funcție de tratamentul recomandat pre-pandemic

Se observă, pe lângă scăderea semnificativă în inițierile de SGA-LAI, o scădere mică, fără semnificație statistică, și în cazul FGA-LAI. În paralel, s-a înregistrat creșterea semnificativă a numărului de antipsihotice orale (altele decât clozapina). În situația particulară a clozapinei, s-a înregistrat o scădere, dar nesemnificativă statistic.

SGA-LAI utilizate pentru inițieri în perioadele de studiu sunt detaliate în Tabelul 37.

Tabelul 16. Inițieri de antipsihotice LAI atipice

	Inițieri SGA-LAI		Valoarea p
	Pre-pandemie	În perioada pandemiei	
antipsihotic SGA-LAI			
(N, %)	N = 29 (12.9%)	N = 15 (6.9%)	
aripirazol (N, %)	9 (31%)	2 (13%)	0.19
olanzapină (N, %)	3 (10%)	0	0.50
risperidonă (N, %)	8 (28%)	11 (73%)	0.0048
paliperidonă (N, %)	9 (31%)	2 (13%)	0.19

După declararea pandemiei, inițierile de olanzapină LAI au scăzut cu 100%, însă datorită dimensiunii reduse a eșantionului (3 pacienți în lotul pre-pandemie), semnificația statistică rezultată nu poate fi considerată validă. Inițierile de aripirazol și paliperidonă LAI au scăzut ambele cu 77.8%. În mod surprinzător, în cazul risperidonei s-a înregistrat o creștere cu 27.3%, semnificativă statistic ($p=0.0048$).

Pentru a verifica dacă inițierile au fost legate de slaba utilizare a unui anume antipsihotic, am analizat de asemenea cele două loturi din perspectiva inițierilor de antipsihotice orale în cele două perioade de studiu. Antipsihoticele orale recomandate pacienților la externare sunt detaliate în Tabelul 38.

Tabelul 17. Antipsihotice orale utilizate în loturile de studiu

	Pre-pandemic	În perioada pandemiei	Valoarea p
antipsihotice orale (N, %)	177 (79%)	189 (86.7%)	0.0322
olanzapină (N, %)	61 (34.5%)	69 (36.5%)	0.68
quetiapină (N, %)	18 (10.2%)	24 (12.7%)	0.45
risperidonă (N, %)	18 (10.2%)	23 (12.2%)	0.54
paliperidonă (N, %)	3 (1.7%)	7 (3.7%)	0.24
aripirazol (N, %)	8 (4.5%)	6 (3.2%)	0.51
amisulprid (N, %)	14 (7.9%)	10 (5.3%)	0.31
haloperidol (N, %)	11 (6.2%)	12 (6.3%)	0.96
clozapină (n, %)	44 (24.8%)	38 (20.1%)	0.28

Datele noastre indică o creştere cu 6.4% a prescripţiilor de antipsihotice orale în perioada care a urmat declarării pandemiei. Scăderi mici, fără semnificaţie statistică, în recomandările de tratament oral s-au înregistrat în cazul aripiprazolului şi amisulpidului. În cazul clozapinei de asemenea s-a înregistrat o scădere cu 13.6% a prescrierilor în perioada pandemiei. În cazul olanzapinei, numărul de iniţieri OAP este cel mai mare în ambele perioade de studiu (61 iniţieri pre-pandemic, respectiv 69 iniţieri în pandemie), ceea ce indică nivelul ridicat de utilizare în practica clinică. Următorul OAP, ca şi nivel de utilizare, este clozapina. Rezultatele noastre arată ca nivelul de utilizare al unui antipsihotic în forma orală nu se corelează cu nivelul de utilizare al corespondentului său LAI.

4.6.6 Concluzii

Studiul nostru a confirmat ipoteza de lucru, şi anume a demonstrat faptul că pandemia COVID-19 şi restricţiile impuse în acest context au determinat modificări considerabile în tiparul de iniţieri de antipsihotice la pacienţii cu schizofrenie. Mai mult, cercetarea noastră a fost prima care a arătat faptul că iniţierile de SGA-LAI au scăzut semnificativ după declararea pandemiei. Rezultatele noastre au arătat impactul major al pandemiei asupra sistemului sanitar din România, şi consecinţele asupra pacienţilor şi tratamentelor acestora, şi atrage atenţia asupra necesităţii dezvoltării unor strategii de management al tratamentelor psihiatrice în eventualitatea apariţiei unor alte pandemii.

CAPITOLUL 6 - CONCLUZII FINALE. CONTRIBUŢII ORIGINALE. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECŢII VIITOARE DE CERCETARE

6.1 CONCLUZII FINALE

Primul studiu din teza prezintă a concluzionat că tratamentele antipsihotice de tip LAI au eficienţă superioară celor orale în prevenţia recăderilor psihotice şi a spitalizărilor, şi sunt cel puţin similare tratamentelor orale în privinţa tolerabilităţii. Această primă cercetare a avut loc într-o perioadă în care literatura arăta faptul că tratamentele LAI au o eficacitate similară cu cele orale (Kishimoto et al., 2014). Rezultatele studiului nostru (Fodor et al., 2018) au fost premergătoare şi au contribuit la stadiul actual al cunoaşterii, care indică o superioritate a antipsihoticelor LAI faţă de cele orale în prevenţia recăderilor şi a spitalizărilor (Kishimoto et al., 2021).

Tratamentele LAI sunt sub-utilizate în ţara noastră, lucru evidenţiat pe parcursul tuturor cercetărilor din teză. Acest rezultat confirmă constatarea că, la nivel global, temerile clinicienilor, percepţiile pacienţilor (Kane et al., 2021; Kane & Correll, 2019; Sajatovic, Ross, Legacy, Correll, et al., 2018), precum şi lipsa unei viziuni unitare asupra iniţierii LAI, determină ca un procent prea mic de pacienţi să beneficieze de aceste tipuri de tratamente. Aceste constatări subliniază nevoia semnificativă de creştere şi îmbunătăţire a nivelului actual de cunoştinţe şi educaţie în privinţa tratamentelor LAI, atât în rândul pacienţilor, cât şi în rândul cadrelor medicale. Accesul la informaţii despre LAI, inclusiv beneficiile acestora în prevenirea recăderilor, ar putea spori acceptarea şi utilizarea acestei formulări în rândul pacienţilor cu schizofrenie (Potkin et al., 2013; Sugawara et al., 2019).

Cercetarea noastră a evidenţiat două fenomene: iniţierea tardivă a tratamentelor LAI, fapt constatat şi de alţi autori (Kane et al., 2014), şi profilul tipic al pacientului pentru care se alege sau se propune

un LAI: un pacient non-aderent, cu repetate recăderi în antecedente, cel mai probabil aflat la câțiva ani după debut și asociind deja degradări în ariile de funcționare. Acest proces de selecție al pacienților a fost vizibil atât în studiul derulat în perioada premergătoare pandemiei COVID-19, cât și în studiile conduse după declararea pandemiei. În acest sens, propunem dezvoltarea unor programe naționale de informare, destinate cadrelor medicale (medici psihiatri, medici de familie) și pacienților cu schizofrenie, care să crească nivelul de conștientizare a beneficiilor LAI și inițierii lor cât mai precoce după debutul afecțiunii (Kane et al., 2020; Lian et al., 2022).

De asemenea, propunem, ca direcție viitoare, implementarea, la nivel local și național, a utilizării de rutină a unor instrumente standardizate pentru evaluarea pacienților cu schizofrenie cu scopul de a stabili necesitatea și utilitatea introducerii unui LAI. În acest sens, este de menționat că în clinica noastră, domnul profesor Ifteni și colaboratorii săi au întreprins un pionierat, propunând indexul ROLIN (Ifteni et al., 2021), un instrument care vine în ajutorul clinicienilor în procesul decizional de inițiere a unui tratament LAI.

Teza de doctorat are avantajul desfășurării cercetărilor pe o perioadă de 8 ani, surprinzând astfel aspecte esențiale în abordarea terapeutică a pacienților cu schizofrenie în perioada pre-pandemică și în perioada care a urmat declarării pandemiei COVID-19. Mai mult decât atât, teza a surprins evoluția în timp a atitudinilor față de tratamentul pacienților cu schizofrenie. S-a remarcat faptul că procentul de pacienți care primesc tratamente concomitente cu benzodiazepine și/sau timostabilizatoare a crescut semnificativ pe parcursul ultimilor 10 ani. De asemenea s-a constatat că, deși inițial aceste medicații adjuvante erau prescrise semnificativ mai mult pacienților aflați pe tratament oral, în prezent procentele sunt similare pentru pacienții stabiliizați pe LAI sau pe antipsihotice orale (A. A. Miron et al., 2022). Sunt necesare studii ulterioare pentru a determina dacă există un beneficiu real al tratamentelor concomitente cu benzodiazepine și/sau timostabilizatoare în schizofrenie, tratamente care sunt larg utilizate deși în prezent nu au suportul ghidurilor terapeutice și nici o bază științifică solidă.

Remarcăm, în ciuda recomandărilor actuale, și tendința de creștere în timp a polipragmaziei antipsihotice, în detrimentul monoterapiei. Acest fenomen a fost de altfel constatat la nivel mondial (S.-K. Lin, 2020). Unii autori recomandă, pe baza dovezilor în continuă acumulare, că ghidurile ar trebui să-și modifice recomandările categorice care descurajează orice polifarmacie antipsihotică în tratamentul de întreținere al schizofreniei. Sunt necesare mai multe studii randomizate care să investigheze potențialele beneficii și riscuri ale polipragmaziei în schizofrenie.

Contextul epidemiologic particular al pandemiei COVID-19 a oferit oportunitatea realizării unui studiu unic, de trecere de la tratament LAI la tratament oral, care în alte condiții, din considerații etice, nu ar fi fost posibil. Rezultatele noastre au arătat faptul că pacienții stabiliizați pe tratament LAI, care în cursul pandemiei au fost trecuți pe tratament oral, au recăzut în majoritatea cazurilor, cel mai probabil datorită reapariției non-aderenței (A.-A. Miron et al., 2022). Subliniem deci faptul că acest fenomen, frecvent sub-estimat în practica clinică, se menține la niveluri ridicate în populația de pacienți cu schizofrenie, și că tratamentele de tip LAI sunt eficiente și în prevenirea sau diminuarea non-aderenței, așa cum au constatat și alți autori (Sajatovic, Ross, Legacy, Byerly, et al., 2018). Din această perspectivă, originalitatea și unicitatea studiului nostru constă în aceea că aduce o dovadă

incontestabilă a faptului că non-aderența poate reapărea în orice moment, dacă sunt create condiții favorabile pentru aceasta.

Teza de doctorat a evidențiat de asemenea și efectul pandemiei COVID-19 asupra inițierilor de tratamente LAI. Deși au existat semnale de alarmă în acest sens (Ifteni et al., 2020), studiul nostru a fost primul care a arătat o scădere semnificativă a inițierilor de antipsihotice LAI pe perioada pandemiei (A.-A. Miron et al., 2022). Acest fenomen nu a fost remarcat și în alte state, unde sistemul sanitar a avut capacitatea de a substitui administrarea LAI în spital cu cea la domiciliu, sau de a oferi scheme alternative de tratament pacienților (Alevizopoulos & Nystazaki, 2021; Barlati et al., 2022; Gannon et al., 2020; MacLaurin et al., 2021; McKee et al., 2021).

Cercetarea noastră vine să arate că impactul pandemiei de COVID-19 asupra întregului sistem de sănătate din România a fost probabil mult mai profund decât se estima inițial și a afectat toate nivelurile, inclusiv spitalele, sistemele de îngrijire de zi, ambulatoriile publice și private. Teza de doctorat atrage atenția în mod particular asupra consecințelor negative ale pandemiei asupra unei populații vulnerabile de pacienți, respectiv cei diagnosticați cu schizofrenie, pentru care un context epidemiologic nefavorabil reprezintă un factor suplimentar de destabilizare, și pentru care este imperios necesară asigurarea continuității accesului la tratament. Subliniem deci importanța majoră a necesității dezvoltării unor strategii naționale de management al tratamentelor psihiatrice în eventualitatea apariției unor alte pandemii.

6.2 CONTRIBUȚII ORIGINALE

Teza de doctorat prezintă un studiu unic de evaluare a pacienților diagnosticați cu schizofrenie și aflați în remisiune, stabiliți pe un tratament antipsihotic LAI, care au trecut pe un antipsihotic oral. De asemenea, cercetarea include primul studiu din literatură care a evidențiat scăderea inițierilor de antipsihotice LAI în perioada pandemiei COVID-19. O altă contribuție originală este evaluarea unică a tendințelor de prescriere a tratamentelor în schizofrenie, și evoluția lor în timp.

6.3 DISEMINAREA REZULTATELOR

Rezultatele cercetărilor din cadrul tezei au fost publicate în reviste de prestigiu național și internațional, și prezentate ca și lucrări la conferințe naționale, contribuind astfel semnificativ la stadiul actual al cunoașterii în privința tratamentelor antipsihotice în schizofrenie (Tabelul 39, Anexa 1, Anexa 2).

Tabelul 39. Diseminarea rezultatelor cercetării

	Lucrări pe tema tezei de doctorat	Lucrări pe teme conexe
Număr articole	4	6
Număr lucrări prezentate în cadrul conferințelor	4	2

6.4 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Pornind de la rezultatele obținute în urma cercetării din cadrul tezei de doctorat, îmi propun ca și direcții viitoare de cercetare următoarele:

- Implicare activă în cercetarea unor noi forme de antipsihotice de tip long-acting, cu administrare orală sau subcutanată
- Implicare în cercetarea efectelor altor tipuri de LAI
- Urmărirea evoluției pacienților care au primit LAI de la primul episod de schizofrenie
- Implementarea unor programe de educație a pacienților, familiilor și personalului medical în privința LAI, cu scopul de a crește acceptabilitatea și utilizarea acestora în tratamentul pacienților cu schizofrenie
- La nivel local și național, dezvoltarea și implementarea unor strategii de management al tratamentelor psihiatrice în eventualitatea apariției unor alte pandemii.

BIBLIOGRAFIE

- Adams, C. E., Fenton, M. K., Quraishi, S., & David, A. S. (2001). Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 179, 290–299. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.290>
- Alvarez-Jiménez, M., González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Hetrick, S., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, J. L. (2008). Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs*, 22(7), 547–562. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822070-00002>
- Ascher-Svanum, H., Montgomery, W. S., McDonnell, D. P., Coleman, K. A., & Feldman, P. D. (2012). Treatment-completion rates with olanzapine long-acting injection versus risperidone long-acting injection in a 12-month, open-label treatment of schizophrenia: indirect, exploratory comparisons. *International Journal of General Medicine*, 5, 391–398. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S29052>
- Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C., & Riccio, M. (1997). Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, 21(4), 224–226. <https://doi.org/DOI:10.1192/pb.21.4.224>
- Brugger, S., Davis, J. M., Leucht, S., & Stone, J. M. (2011). Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 69(5), 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.004>
- Byerly, M. J., Nakonezny, P. A., & Lescouffair, E. (2007). Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 437–452. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.002>
- Damkier, P., & Videbech, P. (2018). The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs*, 32(4), 351–366. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0517-5>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. (5th edition.). (2013). [Book]. American Psychiatric Publishing, a division of American Psychiatric Association.
- Druais, S., Doutriaux, A., Cognet, M., Godet, A., Lançon, C., Levy, P., Samalin, L., & Guillon, P. (2016). Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*, 34(4), 363–391. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0348-x>
- Emsley, R., Oosthuizen, P. P., Koen, L., Niehaus, D. J. H., & Martinez, G. (2012). Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), e541–7. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07138>
- Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., Mashile, M., & Fusar-Poli, P. (2013). Long-acting injectable

antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(3), 247–254. <https://doi.org/10.1111/eip.12027>

Fernández-Abascal, B., Recio-Barbero, M., Sáenz-Herrero, M., & Segarra, R. (2021). Long-acting injectable aripiprazole in pregnant women with schizophrenia: a case-series report. In *Therapeutic advances in psychopharmacology* (Vol. 11, p. 2045125321991277). <https://doi.org/10.1177/2045125321991277>

Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. In *The American journal of psychiatry* (Vol. 167, Issue 6, pp. 686–693). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>

Gannon, J. M., Conlogue, J., Sherwood, R., Nichols, J., Ballough, J. R., Fredrick, N. M., & Chengappa, K. N. R. (2020). Long acting injectable antipsychotic medications: Ensuring care continuity during the COVID-19 pandemic restrictions. In *Schizophrenia research* (Vol. 222, pp. 532–533). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.001>

Grimaldi-bensouda, L., Rouillon, F., Astruc, B., Rossignol, M., Benichou, J., Falissard, B., Limosin, F., Beau, B., Vaiva, G., Verdoux, H., Moride, Y., Fabre, A., Thibaut, F., & Abenham, L. (2012). *Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS).* 134, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.022>

Habermann, F., Fritzsche, J., Fuhlbrück, F., Wacker, E., Allignol, A., Weber-Schoendorfer, C., Meister, R., & Schaefer, C. (2013). Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(4), 453–462. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318295fe12>

Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H. J., Altamura, A. C., Andreasen, N., Barnes, T. R. E., Ceylan, M. E., Ollivier, J. C., Crow, T., Danaci, A. E., David, A., Davidson, M., Deakin, B., Elkis, H., ... Yamawaki, S. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14(1), 2–44. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.739708>

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/recommendations#treatment-options-to-prevent-psychosis>. (n.d). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/recommendations#treatment-options-to-prevent-psychosis>

Ifteni, P., Dima, L., & Teodorescu, A. (2020). Long-acting injectable antipsychotics treatment during COVID-19 pandemic - A new challenge. In *Schizophrenia research* (Vol. 220, pp. 265–266). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.030>

Ifteni, P., Petric, P.-S., & Teodorescu, A. (2021). Rating Opportunity for Long-Acting Injectable

- Antipsychotic Initiation Index (ROLIN). *Frontiers in Psychiatry*, 12, 767756. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.767756>
- Ifteni, P., Moga, M. A., Burtea, V., & Correll, C. U. (2014). Schizophrenia relapse after stopping olanzapine treatment during pregnancy: a case report. In *Therapeutics and clinical risk management* (Vol. 10, pp. 901–904). <https://doi.org/10.2147/TCRM.S70545>
- Inada, T., & Inagaki, A. (2015). Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(8), 440–447. <https://doi.org/10.1111/pcn.12275>
- Kane, J. M., McEvoy, J. P., Correll, C. U., & Llorca, P.-M. (2021). Controversies Surrounding the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs*, 35(11), 1189–1205. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00861-6>
- Kaplan, G., Casoy, J., & Zummo, J. (2013). Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference and Adherence*, 7, 1171–1180. <https://doi.org/10.2147/PPA.S53795>
- Kim, B., Lee, S.-H., Choi, T. K., Suh, S., Kim, Y. W., Lee, E., & Yook, K. H. (2008). Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(5), 1231–1235. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.012>
- Kim, S.-W., Lee, Y.-H., Jang, J.-E., Yoo, T., Kim, J.-M., Shin, I.-S., & Yoon, J.-S. (2013). Comparison of attitudes toward long-acting injectable antipsychotics among psychiatrists and patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 80–86. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835d30ae>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Kurokawa, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2021). Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre–post studies. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 387–404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
- Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), 957–965. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08440>
- Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2014). Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 192–213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Lasser, R. A., Bossie, C. A., Zhu, Y., Gharabawi, G., Eerdeken, M., & Davidson, M. (2004). Efficacy and safety of long-acting risperidone in elderly patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(9), 898–905. <https://doi.org/10.1002/gps.1184>

- Leong, C., Kowalec, K., Eltonsy, S., Bolton, J. M., Enns, M. W., Tan, Q., Yogendran, M., Chateau, D., Delaney, J. A., Sareen, J., Falk, J., Spiwak, R., Logsetty, S., & Alessi-Severini, S. (2022). Psychotropic Medication Use Before and During COVID-19: A Population-Wide Study . In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.886652>
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J. M., Kissling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*, *127*(1–3), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., & Davis, J. M. (2015). Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(6), 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
- Lin, D., Thompson-Leduc, P., Ghelerter, I., Nguyen, H., Lafeuille, M.-H., Benson, C., Mavros, P., & Lefebvre, P. (2021). Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *CNS drugs* (Vol. 35, Issue 5, pp. 469–481). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00815-y>
- Lin, J., Wong, B., Offord, S., & Mirski, D. (2013). Healthcare cost reductions associated with the use of LAI formulations of antipsychotic medications versus oral among patients with schizophrenia. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, *40*(3), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s11414-013-9329-z>
- Lindenmayer, J.-P., Liu-Seifert, H., Kulkarni, P. M., Kinon, B. J., Stauffer, V., Edwards, S. E., Chen, L., Adams, D. H., Ascher-Svanum, H., Buckley, P. F., Citrome, L., & Volavka, J. (2009). Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(7), 990–996. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04221>
- Maguire, A., Kent, L., O'Neill, S., O'Hagan, D., & O'Reilly, D. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on psychotropic medication uptake: time-series analysis of a population-wide cohort. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *221*(6), 748–757. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.112>
- Mahlich, J., Olbrich, K., Wilk, A., Wimmer, A., & Wolff-Menzler, C. (2020). Hospitalization Rates and Therapy Costs of German Schizophrenia Patients Who are Initiated on Long-Acting Injectable Medication: A Mirror-Image Study. *Clinical Drug Investigation*, *40*(4), 355–375. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00900-y>
- Majer, I. M., Gaughran, F., Sapin, C., Beillat, M., & Treur, M. (2015). Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *Journal of Market Access & Health Policy*, *3*.

<https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.27208>

- McKee, K. A., Crocker, C. E., & Tibbo, P. G. (2021). Long-acting injectable antipsychotic (LAI) prescribing trends during COVID-19 restrictions in Canada: a retrospective observational study. *BMC Psychiatry, 21*(1), 633. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03646-9>
- Mi, W., Chen, X., Fan, T., Tabarak, S., Xiao, J., Cao, Y., Li, X., Bao, Y., Han, Y., Li, L., & Shi, Y. (2020). *Identifying Modifiable Risk Factors for Relapse in Patients With Schizophrenia in China. 11*(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.574763>
- Mihajlović, G., Jovanović-Mihajlović, N., Radmanović, B., Radonjić, K., Djukić-Dejanović, S., Janković, S., Janjić, V., Milovanović, N., Petrović, D., & Tomić, K. (2011). Quality of life of schizophrenic patients treated with haloperidol depot and injection preparation of long-lasting risperidone. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo, 139 Suppl*, 36–40
- Miron, A.-A., Teodorescu, A., Ifteni, P., Irimie, C. A., Dima, L., & Petric, P.-S. (2022). Switch from Olanzapine Long-Acting Injectable to its Oral Equivalent during COVID-19 Pandemic: a Real World Observational Study. *The Psychiatric Quarterly, 93*(2), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09924-9>
- Miron, A. A., Ifteni, P. I., Teodorescu, A., & Petric, P. S. (2022). Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) Prescribing Trends during the COVID-19 Pandemic in Romania. *Healthcare (Basel, Switzerland), 10*(7). <https://doi.org/10.3390/healthcare10071265>
- Murray, C. J. ., & Lopez, A. D. (1996). Global Burden of Disease and Injur Y Series the Global Burden of Disease. *Oms, 1*–46. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>
- Naber, D., Hansen, K., Forray, C., Baker, R. A., Sapin, C., Beillat, M., Peters-Strickland, T., Nylander, A.-G., Hertel, P., Andersen, H. S., Eramo, A., Loze, J.-Y., & Potkin, S. G. (2015). Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research, 168*(1–2), 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.007>
- Nasrallah, H. A. (2018). Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research, 197*, 69–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.004>
- O’Sullivan, D. L., Byatt, N., & Dossett, E. C. (2022). Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications in Pregnancy: A Review. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry, 63*(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.08.011>
- Parellada, E., & Bioque, M. (2016). Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs, 30*(8), 689–701. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0350-7>
- Paton, C., Okocha, C. I., & Patel, M. X. (2022). Can the use of long-acting injectable antipsychotic preparations be increased in routine clinical practice and the benefits realised? *Therapeutic*

- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(2), 88–94. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Reinstein, S. A., Cosgrove, J., Malekshahi, T., & Deligiannidis, K. M. (2020). Long-Acting Injectable Antipsychotic Use During Pregnancy: A Brief Review and Concise Guide for Clinicians. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(6). <https://doi.org/10.4088/JCP.20ac13597>
- Reutfors, J., Cesta, C. E., Cohen, J. M., Bateman, B. T., Brauer, R., Einarsdóttir, K., Engeland, A., Furu, K., Gissler, M., Havard, A., Hernandez-Diaz, S., Huybrechts, K. F., Karlstad, Ø., Leinonen, M. K., Li, J., Man, K. K. C., Pazzagli, L., Schaffer, A., Schink, T., ... Bröms, G. (2020). Antipsychotic drug use in pregnancy: A multinational study from ten countries. In *Schizophrenia Research* (Vol. 220, pp. 106–115). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.048>
- Rocca, P., Sandei, L., M. Bava, I., & Frieri, T. (2013). Risperidone Long-Acting Injection in the Treatment of First Episode Schizophrenia. In *Current Psychopharmacology* (Vol. 2, Issue 1, pp. 29–36). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/2211556011302010029>
- Saiz, P. A. (2015). Impact of long-acting injectable antipsychotics on the illness progression in schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(S2), S50–S50. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.141>
- San, L., Bernardo, M., Gómez, A., & Peña, M. (2013). Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(1), 2–9. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.687452>
- Schooler, N. R. (2003). Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 1, 14–17.
- Stahl, S. M. (2014). Long-acting injectable antipsychotics: Shall the last be first? *CNS Spectrums*, 19(1), 3–5. <https://doi.org/10.1017/S1092852913001016>
- Suzuki, H., & Gen, K. (2012). The influence of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(1), 23–29. <https://doi.org/10.1177/2045125311430536>
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 197, 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Taylor, D. (2009). Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 52, S13–9.

<https://doi.org/10.1192/bjp.195.52.s13>

- Taylor, D. M., Velaga, S., & Werneke, U. (2018). Reducing the stigma of long acting injectable antipsychotics—current concepts and future developments. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(sup1), S36–S39. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1525638>
- Taylor, M., & Ng, K. Y. B. (2013). Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(7), 624–630. <https://doi.org/10.1177/0004867412470010>
- Teodorescu, A., Ifteni, P., Dragan, A., Moga, M. A., Miron, A. A., & Dima, L. (2021). Clozapine Efficacy in a Case of Severe Treatment-Resistant Postpartum Psychosis. In *Risk management and healthcare policy* (Vol. 14, pp. 555–559). <https://doi.org/10.2147/RMHP.S294249>**
- Teodorescu, A., Ifteni, P., Moga, M. A., Burtea, V., & Bigiu, N. (2017). Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: a Case series and a review of literature. *BMC Psychiatry*, 17(1), 311. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1475-z>
- Tiihonen, J. (2012). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia (*American Journal of Psychiatry* (2011) 168, (603-609)). *American Journal of Psychiatry*, 169(2), 223.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P. M., Patel, M. X., & Korhonen, P. (2011). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 168(6), 603–609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>
- Viala, A., Cornic, F., & Vacheron, M.-N. (2012). Treatment Adherence with Early Prescription of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Recent-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/368687>
- Vigod, S. N., Gomes, T., Wilton, A. S., Taylor, V. H., & Ray, J. G. (2015). Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h2298. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2298>
- Weiden, P. J., & Olfson, M. (1995). Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), 419–429. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.419>
- Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., Shi, L., Ball, D. E., Kessler, R. C., Moulis, M., & Aggarwal, J. (2005). The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9), 1122–1129. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0906>

ANEXA 1. LISTA PUBLICAȚIILOR

1. Fodor AA, Pascu AM, Poroch V, Ifteni PI, Burtea V, Tom, S, Teodorescu A. Long Term Efficacy of the Treatment with Olanzapine Pamoate, Risperidone and Aripiprazole Monohydrate. *Revista de Chimie*. 2018; 69(3), 650-653. Link: <https://doi.org/10.37358/RC.18.3.6168>
2. Miron AA, Ifteni PI, Teodorescu A, Petric PS. Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) Prescribing Trends during the COVID-19 Pandemic in Romania. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 7;10(7):1265. doi: 10.3390/healthcare10071265. PMID: 35885792; PMCID: PMC9316377. Link: [Long-Acting Injectable Antipsychotics \(LAIs\) Prescribing Trends during the COVID-19 Pandemic in Romania - PMC \(nih.gov\)](#)
3. Miron AA, Teodorescu A, Ifteni P, Irimie CA, Dima L, Petric PS. Switch from Olanzapine Long-Acting Injectable to its Oral Equivalent during COVID-19 Pandemic: a Real World Observational Study. *Psychiatr Q*. 2022 Jun;93(2):627-635. doi: 10.1007/s11126-021-09924-9. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235126; PMCID: PMC8888267. Link: [Switch from Olanzapine Long-Acting Injectable to its Oral Equivalent during COVID-19 Pandemic: a Real World Observational Study - PMC \(nih.gov\)](#)
4. Miron AA, Petric PS, Teodorescu A, Ifteni P, Chele G, Szalontay AS. Benzodiazepines and Mood Stabilizers in Schizophrenia Patients Treated with Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics—An Observational Study. *Brain Sciences*. 2023; 13(2):173. Link: <https://doi.org/10.3390/brainsci13020173>
5. Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D. Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. *Psychiatr Q*. 2021 Jun;92(2):721-733. doi: 10.1007/s11126-020-09839-x. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918660 Link: [Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior - PubMed \(nih.gov\)](#)
6. Teodorescu A, Ifteni P, Dragan A, Moga MA, Miron AA, Dima L. Clozapine Efficacy in a Case of Severe Treatment-Resistant Postpartum Psychosis. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Feb 12;14:555-559. doi: 10.2147/RMHP.S294249. PMID: 33603521; PMCID: PMC7886290. Link: [Clozapine Efficacy in a Case of Severe Treatment-Resistant Postpartum Psychosis - PMC \(nih.gov\)](#)
7. Moga S, Teodorescu A, Dragan A, Miron AA, Ifteni P. Neutropenia in Patients With Clozapine-Treated Schizophrenia: An Effect of Clozapine or a Consequence of SARS-CoV-2 Infection? A Systematic Review. *Am J Ther*. 2022 Sep-Oct 01;29(5):e544-e552. doi: 10.1097/MJT.0000000000001532. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35749754. Link: [Clozapine And Neutropenia In Patients With Schizophrenia | NDT \(dovepress.com\)](#)

8. Moga S, Teodorescu A, Ifteni P, Petric PS, Miron AA. Clozapine and Neutropenia in Patients with Schizophrenia and SARS-CoV-2 Infection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 May 4;18:977-983. doi: 10.2147/NDT.S361405. PMID: 35547265; PMCID: PMC9081886. Link: [Clozapine and Neutropenia in Patients with Schizophrenia and SARS-CoV-2 Infection - PMC \(nih.gov\)](#)
9. Duca L, Roman NA, Miron A, Teodorescu A, Dima L, Ifteni P. WHODAS Assessment Feasibility and Mental Health Impact on Functional Disability in Systemic Lupus Erythematosus. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jun 6;10(6):1053. doi: 10.3390/healthcare10061053. PMID: 35742104; PMCID: PMC9222861. Link: [WHODAS Assessment Feasibility and Mental Health Impact on Functional Disability in Systemic Lupus Erythematosus - PMC \(nih.gov\)](#)
10. Moga S, Petric PS, Miron AA, Ifteni P, Teodorescu A. Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine WHO Previously Went Through SARS-COV-2 Infection. *Am J Ther*. 2023 Apr 24. doi: 10.1097/MJT.0000000000001633. Epub ahead of print. PMID: 37097999. Link: [Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine WHO Previously Went Through SARS-COV-2 Infection. - Abstract - Europe PMC](#)

ANEXA 2. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINŢELOR

1. **Miron AA**, Teodorescu A, Ifteni PI. Tratatamentul antipsihotic în sarcină- provocare etică și medico-legală. Conferința de Psihiatrie și Psihologie Medico- Legala Sibiu, 10-11 decembrie 2021
2. **Miron AA**, Ifteni PI, Teodorescu A. Eficacitatea clozapinei în episoadele maniacale severe. Congresul Național de Psihiatrie, Cluj- Napoca, 12-17 iulie 2022
3. **Miron AA**, Teodorescu A, Popa A, Chifor M. Pot oferi antipsihoticele de tip LAI protecție împotriva suicidului? Conferința de Psihiatrie și Psihologie Medico- Legala Sibiu, 8-10 decembrie 2022
4. **Miron AA**, Popa A, Ifteni PI. Implicațiile utilizării benzodiazepinelor în inițierea tratamentului cu antipsihotice de tip LAI. Conferința Națională No Addict, Iași, 4-6 mai 2023
5. **Miron AA**, Ifteni PI, Popa A, Petric PS, Teodorescu A. Provocări ale inițierii LAI la pacienții cu tratament concomitent cu antipsihotice și benzodiazepine. Zilele Medicale și Științifice ale Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia", București, 16-20 mai 2023
6. Ifteni PI, Teodorescu A, Popa A, Petric PS, **Miron AA**. Algoritm decizional în vederea inițierii tratamentelor de tip LAI. Zilele Medicale și Științifice ale Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia", București, 16-20 mai 2023