

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА**  
**ПСИХОЛОГИЯ**

Д-р Ивайла Каменова Илиева

**ПРЕДИКТОРИ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ**  
**ОТГОВОР ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

---

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

ПО ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „ПСИХИАТРИЯ“ В ОБЛАСТ НА ВИШЕТО ОБРАЗОВАНИЕ 7.  
„ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ“ И ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1 „МЕДИЦИНА“

Научен ръководител

Проф. д-р Георги Нейчев Ончев, дм

София

2023

Дисертационният труд съдържа 197 страници, включващи 49 таблици и 50 фигури. Библиографският списък съдържа 307 литературни източника, от които 27 на български и 280 на английски език.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани общо 3 (три) публикации, от които 1 (една) в списание с импакт фактори и 2 (две) публикации в български списания.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет – София на 13.06. 2023г.

**Публичната защита ще се състои на 11.12.2023г. от 14:00 в Аудиторията на Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София, съобразно заповед на ректора №РК36-2124/02.10.2023 пред научно жури в състав:**

- 1. Доц. д-р Весела Стоянова Стоянова, дм – вътрешен член**
- 2. Доц. д-р Димитър Славчев Терзиев, дм – вътрешен член**
- 3. Доц. д-р Коралия Стефанова Годорова-Ненова, дм – външен член**
- 4. Проф. д-р Христо Василев Кожухаров, дм- външен член**
- 5. Проф. д-р Петър Маринов Маринов, дмн – външен член**

Резервни членове:

- 1. Доц. Хариета Емануилова Манолова, дм – вътрешен резервен член**
- 2. Проф. д-р Петър Милчев Петров, дмн – външен резервен член**

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на Клиниката по психиатрия УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, бул. „Св.Георги Софийски“ №1.

# Съдържание

I. Введение.....	5
II. Цел, задачи, материали и методи.....	6
1. Цел.....	6
2. Задачи.....	6
3. Дизайн.....	6
4. Обект на изследването и формиране на извадката.....	7
5. Инструменти.....	8
6. Качествено изследване.....	11
7. Дефиниране на терапевтичен отговор.....	12
8. Статистически анализ.....	12
9. Етична оценка.....	13
III. Резултати при постъпване за стационарно лечение (T1).....	14
IV. Резултати след проведено стационарно лечение (T2).....	35
V. Резултати след проспективно едногодишно проследяване (T3).....	44
VI. Качествено изследване.....	63
VII. Обсъждане.....	64
1. Резултати.....	64
2. Ограничения.....	79
VIII. Изводи.....	82
Приноси.....	84
Публикации по дисертацията.....	85
Summary.....	86

## Съкращения

ИТМ	Индекс на Телесна Маса
МКБ	Международна Класификация на Болестите
ПАВ	Психоактивни Вещества
СЗО	Световна Здравна Организация
CGI-I	Clinical Global Impressions – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions – Severity
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DUI	Duration of Untreated Illness
DUP	Duration of Untreated Psychosis
GAF	Global Assessment of Functioning
MOAS	Modified Overt Aggression <i>Scale</i>
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality-of-Life Scale Brief Version

# I. Въведение

Още с обособяването на dementia praecox като отделно заболяване в края на 19-ти век възникват въпроси относно валидността на нозологичната единица, хода на заболяването, възможността за терапевтичното му повлияване и овладяване на инвалидизиращия му характер. Въпреки множеството проучвания, свързани с изясняване на концепцията на заболяването, няма категорични факти относно етиопатогенезата и начина му на протичане, които да са универсални и да допринасят за разбирането на неговата същност и клинични граници. Хетерогенността на болестта се проявява не само в етиология и клиника, но и в хода и изхода от болестта – от ремисия на симптомно ниво до разпад на личността. Глобалните катамнезни проучвания показват крос-културалното разпределение и протичане на заболяването, като се потвърждава хетерогенността в изхода (Jablensky A, Sartorius N, 2008). Засягането на хора в трудоспособна възраст, хроничността в протичането и инвалидизиращият ход определят социалното значение на болестта и икономическото бреме върху пациентите и техните близки.

Исторически възможностите за лечението на психично болните търпят твърде динамично развитие – от прилагане единствено на постелен режим и занимателна терапия, през малиотерапия, кастрация, лобектомия, тироидектомия и инсулинокоматозна терапия до началото на ерата на психофармакологията с хлорпромазина и разработването на поколения от конвенционални и атипични невролептици. С това се поставят високи очаквания към обратимостта на психичните заболявания. В голямата „група на шизофрениите“ обаче наличните лечения постигат само умерен ефект по отношение на част от симптомите и резултатите са по-скоро на ниво симптомно подобрене.

Търсенето на прогностични фактори за протичането на заболяването също е бил обект на много проучвания. Въпреки това са идентифицирани малко клинично значими предиктивни фактори, върху които може да се повлияе. Такива като период на нелекувана болест (DUI)/ период на нелекувана психоза (DUP), придържане към терапията и коморбидност са глобално свързани с общественото здраве и социалните политики, поради което клиничната ефективност изисква не само адекватни клинични интервенции, но и кооперирането им с национални стратегии за обучение и превенция сред населението.

Клинично приложима и засягаща пряко работата в психиатричните отделения е оценката за терапевтично повлияване, целящо подобряване на психопатологията, качеството на живот и прогнозата на заболяването. Валидизирането на субгрупи сред хетерогенната „група на шизофрениите“ и определянето на фактори с прогностична стойност предполагат обособяване на максимално индивидуализирано лечение, основано на доказателства, и избягване на ятрогенитета от полипрагмазия и хоспитализъм. Оскъдните данни относно предиктивната стойност на различни социодемографски и клинични характеристики върху терапевтичния отговор при шизофрени болни пациенти обуславят и актуалността на представеното проучване.

## II. Цел, задачи, материали и методи

### 1. Цел

Целта на настоящото проучване е да се оцени влиянието на социодемографски фактори, анамнестични данни и клинични характеристики върху терапевтичния отговор при шизофрено болни пациенти и да се обективизират фактори с прогностична стойност, целящи постигане на по-добър терапевтичен отговор.

### 2. Задачи

За постигане на тези цели се поставиха следните задачи:

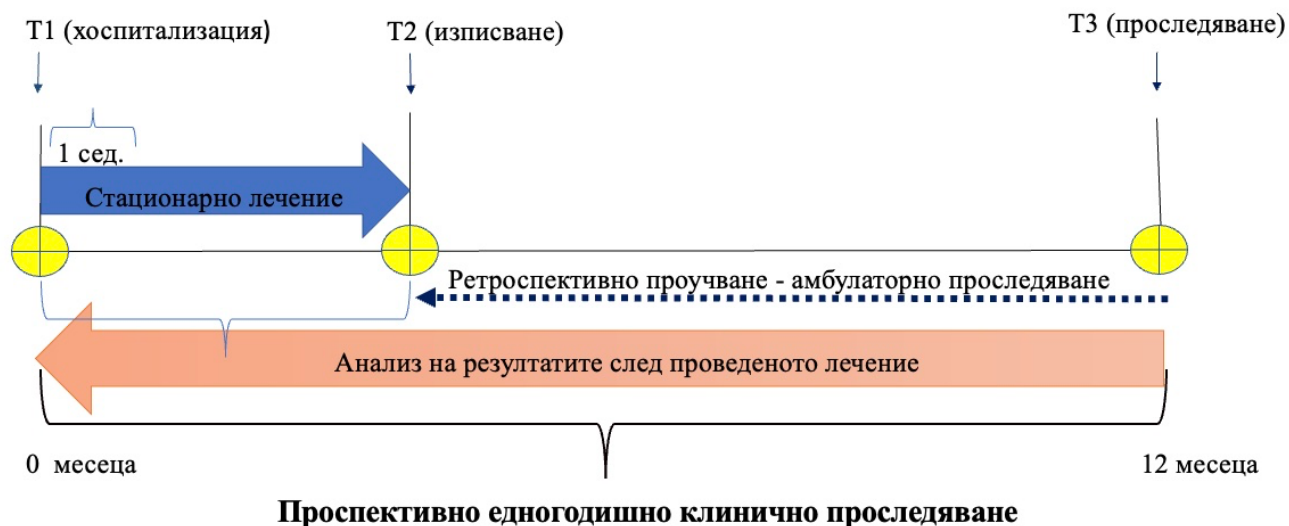
- да се оценят социодемографски, анамнестични данни и клинични характеристики при изследваната група пациенти
- да се идентифицират променливи и непроменливи фактори в клиничния ход
- да се изследва промяната в резултатите в оценката на психопатологията, функциониране и качеството на живот при хоспитализация, при изписване и една година след болничното лечение
- да се оцени терапевтичния отговор, изразен като промяна в изследваните клинични показатели
- да се обособят групи от пациенти според отговора към проведената терапия
- да се идентифицират променливи и непроменливи предиктори за терапевтичен отговор
- да се изработят стратегии за подобряване на променливите предиктори

При така поставените цели и задачи се формулира следната *работна хипотеза* на изследването: съчетанието на определени социодемографски фактори, анамнестични данни и клинични характеристики може да се използва за прогнозиране на терапевтичния отговор с обособяване на относително хомогенни групи от пациенти според отговора и за оптимизиране на лечението при шизофрения.

### 3. Дизайн на проучването

Проучването е клинично, неинтервенционно и включва едногодишно проспективно проследяване с оценки в три среза – при постъпване за стационарно лечение (T1), при изписване (T2) и една година по-късно (T3). Наблюдението отразява това, което се случва в реалната клинична практика в рамките на една година (T1→T3), като се провежда ретроспективен анализ на получените данни за изследваните конструкти (T2→T1) чрез оценка на промяната по време на стационарното лечение, ретроспективен анализ на резултатите в амбулаторни условия (T3→T2) и анализ на резултатите преди и

след проведено лечение (T3→T1) (Фиг. 1).



**Легенда:** T1 – начало на изследването ( до 1 седмица от постъпване на стационарно лечение )

T2 – проследяване при изписване

T3 – проследяване една година след началото на хоспитализацията

**Фигура 1.** Дизайн на проучването

#### 4. Обект на изследването и формиране на извадката

Обект на изследването са пациенти с диагноза шизофрения по МКБ -10 (F20) и DSM-V, постъпили за стационарно лечение в Клиниката по психиатрия на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София. Оценяването се провежда в три точки във времето – при постъпване за стационарно лечение, при изписване и една година след началото на хоспитализация.

В проучването са включени пациенти, отговарящи на посочените в Табл. 1 критерии за участие.

Включващи критерии:	Изключващи критерии:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пациентът отговаря на критериите за шизофрено разстройство по МКБ- 10 и DSM – 5, като диагнозата е потвърдена от поне двама психиатри</li> <li>▪ Хоспитализиране по повод на болестен епизод или обостряне на състоянието</li> <li>▪ Възраст над 18 години</li> <li>▪ Подписано информирано съгласие за участие, включващо съгласие с целите и условията на проучването и готовност за контакт за проследяване след една година</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тежка декомпенсирана телесна болест</li> <li>▪ Злоупотреба с ПАВ</li> <li>▪ Липса на възможност за контакт след изписване</li> </ul>

**Таблица 1.** Критерии за участие в изследването

Извадката се състои от хетерогенна група пациенти, отговарящи на критериите за включване в изследването. Пациентите са изследвани в „натуралистичен” порядък, като са оценявани всички потенциални кандидати, последователно постъпващи в клиниката през този период. Тези, които отговарят на критериите за включване и дадат информирано съгласие, се изследват детайлно с представените по-долу инструменти в три точки във времето в продължение на една година според описания дизайн. Извън структурираното изследване е използвана и цялата налична друга информация за комплексна клинична и социална оценка – медицинска документация, данни от близките и персонал, клинично наблюдение.

## 5. Инструменти

Проучването изследва социодемографски фактори, психопатология, качество на живот чрез следните инструменти (представени на Табл. 2), използвани за оценка в трите времеви среза (Т1, Т2, Т3).

### Карта на пациента

Картата е създадена за целите на проучването, като предоставя информация за социодемографски фактори и анамнестични данни за заболяването. Тя съдържа информация като възраст, семейно положение, образование, трудова заетост, фамилна анамнеза, коморбидност с телесни заболявания, индивидуално развитие, клинични характеристики на заболяването до настоящата хоспитализация, както и на сегашния

епизод, наличие на рисково поведение, съдействие към лечението, вид провеждана терапия. Информацията се събира по време на трите среза на проучването като в T2 и T3 се прави и оценка след проведено лечение – провеждано лечение, съдействие, критичност, наличие на рецидиви, трудова заетост.

Конструкт	Инструмент	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Социодемографски и клинични характеристики на боледуването	Карта на пациента	X		
Характеристики на епизода	Карта на пациента	X	X	
Изход след лечение	Карта на пациента		X	X
Психопатология	PANSS	X	X	X
	SANS	X	X	X
Клинична оценка на:				
▪ тежестта	CGI – S	X	X	X
▪ подобрението	CGI – I		X	X
Агресивност	MOAS	X	X	X
Функциониране	GAF	X		X
Качество на живот	WHOQOF-BREF			X

**Таблица 2.** Изследван конструкт, използван инструмент и време на изследване

### **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Скала за оценка на позитивни и негативни синдроми)**

Скалата е широко разпространен инструмент за оценка на психопатология при шизофрения с утвърдена валидност и надеждност (Kay SR, Fiszbein A, 1987). Инструментът се състои от 30 айтема, разделени в три категории – подскали за позитивни симптоми, за негативни симптоми и за обща психопатология. Чрез клинично полуструктурирано интервю се оценяват отделните симптоми, които варират от 1 – липса на симптом до 7 – тежко изразен симптом. Резултатите могат да бъдат представени като общ сбор за цялата скала (с минимален резултат – 30 точки максимален – 210 т.) и сбор за трите субскали. Скалата се приема като „златен стандарт“ за оценка на

симптоматологията при шизофрения по света, широко използвана е в клинични проучвания, валидирана на различни езици, включително и използвана за оценки на психопатология в големи българска извадки [Толев Т, Трънов В, 2018]. Използва се версия на български след превод, обратен превод и редакция и проверена надеждност.

### **Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Скала за оценка на негативни симптоми)**

Скалата се използва за оценка на негативни симптоми и се състои от 25 айтема, разделени в 5 категории: афективно изравняване или притъпен афект, алогия, липса на мотивация/апатия, анхедония/асоциалност и внимание [Andreasen, N, 1983]. Оценяването е по скала от 0 до 5, като по-високото число означава по-голяма тежест на симптома. Освен като аритметичен сбор от оценките на айтемите, всяка една категория може да бъде оценена и с една по-обща оценка, която отразява тежестта на негативния синдром като цяло в даден момент [Kirkpatrick B, Fenton WS, 2006]. За целите на проучването скалата бе преведена на български от един клиницист, бе направен обратен превод и редакция от друг, след което бе приложена пилотно, с последващи окончателни корекции и редакция. Подобно апробиране в българска извадка е познато и от минали трудове [Бояджиева Р, Бояджиев Х, 1990].

### **Modified Overt Aggression Scale (MOAS) (Модифицирана скала за открита агресия)**

Модифицираната скала оценява тежестта и честота на агресивно поведение чрез наблюдение в четири категории: вербална агресия, агресия към предмети, автоагресия и физическа агресия [Joyal CC, Gendron C, Côté G, 2008]. Всяка от категориите се оценява по точки от 0 (липса) до 4 (най-тежка изява) като се поставя най-високата приложима оценка за дадения период като тежестта на симптомите е най-ниска при вербална агресия и най-висока при физическа [Yudofsky SC, Silver JM, 1986]. Използва се версия на български след превод, редакция и проверена надеждност [Ончев Г, 2010].

### **Global Assessment of Functioning (GAF) (Скала за глобална оценка на функционирането)**

Представява скала за цялостна оценка на функционирането, изразена чрез оценка от 1 до 100 в континуум психично здраве – болест. Скалата е разделена на десет дефинирани интервала, като са възможни и междинни оценки (1-10.....91-100). Оценката се основава на тежестта на симптоматиката и нивото на функциониране през последната седмица. Скалата обективизира нарушението във функционирането, дължащо се на психопатология или други психични фактори, и се прилага след предварително обучение. Най-ниската възможна оценка е 1, а най-високата - 100. Използва се версия на български след превод с двойна редакция и проверена надеждност [Ончев Г, Ганев К, 2004), като инструментът е прилаган сред българска популация както в международни проучвания [Ganev K, Onchev G, 1998; Ончев, 2010] , така и в дисертационни трудове,

използван за оценка сред шизофрено болни пациенти [Алексиев С.2015; Владимирова Р, 2014].

### **Clinical Global Impression (CGI) (Общо клинично впечатление)**

Скалата е кратка клинична оценка за глобалното функциониране на пациенти с различни психични разстройства, която отчита състоянието преди и след проведено лечение [Guy W.1976]. Общото клинично впечатление се състои от оценка на тежест на заболяването (CGI-S – severity of illness) – в скала от 1 (изобщо не е болен) до 7 (сред най-тежко болни пациенти) и глобално подобрене (CGI-I – global improvement), което оценява общото клинично състояние на пациента след първоначалната оценка отново по аналогична 7-рангова скала. За оценяването е съществено да се отчита наличието на симптоми, тяхната честота, интензивност и тежест в 7-дневен период, както и отражението им върху главни области от живота на пациента – работа, дом, взаимоотношения [Busner J, Targum SD, 2007).

Скалата е бърз за прилагане инструмент, чрез който може да се изследва ефекта от лечението. Демонстрирано е, че корелира добре със стандартизирани скали за оценка на повлияването на психопатологията (PANSS, BPRS, Hamilton scale for depression, Hamilton scale for anxiety). Тази корелация може да се използва за пренасяне на резултатите от проучванията в реалната клинична практика [Leucht S, Kane JM, 2005], [Leucht S, Engel RR, 2006]. CGI е широко използвана скала за оценка на клинично приложимия ефект от проведена терапия в клинични изпитвания. Скалата е преведена и валидизирана на български, като е използвана не само в клинични проучвания, но и в научни изследвания сред пациенти на стационарно лечение [Игнатова, Д., 2019].

### **World Health Organization Quality of Life Short Version Scale (WHOQOL – BREF) (Скала на СЗО за оценка на качество на живота – кратка версия)**

Кратката версия на скалата е самооценъчен въпросник, който се състои от 26 въпроса и изследва субективната удовлетвореност на пациента от здравето му през последните две седмици [Skevington S, Lotfy M, 2004]. Въпросите са обединени в четири области: телесна, психологична, отношения и среда. Оценява се степента на удовлетвореност – от 1 (най-ниска) до 5 (най-висока). Използва се версия на български език след превод, обратен превод и редакция, като въпросникът е валидизиран в българска популация [Петков В, 1999].

## **6. Качествено изследване**

В допълнение към обективно измерените промени в психопатология и функциониране чрез представения инструментариум, към проучването е включено и качествено изследване. С това се цели обхващане на аспекти, които не могат да бъдат измерени количествено, и излагане на личната, субективна оценка на пациентите

[Игнатова Д, Ончев Г, 2019]. Качественият подход е прилаган предимно в социологични проучвания, основава се на културната антропология и е ориентиран към отчитане влиянието на средата и оценка на *съдържанието*, а не на честотата на феномените [Ончев, 2010]. Най-общо, качествените изследвания могат да бъдат определени като „широк термин за изследователски методи, които описват и обясняват преживяванията, поведението, взаимодействията и социалния контекст на хората“ [Strauss, A, Corbin J, 1990].

На Т3 среза, съвместно със субективно измереното качество на живот, чрез отворен отговор на съдържателно ниво се изследва степента на подобрене на пациентите и причините, които според тях са спомогнали в най-голяма степен за това. Отговорите на всеки пациент се записват, след което се предвижда тяхното систематизиране в категории, които могат допълнително да се променят според съдържанието на отговорите. По индуктивен път „суровите данни“ от клиничното описание и наблюдение могат да се отнесат към формирането на причинно-следствени хипотези, а представената субективна гледна точка на пациента позволява сравнение с обективно отчетените причини за подобренето.

## 7. Дефиниране на терапевтичен отговор

За оценка на отговор към лечението са разгледани разликите в клинични измерители при постъпване за стационарно лечение, при изписване и една година след това. За по-детайлно изследване и обхващане на различните изходи от боледуването се използва оценка по няколко оси: психопатология, функциониране и общо клинично впечатление. При разглеждане на разликата преди (Т1) и след проведено стационарно лечение (Т2) е използвана формулата за намаляване на психопатологията с поне 25 % ( $\Delta$  PANSS (%)  $\geq 25\%$ ), намаляване на тежестта на клинично впечатление с поне 1 ( $\Delta$  CGI-S  $\geq 1$ ), както и подобрене, оценено чрез общото клинично впечатление ( $\text{CGI-I} = 1 \div 3$ ).

При изследване една година след постъпване за болнично лечение (Т3), освен посочените по-горе промени в клиничните измерители, е включена и промяната във функционирането. Като отговор е дефинирано повишаването на оценката с поне 10 точки по скалата за глобално функциониране (GAF).

## 8. Статистически анализ

Обемът на извадката е изчислена на базата на достатъчна статистическа сила на анализите. Статистическият анализ на резултатите използва количествените оценки по различните инструменти, отразяващи цялата вариация на данните, които са представени сумарно чрез техните средни стойности и стандартни отклонения. Използвани са стандартни методи от дескриптивната статистика с вариационен, честотен анализ и графични изображения, проверка на хипотези с параметрични и непараметрични тестове – съответно t-test, изследване на разпределение за нормалност с тест на Колмогоров – Смирнов (Kolmogorov-Smirnov), и тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test), Kruskal-

Wallis H test, Wilcoxon signed ranks test. Използвани са Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) за търсене на връзка между две качествени променливи. Използвани са корелационни анализи с коефициент на Spearman и Pearson, експлоративен факторен анализ - главни компоненти, варимакс ротация, с Kaiser'ова нормализация, както и множествена стъпкова и логистична регресия за количествена оценка на факторното влияние върху терапевтичния отговор.

## 9. Етична оценка

Изследването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински Университет – София. Всички участници са дали информирано съгласие за участие преди включване в проучването. Участието е доброволно, без предвидени финансови стимули, като анонимността на участниците е запазена.

### III. Резултати при постъпване за стационарно лечение (T1)

#### 1. Социодемографски характеристики на извадката

В периода на изследването са включени 108 пациенти на възраст от 18 до 79 години със средната възраст  $39 \pm 13$  г. Преобладаващият дял са мъже (54%), неженени (81%), живеещи в големи градове (София) (69%), без деца (80%), имащи подкрепа главно от родители (62%). При 14 % от пациентите няма подкрепяща среда, а при 24 % подкрепата е частична. Пациентите са учили средно  $13 \pm 3$  години като повечето са със средно образование (60%), неработещи (87%) като около половината от тях са пенсионирани по болест (51%). Анамнестични данни за злоупотреба с алкохол имат 10 % от пациентите, а с психоактивни вещества в миналото – 13%.

#### 2. Клинични характеристики на болестта

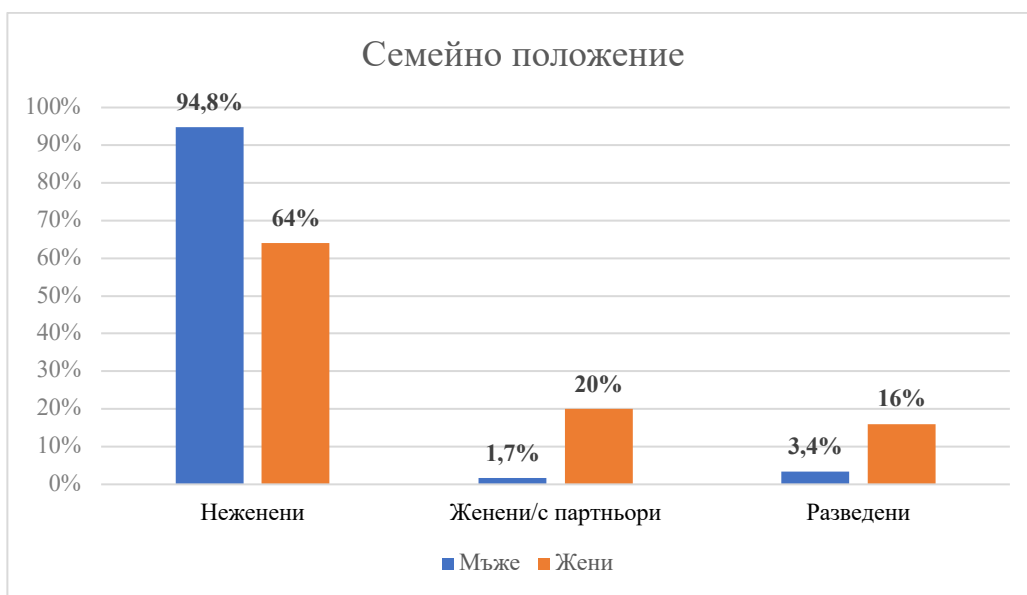
По отношение на клиничните характеристики на боледуването, изследваните пациенти са с  $16 \pm 10$  средна продължителност на болестта в години, 52% от тях имат фамилна история за психиатричен проблем. При събиране на ретроспективна информация при 14,8% има данни за пре- и перинатални усложнения, а при 4,6% в ранното биологично развитие. При 44 % от изследваните пациенти има налична соматична коморбидност с най-голям дял ендокринологична (13,9%) и кардиоваскуларна (7,4%). Средната възраст за начало на болестта е  $20,5 \pm 8.2$  като при 93,5% началото е било подмолно. Като първа проява на болестта са отразени негативна симптоматика (24%), псевдоневротични/депресивни оплаквания (31,5%), поведенчески особености (41,5%) и комбинация (2,8%) от тези симптоми. Интермитентен ход на болестта е наблюдаван при 22 % от пациентите, прогредиентен при 55 %, а хроничен при 22 %. При голяма част от пациентите липсваха ясни данни за периода на нелекувана болест и психоза (DUI/ DUP) като съответните медиани, измерени в месеци са  $24 \pm 33.8$  и  $5 \pm 42.5$  и показват неравномерно разпределение. Във връзка с рисково боледуване 36 % са имали суициден опит, 54 % са имали проява на агресия, а 44 % са имали недоброволни хоспитализации.

Според половото разпределение са наблюдавани следните различия:

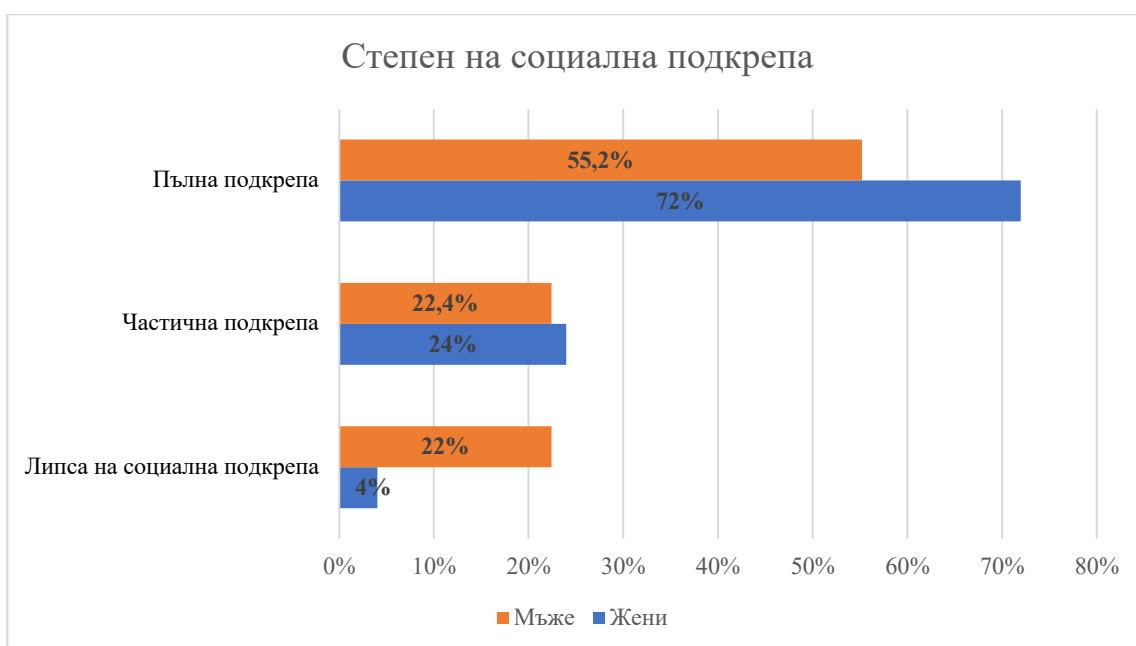
- Значимо повече жени са омъжени или са имали партньор в сравнение с мъжете ( $\chi^2(2)=16.542, p<.001$ ) (Фиг.2).
- Жените с диагноза F20 имат деца по-често, сравнено с шизофренните пациенти от мъжки пол ( $\chi^2(1)=14.021, p<.001$ ).
- При оценка на наличието на социалната подкрепа по полово разпределение се вижда, че няма значими разлики при наличието на пълна или частична подкрепа,

но липсата на подкрепа е значимо повече при мъжете ( $\chi^2(2)=7.792, p=.020$ ) (Фиг.3).

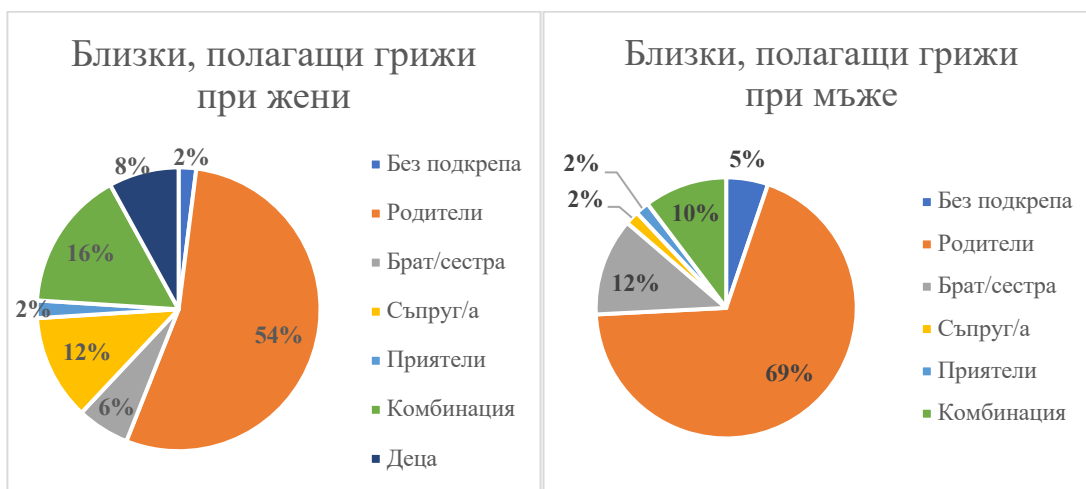
- При проследяване на разпределението на близки, които полагат грижи за пациентите, при жените има повече подкрепа от страна на съпруг и деца, дори и този дял да е малък, докато бремето за грижи при мъжете е предимно върху родителите им (Фиг.4)



**Фигура 2.** Семейно положение сред пациентите и разделение полове



**Фигура 3.** Степен на социална подкрепа и разделение полове



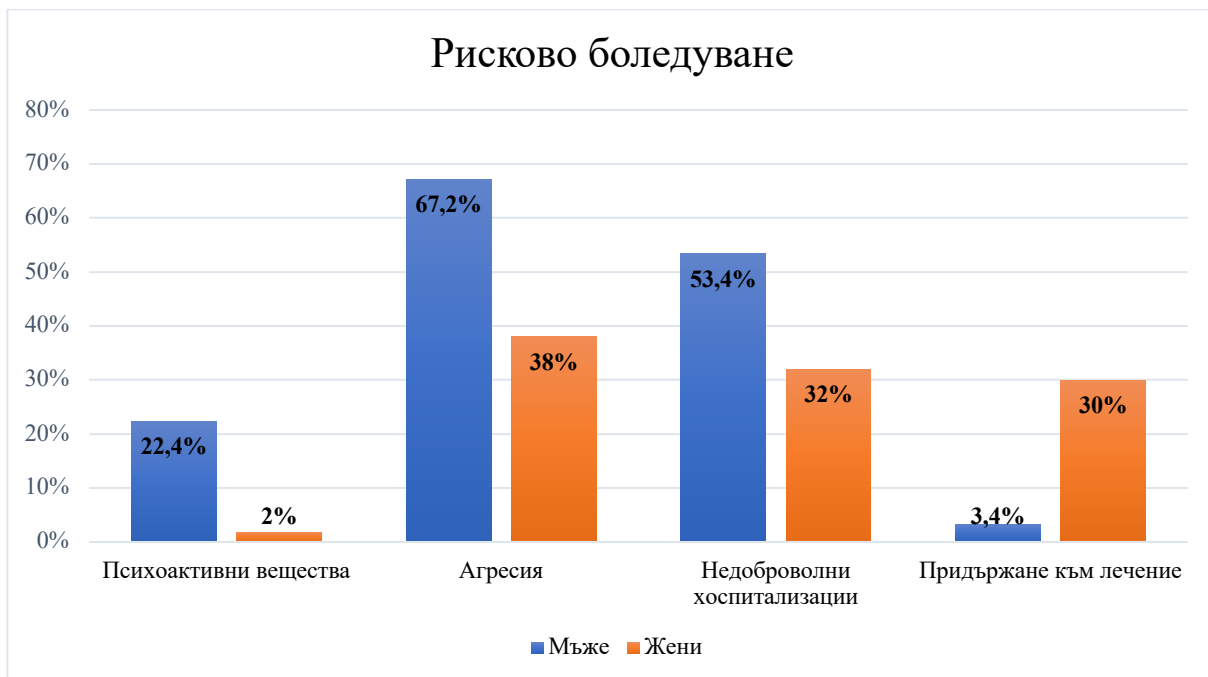
**Фигура 4.** Близки, полагащи грижи и разделение полове

Други полови различия са свързани с „рисковото боледуване“, което е по-често наблюдавано при мъжете (Фиг. 5).

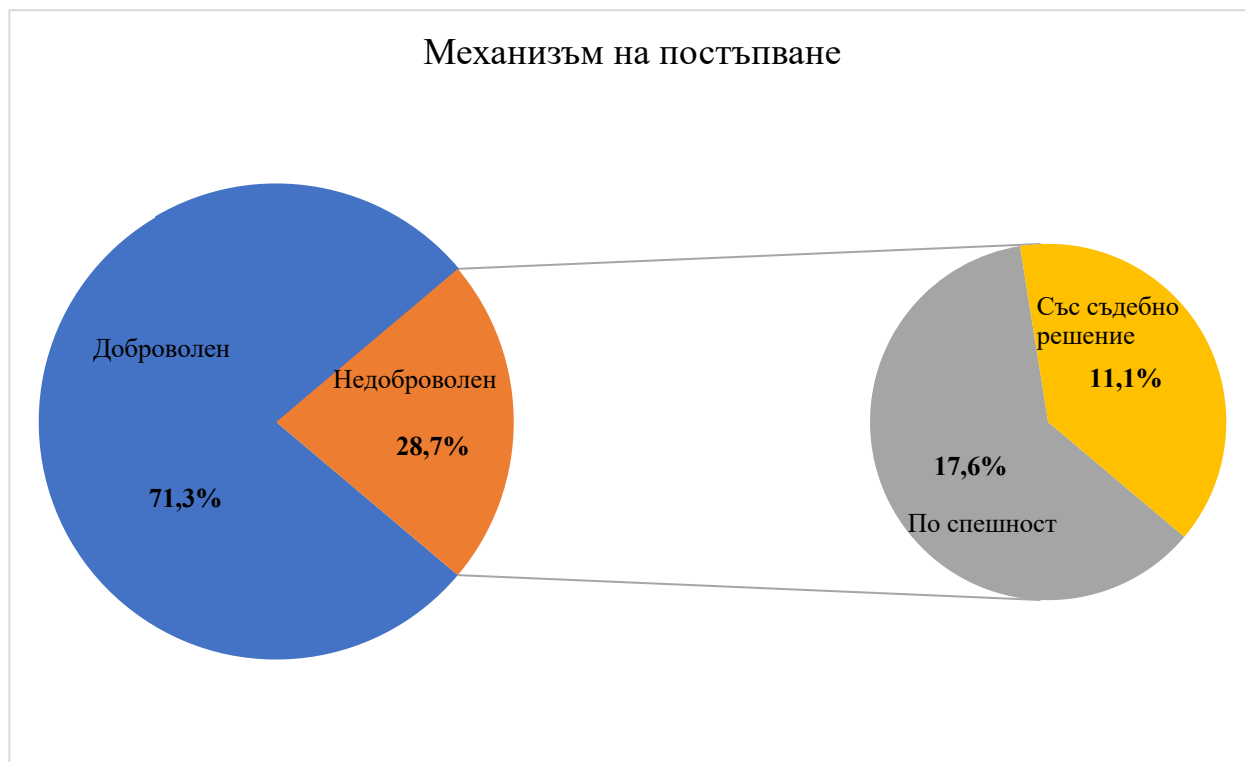
- При жените има значимо по-малко злоупотреба с ПАВ в миналото ( $\chi^2(2)=13.01$ ,  $p=.001$ ), както и с гранична значимост по-малко от тях са пушачи ( $\chi^2(1)=3.93$ ,  $p=.047$ ).
- Различие е наблюдавано и при значимо по-чести хоспитализации на задължителен принцип ( $\chi^2(1)= 5.03$ ,  $p=.025$ ), както и анамнестични данни за агресия ( $\chi^2(1)=9.24$ ,  $p=.002$ ) при мъжкия пол.
- При сравнение на нивото на придържане към терапия мъжете значително по-рядко имат пълно съдействие ( $\chi^2(2)=14.27$ ,  $p=.001$ ).

### 3. Характеристики на настоящия епизод - провеждано лечение

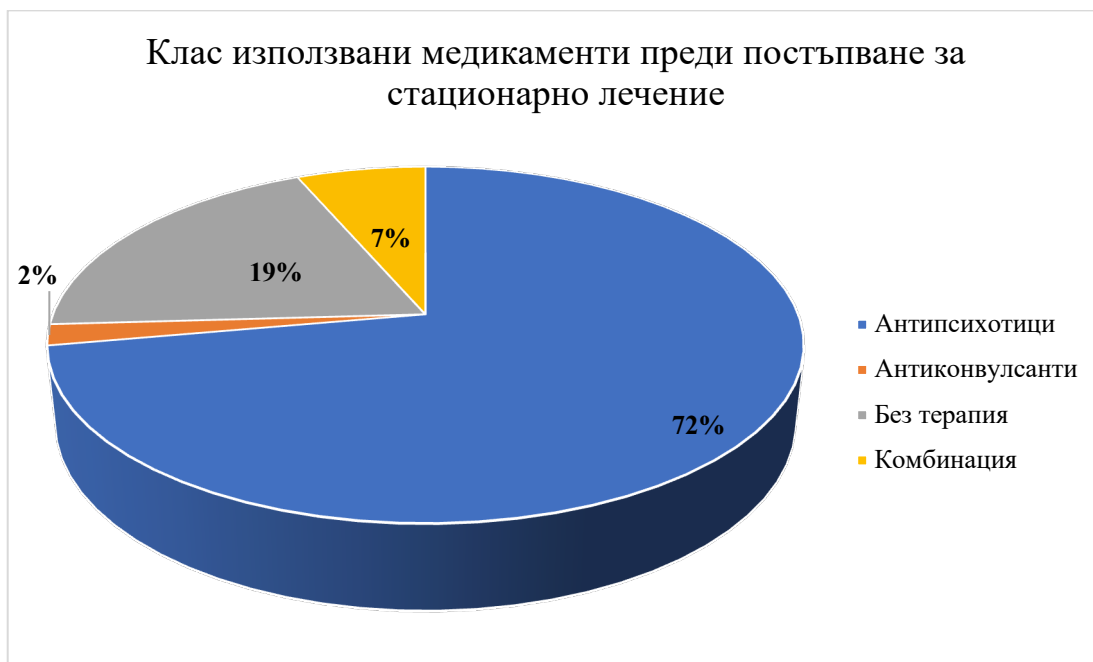
Механизмът на постъпване за стационарно лечение е обобщен във Фиг. 6. 19,4 % от извадката не провежда медикаментозна терапия преди постъпването за стационарно лечение. Съдействието към терапията значимо корелира негативно с наличието на хоспитализации по недоброволен механизъм ( $r_s = -.410$ ,  $p<.001$ ). От пациентите 31,5 % имат липса на съдействие към терапията, като двойно по-малко (15,7%) имат пълно съдействие, а близо 53% са оценени като такива с „частично съдействие“. Вид на използваните класове медикаменти е представен на Фиг.7.



**Фигура 5.** Рисково боледуване и разпределение полове



**Фигура 6.** Механизъм на постъпване за стационарно лечение



**Фигура 7.** Вид медикаменти, приемани на T1

## 4. Клинични измерители на T1

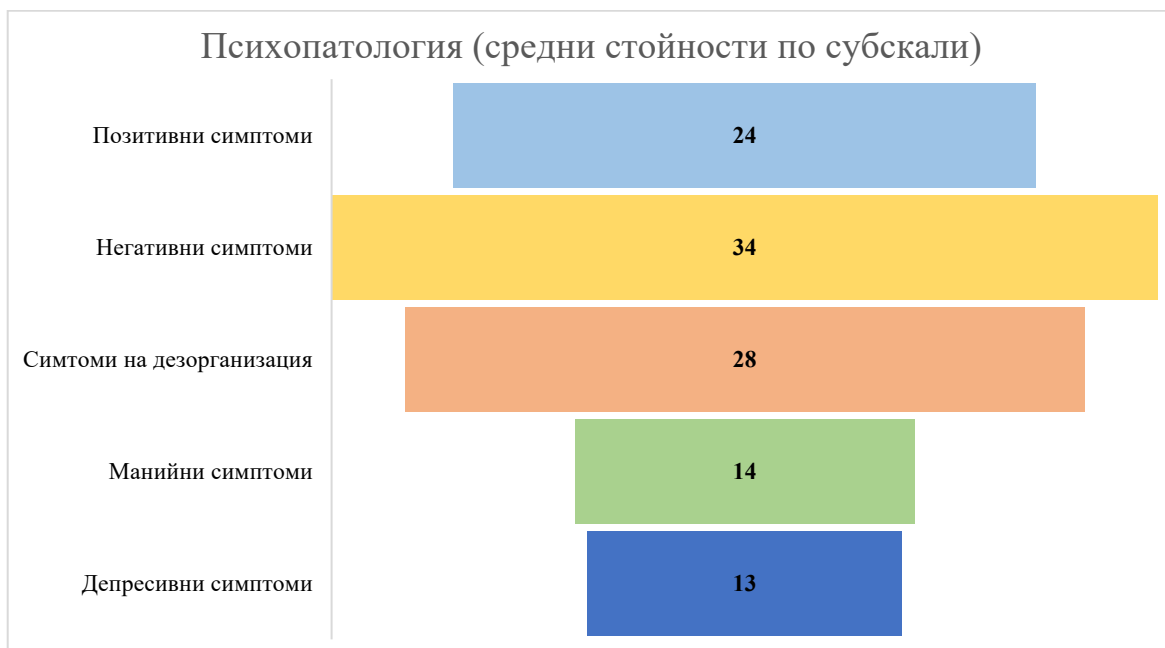
### 4.1 Психопатология (PANSS) и негативна симптоматика (SANS)

Средната стойност за психопатология, измерена при постъпването е  $112.8 \pm 16.2$ , докато негативните симптоми, измерени чрез SANS, са  $89.09 \pm 16.7$ . Средните стойности по субскали и за двата клинични измерителя са показани на Фиг.8 и Фиг.9. като е използван 5-факторния модел за психопатология (референция).

Няма значими разлики по пол, възраст, образователен ценз, социална подкрепа, наличие на деца, местоживеене, фамилна анамнеза за психиатрична болест и предходни хоспитализации по недоброволен принцип или прояви на агресия и за двете оценки. Няма значими различия и по отношение на тип на настояща хоспитализация (доброволен, по спешност и със съдебно решение), както и от степента на придържане към терапия по отношение на скалата за негативна симптоматика.

По отношение на психопатология:

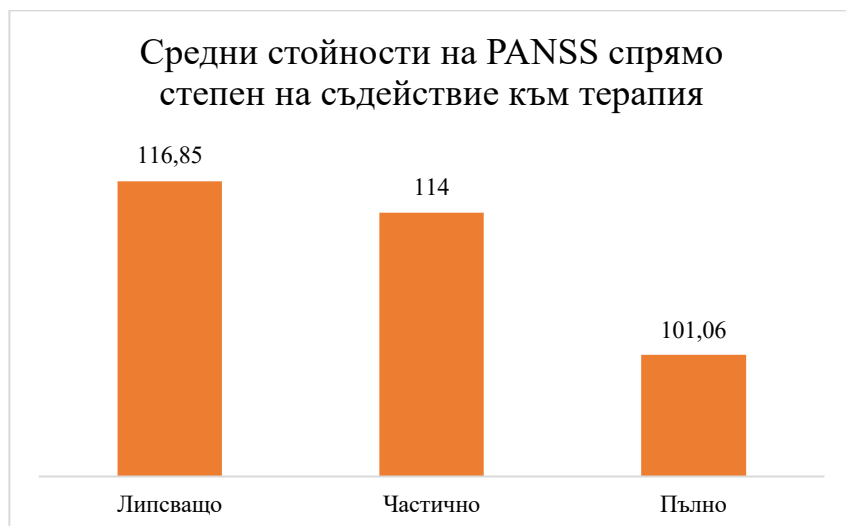
- Има значимо по-високи нива на психопатология в групата на пациентите с липса или с частично съдействие към терапия ( $H(2)=11.050$ ,  $p=.004$ ) (Фиг. 10).
- Значими различия в оценката на психопатологията има спрямо начина на постъпване – постъпване по спешност и по съдебен ред е свързано с по-високи нива на психопатология ( $H(2)=6.556$ ,  $p=.038$ ) (Фиг.11).



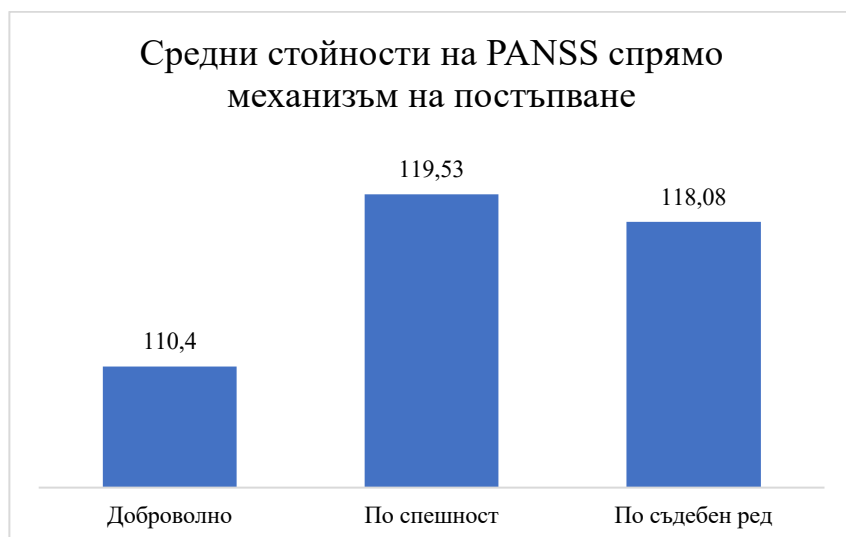
**Фигура 8.** Средни стойности по субскали на психопатология, измерена чрез PANSS



**Фигура 9.** Средни стойности по субскали на негативна симптоматика, измерена чрез SANS



**Фигура 10.** Психопатология спрямо съдействие към терапия



**Фигура 11.** Психопатология спрямо механизъм на постъпване

#### 4.1.1 Вътрешна консистентност на скалите за психопатология и негативна симптоматика

Скалите за психопатология и негативна симптоматика – обща оценка, както и оценките по субскали показват вътрешна консистентност над приемливото ниво като това е проведено и за трите времеви рамки на изследването (Табл.3).

PANSS	Cronbach's $\alpha$			SANS	Cronbach's $\alpha$		
	T1	T2	T3		T1	T2	T3
Обща оценка	.809	.849	.905	Обща оценка	.921	.943	.956
Позитивна субскала	.616	.604	.740	Афективно изравняване	.831	.848	.886
Негативна субскала	.849	.864	.873	Алогия	.779	.784	.787
Обща психопатология	.654	.713	.799	Липса на мотивация/апатия	.784	.835	.902
				Анхедония/асоциалност	.821	.870	.892
				Внимание	.814	.857	.869

**Таблица 3.** Вътрешна консистентност на скалите за психопатология и негативна симптоматика

## 4.2. Агресия

Стойностите на агресия са средно  $5.97 \pm 8.1$ , разделени в 4 домейна.

- Значимо по-високи стойности по този клиничен измерител са наблюдавани при пациенти с анамнеза за агресия в миналото ( $U=694.50$ ,  $z=-4.77$ ,  $p<.001$ ).
- Същото се отнася и за минали хоспитализации по недоброволен механизъм ( $U=936.0$ ,  $z=-3.16$ ,  $p=.002$ ) (Фиг.12).
- По-младата възраст корелира с по-високи нива на агресия ( $r_s = -0.246$ ,  $p=0.01$ ).
- Агресията е значимо по-висока при постъпване по спешност или по съдебен път ( $H(2)=29.20$ ,  $p<.001$ ) (Фиг.13).
- Липсата на придържане към терапията (съдействие) е свързан със значимо по-високи нива на агресия ( $H(2)=24.347$ ,  $p<.001$ ) (Фиг.14).

## 4.3. Функциониране

Средната оценка за нивото на функциониране при постъпването е  $25.1 \pm 11.4$ . Няма значими различия по пол, социална подкрепа, деца, образователен ценз, местоживееене или фамилна анамнеза.

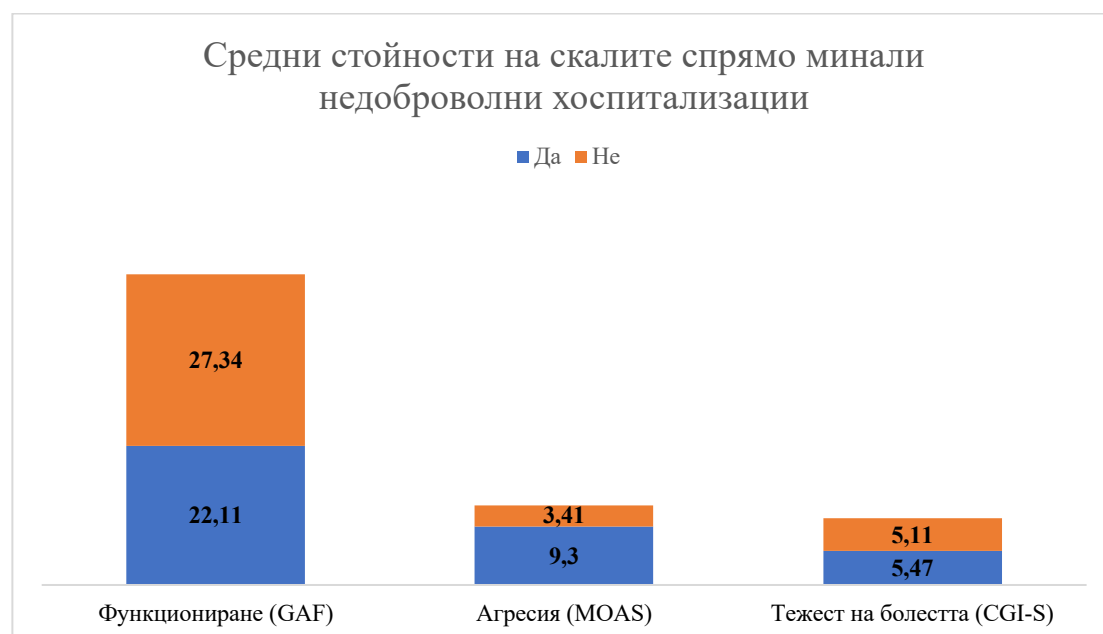
- Резултат с гранично ниво на значимост е различието в нивото на функциониране според тютюнопушенето – функционирането при пушачи е оценено по-високо от това при непушачи ( $U=779.0$ ,  $z=-2.83$ ,  $p=.005$ ).
- По-високата възраст е свързана с по-високи нива на функциониране ( $r_s=.303$ ,  $p=0.001$ ).
- Непараноидната форма на болестта е свързана с по-ниско ниво на функциониране (Фиг.16).

- Наличието на минала агресия ( $U=1063.0$ ,  $z=-2.397$ ,  $p=.017$ ), както и хоспитализация по недоброволен механизъм ( $U=1005.50$ ,  $z=-2.66$ ,  $p=.008$ ). са свързани с по-ниско функциониране (Фиг.12).
- Функционирането е значимо по-ниско при постъпване за лечение по спешност или по съдебен ред ( $H(2)=27.60$ ,  $p<.001$ ), (Фиг.13).
- Липсата или частичното придържане към терапия също са свързани с по-ниско функциониране ( $H(2)=19.679$ ,  $p<.001$ ), (Фиг.14).

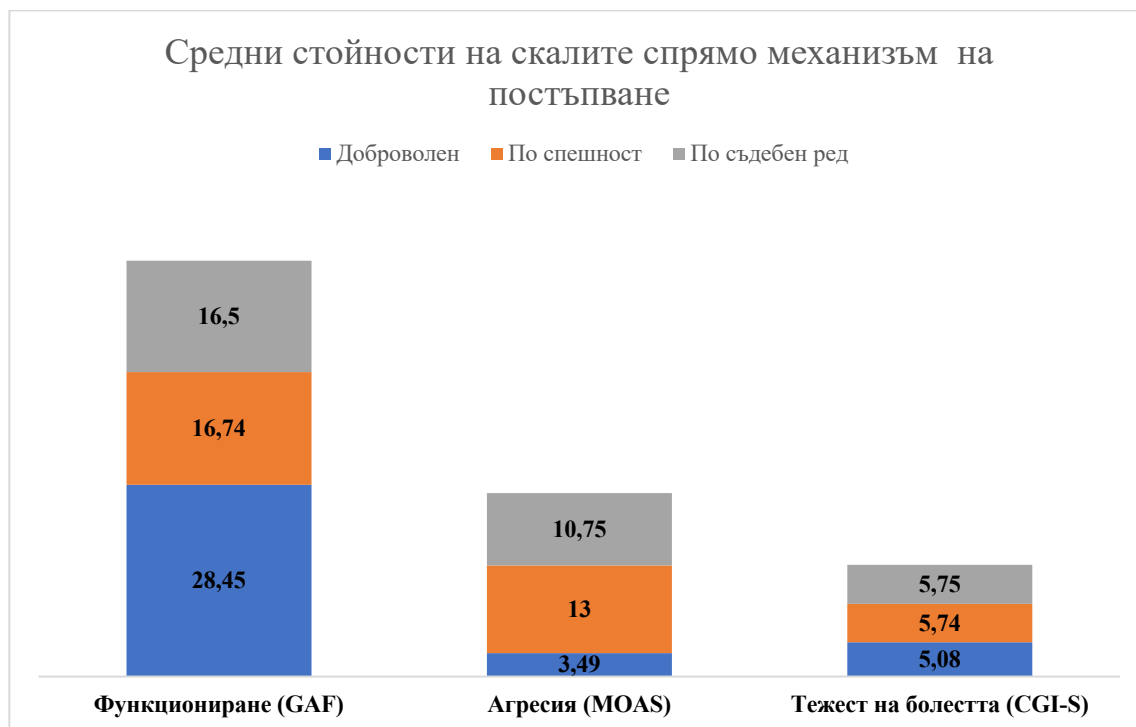
#### 4.4. Тежест на заболяването

Средната оценка на тежест на заболяването е  $5.3 \pm 0.9$ , като разпределението на пациентите според тежестта на заболяването е показана на Фиг. 15.

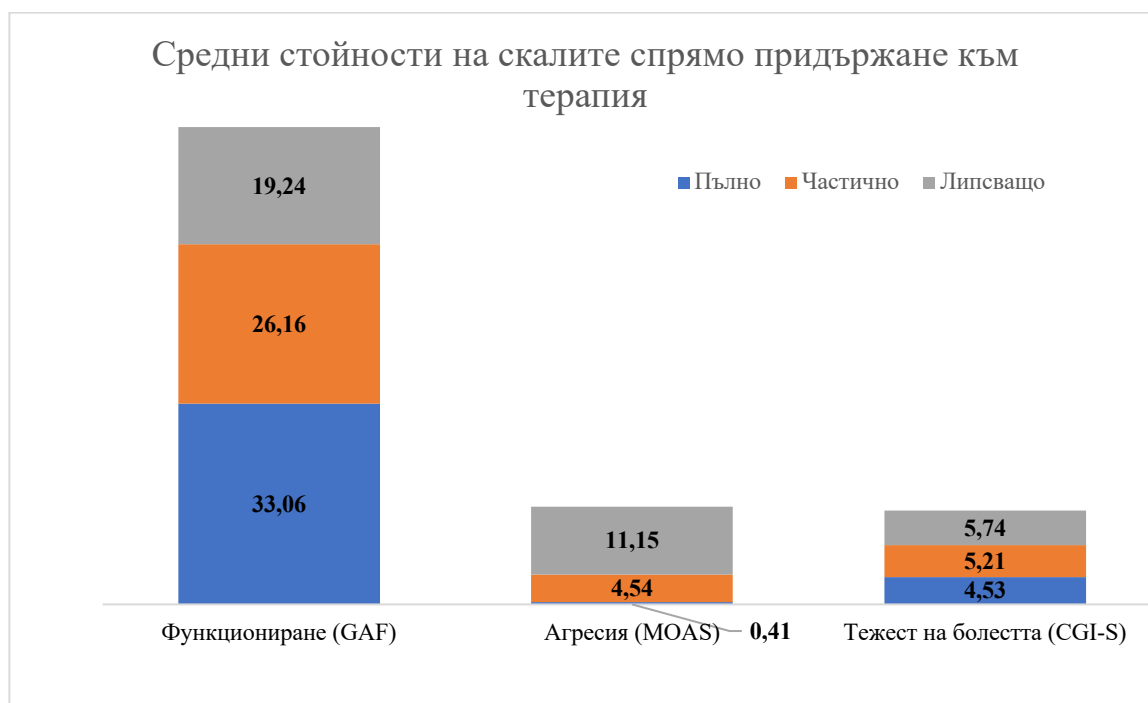
- Оценката за тежест на клинично впечатление на болестта зависи от пола, като са установени по-високи оценки при мъжки пол ( $U=1144.50$ ,  $z=-2.038$ ,  $p=.042$ ).
- Различия са наблюдавани при формата на болестта (Фиг. 16).
- Наличието на недоброволна хоспитализация в миналото е свързано с по-високи стойности на тежест на болестта ( $U=1075.50$ ,  $z=-2.402$ ,  $p=.016$ ). (Фиг.12) Освен анамнестичните данни, значение има и статута на настоящата хоспитализация. Значимо по-високи оценки по този клиничен измерител са наблюдавани при хоспитализация по спешност или по съдебен път ( $H(2)=13.990$ ,  $p=.001$ ) (Фиг.13).
- Различия са наблюдавани и според придържането към лечение ( $H(2)=21.306$ ,  $p<.001$ ). Значимо по-високи оценки са свързани с липса или частично придържане към поддържащо лечение (Фиг. 14).



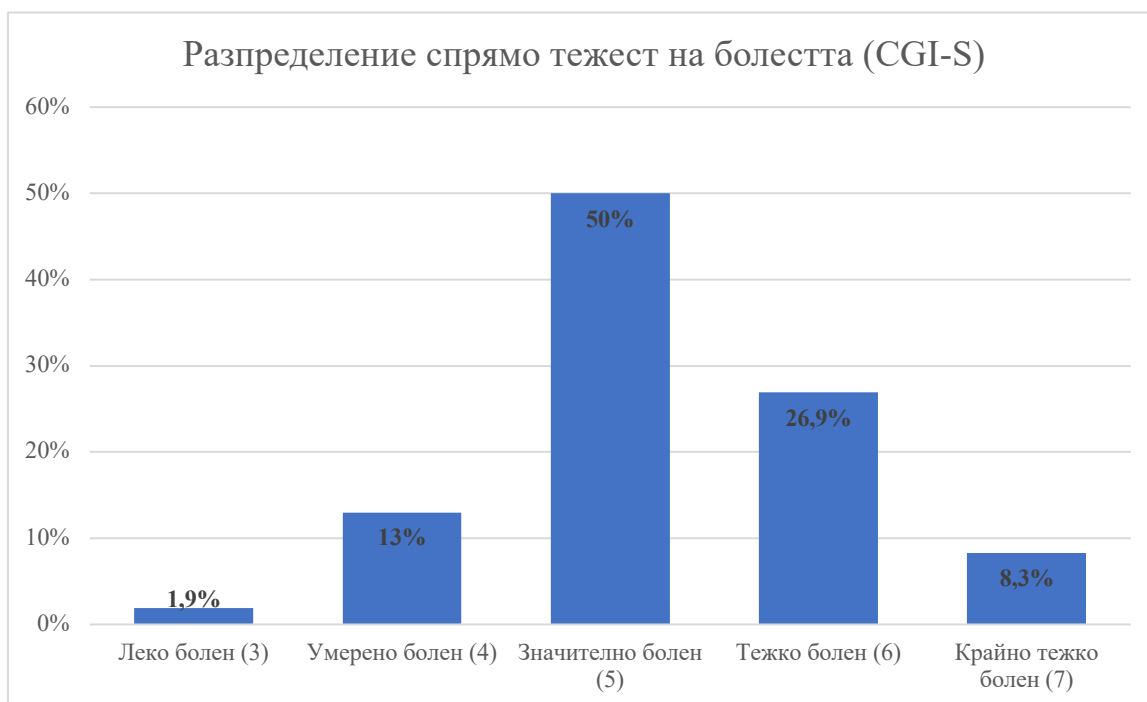
**Фигура 12.** Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо минали недоброволни хоспитализации



**Фигура 13.** Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо механизъм на постъпване



**Фигура 14.** Средни стойности на скалите за функциониране, агресия и тежест на болестта спрямо придържане към терапия

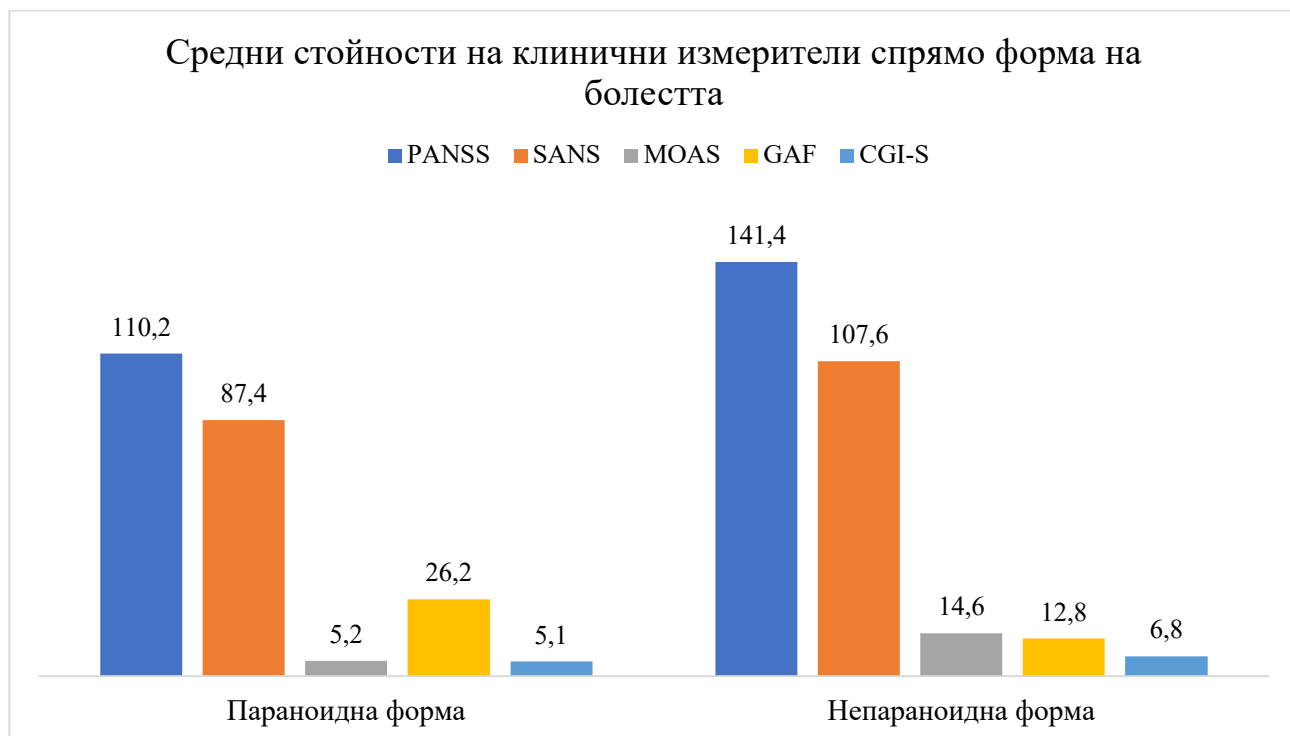


**Фигура 15.** Разпределение на пациентите спрямо скалата за тежест на болестта (CGI-S)

#### 4.5. Клинични измерители според формата на болестта

Всички изследвани клинични измерители се различават значимо при пациенти с параноидна и непараноидна форма на болестта (Фиг.18).

- Психопатологията е значимо по-висока при непараноидна форма на болестта ( $U=90.0$ ,  $z=-3.95$ ,  $p<.001$ ).
- Същото се отнася и за негативната симптоматика, измерена чрез SANS ( $U=158.0$ ,  $z=-3.19$ ,  $p=.001$ ).
- При непараноидната форма има значително по-високи нива на агресия ( $U=247.50$ ,  $z=-2.25$ ,  $p=.024$ ).
- Функционирането е значително по-ниско при непараноидна форма ( $U=142.50$ ,  $z=-3.39$ ,  $p=.001$ ).
- Тежестта на болестта от клиничното впечатление е значимо по-голяма при непараноидна шизофрения ( $U=38.0$ ,  $z=-4.91$ ,  $p<.001$ ).



**Фигура 16.** Средни стойности на клиничните измерители спрямо формата на болестта

## 5. Факторен анализ на изследваните предиктори

В хода на проучването са събрани множество социодемографски и клинични характеристики, които могат да играят ролята на потенциални предиктори за отговор към лечение. С цел групирането им в общи компоненти според тяхното взаимно корелиране и редуцирането на броя на независимите променливи, които се включват впоследствие в регресионния анализ, се приложи факторен анализ. Той се извърши на две стъпки – факторен анализ на изследваните социодемографски характеристики, и на втори етап – факторен анализ на клинични характеристики на болестта.

### 5.1. Факторен анализ на социодемографски данни

Върху 17 социо-демографски характеристики бе проведен факторен анализ: главни компоненти (principal component analysis - PCA) с ортогонална (varimax) ротация. Чрез коефициента на Kaiser–Meyer–Olkin се потвърди адекватността на анализа : КМО = .64. Тестът на Bartlett за сферичност  $\chi^2(136) = 505, p < .001$ , показва, че връзките между елементите са достатъчно големи за PCA. За да получи всеки компонент собствена стойност (eigenvalues), бе проведен първоначален анализ. Шест компонента имат собствени стойности над критерия на Кайзер от 1 и в комбинация обясняват 62,42% от дисперсията. Елементите, които се групират върху едни и същи компоненти, предполагат оформянето на следните групи:

- Компонент 1: Социална стабилност
- Компонент 2: Образование

- Компонент 3: Свободно време
- Компонент 4: ПАВ
- Компонент 5: Социална подкрепа
- Компонент 6: Местоживеене

Компонент 1 обединява социодемографските характеристики възраст, семейно положение, години работа, наличие на деца, подкрепа от вид близки и настоящо занимание като бе наречен *социална стабилност*. Към този компонент, на база клинична преценка и близки стойности между два от компонентите, е добавена и променилвата пол. Вторият компонент, *образование*, включва нивото на образование и годините учене. В третия компонент, *свободно време*, се групират наличието на хоби, спортуване и сезон на раждане. *Психоактивните вещества* обединяват характеристиките пушене и минала употреба на ПАВ (четвърти компонент). Като отделен компонент се отделя наличието на подкрепяща среда – компонент *социална подкрепа*. Последният, шести компонент, *местоживеене*, обединява времето на професионална ангажираност и местоживеенето.

## 5.2. Факторен анализ на клинични характеристики на болестта

Върху 18 клинични характеристики на болестта бе извършен факторен анализ, главни компоненти (principal component analysis - PCA), с ортогонална (varimax) ротация. Чрез коефициента на Kaiser–Meyer–Olkin се потвърди адекватността на анализа : КМО = .54. Тестът на Bartlett за сферичност  $\chi^2 (153) = 480,27$   $p < .001$ , показва, че връзките между елементите са достатъчно големи за PCA. Беше проведен първоначален анализ, за да се получат собствени стойности за всеки компонент в данните. Седем компонента имат собствени стойности над критерия на Кайзер от 1 и в комбинация обясняват 66,72% от дисперсията. Елементите, които се групират върху едни и същи компоненти, предполагат оформянето на следните компоненти:

- Компонент 1: Телостроеж+ССЗ
- Компонент 2: Невроразвитиен/наследственост
- Компонент 3: Ход и продължителност на болестта
- Компонент 4: Опасно боледуване
- Компонент 5: Суицидност/телесна комобридност
- Компонент 6: Начало на болестта/острота, кл.характеристики, преципитиращи фактори/
- Компонент 7: Форма на болестта/възраст при начало

В първия компонент (*Телостроеж*) корелират телостроеж, индекс на телесна маса (ИТМ), както и наличието на сърдечно-съдова коморбидност. Вторият компонент – *Невроразвитиен*, включва усложнения по време на перинаталния период, усложнения в ранното биологично развитие, както и наличието на фамилна анамнеза за психиатрично заболяване. Лонгитудиналния ход на болестта (първи епизод, интермитентен, прогресивен, хроничен) и нейната продължителност са групирани в третия компонент (*Ход и продължителност на болестта*). В четвъртия компонент, *Опасно боледуване*, се включват минали недоброволни хоспитализации и агресия. Петият компонент обединява минали суицидни опити и телесна коморбидност, различна

от сърдечно-съдовата (*Суицидност/телесна коморбидност*). Наличието на преципитиращи фактори, остротата на начало на болестта, както и клиничните характеристики на началото (негативна, превдодепресивна симптоматика, поведенчески особености) се групират в шестия компонент *Начало на болестта*. Последният, седми компонент – *Форма на болестта*, включва в себе си възраст при започване на болестта и форма на болестта (параноидна или непараноидна).

## 6. Предиктори за терапевтичен отговор на Т1

Изследвани са различни модели, търсещи предиктори за терапевтичен отговор. Използвани са множество клинични измерители с цел обхващане на хетерогенността в начина на протичане на болестта. За дефиниране на клиничния отговор към терапия са използвани различни конструкти: симптоматичен отговор, изразен с изследване на психопатология, негативна симптоматика, агресия, общо клинично впечатление на тежестта, както и обхващане на социалното функциониране с глобална оценка за функциониране.

### 6.1. Предиктори от факторния анализ

#### 6.1.1 Психопатология

Изследването на компонентите от факторния анализ със социодемографските данни като предиктори за психопатология не репрезентират добре модела, поради което не бяха интерпретирани. По отношение на клиничните характеристики, два от компонентите на факторния анализ се установяват като значими – компонент Телостроеж ( $p=.004$ ) и компонент – Форма и възраст при начало на болестта ( $p=.007$ ) (Табл.4).

При последваща множествена стъпкова регресия с независимите променливи, включени в тези компоненти, с цел по-детайлно разглеждане на влиянието им, на стъпка 4 предикторите се редуцираха до два: индекс на телесна маса ( $p=.038$ ) и форма на болестта ( $p<.001$ ). Ниското тегло, както и непараноидна форма на болестта са свързани с по-високи нива на психопатология ( $F(2)=23.979$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.314$  за стъпка 4).

#### 6.1.2 Негативна симптоматика

При оценка кои компоненти от клиничните характеристики влияят върху негативната симптоматика освен Телостроеж ( $p=.001$ ) и Форма на болестта ( $p=.039$ ), идентифицирани и като предиктори за психопатология, се добавя и Невроразвитийният компонент ( $p=.002$ ), ( $R^2=.233$   $F(7)=4.342$ ,  $p<0.001$ ).

При последващо разглеждане на променливите, включени в тези компоненти, като значими на последна стъпка от множествена регресия, се установяват отново

индекс на телесна маса ( $F(1) = 11.346$ ,  $p=.001$ ) и непараноидна форма на болестта като рисков предиктор ( $F(1)=13.386$ ,  $p<.001$ ), както и усложнения по време на бременност и раждане ( $F(1) =9.603$ ,  $p=.002$ ). Въпреки това тези предиктори трябва да се интерпретират внимателно и заслужават по-подробни изследвания поради ниската вариация, която обяснява модела – близо около 10 % за всеки от тях (съответно  $R^2=.097$ ,  $R^2= .112$ ,  $R^2 = .083$ ).

	<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>Beta (<math>\beta</math>)</b>	<b>P</b>
(Константа)	112.861	1.466		.000
<b>Телостроеж</b>	-4.336	1.473	-.267	<b>.004</b>
Невроразвитиен компонент/наследственост	2.668	1.473	.164	.073
Ход и продължителност на болестта	-.528	1.473	-.033	.721
Опасно боледуване	1.258	1.473	.078	.395
Суицидност/телесна коморбидност	1.198	1.473	.074	.418
Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.553	1.473	.034	.708
<b>Форма/начало на болестта</b>	4.085	1.473	.252	<b>.007</b>

\*Зависима променлива: психопатология, измерена чрез PANSS

**Таблица 4.** Регресионен анализ на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за психопатология

### 6.1.3 Агресия

Социалната стабилност ( $p<.001$ ) и социалната подкрепа ( $p=.031$ ) са компоненти от факторния анализ, които са установени като значими за степента на агресия. При последващо по-детайлно изследване на социалната стабилност, на 5-та стъпка от стъпковата регресия (Табл.5) статуса на неомъжен ( $p<.001$ ) води до по-високи нива на агресия, докато наличието на деца се свързва с по-висока агресия ( $p=.006$ ).

От клиничните характеристики Опасното боледуване ( $p<.001$ ) и Ход и продължителност на боледуване ( $p=.002$ ) се установяват като значими за агресия на Т1 ( $F(7)=7,496$   $p<.001$ ,  $R^2=.344$ ). Минала агресия се явява с прогностична стойност за настоящи по-високи нива на агресия ( $p<.001$ ), докато нивата на агресия намаляват с промяна на хода на болестта към хронично протичане ( $p=.005$ ), (Табл.6).

		<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>Beta (β)</b>	<b>p</b>
Стъпка 5	(Константа)	14.143	3.233		.000
	Деца (да)	7.469	2.675	.371	<b>.006</b>
	<b>Семейно положение (несемеен)</b>	-10.347	2.772	-.506	<b>.000</b>
	Настоящо занимание (безработен)	-2.882	1.589	-.168	.073

\*Стъпка 5, Зависима променлива MOAS общ сбор на T1, F(7)=3,478, p=.002, R<sup>2</sup>=.196

**Таблица 5.** Регресионен анализ от социодемографски данни, извлечени от факторен анализ – предиктори за агресия

		<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>Beta (β)</b>	<b>p</b>
Стъпка 1	(Константа)	5.972	.656		.000
	Телостроеж	-.791	.659	-.097	.233
	Невроразвитиен компонент/наследственост	-.989	.659	-.122	.136
	<b>Ход и продължителност на болестта</b>	<b>-2.104</b>	<b>.659</b>	<b>-.259</b>	<b>.002</b>
	<b>Опасно боледуване</b>	<b>3.968</b>	<b>.659</b>	<b>.488</b>	<b>.000</b>
	Суицидност/телесна коморбидност	.903	.659	.111	.174
	Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.117	.659	.014	.860
	Форма/начало на болестта	.430	.659	.053	.516

		<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>Beta (β)</b>	<b>p</b>
Стъпка 2	(Константа)	3.621	3.765		.338
	<b>Минала агресия (да)</b>	<b>7.197</b>	<b>1.366</b>	<b>.443</b>	<b>.000</b>
	<b>Ход на болестта (хроничен)</b>	<b>-2.913</b>	<b>1.011</b>	<b>-.242</b>	<b>.005</b>

\*Зависима променлива: обща оценка на агресия на T1; (F(4)=9,907, p<.001, R<sup>2</sup>=.278)

**Таблица 6.** Регресионен анализ на факторни компоненти от клинични характеристики – предиктори за агресия

## 6.1.4 Функциониране

Предиктор за функционирането е компонента Социална стабилност ( $p < .001$ ). При последваща множествена стъпкова регресия от променливите, включени в този компонент (възраст, пол, семеен статус, наличие на деца, близки, години на работа и настояща професионална ангажираност), на 6-та стъпка като значима се явява подкрепата от близки ( $F(7) = 3.1683$ ,  $p = .001$ ,  $R^2 = .205$ ). Функционирането се подобрява с добавянето на подкрепа от страна на близки, различни от родителската подкрепа – деца, съпруг/а, приятели, или комбинация от тях (Табл. 7).

		B	Std. Error	Beta ( $\beta$ )	p
Стъпка 6	(Константа)	11.150	3.199		.001
	Години работа	2.419	1.302	.173	.066
	<b>Роднини (разширена подкрепа)</b>	7.662	2.224	.322	<b>.001</b>
*Зависима променлива: функциониране на T1; $F(7) = 3.1683$ , $p = .001$ , $R^2 = .205$					

**Таблица 7.** Регресионен анализ от социодемографски данни, извлечени от факторен анализ – предиктори за функциониране

Клиничните характеристики от компонентите Ход и продължителност на болестта ( $p = .047$ ) и Опасно боледуване ( $p = .007$ ) са установени като предиктори за функционирането на T1 (Табл.8). При последващ регресионен модел, продължителността на боледуване и типа на клиничен ход на болестта губят своята значимост. По отношение на опасно боледуване на 2-ра стъпка от стъпковата регресия наличието на минала агресия се явява като лош прогностичен белег и намалява нивото на функциониране ( $p = .016$ ), ( $F(2) = 3,759$ ,  $p = 0.26$ ,  $R^2 = .067$ ), въпреки че моделът обяснява малака част от вариацията.

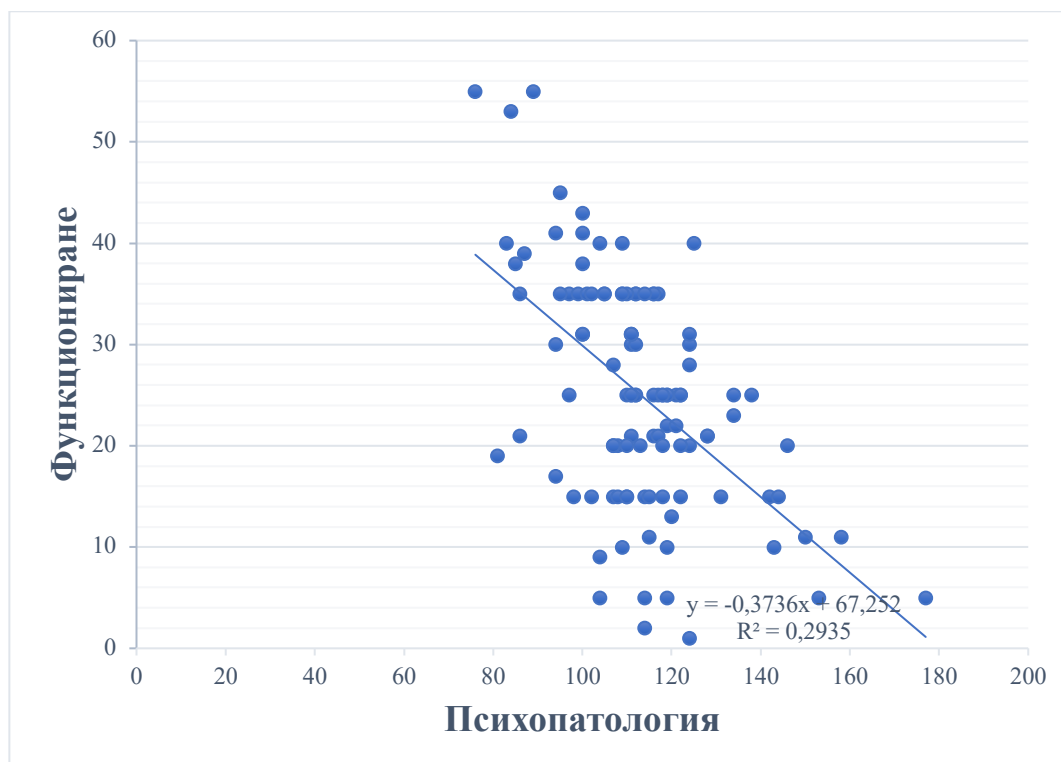
Простата линейна регресия определя психопатологията ( $p < .001$ ) като предиктор за функционирането ( $F(1) = 44.260$ ,  $p < .001$ ,  $R^2 = .295$ ), (Фиг. 17).

При търсене на връзка и по-детайлно разглеждане на психопатология и функциониране се доказва ролята на компонентите дезорганизация и мания, включени в скалата PANSS. Множествена линейна регресия установи, че близо половината от вариацията (47%) при оценка на този конструкт зависи от психопатологията. Намаляването на дезорганизацията ( $p = .008$ ) и манията ( $p < .001$ ) подобряват функционирането, измерено чрез GAF, (Табл. 9).

	B	Std. Error	Beta (β)	p
(Константа)	25.065	1.044		.000
Телостроеж	1.862	1.049	.164	.079
Невроразвитиен компонент/наследственост	-.738	1.049	-.065	.483
<b>Ход и продължителност на болестта</b>	2.114	1.049	.186	<b>.047</b>
<b>Опасно боледуване</b>	-2.895	1.049	-.255	<b>.007</b>
Суицидност/телесна коморбидност	-1.404	1.049	-.124	.184
Начало на болестта- острота, преципитиращи фактори	.148	1.049	.013	.888
Форма/начало на болестта	.050	1.049	.004	.962

\*Зависима променлива: Обща оценка на функционирането на T1; F(7)=2.446, p=.023, R<sup>2</sup>= 0.146

**Таблица 8.** Регресионен анализ на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за функциониране



**Фигура 17.** Проста линейна регресия – психопатология като предиктор за функциониране

		B	Std. Error	Beta ( $\beta$ )	P
1	(Константа)	62.652	6.398		.000
	Позитивна субскала на T1	-.257	.193	-.122	.186
	Негативна субскала на T1	-.133	.128	-.099	.299
	<b>Субскала на дезорганизация на T1</b>	-.489	.181	-.279	<b>.008</b>
	<b>Субскала на мания на T1</b>	-1.026	.203	-.421	<b>.000</b>
	Субскала на депресия на T1	.119	.166	.057	.477

\*Зависима променлива: Обща оценка на функционирането на T1

**Таблица 9.** Множествена линейна регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за функциониране

### 6.1.5 Общо клинично впечатление за тежестта на боледуване

Като предиктори за тежестта на боледуване, обясняващи 20 % от този клиничен измерител, се явяват компонентите Телостроеж ( $p = .013$ ), Опасно боледуване ( $p = .016$ ) и Форма на болестта ( $p = .030$ ). ( $F(7) = 3.562$ ,  $p = .002$ ,  $R^2 = .200$ ).

В Табл.10 са представени последните стъпки от последваща множествена стъпкова регресия с намерените значими компоненти от факторния анализ. От тях непараноидната форма на болестта е свързана с по-голяма тежест ( $p < .001$ ) като този предиктор в най-голяма степен обяснява избрания измерител (30%). Недоброволни хоспитализации в миналото ( $p = .034$ ), както и ниското телесно тегло ( $p = .002$ ) са свързани с по-висока тежест на болестта, които обаче обясняват вариациите в модела минимално.

Подобно на връзката между психопатология и функциониране, 5-факторния модел на психопатология обяснява голяма част от вариацията за общо впечатление за тежестта – 67%. Единственият фактор, който не е установен като значим предиктор, е депресивният, докато позитивната, негативна субскала, както и тези за дезорганизация и мания се явяват значими и техните по-високи стойности определят и по-висока тежест на болестта (Табл.11).

		B	Std. Error	Beta ( $\beta$ )	P
F(2)=22.843, p<.001 R <sup>2</sup> =.303	(Константа)	3.788	.330		.000
	Начало на болестта	-.015	.009	-.145	.079
	<b>Форма на болестта (непараноидна)</b>	<b>1.687</b>	<b>.253</b>	<b>.545</b>	<b>.000</b>
Стъпка 2 F(1)=4.628, p=.034 R <sup>2</sup> =.042	(Константа)	4.761	.249		.000
	<b>Недоброволни хоспитализации (да)</b>	<b>.353</b>	<b>.164</b>	<b>.205</b>	<b>.034</b>
Стъпка 3 F(1)=10.396, p=.002, R <sup>2</sup> =.089	(Константа)	5.946	.225		.000
	<b>Индекс на телесна маса</b>	<b>-.381</b>	<b>.118</b>	<b>-.299</b>	<b>.002</b>

\*Зависима променлива: общо клинично впечатление за тежестта на T1

**Таблица 10.** Регресионен анализ на клинични характеристики, извлечени от факторен анализ – предиктори за тежест на боледуване

		B	Std. Error	Beta ( $\beta$ )	P
1	(Константа)	1.215	.380		.002
	<b>Позитивна субскала на T1</b>	<b>.040</b>	<b>.011</b>	<b>.252</b>	<b>.001</b>
	<b>Негативна субскала на T1</b>	<b>.027</b>	<b>.008</b>	<b>.262</b>	<b>.001</b>
	<b>Субскала на дезорганизация на T1</b>	<b>.040</b>	<b>.011</b>	<b>.305</b>	<b>.000</b>
	<b>Субскала на мания на T1</b>	<b>.073</b>	<b>.012</b>	<b>.393</b>	<b>.000</b>
	Субскала на депресия на T1	9.151E-5	.010	.001	.993

\*Зависима променлива: общо клинично впечатление за тежестта на T1

**Таблица 11.** Множествена линейна регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за тежест на болестта

## 6.2 Предиктори от клинични характеристики – провеждано лечение

Предиктори – провеждано лечение на T1	Зависима променлива: агресия (MOAS)				Зависима променлива: функциониране (GAF)				Зависима променлива: тежест на клинично състояние (CGI-S)			
	B*	Std. Error	Beta (β)	p	B*	Std. Error	Beta (β)	p	B*	Std. Error	Beta (β)	p
(Константа)	1.648	2.050		.423	27.678	2.951		.000	5.312	.231		.000
Клозапин (да)	.655	1.632	.036	.689	1.148	2.349	.045	.626	-.165	.184	-	.373
<b>Недоброволна хоспитализация (да)</b>	6.412	1.750	.358	<b>.000</b>	-9.495	2.519	-.380	<b>.000</b>	.376	.197	.199	.060
<b>Липса на придържане към терапия</b>	4.471	1.753	.256	<b>.012</b>	-2.980	2.523	-.122	.240	.416	.198	.225	<b>.038</b>
Антипсихотик (атипичен)	.991	2.193	.061	.652	2.476	3.157	.109	.435	-.152	.247	-	.541
Брой антипсихотици (>/= 2)	1.460	1.825	.087	.426	.028	2.628	.001	.992	-.189	.206	-	.361
Форма на медикамента (перорален)	-.944	2.003	-.058	.638	-.761	2.883	-.034	.792	-.119	.226	-	.599

**Таблица 12.** Множествена стъпкова регресия -предиктори от провеждано лечение за агресия, функциониране и тежест на болестта

Бе приложен модел на множествена регресия с предиктор вида на провеждано медикаментозно лечение. Не бяха открити значими фактори при постъпване за стационарно лечение по отношение на психопатология, измерена чрез PANSS и негативна симптоматика, обективизирана от SANS.

- По отношение на агресивното поведение, като предиктор за по-високи нива на агресия бяха установени недоброволни хоспитализации ( $p < .001$ ), както и липса на съдействие/придържане към лечението ( $p < .012$ ), като моделът обяснява близо 30 % от вариацията за този конструкт ( $F(6) = 7.02$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = .294$ ).

- Изследването на предиктори за общото функциониране на T1 установява недоброволната хоспитализация като негативен предиктор, който намалява нивото на функциониране (**p<0.001**) ( $F(6) = 5.585$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = .249$ ).
- При измерване на общото впечатление за тежестта на болестта като статистически значим, обясняващ 20 % от вариацията, се установява липсата на съдействие (**p=.038**) ( $F(6) = 4.112$ ,  $p = 0.001$ ,  $R^2 = .196$ ). Данните са обобщени на Табл. 12.

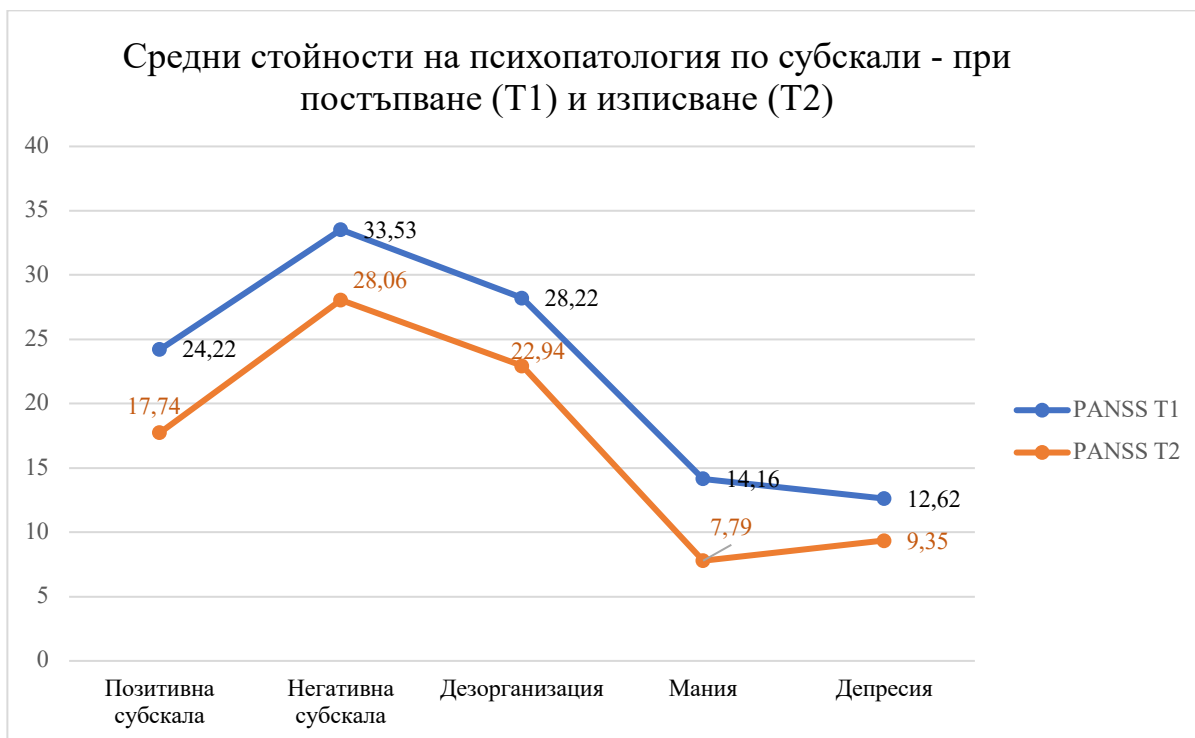
## IV. Резултати след проведено стационарно лечение (T2)

### 1. Промяна в клинични измерители след стационарно лечение

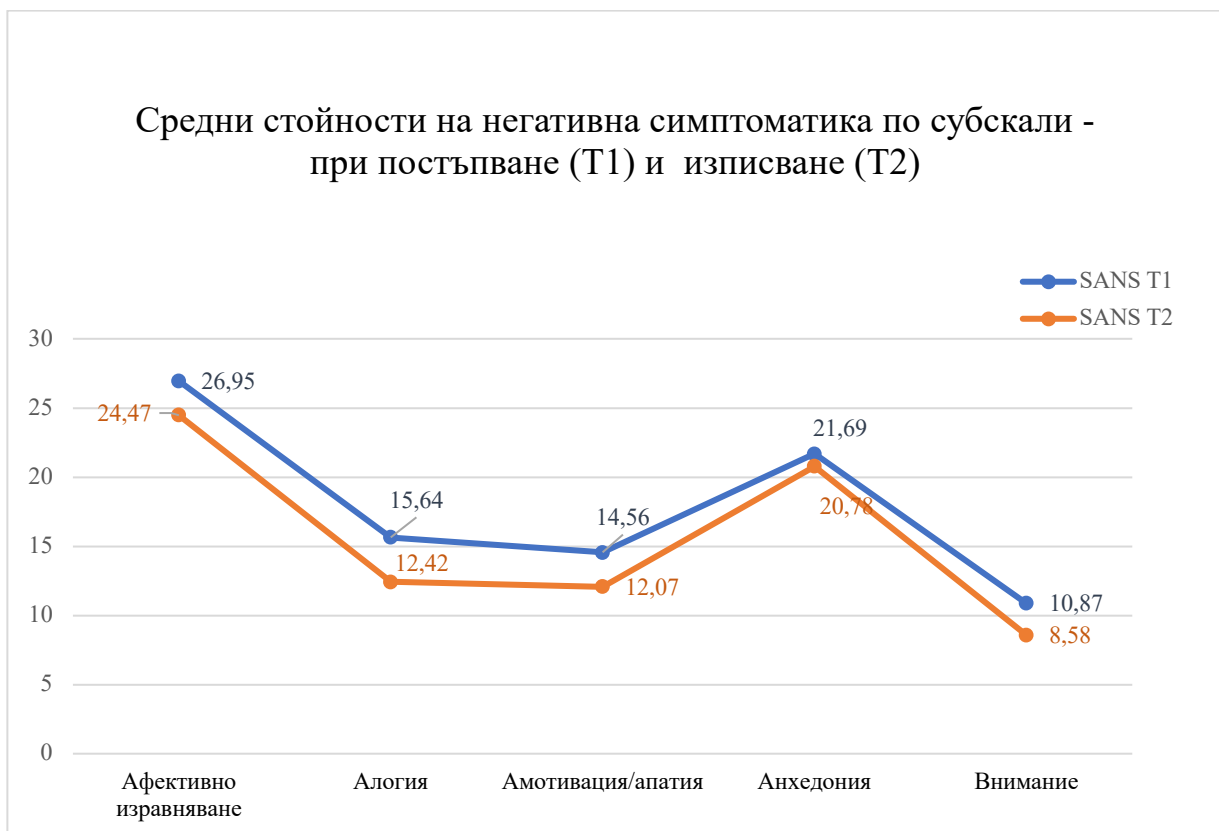
Ефикасността на проведеното стационарно лечение е измерен чрез сравнение на избраните клинични измерители при постъпване за болнично лечение и при изписване. С това се оценява влиянието на психиатричната хоспитализация върху състоянието на пациентите.

Значимо подобрене (**c p<.001**) настъпва във всяка от изследваните скали:

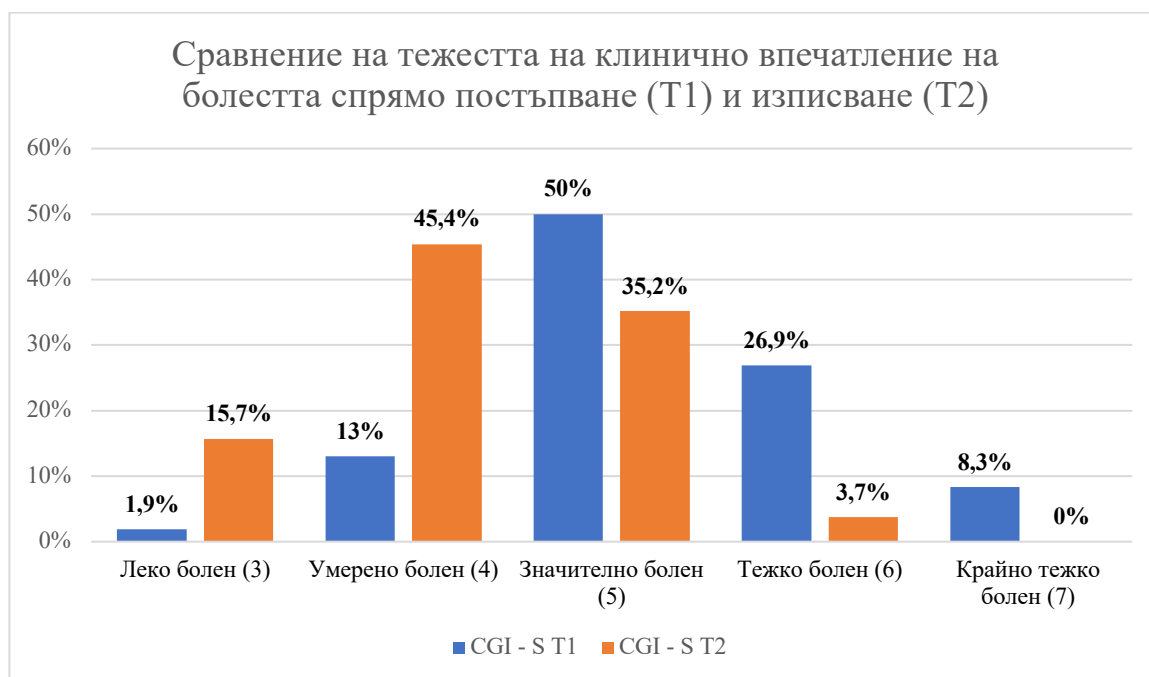
- Психопатологията, измерена чрез PANSS, е значимо по-ниска при изписване (T2, M=86.02) от тази при постъпване за стационарно лечение (T1, M=112.86) -  $z = -9.02$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.87$ ), като това се отнася и за 5-те симптоми дименсии (позитивна, негативна, дезорганизация, манийна и депресивна), (Фиг. 18).
- Има значимо намаление на негативната симптоматика (T1, M=89.09) при изписване (T2, M=78,32)  $z = -8.21$ , **p<.001**,  $r = -0.79$ . Това намаление се наблюдава за 5-те домейна на негативна симптоматика, обективизирани от SANS-скала (афективно изравняване, алогия, амотивация/апатия, анхедония, внимание), (Фиг. 19).
- Агресията спада значително след стационарно лечение ( $z = -7.34$ , **p<0,001**,  $r = -0,71$ ).
- Значимо по-ниски стойности на тежестта на общото клинично впечатление се установява след провеждане на лечение в стационарни условия. ( $z = -8.23$ , **p<.001**,  $r = -0.79$ ), (Фиг. 20).
- Подобрието, оценено като оценка по скалата CGI-I равна на 1 (много се е подобрил), 2 (доста се е подобрил) или 3 (леко се е подобрил) след стационарно лечение е отчетено при 99% шизофренно болните . Въпреки това при оценка на тежестта на заболяването при изписване само 15,7 % са оценени като леко болни (оценка 3), като почти половината (45,4%) са определени като „умерено болни“ (оценка 4), (Фиг. 21).



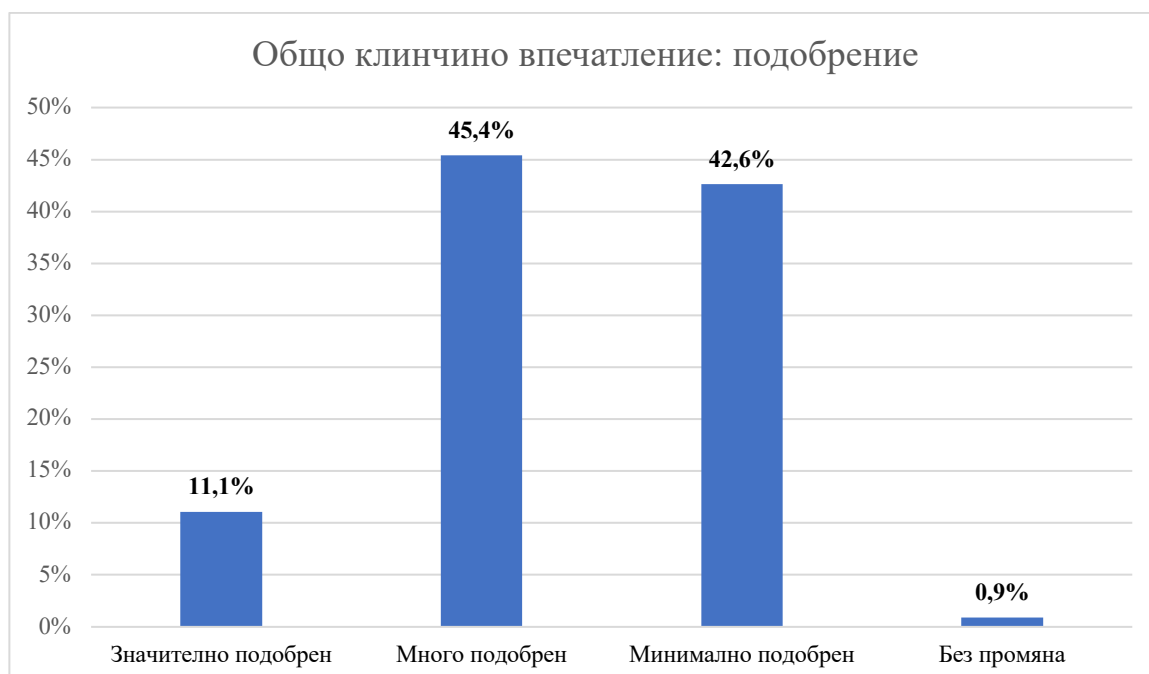
**Фигура 18.** Средни стойности на психопатология и промяна по субскали при постъпване (T1) и изписване от стационарно лечение (T2)



**Фигура 19.** Средни стойности на негативна симптоматика и промяна по субскали при постъпване (T1) и изписване от болнично лечение (T2)



**Фигура 20.** Тежест на клинично впечатление при постъпване (Т1) и изписване (Т2) от болнично лечение



**Фигура 21.** Общо клинично впечатление за подобрението при изписване (Т2)

## 2. Промяна в провежданото лечение след стационарно лечение

Има статистически значима разлика за всяка една от категориите провеждано лечение преди и след хоспитализация. Впечатление прави почти двойното намаляване на монотерапията с атипични антипсихотици (от 43.5% на 25 %) за сметка на включването на предимно комбинирано лечение (от 25 % на 61%), като това е свързано и с приема както на орален, така и на депо антипсихотик по време на стационарно лечение. Монотерапията с депо-антипсихотик е по-скоро изключение, което намалява двойно по време на хоспитализация (от 7,4% на 3,7%). Клозапинът е значително по-често използван по време на хоспитализация (до 42%), като по време на стационарно лечение има тенденция за използване на повече от един антипсихотик – само 17 % от пациентите са приемали един по време на хоспитализация за сметка на 39 % преди постъпване в болница.

## 3. Предиктори за терапевтичен отговор след стационарно лечение (T2)

За оценка на отговор към лечението са разгледани разликите преди и след стационарно лечение чрез използваните клинични измерители и формулите, посочени в методиката. На този етап не е проведена оценка по функциониране, поради краткия период за проследяване (средна продължителност на хоспитализация - 34.8 леглодни) и нереалистичната оценка на функционирането в защитената болнична среда.

Чрез логистична регресия се определиха предиктори, които влияят върху отговора към терапия. Според по-горните критерии пациентите бяха разделени на две групи - съответно имащи отговор и тези, които не отговарят на зададените критерии. Изследваха се предиктори както от социодемографските и клиничните данни за болестта, редуцирани по брой от факторния анализ, така и данни от провежданото лечение.

### 3.1 Психопатология

Подобрение на психопатологията, измерено чрез намаление от изходното ниво в проценти е средно  $32,5\% \pm 13,5$ . При определяне на прага от намаление с поне 25%, близо 70 % от пациентите отговарят на този критерий (N=72, 69,2%). Не бяха открити значими предиктори от използваните социодемографски фактори.

При изследване на клиничните характеристики, включени като компоненти на факторния анализ, чрез логистична регресия на стъпка 6 се установиха значими предиктори: компонент **Ход** и продължителност на болестта (**p=.001**) и **Опасно боледуване** (**p=.040**). Чрез последваща регресия като значим предиктор от

променливите, включени в тези компоненти, се установи ход на болестта ( $p=.023$ ,  $OR=0.088$ ), агресия в миналото ( $p=.010$ ,  $OR=0.275$ ) и продължителност на болестта ( $p=.035$ ,  $OR=0.950$ ), (Табл.13). Хроничен ход на болестта, агресивно поведение в миналото и по-голяма продължителност на болестта намаляват шансовете за попадане в групата на подобрените пациенти при измерване на психопатология. Не бяха установени значими предиктори от провежданото лечение, които да влияят върху отговора, оценен чрез промяна на психопатологията на T2.

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
Стъпка 1-ва	Ход на болестта	-2.468	1.076	5.258	1	.022	.085
	Продължителност на болестта	-.049	.025	4.011	1	.045	.952
	Агресия	-1.172	.604	3.758	1	.053	.310
	Недоброволни хоспитализации	-.206	.581	.125	1	.723	.814
	Константа	4.580	1.150	15.851	1	.000	97.550
Стъпка 2-ра	<b>Ход на болестта (хроничен)</b>	-2.434	1.071	5.165	1	<b>.023</b>	.088
	<b>Продължителност на болестта</b>	-.051	.024	4.430	1	<b>.035</b>	.950
	<b>Агресия (да)</b>	-1.291	.504	6.551	1	<b>.010</b>	.275
	Константа	4.555	1.149	15.714	1	.000	95.144
$R^2=0.168$ (Hosmer-Lemeshow), $0.218$ (Cox-Snell), $0.308$ (Nagelkerke). $\chi^2(4)=25.632$ , $p<.001$							

Таблица 13. Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо психопатология ( $\Delta$  PANSS (%)  $\geq 25\%$ ) от значими клинични характеристики от факторния анализ

### 3.2 Общо клинично впечатление

Стационарното лечение е ефективно, като 99,1% от пациентите са оценени като подобрени според CGI-I, а 75 % имат намаление с повече от единица по скалата, измерваща тежестта на боледуване. Не бяха намерени значими предиктори от социодемографските фактори, анамнестичните клинични данни и вида провеждано лечение за клиничното впечатление на подобрение.

Компонентите Ход и продължителност на болестта ( $p<.001$ ) и Форма/начало на болестта ( $p=.007$ ) са предиктори за намаляването на тежестта на боледуване на Т2. От последващо разглеждане на променливите, включени в тях, значима е предиктивната връзка на продължителността на болестта ( $p<.001$ ,  $OR=0.915$ ), (Табл.14). Колкото тя е по-голяма, толкова повече намалява възможността за намаляване тежестта на клинично впечатление.

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 <sup>a</sup>	Начало на болестта	.064	.038	2.920	1	.087	1.066
	Продължителност на болестта	<b>-.076</b>	<b>.030</b>	<b>6.347</b>	<b>1</b>	<b>.012</b>	<b>.926</b>
	Ход на болестта	-.145	.454	.102	1	.750	.865
	Форма на болестта	19.384	13214.256	.000	1	.999	2.621E8
	Константа	-17.960	13214.256	.000	1	.999	.000
Стъпка 3	Начало на болестта	.068	.037	3.390	1	.066	1.071
	<b>Продължителност на болестта</b>	<b>-.089</b>	<b>.025</b>	<b>12.562</b>	<b>1</b>	<b>.000</b>	<b>.915</b>
	Константа	1.200	.912	1.732	1	.188	3.321
R <sup>2</sup> =0.157 (Hosmer-Lemeshow), 0.182 (Cox-Snell), 0.270 (Nagelkerke). $\chi^2(4)=21.719$ , $p<.001$							

**Таблица 14.** Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта ( $\Delta$  CGI-S  $\geq 1$ ) от значими клинични характеристики от факторния анализ

Възможността за намаляване на тежестта на боледуване зависи от няколко предиктора от провежданото лечение. С увеличаване на продължителността на лечение шансът се увеличава 1.07 пъти ( $p=.002$ ), лечението с клозапин увеличи 3,63 пъти шанса ( $p=.026$ ), докато лечението с два и повече антипсихотика намаляват тази възможност ( $p=.036$ ,  $OR=.190$ ), (Табл.15).

Други идентифицирани предиктори, имащи отношение за постигане на намаление по отношение на клиничното впечатление на тежестта на Т2, са субскалите дезорганизация и депресия от 5-факторния модел на психопатология. По-високи оценки на субскалите дезорганизация ( $p=.003$ ,  $OR=.792$ ) и депресия ( $p=.030$ ,  $OR=.864$ ) служат като негативни предиктори (Табл.16).

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 <sup>a</sup>	<b>Продължителност хоспитализация</b>	.066	.022	<b>.002</b>	<b>1.069</b>	1.024	1.115
	<b>Клозапин (да)</b>	1.288	.577	<b>.026</b>	<b>3.625</b>	1.170	11.231
	Антипсихотик (атипичен)	-.899	.781	.250	.407	.088	1.880
	<b>Брой антипсихотици (&gt;= 2)</b>	-1.659	.792	<b>.036</b>	<b>.190</b>	.040	.899
	Форма на медикамента (перорален)	.029	.669	.965	1.030	.277	3.823
	Константа	-.713	.862	.408	.490		

R<sup>2</sup>=0.150 (Hosmer-Lemeshow), 0.155 (Cox-Snell), 0.229 (Nagelkerke).  $\chi^2(5)=18.167, p=.003$

**Таблица 15.** Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта ( $\Delta$  CGI-S  $\geq$  1) от провеждано лечение

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 <sup>a</sup>	Позитивна субскала на T2	.097	.086	.258	1.102	.931	1.303
	Негативна субскала на T2	.075	.051	.137	1.078	.976	1.191
	<b>Субскала на дезорганизация на T2</b>	-.234	.080	<b>.003</b>	<b>.792</b>	.677	.926
	Субскала на мания на T2	-.001	.081	.991	.999	.852	1.171
	<b>Субскала на депресия на T2</b>	-.146	.068	<b>.030</b>	<b>.864</b>	.757	.986
	Константа	4.201	1.750	.016	66.721		

R<sup>2</sup>=0.128 (Hosmer-Lemeshow), 0.134 (Cox-Snell), 0.199 (Nagelkerke).  $\chi^2(5)=15.569, p=.008$

**Таблица 16.** Логистична регресия – предиктори за отговор спрямо тежест на болестта ( $\Delta$  CGI-S  $\geq$  1) от 5-факторния модел на психопатология

## 4. Продължителност на хоспитализацията

Средната продължителност на хоспитализацията е  $34.8 \pm 16.4$  дни. Не са установени различия спрямо местоживеене, наличие на подкрепа, деца, фамилна история за психиатричен проблем, анамнестични данни за минала агресия. Значими различия в продължителността на хоспитализацията в извадката са установени спрямо:

- Пол: При жените има значително по-кратка продължителност на хоспитализацията ( $U=847.50$ ,  $z=-3.72$ ,  $p<.001$ )
- Усложнения в ранно биологично развитие са свързани с по-голяма продължителност на стационарно лечение ( $U=112.0$ ,  $z=-2.01$ ,  $p=.044$ ).
- Минали недоброволни хоспитализации обуславят по-продължителни хоспитализации ( $U=1082.0$ ,  $z=-2.185$ ,  $p=.029$ )
- Няма различия в продължителността на хоспитализация между постъпване по спешност и доброволно, но настаняване за стационарно лечение по съдебен път е свързано със значително по-дълъг престой ( $H(2)=13.635$ ,  $p=.001$ ).
- Продължителността на хоспитализация е значимо по-голяма при липса на придържане към терапията (комплайънс) ( $H(2)=12.166$ ,  $p=.002$ ).

Извършването на непараметричен корелационен анализ показва обратно пропорционална връзка между променливата възраст и продължителността на хоспитализация ( $r_s=-.231$ ,  $p=.016$ ).

От клиничните характеристики два компонента са значими: Невроразвитиен компонент ( $p=.029$ ) и Ход и продължителност на болестта ( $p=.023$ ). Включването на променливите, обясняващи тези два компонента в множествена линейна стъпкова регресия, на стъпка 4 установява усложненията по време на ранното биологично развитие като негативен предиктор за продължителността на хоспитализацията ( $p=.018$ ), въпреки обясняването на малка вариация в модела (9%), (Табл.17).

Липсата на съдействие ( $p=.022$ ), както и терапия единствено с орални антипсихотици ( $p=.015$ ) на T1 (при постъпване), увеличават продължителността на хоспитализацията, докато лечението с атипични антипсихотици ( $p=.021$ ) е свързано с по-кратка продължителност (Табл.18).

## 5. Дефиниция за ремисия

Според критерии за постигане на само „леки симптоми“ с резултат по малко или равно на 3 на айтеми от скалата за психопатология PANSS, отговарящите на този критерий са само 10,2 % ( $N=11$ ).

		B	Std. Error	Beta	P
Стъпка 1	(Константа)	29.259	9.068		.002
	Усложнения по време на бременност и раждане	-1.879	4.176	-.069	.654
	Усложнения в ранното биологично развитие	7.777	4.722	.250	.103
	Фамилна анамнеза	3.218	3.255	.099	.325
	Продължителност на болестта	-.258	.184	-.160	.165
	Ход на болестта	-.622	2.790	-.026	.824
Стъпка 4	(Константа)	31.214	4.481		.000
	<b>Усложнения в ранното биологично развитие</b>	6.961	2.907	.224	<b>.018</b>
	Продължителност на болестта	-.283	.151	-.175	.064

\*Зависима променлива: продължителност на хоспитализация;  $F(5)=2.08$ ,  $p=.074$ ,  $R^2=.093$

**Таблица 17.** Логистична регресия – предиктори за продължителност на хоспитализация от значими клинични характеристики от факторния анализ

		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	32.531	4.435		.000
	Клозапин (да)	.713	3.531	.019	.840
	Недоброволна хоспитализация (да)	3.787	3.786	.105	.320
	<b>Липса на придържане към терапия</b>	8.800	3.792	.251	<b>.022</b>
	<b>Антипсихотик (атипичен)</b>	-11.165	4.744	-.340	<b>.021</b>
	Брой антипсихотици ( $\geq 2$ )	-2.999	3.949	-.089	.449
	<b>Форма на медикманета (перорален)</b>	10.761	4.333	.329	<b>.015</b>

\*Зависима променлива: продължителност на хоспитализация,  $F(6)=3.77$ ,  $p=.002$ ,  $R^2=.183$

**Таблица 18.** Логистична регресия – предиктори за продължителност на хоспитализация според провеждано лечение

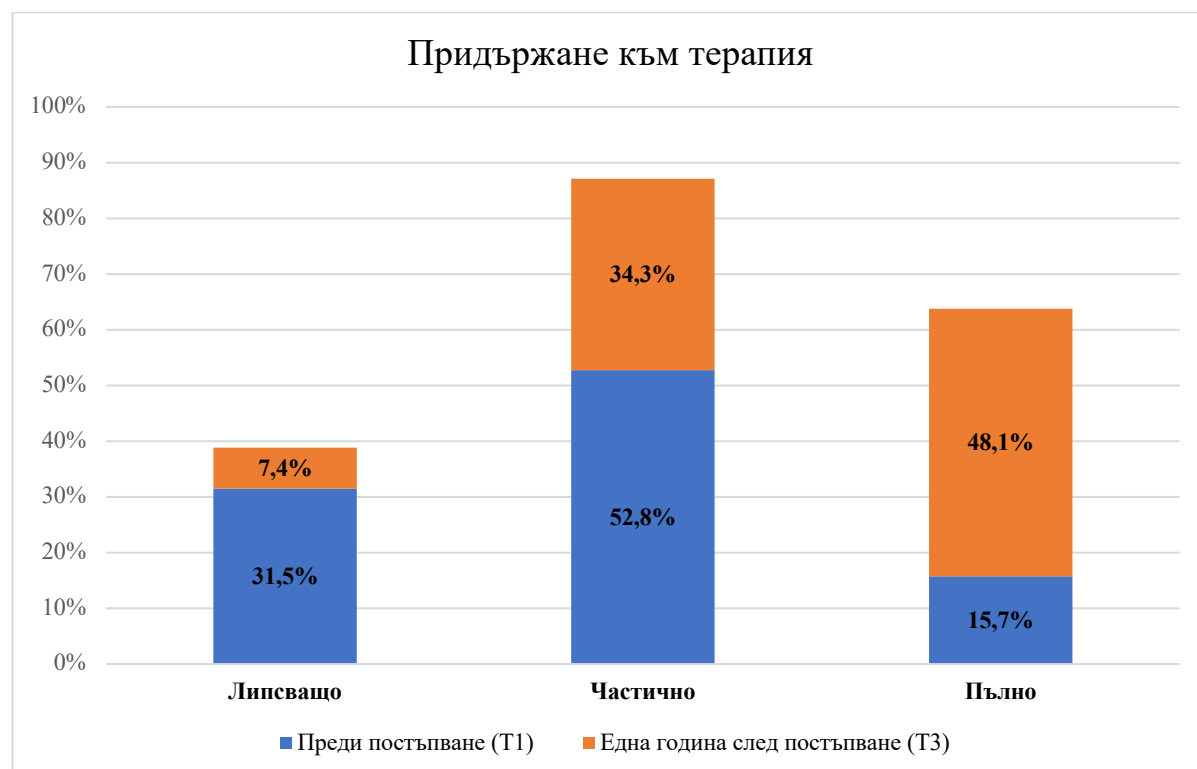
## V. Резултати след проспективно едногодишно проследяване (Т3)

### 1. Характеристики на извадката на Т3

При проследяване след една година са оценени 89,8 % от първоначално изследваните пациенти. Поради времевата рамка (2019 – 2021г.) и проследяването в периода на КОВИД-19 пандемична обстановка и в условия на ограничителни мерки част от пациентите бяха проследени дистанционно.

#### 1.1. Клинични характеристики на проследените пациенти – провеждано лечение и промяна спрямо Т1 и Т2

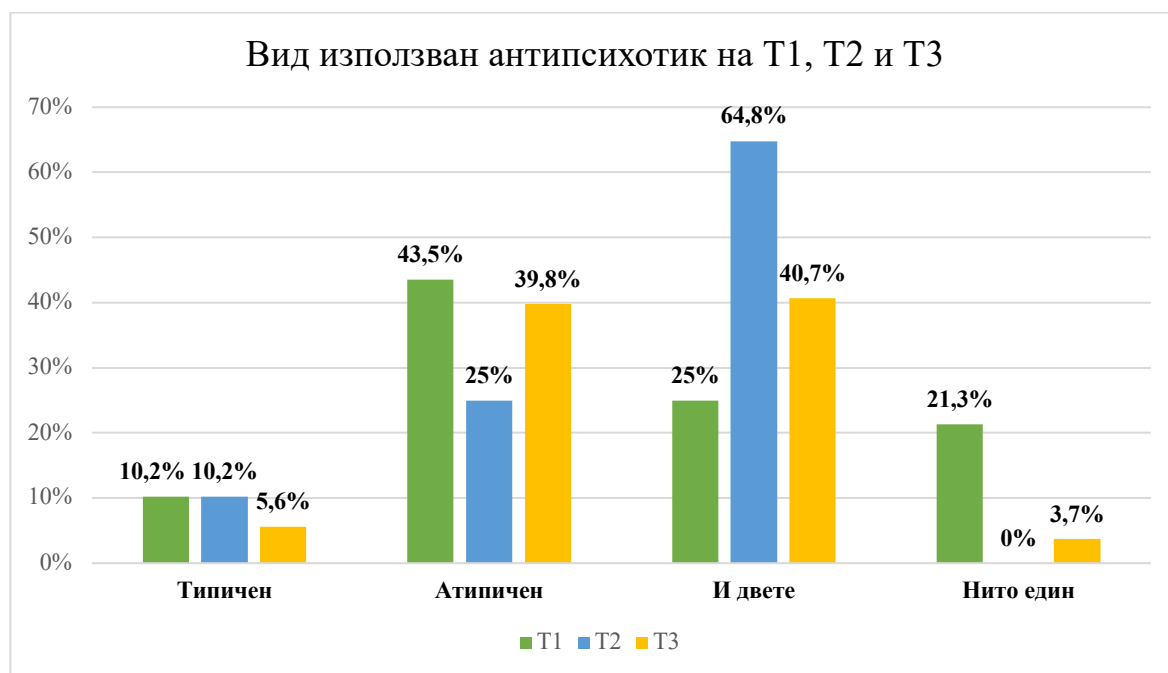
При сравнение на придържането към лечение при постъпване за хоспитализация и една година след това са наблюдавани статистически значими различия (Fisher Exact test,  $p < .001$ ) като се намалява дела на пациентите с липсващо съдействие за сметка на пълното придържане към терапия (Фиг.22).



**Фигура 22.** Придържане към терапия при постъпване за болнично лечение (Т1) и една година след това (Т3)

Дневната доза, измерена в хлорпромазинов еквивалент, има неправилно разпределение, като варира от 0 до 2400 мг сред проследените пациенти. Тя корелира единствено с един от използваните клинични инструменти: клиничното впечатление на тежестта на боледуване. Колкото по-висока е тази оценка, толкова по-голяма доза антипсихотик получава пациентът ( $r_s=.218$ ,  $p=.032$ ).

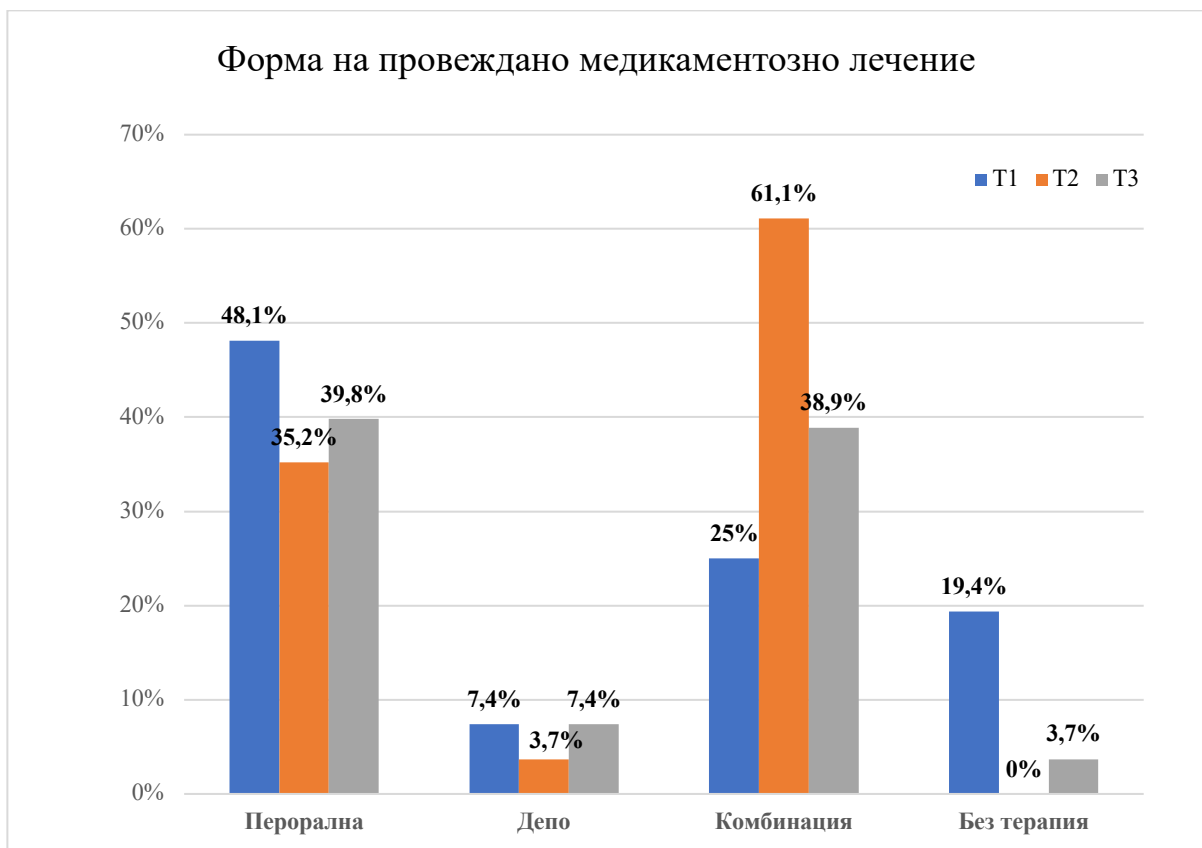
Статистически значими различия между различните времеви точки на проследяването са установени при всички показатели за провеждано лечение: вид антипсихотик (Фиг.23), провеждане на лечение с клоzapин (Фиг.24), брой (Фиг.25) и форма (Фиг.26) на използваните медикаменти.



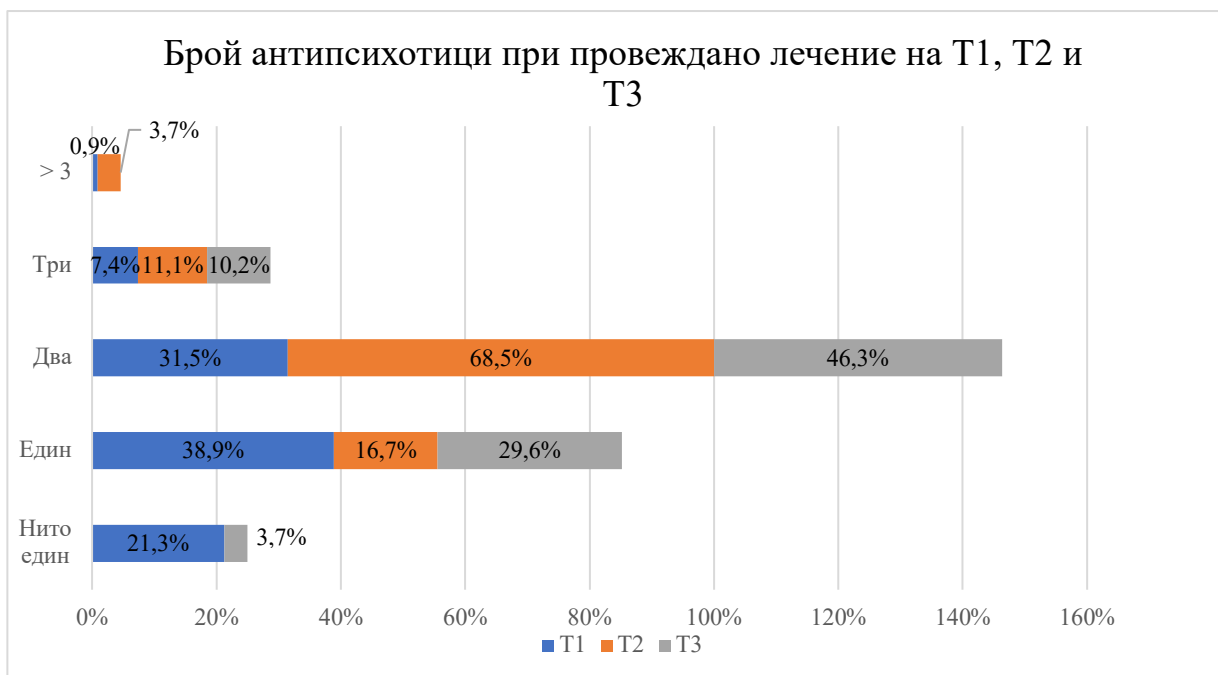
**Фигура 23.** Вид използван антипсихотик в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



**Фигура 24.** Процентно разпределение на приемащите клоzapин в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



**Фигура 25.** Форма на провеждано медикаментозно лечение в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3

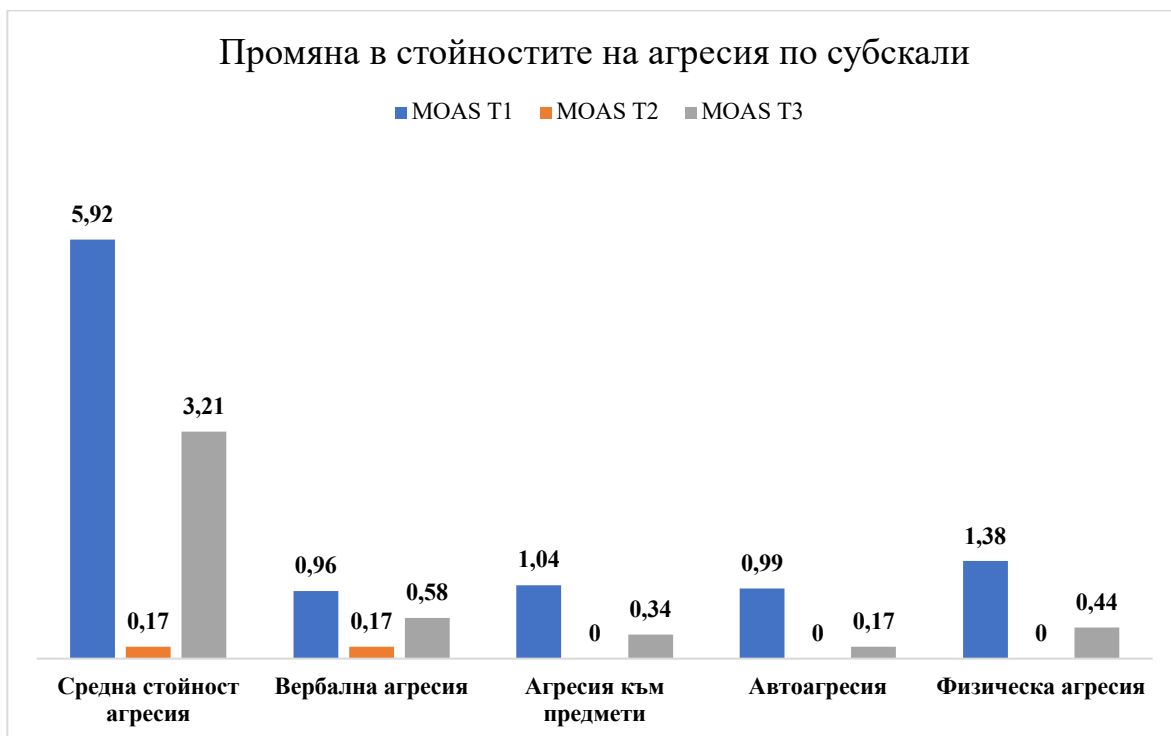


**Фигура 26.** Брой антипсихотици, използвани в медикаментозното лечение в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3

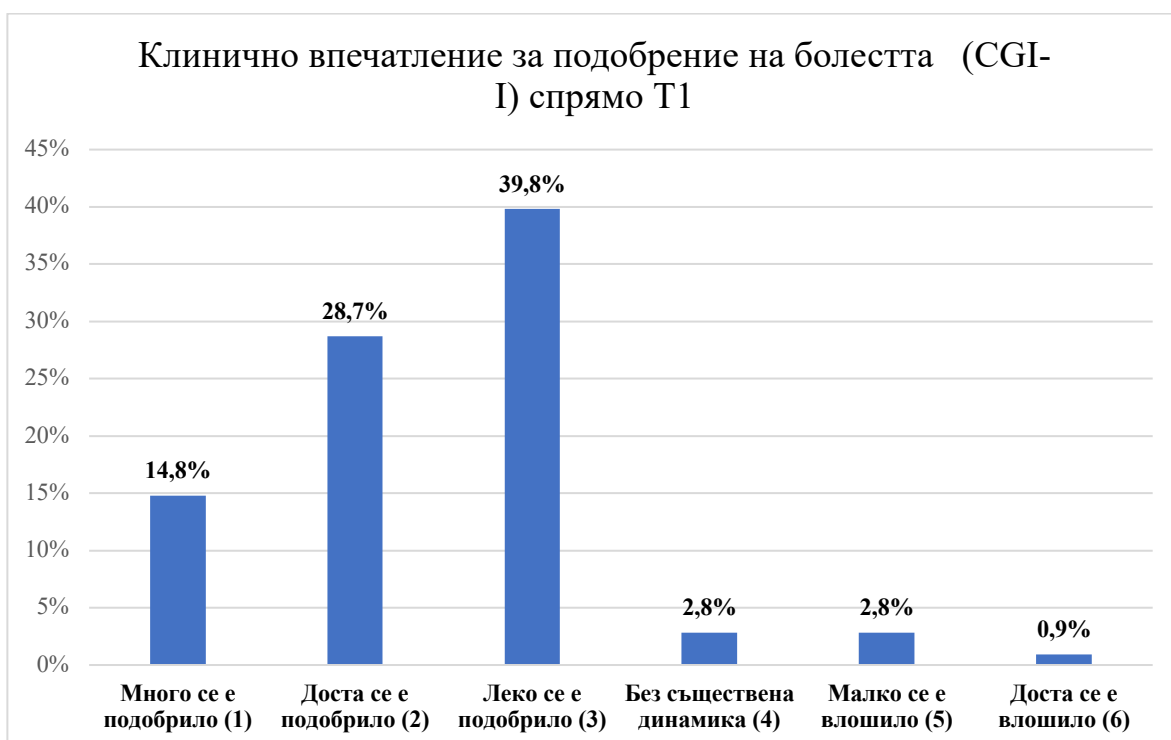
## 1.2 Клинични измерители на Т3 и промяна спрямо Т1 и Т2

При съпоставка между клиничните измерители една година след стационарно лечение спрямо Т1 и Т2 са намерени следните различия:

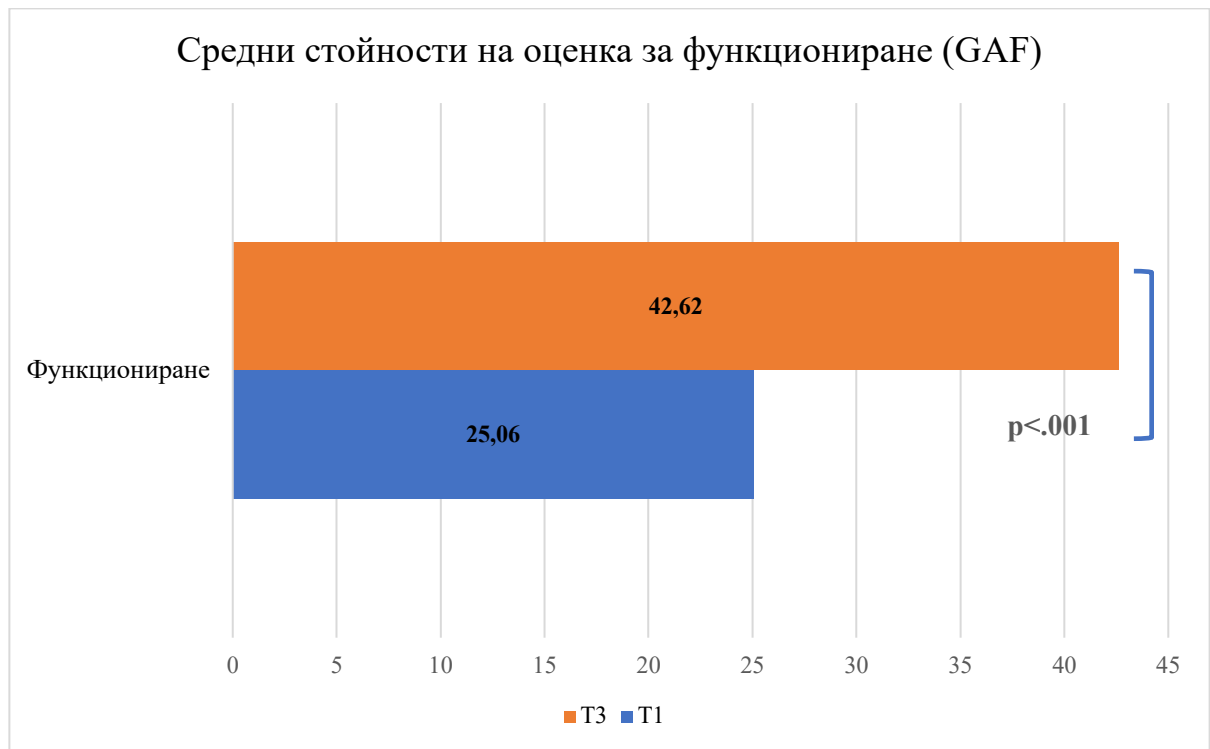
- Психопатологията е значимо по-ниска спрямо Т1 ( $z = -8.29$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.84$ ), докато различия спрямо изписването не се наблюдават ( $t(96) = -.300$ ,  $p = .765$ ). Това се наблюдава както за отделните субскали, включени в скалата, така и за отделните компоненти в 5-факторния модел.
- Промяната в негативната симптоматика спрямо Т1 е значима ( $z = -5.05$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.51$ ). В сравнение с изписването обаче има значително повишаване на негативните симптоми в Т3 в сравнение с Т2, ( $z = -2.45$ ,  $p = .015$ ,  $r = -0.25$ ). При по-задълбочено изследване се установява, че това увеличение е за сметка на субскалите афективно изравняване ( $p = .001$ ) и амотивация/апатия ( $p = .046$ ).
- Подобна промяна е наблюдавана и при измерване на агресията. Има значително намаляване на агресията спрямо Т1 ( $z = -6.57$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.66$ ). Въпреки това при проследяване след година има значително увеличаване на агресията на Т3 спрямо тази при изписване ( $z = -4.260$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.43$ ), (Фиг.27).
- Установени са значимо по-ниски стойности на клиничното впечатление за тежестта (CGI-S) на Т3 спрямо Т1, ( $z = -7.09$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.72$ ). Няма статистически значима разлика между тежестта на общото клинично впечатление между Т2 и Т3.
- Няма статистически значими разлики по отношение на клиничното впечатление за подобрението при изписване ( $M = 2.33$ ) и една година след това ( $2.47 \pm 0.98$ ),  $p = .438$ , (Фиг.28).
- Има значимо покачване на оценката за функциониране (GAF) в Т3 спрямо Т1 ( $z = -8.01$ ,  $p < .001$ ,  $r = -0.81$ ), (Фиг.29).



**Фигура 27.** Средни стойности на оценка на агресията по субскали в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



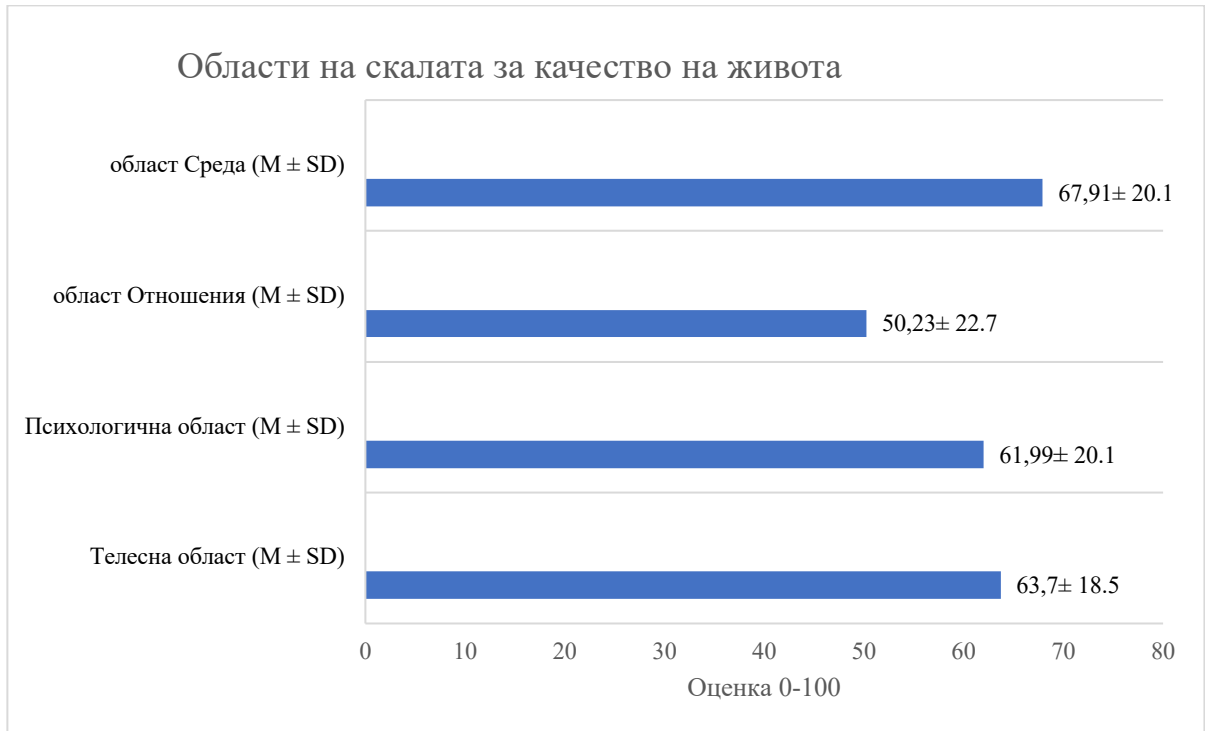
**Фигура 28.** Клинични впечатление за подобрието на болестта една година след постъпване за болнично лечение (T3) спрямо T1



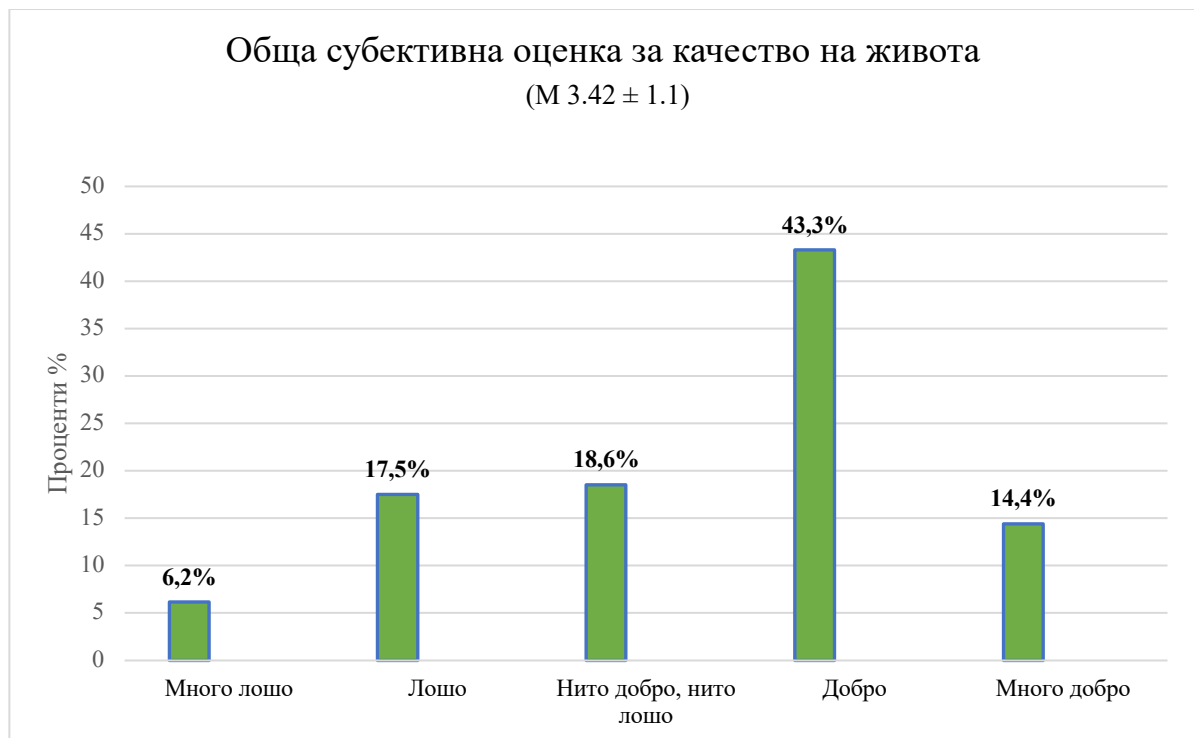
**Фигура 29.** Средни стойности на оценка на функционирането при постъпване за болнично лечение (T1) и една година след това (T3)

### 1.3 Качество на живота

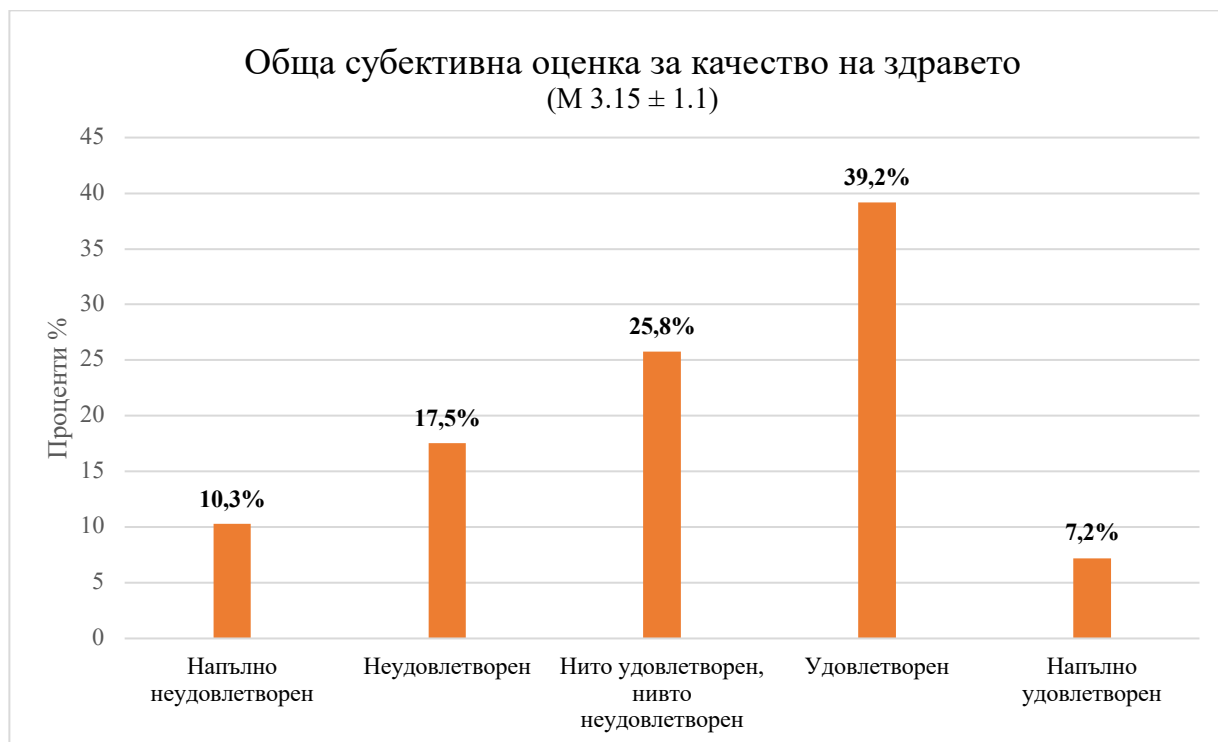
Като скала за оценка на субективното възприемане на качеството на живота е използвана кратката версия на въпросника на Световната здравна организация (СЗО) за оценка на качество на живота. Средните стойности на четирите изследвани области са обединени във Фиг.30, а разпределението спрямо съответните оценки (от 1 до 5) за общо впечатление за качество на живота и здравето са представени съответно на Фиг.31 и Фиг. 32.



**Фигура 30.** Средни стойности на субскалите в оценка на качество на живота, измерено чрез WHOQOL-BREF



**Фигура 31.** Обща субективна оценка за качеството на живота



**Фигура 32.** Обща субективна оценка за качеството на здравето

Изследвана е корелацията на различните области от качеството на живота с използваните клинични измерители за отговор:

- Психопатологията корелира значимо с психологичната област ( $r_s = -.204$ ,  $p = .045$ ), областите отношения ( $r_s = -.237$ ,  $p = .019$ ) и среда ( $r_s = -.226$ ,  $p = .026$ ), както и с общата оценка на качество на живота ( $r_s = -.285$ ,  $p = .005$ ).
- Функционирането е в положителна връзка с област среда ( $r_s = .223$ ,  $p = .028$ ) и с общото субективно качество на живота ( $r_s = .261$ ,  $p = .010$ ).
- Клиничното впечатление за тежестта корелира негативно с област среда ( $r_s = -.233$ ,  $p = .022$ ) и общото субективно качество на живота ( $r_s = -.227$ ,  $p = .026$ ).
- Клиничното впечатление на подобрението е свързано с телесната ( $r_s = -.207$ ,  $p = .042$ ) и психологичната област ( $r_s = -.222$ ,  $p = .029$ ).

## 2. Предиктори от провеждано лечение

Чрез множествен регресионен модел с променливи вид на провеждано медикаментозно лечение на ТЗ се установиха предиктори за всеки един от клиничните измерители за отговор - психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране, тежест и подобрение на клинично впечатление (Табл. 19):

- Лечение с клозапин ( $p=.032$ ), както и наличието на хоспитализация ( $p=.007$ ) в едногодишния период след изписване са свързани с по-високи нива на психопатология. Наличието на съдействие ( $p=.015$ ) и професионалната ангажираност ( $p<.001$ ) са свързани с по-ниски нива на психопатология. Моделът обяснява близо 36 % от вариацията за този конструкт ( $F(7) = 7.10$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.358$ ).
- Асоциирана с по-ниски стойности на негативна симптоматика е професионалната ангажираност ( $p<.001$ ) ( $F(7) = 6,256$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.330$ ).
- Придържането към терапията е позитивен предиктивен фактор за ниски нива на агресия ( $p<.001$ ), докато наличието на хоспитализация в проследявания период е с гранични нива на значимост за по-високо агресивно поведение ( $p=.047$ ) ( $F(7) = 4,631$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.267$ ).
- Приемът на клозапин е свързан с по-ниско функциониране ( $p=.042$ ), както и предходни хоспитализации в миналата една година ( $p=.002$ ). Придържането към терапията и професионална ангажираност подобряват функционирането ( $p<.001$ ). ( $F(7) = 13,811$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.521$ ).
- Факторите, имащи отношение за клиничното впечатление за тежестта на болестта, са същите както при функциониране – съответно лечение с клозапин ( $p=.023$ ) и предходна хоспитализация ( $p=.028$ ) са свързани с по-висока оценка, докато позитивни предиктивни фактори са придържане към терапия ( $p=.002$ ) и професионална ангажираност ( $p<.001$ ) ( $F(7) = 10,959$ ,  $p<.001$ ,  $R^2=.463$ ).
- Професионалната ангажираност ( $p=.016$ ) и придържането към терапия ( $p=.011$ ) увеличават възможността за по-ниски оценки по скалата за подобрене на клинично впечатление – съответно увеличават подобренето ( $F(7) = 3,433$ ,  $p=.003$ ,  $R^2=.213$ ).

Предиктори – провеждано лечение на ТЗ	Зависима променлива: психопатология (PANSS)				Зависима променлива: негативна симптоматика (SANS)				Зависима променлива: агресия (MOAS)			
	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p
(Константа)	100.04	5.474		.000	87.498	5.828		.000	5.191	1.132		.000
<b>Клозапин (да)</b>	7.583	3.481	.225	<b>.032</b>	4.151	3.705	.118	.266	.846	.720	.130	.243
<b>Проф. ангажираност (да)</b>	- 15.230	4.283	-.314	<b>.001</b>	- 21.191	4.559	-.420	<b>.000</b>	-.318	.886	- .034	.721
<b>Хоспитализация (да)</b>	8.320	2.996	.252	<b>.007</b>	6.117	3.189	.178	.058	1.250	.620	.196	<b>.047</b>
<b>Придръжане към терапия</b>	- 14.634	5.913	-.244	<b>.015</b>	-5.287	6.295	-.085	.403	-5.190	1.223	- .447	<b>.000</b>
Антипсихотик (атипичен)	-3.644	4.375	-.110	.407	-7.598	4.657	-.220	.106	.499	.905	.078	.583
Брой антипсихотици (>/= 2)	-3.590	3.991	-.105	.371	-1.310	4.248	-.037	.759	-.592	.825	- .089	.475
Форма на медикманета (перорален)	-2.006	4.034	-.060	.620	2.110	4.295	.061	.624	-.468	.835	- .073	.577

Предиктори – провеждано лечение на ТЗ	Зависима променлива: функциониране (GAF)				Зависима променлива: тежест на клинично състояние (CGI-S)				Зависима променлива: подобрение на клинично състояние (CGI-I)			
	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p	B*	SE	Beta (β)	p
(Константа)	29.410	3.269		.000	5.336	.306		.000	3.213	.358		.000
Клозапин (да)	-4.290	2.078	-.184	<b>.042</b>	.448	.194	.218	<b>.023</b>	.241	.228	.121	.293
Проф. ангажираност (да)	13.956	2.557	.417	<b>.000</b>	-1.106	.239	-.374	<b>.000</b>	-.690	.280	-.241	<b>.016</b>
Хоспитализация (да)	-5.576	1.789	-.244	<b>.002</b>	.373	.167	.185	<b>.028</b>	.354	.196	.182	.074
Придръжане към терапия	14.192	3.531	.342	<b>.000</b>	-1.047	.330	-.286	<b>.002</b>	-1.011	.387	-.285	<b>.011</b>
Антипсихотик (атипичен)	3.890	2.612	.169	.140	-.319	.244	-.157	.195	-.047	.286	-.024	.870
Брой антипсихотици (>/= 2)	2.083	2.383	.088	.384	-.152	.223	-.073	.497	-.054	.261	-.027	.836
Форма на медиамента (перорална)	-.389	2.409	-.017	.869	-.230	.225	-.113	.311	.136	.264	.069	.608

**Таблица 19.** Множествена линейна регресия – предиктори от провеждано лечение за психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране, тежест и подобрение на клиничното състояние

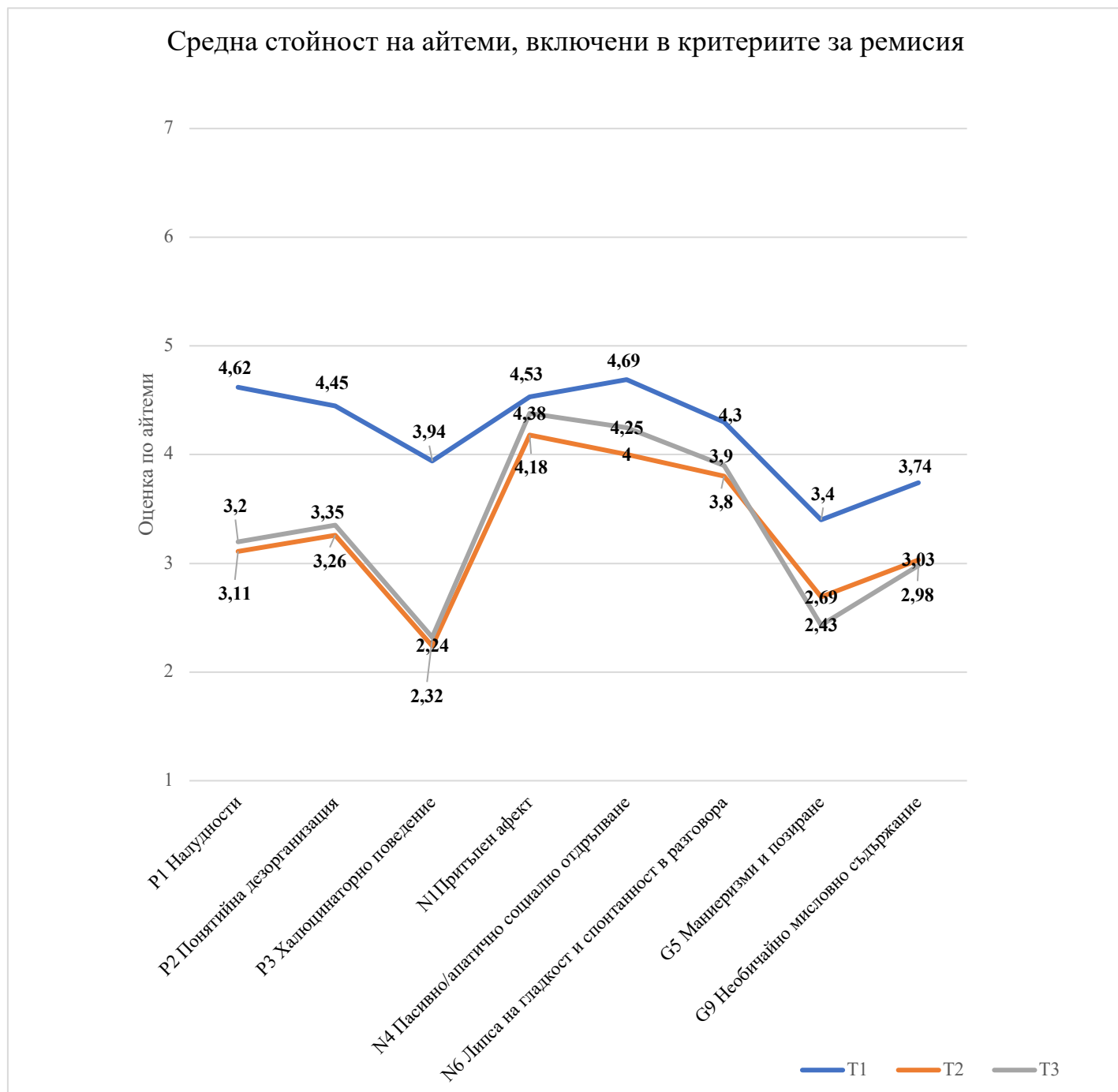
### 3. Предиктори за терапевтичен отговор на ТЗ

#### 3.1 Дефиниция за терапевтичен отговор

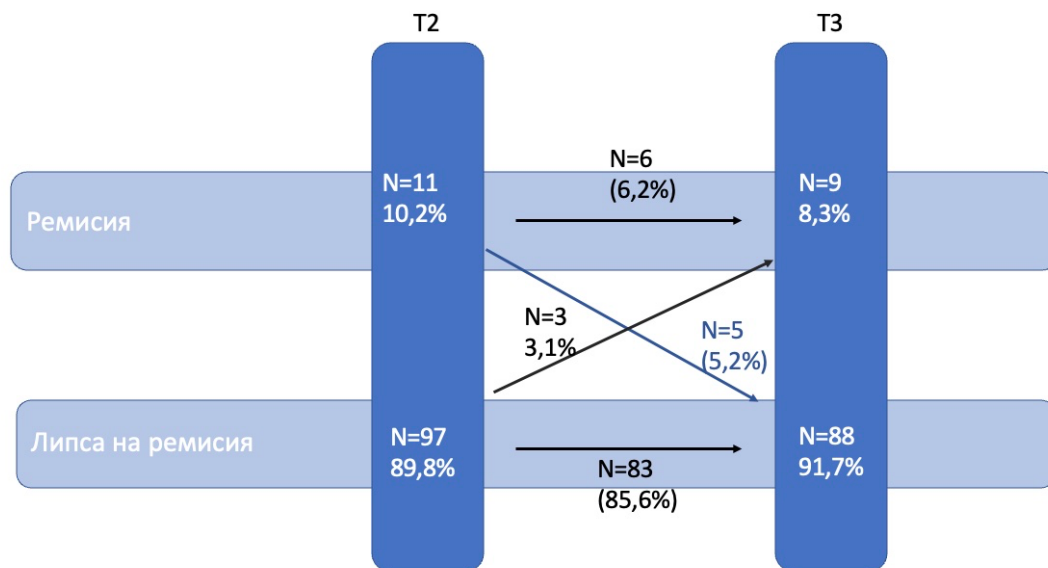
Към вече описаните уравнения за промяна на психопатология ( $\Delta$  PANSS (%)  $\geq$  25%), както и подобрение на клиничното впечатление ( $CGI-I = 1 \div 3$ ) и намаляване на тежестта на болестта ( $\Delta$  CGI-S  $\geq 1$ ) се добавя и оценка на функционирането (повишаването му с поне 10 точки по скалата за глобално функциониране (GAF)) с цел обхващане на повече области, включени в изхода от болестта.

Според използването на критерии за постигане на само „леки симптоми“ с резултат по малко или равно на 3 на айтеми от скалата за психопатология PANSS, отговарящите на този критерий на ТЗ са само 8,3 % (N=9) (Фиг.33). В хода на

проспективното наблюдение може да се направи оценка и с включване на времеви критерий – запазване на такива нива на симптоматика поне 6 месеца. От изследваните пациенти само 6 (5,53%) покриват това условия, като в съзвучие с динамичния ход на болестта 3-ма пациенти от Т3, които при изписването не са били оценени „в ремисия“, достигат това ниво на психопатология в проспективния период (Фиг.34).



**Фигура 33.** Средна стойност на айтеми, включени в критериите за ремисия в трите времеви точки на изследване – T1, T2 и T3



**Фигура 34.** Промяна на статуса на ремисия от изписването (T2) до проспективното проследяване след 1 година (T3)

## 3.2 Предиктори – социодемографски фактори и клинични характеристики

### 3.2.1 Психопатология

61,1 % (N= 58) от проследените пациенти задържат подобрене на психопатологията с поне 25 % една година след изписване. Не се установиха значими предиктори от социодемографските фактори. При търсене на предиктори за промяна в психопатология на T3, компонентите Ход и продължителност на болестта ( $p=.001$ ,  $OR=.432$ ) и Опасно боледуване са значими ( $p=.040$ ,  $OR=.605$ ). Наличието на агресия ( $p=.038$ ,  $OR=.385$ ) в миналото, ход на болестта без пълноценни ремисии между епизодите ( $p=.014$ ,  $OR=.144$ ), намаляват шанса за постигане на подобрене по психопатология (Табл.20).

От променливите от провежданото лечение като предиктори за промяна в психопатологията се идентифицира наличието на хоспитализация в проспективния период, която увеличава шанса за промяна 4,08 пъти ( $p=.007$ ), както и лечение с клозапин ( $p=.028$ ,  $OR=3.672$ ) (Табл. 21).

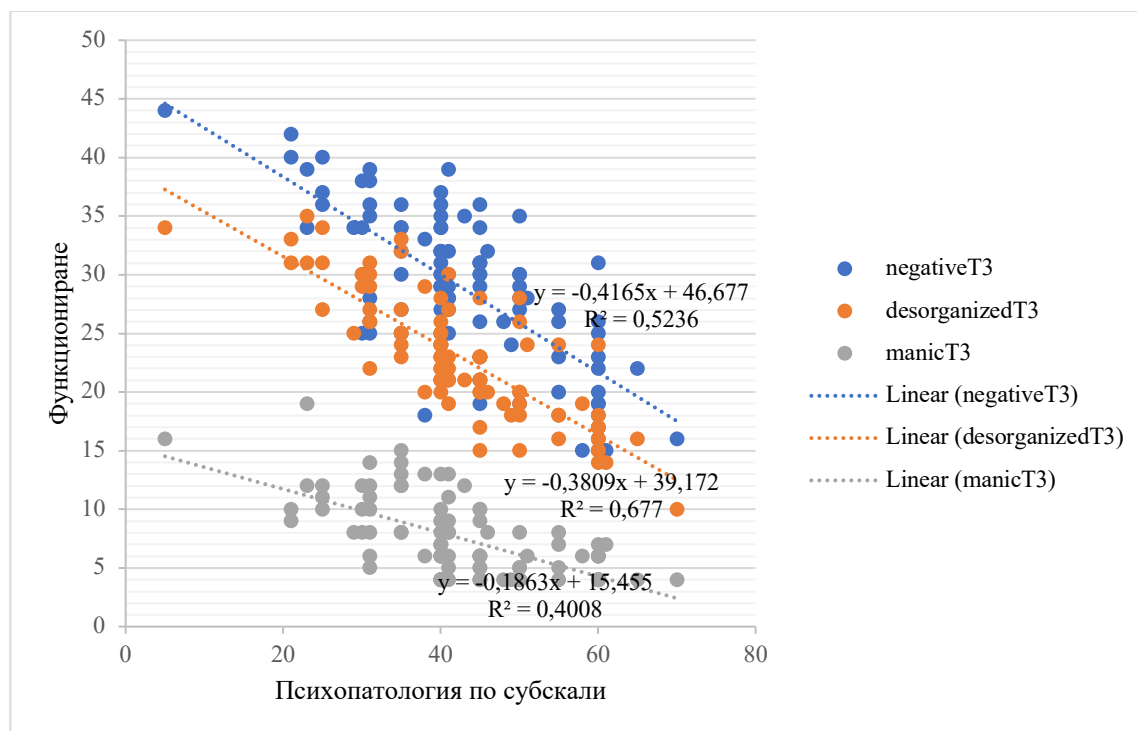
*Зависима променлива: промяна на психопатология на ТЗ		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 <sup>a</sup>	<b>Ход на болестта (прогредиентен, хроничен)</b>	-1.796	.807	4.955	1	.026	.166
	Продължителност на болестта	-.031	.023	1.806	1	.179	.969
	Агресия (да)	-.792	.557	2.021	1	.155	.453
	Недоброволна хоспитализация (да)	-.395	.552	.512	1	.474	.674
	Константа	3.109	.867	12.864	1	.000	22.395
Стъпка 3 <sup>a</sup>	<b>Ход на болестта (хроничен)</b>	-1.940	.790	6.023	1	<b>.014</b>	.144
	<b>Агресия (да)</b>	-.954	.460	4.309	1	<b>.038</b>	.385
	Константа	2.617	.792	10.918	1	.001	13.696
R <sup>2</sup> =0.129 (Hosmer-Lemeshow), 0.169 (Cox-Snell), 0.229 (Nagelkerke). $\chi^2(4)=17,611$ , p=.001							

**Таблица 20.** Логистична регресия – предиктори за промяна на психопатология ( $\Delta$  PANSS (%)  $\geq 25\%$ ) на ТЗ от значими клинични характеристики от факторния анализ

*Зависима променлива: промяна на психопатология на ТЗ		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 <sup>a</sup>	<b>Клозапин (да)</b>	<b>1.301</b>	<b>.593</b>	<b>4.804</b>	<b>1</b>	<b>.028</b>	<b>3.672</b>
	Професионална ангажираност (да)	-.901	.685	1.733	1	.188	.406
	<b>Хоспитализация (да)</b>	<b>1.406</b>	<b>.518</b>	<b>7.370</b>	<b>1</b>	<b>.007</b>	<b>4.081</b>
	Придържане към терапията	-.921	1.232	.559	1	.454	.398
	Антипсихотик (атипичен)	-.583	.697	.700	1	.403	.558
	Брой антипсихотици ( $\geq 2$ )	-1.288	.692	3.463	1	.063	.276

Форма на медикамента (перорална)	-.571	.645	.784	1	.376	.565
Константа	-.016	.916	.000	1	.986	.985
R <sup>2</sup> =0.159 (Hosmer-Lemeshow), 0.201 (Cox-Snell), 0.272 (Nagelkerke). $\chi^2(7)=21.786$ , p=.003						

**Таблица 21.** Логистична регресия - предиктори от провеждано лечение за промяна на психопатология ( $\Delta$  PANSS (%)  $\geq 25\%$ ) на Т3



**Фигура 35.** Множествена линейна регресия – значими субскали на психопатология като предиктор за функциониране на Т3

### 3.2.2 Функциониране

Повече от половината проследени пациенти имат подобрение на функционирането с поне 10 точки при оценка за глобално функциониране GAF (63,9%). Подобно на Т1, функционирането зависи от психопатологията ( $p < .001$ ) и една година след изписване ( $F(1)=269.429$ ,  $p < .001$ ,  $R^2 = .739$ ).

Предиктори за функционирането, обясняващи голяма вариация в модела (76%) ( $F(6) = 58,643$ ,  $p < .001$ ), са 3 от 5-факторния модел на психопатология: колкото по-големи са оценките по негативния фактор ( $p = .001$ ), дезорганизация ( $p < .001$ ) и мания ( $p = .002$ ), толкова по-ниско е функционирането (Фиг.35). При търсене на предиктори за промяната, настъпваща във функционирането, единствено факторът дезорганизация

запазва значимостта си (**p=.030**), като намалява шанса за попадане в групата на подобрение 0.82 пъти, ( $R^2=0.154$  (Hosmer-Lemeshow), 0.169 (Cox-Snell), 0.242 (Nagelkerke).  $\chi^2(5)=17.991$ ,  $p=.003$ ).

Социодемографските фактори не репрезентират добре модела за промяна на функционирането и не бяха интерпретирани. При регресионен модел с анамнестичните данни за клинични характеристики като предиктори за подобряване на функционирането се явяват компонентите **Ход** и **продължителност на болестта** (**p=.007**, **OR=.510**) и **Опасно боледуване** (**p=.045**, **OR=.601**).

Минала агресия (**p=.014**, **OR=.294**) и по-голяма продължителност ход на болестта (**p=.039**, **OR=.952**) намаляват шанса за подобряване на функционирането (Табл. 22).

*Зависима променлива: промяна във функциониране		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 <sup>a</sup>	Продължителност на болестта	-.042	.024	.081	.958	.914	1.005
	Агресия (да)	- 1.009	.595	.090	.365	.114	1.170
	Недоброволна хоспитализация (да)	-.287	.563	.610	.750	.249	2.261
	Ход на болестта (прогредиентен/хроничен)	-.582	.713	.414	.559	.138	2.260
	Константа	4.713	1.567	.003	111.371		
Стъпка 3 <sup>a</sup>	<b>Продължителност на болестта</b>	-.049	.024	<b>.039</b>	<b>.952</b>	.910	.997
	<b>Агресия (да)</b>	- 1.223	.500	<b>.014</b>	<b>.294</b>	.111	.784
	Константа	3.671	.996	.000	39.298		
R <sup>2</sup> =0.092 (Hosmer-Lemeshow), 0.105 (Cox-Snell), 0.150 (Nagelkerke). $\chi^2(2)=10.758$ , $p=.005$							

**Таблица 22.** Логистична регресия – предиктори за промяна на функционирането ( $\Delta GAF \leq -10$ ) от значими клинични характеристики от факторния анализ

### 3.2.3 Клинично впечатление за тежестта

65 % от пациентите в извадката запазват общото клинично впечатление на подобрението една година след изписването. Подобрене на тежестта на клинично впечатление е наблюдавана при 60,2 % от проследените пациенти на ТЗ. Използвайки 5-факторния модел на психопатология в множествена логистична регресия, се идентифицират факторите дезорганизация ( $p=.004$ ,  $OR=.754$ ) и депресия ( $p=.011$ ,  $OR=.815$ ) като статистически значими за намаляване на възможността за попадане в групата на подобрение според оценка по клинично впечатление за тежестта ( $R^2=0.187$  (Hosmer-Lemeshow), 0.211 (Cox-Snell), 0.293 (Nagelkerke).  $\chi^2(5)=22.972$ ,  $p<.001$ ).

От компонентите от факторния анализ за клинични характеристики компонентът Ход и продължителност на болестта е значим за промяна на тежестта на клинично впечатление ( $p<.001$ ,  $OR=.360$ ), ( $R^2=0.172$  (Hosmer-Lemeshow), 0.197 (Cox-Snell), 0.274 (Nagelkerke).  $\chi^2(2)=21.269$ ,  $p<.001$ ).

Проведена е последваща логистична регресия с променливите продължителност и ход на болестта. Хроничен ход на болестта намалява шанса за попадане на групата с намалена тежест 0.108 пъти ( $p=.037$ ). Същото се отнася и при увеличаване продължителността на болестта ( $p=.008$ ,  $OR=.937$ ), (Табл.23).

*Зависима променлива: промяна в клиничното впечатление за тежестта		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% С.І.за EXP(B)	
						Долна граница	Горна граница
Стъпка 1 <sup>a</sup>	Продължителност на болестта	-.065	.025	.008	.937	.893	.983
	Ход на болестта (хроничен)	-2.221	1.064	.037	.108	.013	.873
	Константа	5.993	2.091	.004	400.591		
$R^2=0.156$ (Hosmer-Lemeshow), 0.179 (Cox-Snell), 0.249 (Nagelkerke). $\chi^2(2)=19.159$ , $p<.001$							

**Таблица 23.** Логистична регресия – предиктори за подобрение на тежестта на клинично впечатлението ( $\Delta$  CGI-S  $\geq 1$ ) от значими клинични характеристики от факторния анализ

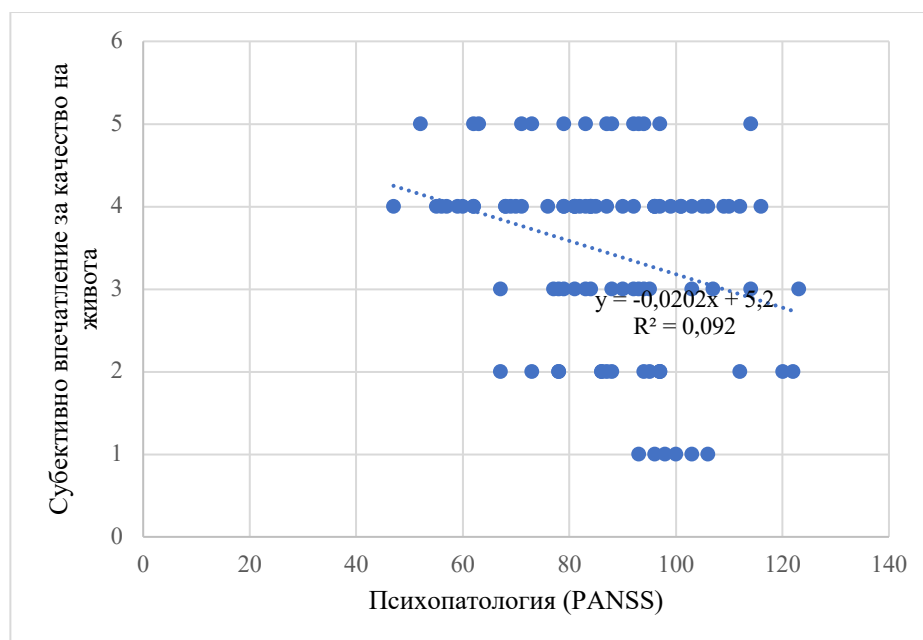
### 3.3. Предиктори за качество на живота

Изводимо от влиянието на психопатологията върху функционирането, бе извършена линейна регресия за проверка на хипотезата, че психопатологията е предиктор за субективно оцененото качество на живот. От регресионния модел колкото нивото на психопатология е по-високо, толкова общото впечатление за качество на живота е по-ниско ( $p=.003$ ) ( $F(1)=9.571$ ,  $p=.003$ ,  $R^2=.092$ ), (Фиг. 36). Този модел обаче обяснява малка част от вариацията – под 10 %.

При използването на 5-факторния модел като значими домейни за качеството на живот се идентифицират негативният ( $p=.025$ ) и депресивният ( $p=.001$ ), (Табл. 24).

*Зависима променлива: качество на живот		B	Std. Error	Beta	P
1	(Константа)	5.987	.611		.000
	Позитивна субскала на ТЗ	-.007	.033	-.026	.842
	<b>Негативна субскала на ТЗ</b>	-.058	.025	-.338	<b>.025</b>
	Субскала за дезорганизация на ТЗ	.008	.038	.039	.828
	Скала за мания на ТЗ	.022	.041	.066	.588
	<b>Субскала за депресия на ТЗ</b>	-.113	.033	-.330	<b>.001</b>

**Таблица 24.** Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатология като предиктор за качество на живота



**Фигура 36.** Проста линейна регресия – психопатология като предиктор за качество на живота

При изследване на влиянието на общата психопатологията върху субективната оценка за здравето не се достигат значими нива ( $p=.211$ ) и вариацията на модела намалява до близо 2 % ( $R^2=0.016$ ). От друга страна, регресионен модел с 5-факторния модел на психопатологията установява манийния ( $p=.004$ ) и депресивния домейн ( $p=.016$ ) асоциирани със субективната оценка за качество на здравето (Табл.25).

*Зависима променлива: оценка на здравето		B	Std. Error	Beta	p
1	(Константа)	4.948	.636		.000
	Позитивна субскала на ТЗ	-.048	.034	-.191	.162
	Негативна субскала на ТЗ	-.007	.026	-.039	.799
	Субскала за дезорганизация на ТЗ	-.037	.040	-.174	.356
	<b>Скала за мания на ТЗ</b>	.125	.042	.377	.004
	<b>Субскала за депресия на ТЗ</b>	-.084	.034	-.246	.016

**Таблица 25.** Логистична регресия – 5-факторен модел на психопатологията като предиктор за субективната оценка за качество на здравето

При регресионни модели с предиктори 5-факторния модел, а зависими променливи – субскалите на качеството на живот, отново депресивния домейн се явява значим за субскала Тяло ( $p<.001$ ) ( $F(5)=5=3.415$ ,  $p=.007$ ,  $R^2=.158$ ) и субскала Психика ( $p=.001$ ) ( $F(5)=3.333$ ,  $p=.008$ ,  $R^2=.155$ ).

В търсене на предиктори, имащи отношение към различните субскали, включени в оценката за качество на живота се извършени множествени линейни регресии за всяка отделна субскала. Провежданото лечение не репрезентира добре модела за субскалите Тяло, Психика и Връзки, както и общата субективна оценка за качество на здравето, поради което резултатите не бяха допълнително интерпретирани.

Останалите резултати от регресионните модели са обобщени в Табл. 26.

- Субскалата околна среда е свързана негативно с предходни хоспитализации в последната година ( $p=.010$ ), докато лечението с атипичен антипсихотик подобрява качеството на живот по тази субскала ( $p=.015$ ) ( $F(7)=3.672$ ,  $p=.002$ ,  $R^2=.224$ ). От друга страна общата оценка за здравето е свързана негативно с лечението с два и повече антипсихотика ( $p=.030$ ), въпреки че няма добра интерпретация на модела.
- Общата оценка за качество на живота зависи от професионалната ангажираност ( $p=.046$ ), която се явява позитивен фактор. Минала психиатрична хоспитализация в последната година ( $p=.051$ ) намалява субективната оценка за качество на живота с гранични нива на значимост ( $F(7)=3.019$ ,  $p=.007$ ,  $R^2=.192$ ).

Предиктори – провеждано лечение на ТЗ	Зависима променлива: субскала околна среда				Зависима променлива: общо качество на живота			
	B*	SE	Beta ( $\beta$ )	p	B*	SE	Beta ( $\beta$ )	p
(Константа)	69.181	7.307		.000	3.859	.417		.000
Клозапин (да)	8.466	4.646	.207	.072	.078	.265	.034	.768
Професионална ангажираност (да)	8.343	5.716	.142	.148	.661	.326	.201	<b>.046</b>
Хоспитализация (да)	-10.523	23.999	-.263	<b>.010</b>	-.450	.228	-.201	<b>.051</b>
Придържане към терапия	-2.672	7.892	-.037	.736	-.271	.450	-.067	.549
Антипсихотик (атипичен)	14.549	5.839	.361	<b>.015</b>	.494	.333	.219	.142
Брой антипсихотици (>/= 2)	-2.367	5.326	-.057	.658	-.374	.304	-.162	.221
Форма на медикамента (перорална)	-6.744	5.385	-.167	.214	-.144	.307	-.064	.640

**Таблица 26.** Множествена линейна регресия – предиктори за субскали околна среда и общо качество на живота от провеждано лечение

## VI. Качествено изследване

В допълнение към обективно измерените промени в психопатология и функциониране чрез представения инструментариум, към проучването е включено и качествено изследване. Една година след постъпване за стационарно лечение, пациентите са попитани с отворен въпрос : „Кое според Вас е допринесло в най-голяма степен да се чувствате добре?“. Отговорите са записани като впоследствие са обединени по групи според честотата им. Обобщени резултатите, систематизирани според процентно съотношение на най-често даваните отговори, са представени на Фиг. 37. При групирането в категории, най-често подобрението е свързано със семейството (22%) като в тази група се включва подкрепата от съпруг (2%), родители (2%), деца (2%). Поради преобладаващата честота на отговор „майка“, тя е отделена в собствена категория, като с нея подобрението, дължащо се на семейство, достига до 34%. При комбиниранието на категориите лекарства (23%), лекар (3%) и болница (7%) резултатите почти се изравняват (33%).



Фигура 37. Най-чести отговори, систематизирани в категории, според субективно възприемана причина за подобрене

## VII. Обсъждане

Проучването е сред шизофрено болни пациенти, които представляват една от основните групи пациенти, постъпващи за стационарно лечение и е посветено на недостатъчно проучен въпрос с клинично и практическо приложение. Оскъдните данни относно терапевтичните предиктори и несигурните данни за хода на болестта отразяват липсата на яснота за категорични етиологични фактори, патофизиология и за възможностите за евентуална превенция. Дисертационният труд представя цялостна оценка на социодемографски фактори, клинични характеристики на болестта, провеждано лечение, психопатология, функциониране, качество на живот на изследваната група шизофрени пациенти. Към количествената оценка е проведено и качествено изследване за основните причини на подобрене, представяйки терапевтичния отговор от перспективата на пациентите.

# 1. Резултати

## 1.1. Социодемографски фактори и клинични характеристики

При изследване на социодемографските данни се потвърждава големия дял пациенти без социална стабилност – 80% са несемейни, а близо 90% са неработещи. Като фактор за семейния статус влияние вероятно оказва ранното начало на болестта като в изследваната извадка средната възраст за начало на болестта е 20,5 години. По литературни данни само между 10-20% от шизофренните пациенти са професионално ангажирани (Marwaha S, Johnson S, 2004) като този процент намалява с увеличаване продължителността на болестта. В други обзори този процент варира между 4 и 50 % според избраната дефиниция на ангажираност (в защитени работни места или конкурентна работна среда) и не намира еднозначност спрямо показателя продължителност на болестта в различните проучвания (Bouwman C, de Sonnevile C, 2015). Това е в съзвучие с данните от настоящата извадка, при която не е намерено значимо различие между процента на професионално ангажираните и продължителността на болестта, чиято средна стойност е 16 години. Половината от извадката получават пенсия по болест, докато само 15,8% са работещи, учащи или взимащи пенсия по възраст. Влошеното социално функциониране е в контекста на тежката психична болест като данните са съпоставими при сравнение нивата на безработица и пенсиониране по болест в други европейски държави (Szkulicka-Dębek M, Miernik K, 2016), (Mennini F, Marcellusi A, 2021).

Свързано с по-горните данни и малката част от пациентите, които създават семейство, очаквано, най-голямо участие като близки, оказващи подкрепа, са родителите. При 62% от пациентите те са единствените близки хора, което предвид средната възраст на извадката от 39 години, поставя въпроса за разширяване на тази подкрепа извън дома и ангажиране в повече социални структури с цел осигуряване на продължителна подкрепа във времето. От друга страна този резултат поставя въпроси относно бремето на грижи върху близки на шизофренни пациенти. Има данни, че бремето зависи от пола на пациента с намерена корелация между мъжки пол и по-високо бреме на грижи (Awad, A, Voruganti P, 2008), вероятно свързано и с по-тежкото протичане на болестта при мъжете (Stilo S, Murray R, 2010). Това се потвърждава и в настоящото проучване с наблюдаваните полови различия при мъже и жени. Жените вероятно боледуват по-благоприятно като са наблюдавани значими различия – те по-често успяват да създадат семейство и стават родители. Значимо по-рядко има пациентки с липсваща подкрепа, като бремето на близките пада освен върху родителите, така и върху партньорите или децата.

Допълнително потвърждение за половите различия и по-благоприятното протичане при жените (Fountoulakis KN, Dragioti E, 2022), (Shibre T, Medhin G, 2015) са разликите в клиничните характеристики на опасно боледуване. При жените е наблюдавано по-рядко злоупотреба с ПАВ, което се потвърждава и от литературни данни (Hunt G, Large M, 2018), както значимо по-рядко са докладвани прояви на агресия

и хоспитализации на задължителен принцип ретроспективно. Такива различия са открити и при фактор, който е свързан с опасното боледуване (Ascher-Svanum H, Faries D, 2006): при мъжете значително по-често има липса на съдействие към терапия за разлика от жените.

По литературните данни, злоупотребата с психоактивни вещества и алкохол сред шизофренни пациенти е увеличена спрямо общата популация три пъти. По данни от проведен метаанализ между 1990-2017 година процентите на пожизнена болестност на разстройства, свързани с алкохол достигат 24%, докато общия процент на злоупотреба с психоактивни вещества стига 42%. (Hunt G, Large M, 2018). Друг метаанализ докладва данни за нивата на тютюнопушене, които осреднени са 62% сред пациентите с шизофрения в 20 страни (de Leon J, Diaz F, 2005). В настоящата извадка данните за тютюнопушене са съпоставими (71%), докато данните за злоупотреба с ПАВ са по-ниски от докладваните в литературата- съответно 10,2% за злоупотреба с алкохол и 23,1% общо за злоупотреба с ПАВ. Един фактор за това са методологичните изисквания и изключващите критерии към пациенти с коморбидност на зависимо поведение. Дори и при изключване на настояща коморбидност, нивата на злоупотреба с ПАВ по анамнестични данни в миналото остават високи. От друга страна е възможно непълното споделяне на подобни проблеми както от пациенти, така и от техните близки, поради което представените данни са вероятно твърде занижени. Отчитането на тези фактори ретроспективно е от голяма значение предвид връзката между злоупотреба с ПАВ и по-неблагоприятното боледуване с по-чести екзацербации и хоспитализации, непридържане към лечение, агресия, повишена смъртност и автоагресия. (Lähteenvuo M, Batalla A, 2021), (Schmidt L, Hesse M, 2011), (Margolese HC, Malchy L, 2004).

Опасното боледуване е подчертано от анамнестичните данни: сред повече от половината пациенти е имало прояви на агресия, при почти половината е имало недоброволни хоспитализации (44%) и една трета от извадката е с минал суициден опит. Това вероятно е във връзка с методиката на проучването и извадка, набраната от едно лечебно заведение за остро лечение, където постъпват пациенти с по-тежко протичане на заболяването. От друга страна, клиниката, като част от университетска болница, приема пациенти от цялата страна като в извадката 31,5% са с местоживеене различно от София-град. Предвид това, дори и от едно лечебно заведение, извадката дава добра представа за клиничните характеристики на пациентите на национално ниво, но информацията е изместена към по-тежко протичащите форми.

Значителна част от извадката има придружаваща соматична коморбидност (44%). Високата честота е възможно също да е във връзка с вида лечебно заведение и насочването на пациенти с телесна коморбидност към многопрофилна болница. Избраното групиране на кардиологични, ендокринологични и други заболявания е във връзка с честотата им сред шизофренно болни (Correll CU, Ng-Mak DS, 2017), както и търсенето на връзка между провеждана терапия и страничните метаболитни ефекти. Ендокринологичната коморбидност превалява (14%), което е и в съответствие с литературните данни за честотата на диабет тип 2 сред шизофренни пациенти (Schoerf D, Urral H, 2014). Тези данни потвърждават значението за редовно проследяване на придружаващите телесни болест предвид тяхната честота и често negliжиране от страна на пациента, както и редовно мониториране на страничните ефекти от провежданото лечение.

При събиране на социодемографски и клинични характеристики на болестта впечатление правеше липсата на сигурна информация при регистриране продължителността на нелекувана болест (DUI) и нелекувана психоза (DUP) както по данни на пациентите и техните близки, така и от придружаващата медицинска документация. От изследваната извадка при 67% имаше информация за DUI и при 76% от пациентите за DUP, като не бе наблюдавано нормално разпределение и медианите за продължителност бяха съответно 2 години и 5 месеца с големи вариации в стойностите. Предвид възможността за промяна на тези фактори, те представляват голям научен интерес като предиктори за хода на болестта и съответните интервенции, насочени към тях. Данните до момента подчертават негативното им влияние върху хода на болестта (Murru A, Carpiniello B, 2018).

Въпреки данните от литературния обзор за важността на тези фактори, в настоящото проучване те не са включени в последващи анализи поради недостатъчната информативност и възможността за неточни интерпретации на базата на непълна информация. Определянето на продължителност на нелекувана болест и психоза остава недобре разпознат проблем, който е свързан с липса на достатъчна информация за разпознаване и ранни интервенции, както и вероятно с непълна критичност на пациентите и семейството му за естеството на проблема. От друга страна, самият ход на болестта с подмолно начало и трудно разграничими начални прояви обективно затруднява прецизното определяне на хипотетичен дебют, при това ретроспективно. Липсва и консистентност при събиране на такава информация от медицинските специалисти, което може да се обясни и с дългата продължителност на болестта при част от пациентите и липсата на подкрепяща среда, която да даде обективна информация. Това доказва необходимостта от психообучения и разработване на стратегии за ранни интервенции, като открива и възможността за по-прецизното изследване на тези два фактора в бъдещи проучвания.

Близо 20% от изследваните пациенти на T1 не приемат поддържаща терапия, докато само 16 % имат пълно придържане към терапията. Това е в съответствие с данни в световен мащаб за проблема, свързан с придържане към терапията при хроничните заболявания. Придържането към продължителна терапия е средно около 50 % в развитите страни, като значително компрометира терапевтичната успеваемост и влошава както качество на живот, така и здравната икономика (WHO, 2003).

В българска извадка е установено, че придържането към терапията 1 месец след хоспитализация (32,5%) намалява двойно при проследяване след 6 месеца (16,7%). Като предиктори за това са идентифицирани минала хоспитализация в последната година и непридържане в месеца след изписване (Yalamova, 2015). Най-честата причина за релапс е непридържането към терапия (Kaplan G, Casoy J, 2013), като последствията след всяка нова екзацербация е по-бавно повлияване и ефективност от медикаментозната терапия, свързани са със структурни промени в мозъка, увеличават риска от агресия и автоагресия, както и намаляват функционирането и автономността на пациента, увеличават бремето върху близки и използването на ресурси от здравната система (Kane JM, Correll CU, 2019).

В настоящото проучване е установена значима негативна корелация на придържането към терапия с хоспитализация по недоброволен механизъм ( $p < .001$ ).

Липсата на съдействие към терапия в комбинацията с т.нар. опасно боледуване, групиращо в себе си минала агресия и недоброволни хоспитализации посредством извършения факторен анализ, оказват негативно влияние върху част от клиничните характеристики на Т1. Клиничната оценка на функциониране, тежест на заболяване и агресия се влияят отрицателно както от минали недоброволни хоспитализации и настоящо постъпване с елемент на принуда, така и при липса на съдействие към терапията. Факторите придържане към терапия и недоброволен статут на хоспитализация се потвърждават като важни за тежестта на клиничната картина, като откриват възможност за модифициране и подобряване съответно на хода на болестта.

Друг фактор, свързан с боледуването, е социодемографския показател възраст. По-младата възраст корелира с по-високи нива на агресия, докато по-голямата е свързана с по-добри нива на функциониране. Тези резултати са в съзвучие с хода на болестта и омекотяването на симптоматиката в по-късните фази на боледуване, което вероятно е свързано и с намаляване на рисковото боледуване. Връзка на проявите на агресия с възрастта е доказана и при предходни български изследвания в същата клиника – почти половината от пациенти, реализирали инцидент, са под 30 г., с наблюдаван рязък спад на агресивно поведение след 50 годишна възраст (6,8%) (Стоянова В. Кръстев, 2008). В литературата обаче присъстват противоречиви данни. В част от проучвания по-младата възраст е свързана с по-висок риск за проява на агресия (Bitter I, Czobor P, 2005), (Fazel S, Toynbee, 2021). В други проучвания обаче връзката между възраст и по-чести прояви на агресия е спорна: в извадка от хоспитализирани шизофренни пациенти е установена по-млада възраст при тези с прояви на агресия, но не е намерена корелация между възраст и нива на агресия в конкретната група (Knezevic V, Mitrovic D, 2017).

Друг социодемографски фактор, който има отношение към клиничното впечатление, е полът. Мъжете са със значимо по-високи резултати при оценка на тежест на боледуване, което още веднъж потвърждава и клиничната преценка за по-тежко боледуване при силния пол. Обсъждането на методиката и изместването на резултатите към пациенти с по-тежка патология личи и от оценките за клиничното впечатление за тежестта – само 15% от извадката при постъпването е преценена като леко или умерено болни.

Факторите пол и възраст не са подвластни на модификации, но могат да служат за стратифицирането на пациенти и използването им за прогноза на хода на болестта. С потвърдителен характер се доказва и друг резултат сред изследваната извадка. Предходна агресия се потвърждава като един от най-важните рискови фактори за последваща агресия, като подобни данни са докладвани и в други проспективни проучвания (Bulgari V, Iozzino L, 2017), (Дончев, 2006). Освен като предиктор за агресия, изходните нива на агресивно поведение опосредстват лош изход от болестта (Shrivastava A, Shah N, 2010).

## 1.2. Клинични измерители

При изследването на психопатология и отделно на негативна симптоматика чрез специализирана скала се виждат определени разлики. При оценка на психопатология чрез утвърдена скала (PANSS) са наблюдавани различия по отношение начин на постъпване и придържане към терапия, докато такива не се наблюдават при отделна оценка на негативните симптоми. Липсата на придържане към терапия увеличава психопатологията, докато не оказва такова влияние на негативните симптоми. Този резултат потвърждава данните за липсата на ефективност на медикаментозната терапия към негативния домейн, и обратно – подчертава ролята ѝ за овладяване на психотичната продукция и повлияването на общите симптоми (Aleman A, Lincoln TM, 2017), (Arango C, Garibaldi G, 2013). От друга страна, вероятно несъдействието към терапия е свързано и с другото различие: психопатологията е значимо по-висока при постъпване с елемент на принуда – по спешност или със съдебно лечение. Тези резултати хвърлят светлина върху опасното боледуване, налагащо недоброволни хоспитализации, и свързват клиничната преценка за необходимост от лечение с по-високите стойности на психопатология.

Находка, която има потвърждение във всички клинични измерители, е по-високата тежест на болестта при непараноидна форма на шизофрения. Всички измерители, използвани впоследствие като отговор към терапия, са с по-неблагоприятни показатели сред пациентите, категоризирани с кататонна, хебефренна или проста форма. Тяхната психопатология, негативна симптоматика, агресия и клинично впечатление за тежестта са по-високи, докато функционирането им е по-ниско в сравнение с параноидната форма.

Въпреки липсата на устойчивост във времето и отпадането на разделението по форми на болестта в съвременните класификационни системи (МКБ-11 и DSM-V) (Tandon R, Gaebel W, 2013; Ончев Г., 2019), кататонната и хебефренна картина намират своето приложение в реалната клинична практика. Освен правилното диагностично разпознаване и съответно лечение, разделението на параноидна и непараноидна форма има своето значение и за прогнозата на заболяването. Освен това представляват научен интерес, като е възможно разделянето на пациенти с предимно моторни симптоми или симптоми на дезорганизация в търсене на различна подлежаща патофизиология в хетерогенната група на шизофрениите.

Настоящото проучване е в натуралистичен порядък, като при постъпването за стационарно лечение е направена оценка на факторите, влияещи върху терапевтичния отговор чрез множествени регресионни модели. Използвани са различни модели, като е взет предвид всеки един от измерените клинични характеристики с цел да се обхване по-пълно хетерогенната клинична картина и е извършена оценка както на симптоматичния отговор, така и на социално функциониране.

При търсене на предиктори, които да влияят върху психопатологията, измерена чрез PANSS, се установяват два фактора – ниско телесно тегло и непараноидна форма на болестта, които обясняват малко над 30% от вариациите в модела. При включване на негативната симптоматика като зависима променлива се потвърждават същите фактори,

като към тях се добавя невноразвитийния компонент, и в частност-усложнение по време на бременност и раждане. Още веднъж се потвърждава прогностичното влияние на непараноидната форма на болестта, докато данните за ниско телесното тегло и нарушения в перинаталното развитие могат да се разглеждат в контекста за хипотезата на нарушенията в невноразвитието (Jablensky A, McNeil TF, 2017) (Murray RM, Lewis SW, 1987) (Weinberger DR, 1987) с констелацията от астеничен хабитус, минимални мозъчни увреди („minimal brain damages“) с дисморфни черти и особеностите във външния вид, отразени от клиничното наблюдение.

Въпреки това при детайлното разглеждане на регресионния модел се вижда, че тези фактори обясняват малка част от вариациите при оценката на негативна симптоматика (около 10% за всеки един предиктор), което подчертава комплексността на негативния домейн. Тази ниска вариация може да се обясни и с хетерогенността в групата на негативните симптоми като в общата им група попадат както първични, така и вторични негативни симптоми. (Хараланов, С., 2017) (Galderisi S, Mucci A, 2018). Тяхното отграничаване в клиничната практика е затруднено, особено при срезово наблюдение, но изразяват различно подлежащо увреждане и представляват научен интерес.

При изследване на агресията резултатите от социодемографските фактори доказват статуса на неомъжена/неженен, наличието на деца и на социална подкрепа като предиктори за по-висока агресия. Привидно парадоксални, тези резултати могат да се свържат с няколко фактора. По литературни данни агресията сред шизофренните пациенти е предимно насочена към семейството и роднини от най-близкото обкръжение (Дончев, 2006). Това често е свързано с позитивни симптоми като параноидни идеи от малкия кръг или налудности за двойник, заповедни слухови халюцинации и т.н.

От друга страна, тези резултати могат да се свържат с взаимоотношенията в семейната среда, която може да се дефинира с емоционалната експресия (Butzlaff RL, Hooley JM, 1998). Агресията може да е свързана с висока емоционална експресия и проявите на критично отношение, враждебност или нетолериране на прекалената близост от хиперпротективна семейна среда. Висока емоционална експресия, свързана с обвиняващи коментари е предиктор за релапс, докато „топлотата“ в отношенията е протективен фактор (Ma C, Chan S, 2021).

От клиничните характеристики се потвърждават вече посочени резултати – миналата агресия се явява предиктор за по-високи нива на настояща агресия, а агресивното поведение се редуцира при прехода на хода на болестта в хроничен.

По отношение на функционирането се доказват същите фактори, установени като предиктори за нивата на агресия – агресия в миналото е свързана с по-ниско функциониране, докато подкрепата от близки се явява положителен предиктор, с 20 % обяснение на вариацията на модела. При по-детайлно разглеждане на този фактор и категорийното разделяне на вида подкрепа се доказва повишаването на функциониране при добавяне на по-разширена подкрепа и наличие на близки, различни от родителите. Този резултат може отново да се интерпретира във връзка с високата емоционална експресия в семейството. Този конструкт се явява адаптационна реакция при тежка болест в семейството, като намаляването ѝ с фамилни интервенции и достигането до оптимални нива на емоционална ангажираност са асоциирани с по-леки симптоми, по-

високо функциониране и превенция на релапси (Izon E, Berry K, 2018) (Rodolico A, Bighelli I, 2022) (Gregg L, Calam R, 2021).

Клиничният опит, че намаляването на психопатология води до по-добро функциониране, се потвърждава от проведен линеен регресионен модел. При последващ анализ на 5-факторния модел на психопатология се вижда, че като предиктори за функционирането се идентифицират домейните на дезорганизация и мания.

За съпоставка с тези резултати е проведена линейна регресия и по отношение на клиничното впечатление за тежестта. В случая обяснението на модела от психопатологията е значителен – 67%, което доказва, че основа за клиничното ни впечатление на тежестта е психопатологията. В сравнение с този резултат, вариацията във функционирането е наполовина (30%). При разглеждането на 5-факторния модел интересна находка е значимостта на всеки един домейн за клиничното впечатление за тежестта, с изключение на депресивния. Една възможност е недоброто разпознаване или negliжиране на този тип симптоматика при болни с психоза, въпреки важността на този показател за риска от автоагресивното поведение (Sher L, Kahn RS, 2019). Поставя се въпросът относно разминаването на клинично впечатление, и субективната, лична оценка на пациента за важността на симптомите. И тук непараноидната форма на болестта се идентифицира като основен предиктор за клиничното впечатление на тежестта..

Търсенето на предиктори от провежданото лечение за клиничните измерители при постъпване за стационарно лечение, отново доказва важността на два фактора: съдействие към терапия и минали недоброволни хоспитализации. Постъпване с елемент на принуда в миналото увеличава нивата на агресия и намалява функционирането, докато непридържането към терапия се явява предиктор за агресия и клиничното впечатление на тежестта на боледуване. От настоящите резултати изглежда, че видът и формата на провеждано медикаментозно лечение нямат отношение към клиничните измерители при постъпване; от значение е наличието на съдействие.

### 1.3. Проследяване при изписване (T2)

При проследяване на ефекта от проведеното стационарно лечение се отчита неговата ефективност посредством значимите разлики във всички използвани клинични измерители. Въпреки това са наблюдавани големи различия в процента на подобрене спрямо избрания клиничен измерител. Отговорът към терапия според промяна на психопатология е дефиниран чрез намаляване на оценката по PANSS с поне 25% от изходната (Leucht S, Kane JM, 2005). Този праг е избран предвид продължителността на боледуване на извадката и почти пълната липса на „терапевтично наивни“ пациенти. Поради увеличаването на рефрактерността след всеки нов релапс (Emsley R, Chiliza B, 2013) не сметнахме за реалистично поставяне на по-висок праг.

Въпреки оценката за „минимално подобрене“, предвид тежестта на боледуване и последствията за пациента и близките му, дори минимално наблюдавана промяна може да бъде от голямо значение при генерализиране на ефективността от гледна точка на здравното обслужване. От друга страна, връзката на резултатите на PANSS с

клиничното впечатление за подобрене зависят от тежестта при първоначалната оценка. При по-леко боледуващи пациенти обикновено се оценява по-голямо подобрене, дори редукия на оценката по PANSS да е съпоставима в сравнение с оценката при по-тежко боледуващи (Leucht S, Kane JM, 2006). Тези данни обясняват и резултатите в настоящата извадка – 99% от тях имат отчетено подобрене (поне минимално подобрене), но въпреки това клиничното впечатление за тежестта остава високо, дори и сред проведено стационарно лечение – 35% са оценени като „значително болни“, а 45% като „умерено болни“.

Това е в съответствие с данните за тежестта на боледуване в извадката, като за това свидетелства и високата средна стойност на оценката за психопатология след лечение – 86 точки. Ефективността на лечението при използване на този критерий е почти 70% като може да се направи съпоставка с данните от друго българско проспективно проучване, измерващо ефективност, където според същия критерий (понижаване на резултата с поне 25% от изходния) ефективността е оценена на 82% (Игнатова Д, Ончев Г, 2021). При сравнение на оценките по скалите за клинично впечатление на подобрието и за тежестта резултатите са съпоставими (съответно 92 % и 80 %). Едно възможно обяснение на по-ниските стойности в настоящата извадка са изходните стойности в различните домейни на 5-факторния модел на психопатология. Общият резултат на психопатология в настоящата извадка е по-висок, а като дял на разпределение се вижда значимата разлика между домейна на негативна симптоматика и дезорганизация, при съпоставими нива на останалите. Неефективността на лечението спрямо домейна на негативна симптоматика е вероятно в основата на тази разлика, като от друга страна сравнението между двете извадки е трудно предвид двойната разлика в броя на изследваните. На базата на тези резултати може да се направи и друг извод – клиничната оценка за тежестта на боледуване се влияе значително от психопатологията и в частност от позитивната симптоматика, като има известно negliжиране на негативната, която от своя страна има значително влияние върху цялостното функциониране на пациента.

Различията, наблюдавани във всеки един параметър от провежданото лечение доказва необходимостта от различно терапевтично поведение в амбулаторни и стационарни условия, особено при наличие на екзацербация. Това личи и при разглеждане на използваната терапия по време на стационарно лечение и необходимостта от комбинирано перорално и парентерално антипсихотично лечение. В допълнение на това се вижда покачването на дяла на приемащите клозапин в стационарни условия (близо 42%). Предвид показанията за този медикамент и използването му при рискови пациенти с прояви на агресия, автоагресия, недоброволни хоспитализации или терапевтична резистентност се доказва отново изместването на извадката към по-тежко боледуващите пациенти. Освен тези показания в натуралистично изследване е установено, че клозапинът и дългодействащите инжекционни форми на антипсихотиците са най-ефективните лечения за превенция на релапс (Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, 2017), (Nielsen RE, Hesselund KB, 2018). В настоящата извадка над половината от болните (61%) получават комбинирана терапия с перорален и депо-медикамент, като само 4 % от тях при изписването са на монотерапия с депо-антипсихотик. Данните от използваното лечение по време на хоспитализацията

потвърждават опитите за адресиране на проблема с недоброто придържане към терапия, както и овладяването на състоянието на по-тежко боледуващите пациенти.

Няколко клинични характеристики се явяват предиктори за отговор към терапия, определен като намаление на психопатологията. Шансът за подобрене на психопатологията намалява при хроничен ход на болестта, което вероятно е свързано с увеличаващата се рефрактерност след многобройни релапси. От друга страна, увеличаването на продължителността на боледуване, с което обикновено се увеличава и социалната дезадаптация, намалява шансовете за постигане на намаление на тежестта на боледуване, както и на психопатологията, което е в съзвучие с хода на болестта и платото, което обикновено настъпва след по-рязкото първоначално влошаване.

Продължителността на лечение увеличава минимално възможността за намаляване на тежестта на клинично впечатление ( $OR=1.07$ ), докато лечението с клозапин неоспоримо ( $OR=3,63$ ) действа като позитивен фактор. Необходимостта от лечение с два или повече антипсихотика намалява тази възможност ( $OR=.190$ ), като вероятно това е във връзка с по-тежкото боледуване при пациенти, при които се налага полипрагмазия.

При изследване на връзката между психопатология и шанса за намаляване на оценката по CGI-S на T2 се идентифицират два от домейните от 5-факторния модел: колкото по-високи са стойностите на дезорганизация ( $OR=.792$ ) и депресия ( $OR=.864$ ) при изписването, толкова по-малък е шансът да се намали тежестта на клинично впечатление поне с единица. Дезорганизацията е потвърдена като фактор в проучване, свързващо голям набор от променливи, свързани с психопатология, лични умения, средови фактори и функциониране. Намерена е връзка между дезорганизацията и експресивните дефицити с ежедневните умения, докато взаимоотношенията и годността за работа са свързани предимно с амотивацията. В посоченото изследване позитивните симптоми са едни от най-малко свързаните променливи в мрежата от връзки (Galderisi S, Rucci P, 2018).

При изследване на продължителността на хоспитализация се потвърждават част от данните, установени до момента. При жените продължителността на хоспитализация е значимо по-кратка, като това вероятно е в контекста на по-благоприятно протичане предвид по-ниските нива на опасно боледуване. Именно факторите, включени в опасно боледуване, дефинират разлики в продължителността на хоспитализация – тя е по-дълга при липса на съдействие към терапия, при постъпване със съдебно решение, както и при минали недоброволни хоспитализации. По-младата възраст също е свързана с по-продължителен престой вероятно поради „по-бурната“ картина при по-ранна възраст и необходимостта от овладяване в стационарни условия.

Интересен фактор, заслужаващ повече внимание, са усложненията по време на ранното биологично развитие. Първоначално този фактор опосредства различията сред пациентите, като наличието му е свързан с по-голяма продължителност на лечение в стационарни условия. От друга страна се доказва и като предиктор от регресионния модел за по-дълъг престой. Въпреки ниската стойност на вариация, която обяснява модела (9%), този фактор не бива да бъде подценяван, тъй като вероятно е доказателство за невrorазвитийната хипотеза за патогенезата на болестта и опосредства затруднения терапевтичен отговор, което се свързва с необходимостта от по-дълъг престой. Този

фактор засяга въпроси за организацията на социална и образователна система, здравна помощ и възможността за ранни интервенции при усложнения по време на ранното биологично развитие, като прави промяната му значително затруднена, дори и в дългосрочен план. Затова представлява по-скоро научен интерес и основание за оформянето на подгрупа в хетерогенността извадка на шизофренни пациенти с цел изучаване на механизмите и отговора към терапия.

Обратно, провежданото лечение е сравнително лесно променим фактор, който може да даде отражение върху продължителността на хоспитализация. Данни от регресионния модел потвърждават липсата на съдействие към терапия като негативен предиктор и потвърждават скъсяването на хоспитализацията при лечение с атипични антипсихотици, както и при използването на парентерална форма на медикаментите. Въпреки че съдействието към терапията е обект повече на психосоциални интервенции, то е и в двупосочна връзка с назначеното психофармакологично лечение. Осигуряването на по-малко странични ефекти, например намаляването на екстрапирамидните симптоми при използването на атипичните антипсихотици (Kane JM, Correll CU, 2010), както и стабилен плазмен полуживот на медикамента и отпадане на риска за пропускане на дневна доза с използването на депо-антипсихотици опосредстват и подобрене на степента на съдействие към терапия. (Greene M, Yan T, 2018).

Като извод от тези резултати и в допълнение към литературните данни може да потвърди не само намаляването на рехоспитализациите (Marcus SC, Zummo, 2015), но и скъсяване на продължителността на стационарното лечение при използване на поддържаща терапия с депо-антипсихотик. Тези данни са в съзвучие и с изследване, проведено в Испания, където при проспективно двугодишно проследяване на лечението с депо-антипсихотик е установено, че то е свързано с по-добро придържане към терапия, по-голямо подобрене на психопатологията и функционирането, както и с по-малко на брой и по-къси хоспитализации (Olivares JM, Rodriguez-Morales A, 2009).

#### 1.4. Проследяване след една година (Т3)

В настоящото проучване близо 90 % са изследвани след една година, което свидетелства и за по-тежкото протичане на болестта и необходимостта от редовни контакти с психиатричните служби. При половината от извадката е имало психиатрична хоспитализация в проспективния период, което показва високото икономическо бреме на болестта. Клиницистът, особено работещ в стационарни условия, избирателно вижда по-тежките случаи и наблюденията му са предимно върху пациенти, които имат необходимост от медицинска помощ, независимо избрана доброволно или с елемент на принуда.

Друг резултат, наблюдаван в проспективния период е съдействието към терапия, което значително се увеличава в сравнение с това на Т1. Това е един от показателите за ефективността на лечение. С изместването на дяла от пациенти от липсващо придържане към пълно съдействие към терапия се променя и процентното разпределение според форма и вид провеждано лечение. Има значими разлики както спрямо постъпването, така и спрямо проведеното стационарно лечение, което е в съответствие с

необходимостта и различните подходи при болнично и амбулаторно лечение. Увеличава се дела на приемащите клозапин, а с това и дела на приемащите атипичен антипсихотик. Наблюдавано е намаляване на комбинираното приложение на типичен с атипичен антипсихотик, както и на приема на повече от един медикамент спрямо Т2.

В настоящата извадка вариацията в използваните медикаменти е представена чрез дозовия режим в хлорпромазинов еквивалент. Представените данни са с големи вариации, като вероятно това се дължи както на хетерогенността в групата на пациенти, така и на лични предпочитания на клиницистите. Установено е, че дозата на антипсихотика корелира единствено със скалата за оценка на тежестта на боледуване – колкото по-висока оценка, толкова по-висока доза. Определянето на медикаментозно лечение е повлияно от множество субективни фактори, един от които е субективната клинична оценка. Голямата вариация може да говори за липса на унифициран стандарт, който се използва сред клиницисти, дори и от едно работно място. Средната доза на използван антипсихотик в хлорпромазинов еквивалент е съпоставимо с данни от проучване в Норвегия за провеждано лечение при шизофрено болни, постъпили по спешност. При тях също са установени големи вариации, а като фактори, свързани с полипрагмазия са доказани по-млада възраст и хоспитализация в последната година (Kroken RA, Johnsen E, 2009). Предвид съпоставимите данни с пациенти, постъпващи изцяло в режим на неотложност, отново се потвърждава тежестта на настоящата извадка.

Със сравнението на оценките на клиничните измерители се изследва ефектът от стационарно лечение в дългосрочен план като съпоставката им при изписване и една година след това дава ценна информация за механизмите, които са наблюдавани при амбулаторно лечение. Данните доказват на първо място, че проведеното стационарно лечение е ефективно. При проспективното проследяване се вижда, че това подобрение е устойчиво предимно за позитивната симптоматика и общата психопатология, за клиничното впечатление на тежестта на боледуване, както и за функциониране.

Друга находка е изчерпването на ефекта на стационарно лечение по отношение на негативна симптоматика и агресията. Това е също в унисон с хода на болестта, където се наблюдава омекотяване на картината, но увеличаване на социалната дезадаптация, вследствие на негативни и когнитивни дефицити. Повишаването на негативната симптоматика може да се разглежда в контекста на прогресиращия ход на заболяването с увеличаване на дефицитите на болестта с времето.

От друга страна тази находка е интересна предвид разликите между двете скали, оценяващи негативна симптоматика. Използвайки 5-факторния модел на PANSS, не е наблюдавана статистически значима разлика в негативния домейн при изписване и една година след това. От друга страна, значими различия са намерени чрез специализирания клиничен измерител за негативна симптоматика – SANS. При по-детайлно разглеждане се вижда, че това увеличаване става за сметка на домейните афективно изравняване и амотивация/апатия. Тези различия хвърлят светлина върху различната оценка на един и същи конструкт спрямо избрания клиничен показател. Предвид важността на негативната симптоматика за функционирането и качеството на живот, е уместно използването на скали, които оценяват детайлно тези симптоми. Една възможна причина за увеличаването им е прогресията на болестта, както и разграничението от странични

ефекти от невролептично лечение. Отново се поставя въпросът за разделението между първични и вторични негативни симптоми, дефицитни и недефицитни пациенти (Kirkpatrick B, Fenton WS, 2006), което в контекста на реалната клинична практика е значително усложнено, но носи своето значение за терапевтичното поведение.

Опит за разбиране повече на субективната, лична оценка на пациента и сравнението на клиничните данни с нея, е направен чрез оценяване на качеството на живот чрез самооценъчната скала на СЗО. Резултатите са в горната половина на скалата, като са най-високи за област Среда (средно – 68 т.), а най-ниски за област Отношение (50т.). 43,3 % оценяват качеството си на живот като „добро“, а близо 40 % са удовлетворени от качеството си на здраве. Тези данни доказват разминаването между клиничната оценка, изразена предимно чрез клиничното впечатление на болестта, където резултатите са за значително по-тежко боледуване, и личната, субективна оценка за това. Едно от възможните обяснения е липсата на критичност на голяма част от пациентите, както и високата субективна оценка, която дават някои от най-тежко боледуващите шизофренни пациенти. От друга страна са намерени корелации между психопатология, функциониране и клинично впечатление за тежестта с общата оценка за качеството на живот, но не и с оценката за здравето. Това разминаване е подкрепено и от литературни данни за малката корелация между оценката за глобално функциониране и субективното впечатление за личното възстановяване. (Van Eck RM, Burger TJ, 2018).

От проведен регресионен модел се идентифицират няколко предиктори, имащи значение за стойностите на клинични измерители една година след стационарно лечение. Част от тях са прогностични по отношение на няколко от скалите, включени в многоосевата оценка. Важността им се подчертава и поради възможността за тяхно модифициране и за изработване на стратегии за повлияването им.

Едни от тези фактори са приемът на клозапин и минала хоспитализация в изследвания проспективен период. Те се явяват негативни прогностични фактори за психопатология, по-ниско функциониране, клиничното впечатление за тежестта, докато самостоятелно наличието на хоспитализации е свързано с по-високи нива на агресия на ТЗ. Предвид показанията на медикамента и използването му при тежко болни и терапевтично резистентни пациенти тези резултати не са учудващи.

В допълнение на тях, се идентифицират и протективни фактори, общи за набор от клинични измерители - наличието на професионална ангажираност, както и съдействие към терапия са свързани с намаление на психопатологията, подобряват функционирането, определят по-ниски оценки на скалата за клинично впечатление на тежестта и подобрението. По отношение на негативната симптоматика, предиктор се оказва отново наличието на професионална ангажираност. Отново повече в областта на психосоциалните интервенции, този променлив фактор може да служи като мост между връзката негативна симптоматика и функционирането (Fervaha G, Foussias G, 2014) и качеството на живот. Интересен факт е, че за разлика от другите клинични измерители, нивото на негативна симптоматика не се влияе от съдействието към терапията, т.е. медикаментозното лечение не е от първостепенна важност за този домейн. Това показва до известна степен безсилието, свързано с персистиращата негативна симптоматика и социалната дезадаптация, свързана с нея, както и необходимостта от друг тип

интервенции и продължаване на лечението в общността (Lutgens D, Gariery G,2017) (Turner DT, McGlanaghy E,2018), а не единствено в стационарни условия.

Не е еднозначно влиянието на придържането към терапия като вероятно връзката е двупосочна. Добре известен факт е, че медикаментозното лечение е отговорно за редуциране на психопатологията, но и ниски нива на психопатологията опосредстват доброто съдействие към терапията. Доказано е, че медикаментозната ефективност, изразена чрез редукция на психопатологията, е позитивен предиктор за съдействие към терапията. (Haddad PM, Brain C , 2014), докато високата психопатология корелира негативно със съдействието към терапията (Василева И, Миланова В, 2012). Независимо от посоката на действие, това е фактор, който може да се модифицира и подлежи на интервенции (Phan SV, 2016). Повлияването на съдействието към терапията трябва да е основна част от грижата за шизофренно болните, интегрирано с редовно мониториране както на ефективност, така и на странични ефекти от антипсихотичното лечение, с оглед на ролята им за съдействието (Galderisi S, Riva MA, 2020).

При проследяване на отговора към терапията (при критерий за отчитане на подобрение – редукция на психопатологията с поне 25 %) повече от половината болни запазват подобрението и една година след постъпване за стационарно лечение (61,1%). Близки до тези резултати са и подобрението както във функционирането (близо 64%), така и в намаление на клиничното впечатление за тежестта (60%) и запазване клиничното впечатление за подобрение (65%) спрямо изписването. Това е доказателство за ефективността на болничното лечение, но все пак намалените проценти на подобрение спрямо изписването, говорят за известно изчерпване на ефектите в амбулаторни условия. Доказателство за важността на болнично лечение е и резултатът от логистичната регресия със зависима променлива подобрение на психопатологията: като единствен предиктор от проведено лечение е наличието на хоспитализация в проспективния период.

От клиничните характеристики, по-дълга продължителност на болестта е предиктивна за по-малък шанс на подобрение спрямо функционирането и клиничното впечатление за подобрението, докато хроничен ход опосредства намаления шанс за подобрение на психопатологията и клиничното впечатление за подобрението. Друг доказан фактор е минала агресия, която е негативен предиктор за промяна на психопатологията и функциониране. Идентифицираните фактори поради своята същност, нетърпяща промяна, могат да се използват единствено като прогностични.

Както при момента на постъпване, така и при проследяване след една година, психопатологията служи като предиктор за нивото на функциониране с добро обяснение на модела (76%). Като значими домейни за функционирането на ТЗ се явяват негативната симптоматика, както и домейните на дезорганизация и мания, докато при предсказване на промяната, настъпила във функционирането, може да се използва домейна на дезорганизация. Той се явява предиктор и за промяната в клиничното впечатление за тежестта, в комбинация с домейна на депресия. Тези данни са интересни предвид сравняването им с предикторите от 5-факторния модел за функциониране при постъпване за лечение, при който негативният домейн не беше установен като значим. Изглежда, че след намаляване на нивата на позитивната симптоматика, се обръща

повече внимание на негативния домейн, и съответно тези оплаквания дават повече отражение в оценката за функциониране.

Изследвано е и влиянието на психопатологията върху качеството на живот. От резултатите се вижда, че действително общата психопатология има значение за субективната оценка за качеството на живота, не и на здравето, и това влияние обяснява малък дял от варирането на данните (10%). Отново се подчертава разликата между клиничното впечатление и субективната оценка, както и факторите влияещи върху това. Докато клиницистът отдава основно значение на психопатология в качеството на живот и функциониране, при пациента това значение не е така изразено. От друга страна, някои изследвания намират високи нива на удовлетворение от живота въпреки значително увредени житейски условия при пациенти с шизофрения, което поставя въпроси относно способността за самооценка на качеството на живот предвид подлежащи когнитивни дефицити и липса на инсайт (Bobes J, Garcia-Portilla, 2005.). Изследването на такъв субективен показател обаче е от голямо практическо значение предвид асоциацията на по-ниско удовлетворение с по-честа липса на съдействие към терапия. (Rettenbacher MA, Hofer A, 2004).

Използването на 5-факторния модел подчертава важноста на негативния и депресивния домейн за субективната оценка за качеството на живот на пациента, и афективните симптоми (домейн мания и депресия) за качеството на здравето. Значението на депресивния домейн като че ли превалява предвид това, че се явява предиктор и аз субскалите Тяло и Психика. Тези данни са в съответствие с данни от проучване, където като предиктори за отговор и ремисия на субективното удовлетворение са идентифицирани оценката на субскалата за обща психопатология на PANSS, включваща в себе си и симптоми на депресия. Освен това е намерена корелация между негативната субскала и тази за обща психопатология с оценката за удовлетвореност (Schennach-Wolff R, Seemüller F, 2011). Пациенти с ремисия по отношение на фактора удовлетвореност са с по-ниски нива на негативна симптоматика, докато симптомите на депресия са свързани с по-ниско ниво на субективна оценка на качеството на живота във всичките домейни (тяло, психика, взаимоотношения, среда), (Sim K, Mahendran R, 2004).

Отново като важен протективен фактор, в случая за качеството на живота, е професионалната ангажираност. Установена е позитивна връзка на минала хоспитализация в проспективния период с попадането в групата на подобрене в психопатологията. Миналата хоспитализация е предиктор също и на по-ниско ниво на субективно качество на живота, както и на по-ниски нива по субскалата среда. От провежданото лечение като протективен фактор за по-висока оценка на средата се явява лечението с атипик.

Допълнение към изследването на отговора към терапия е използването на специфични критерии, изработени за дефиниране на критерии за ремисия при шизофрения (Andreasen NC, Carpenter WT, 2005). Те са показатели, че достигането на стабилна ремисия и запазването ѝ с времето са асоциирани с благоприятен изход и качество на живота (Heering HD, Janssens M, 2015). При изписването в настоящата извадка само 10,2 % от извадката отговарят на тях при положение, че е изследван единствено критерия симптоматика предвид краткия терапевтичен прозорец между

постъпване и изписване. Една година след това е възможно да се направи съпоставка, както и комбинирана оценка. Приложен е ретроспективен времеви критерий за ремисия от 6 месеца като с тази оценка процентът на пациенти в ремисия намалява до 5,5%. Възможно обяснение е на първо място цялостната тежест на извадката.

Данните за пациенти с персистиращи симптоми и противно на това докладвани добри нива на лично възстановяване поставят въпроси точно кои фактори имат влияние върху субективната оценка за възстановяване (Van Eck RM, Burger TJ, 2018). Намирането на отговорите може да стане единствено чрез качествени изследвания и интегриране на клиничните оценки с директни въпроси към пациентите, разкриващи личната субективна оценка.

Резултатите от настоящото качествено изследване са много разнообразни, като хвърлят светлина върху информация, която остава извън вниманието на клинициста при изследване единствено с количествени скали. Отговорите варират значително, но честотата им позволява обединение все пак в няколко категории: семейство (34%), лечение (лекарства, болница, лекар, социални услуги – общо 35%), работа (7%), лични възможности, вярвания и свободно време (14%), както и отрицателната категория „нищо“ (4%) и неутралната „не знам“ (6%). Най-честият единичен отговор бе „лекарствата“, но с комбинирането на другите най-чести отговори – „семейство“ и „майка ми“ резултатите почти се изравняват. Това показва от една страна оценяването на лечението като ефективно и от страна на пациента, както и високото бреме върху близките и изместването на социални дейности и рехабилитация върху семейството. Подобни резултати за основната роля на семейството при обслужването на шизофренни пациенти е докладвана още преди 25 години в културалния контекст на българска извадка (Ganev, Onchev in Recovery from Sch), като за съжаление се потвърждават и след няколко десетилетия.

### 1.5. Субгрупиране в хетерогенна група

Въпреки напредъка в генетични проучвания, невроизобразителни методики и множеството данни за различни биомаркери в научната литература, поради липсата на специфичност, както и нереалистично приложение извън научната среда, тяхното използване в реалната клинична практика остава силно ограничено. От посочените до момента резултати и идентифицираните предиктори е възможно да се обособят субгрупи на клинично ниво в хетерогенната извадка на шизофренно болните.

Едната група се състои от пациенти в млада възраст, от мъжки пол, с анамнеза за рисково боледуване – минала агресия и недоброволни хоспитализации. При тези пациенти е установена по-дълга продължителност на хоспитализацията като предвид корелацията между липсата на съдействие към терапията с недоброволни хоспитализации, по-тежко протичаща психопатология, по-високи нива на агресия, по-ниско ниво на функциониране, както и липсата на отношение на вида и формата на провеждано медикаментозно лечение към клиничните измерители при постъпване, насоките за индивидуализирано лечение в тази субгрупа предполагат насочване към подобряване на съдействието към терапията. Насоките за интервенции с най-голяма предиктивна стойност по време на дългото стационарно лечение опосредстват

провеждането на психообучения както на пациента, така и фамилни интервенции с цел подобряване на съдействието към терапия.

Другата субгрупа пациенти са тези с прогредиентен или хроничен ход на болестта, с високи нива на негативна симптоматика, с анамнеза за усложнения в ранното биологично развитие и имащи по-голяма продължителност на хоспитализацията. От резултатите до момента е установено, че медикаментозната терапия няма голямо влияние върху клиничните измерители при тези пациенти, докато наличието на професионална ангажираност подобрява прогнозата на болестта. Това опосредства търсенето на повече социално ангажирани служби и социални политики за подобряване достъпа на пациентите с тежки психични болести до работни места, както и контрол върху медикаментозната терапия с балансиране на страничните ефекти и търсенето на минимална ефективна доза.

Тези резултати повторно доказват хетерогенността в групата на шизофрениите с разнообразна клинична картина и съответно различни предиктори за по-добър изход. Лечението, включващо комплекс от медикаментозни и психосоциални интервенции, е необходимо да е максимално индивидуализирано, в съзвучие с идеографския подход, и цели не само ефективност, но и безопасност.

## 2. Ограничения

Като ограничение на настоящото проучване може да се посочи методологичното ограничение за събиране на извадката само от едно лечебно заведение, което прави извадката нерепрезентативна. От друга страна поради характеристиките на лечебното заведение (клиника в университетска многопрофилна болница) в извадката попадат пациенти, с представителство от различни части на страната. Предвид множеството показатели, коментирани в обсъждането (високи стойности на клинични измерители и в трите среза на проучването, високи нива на лечение с клозапин, високи нива на опасно боледуване), извадката може да служи като репрезентативна за по-тежко протичащ ход при пациенти с шизофрения.

Въпреки големия дял на проследените пациенти, изследването е с малка по обем извадка, което може да е в основата на изпускането на някои предиктивни фактори със силата на статистическите методи. Освен това, проследяването на пациенти, които са ангажирани в психиатричното обслужване е по-вероятно, отколкото тези с добро функциониране, които са по-трудни за последващ контакт. Това може да допринесе за изместване на резултатите към по-негативния полюс.

Изследването на пациентите е посредством многоосева оценка с измерване нивата на психопатология и нейните отделни домейни, агресия, функциониране, качество на живот. Въпреки това когнитивният домейн не е изследван детайлно със специализиран измерител, като в настоящото оценяване е изследвано единствено вниманието. По този начин е възможно пропускане на част от патологията, имаща отношение върху функционирането и качеството на живота.

Друго ограничение е включването на данни за терапията единствено от страна на провеждано медикаментозно лечение. Не са събирани по-конкретни данни за провеждане на психосоциална рехабилитация или други интервенции в общността, които могат да имат влияние върху ефективността на лечение. Освен това пациентите са лекувани в натуралистични условия като няма контрол върху фармакологичните и нефармакологични модели на лечение. Предвид на клиничната реалност у нас и крайната оскъдност на рехабилитационни програми вероятната роля на това ограничение върху резултатите е твърде скромна.

В трите среза на проучването пациентите са изследвани от един и същи клиницист, което осигурява добра консистентност на резултатите. От друга страна липсва „сляпо”, независимо изследване на психопатология от една страна, и функциониране от друга, което би могло да открие по-значими асоциации на симптоматичен и функционален изход от болестта и да хвърли светлина върху намерените несъответствия със субективната оценка на качеството на живота. Методично спорно е обаче предимството на подобна „независимост” на изследване на отделни аспекти на изхода от различни изследователи, поради което ролята и на това ограничение е хипотетична и скромна.

## VIII. Изводи

Проучването е оригинално изследване от реалната клинична практика сред хетерогенната група на шизофренията, като представя клиничната картина в напречен срез и протичането на болестта в надлъжен ход сред извадка с тежко протичане.

1. Доказва се високият дял пациенти без социална стабилност – несемейни, с висок дял неработещи и получаващи пенсия по болест. Голям дял пациенти са с телесна коморбидност, както и анамнеза за опасно боледуване с данни за агресия, автоагресия и необходимост от недоброволни хоспитализации.
2. Доказват се по-лошите изходни резултати на психопатология и функциониране на непараноидната форма на болестта, без формата на болестта да е предиктор за повлияване – в напречен срез клиничната картина е по-тежка, но терапевтичният отговор е съпоставим.
3. Боледуването при мъжете е потвърдено като по-тежко и значително по-често се наблюдава опасно боледуване. Жените имат по-ниска степен на клинично впечатление на тежест на болестта. По-младата възраст е свързана с по-високи нива на агресия, докато функционирането се подобрява с покачването ѝ. Тези данни, в комбинация с установената минала агресия като предиктор за агресия, потвърждават стратифицирането на групата от млади пациенти от мъжки пол като рискова група.
4. Установена е корелация между липсата на придържане към лечението и постъпването по недоброволен механизъм. Тези два фактора – придържане към терапия и елемента на принуда за лечение са идентифицирани като възможни променливи (модифициращи фактори) за терапевтичния ход, поради тяхната връзка с по-високи нива на агресия, клинично впечатление за тежестта и по-ниски нива на функциониране.
5. Към фактора агресия е установено значението за социалната подкрепа и необходимостта от баланс във взаимоотношенията и емоционалната експресия. Това дава насоки за комплексното терапевтично поведение и включване на фамилни интервенции към медикаментозното лечение.
6. Установено е, че няма значение вида и формата на лечението за изходните стойности на клиничните измерители, а от значение се явява единствено съдействието към терапия. Това отново е в потвърждение за необходимостта от комплексни мерки и изработване на стратегии за психообучения както на пациентите, така и обучения за специфичен подход на клиницистите.
7. Доказва се ефективността на стационарно лечение като е наблюдавано подобрене в многоосева оценка: по отношение на психопатология, негативна симптоматика, агресия, функциониране. Според избрания клиничен измерител ефективността варира между 69 и 99 %. При проспективно проследяване ефективността намалява между 60 и 65 %, като има изчерпване на ефекта върху агресията, както и негативната симптоматика, оценена чрез специализиран въпросник, и в частност на влошаване на домейните на афективно изравняване и амотивация/апатия.
8. В трите среза на проучването са наблюдавани различия в терапията в съзвучие с необходимостта от баланс в използваното медикаментозно лечение спрямо хода и етапите на болестта.
9. Ефективността на лечението в стационарни условия е доказано освен чрез промяна на клиничните измерители, и чрез значителното подобрене на фактора съдействие към терапия.

10. Като значими предиктори за намаляване шанса за подобрене на психопатология след стационарно лечение са установени прогресиращ/хроничен ход на болестта, минала агресия, както и по-голяма продължителност на болестта, която се явява и негативен предиктор за намаляване шанса за намаление на клиничното впечатление за тежестта. Като положителен предиктор за нейното намаление е лечението с клозапин, докато полипрагмазията и използването на два или повече антипсихотика намаляват тази възможност.
11. Установени са различия в продължителността на хоспитализацията, като тя е по-дълга при мъже, при постъпване по съдебен ред и анамнеза за минали недоброволни хоспитализации, липса на съдействие към терапията, както и при данни за усложнение в ранното биологично развитие. Като свързани с по-кратка продължителност на болнично лечение са установени съдействие към терапия, лечение с депо-антипсихотик, както и използването на атипични антипсихотици в медикаментозното лечение.
12. Приемът на клозапин, както и психиатрична хоспитализация в проспективния период са свързани с по-високи нива на психопатология, тежест на болестта, както и ниско ниво на функциониране.
13. Позитивни предиктори, действащи противоположно на тези конструктори са съдействие към терапия и професионална ангажираност. Свързана с по-ниски нива на негативната симптоматика има единствено трудовата заетост, като съдействието към терапия не оказва значимо влияние.
14. Като предиктор за функционирането са установени нивата на психопатология, и в частност субскалите на негативна симптоматика, дезорганизация и мания. При изследването на субективната оценка за качество на живота е доказана корелацията му с клиничните измерители психопатология, функциониране и клинично впечатление за тежестта. Психопатологията, със своите негативни и депресивни субскали, също доказва своята значимост за субективната оценка за качество на живота, но в значително по-слаба степен. Депресивните оплаквания са предиктори и за по-ниски стойности в субскалите тяло, психика и обща оценка на здравето.
15. Като предиктор за подобряване на субективната оценка на качеството на живота е идентифицирана професионалната ангажираност. Въпреки че наличието на хоспитализация в проспективния период е свързан с терапевтичен отговор спрямо психопатология, стационарното лечение се явява негативен предиктор за качеството на живота.
16. При изследване на терапевтичния отговор чрез промяна в клиничните измерители се доказват няколко предиктора. Минала агресия е негативен предиктор, който увеличава психопатология и намалява функционирането. По-дългата продължителност на болестта е свързана с по-ниско ниво на функциониране и намален шанс за постигане на подобрене спрямо клиничното впечатление за тежестта, докато прогресивен или хроничен ход на болестта намалява възможността за подобрене на психопатология и клинично впечатление за тежестта.
17. Проведено е качествено изследване, което илюстрира баланса в субективните причини за подобрието според шизофренните пациенти. Главни идентифицирани фактора са семейството и лекарствата със съпоставима честота.

# Приноси

## I. Научно – теоретични приноси

1. Оценени са социодемографски, анамнестични данни и клинични характеристики при шизофрени пациенти в реалната клинична практика.
2. Изследвана е промяната на психопатология, функциониране, качество на живота в натуралистичен дизайн.
3. Оценен е терапевтичният отговор след стационарно лечение и в проспективен период от една година.
4. Идентифицирани са променливи, имащи роля като предиктори за отговора към лечение.
5. Демонстрирана е ефективност на психиатричното лечение (между 69- 99%), като е налице подобряване на резултатите в многоосева оценка на психопатология, функциониране, качество на живот.

## II. Научно – приложни приноси

1. Обособени са групи от пациенти спрямо отговор към терапия.
2. Проведен е прав и обратен превод и апробиране на скала за оценка на негативна симптоматика (SANS), като е доказана добра вътрешна консистентност.
3. Изследвани са взаимовръзките между социодемографските и клиничните характеристики на пациентите и отговорът към лечение.

## III. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждават се неблагоприятни социодемографски характеристики на пациентите с шизофрения.
2. Мъжете имат значително по-лоша подкрепа, повече опасно боледуване и по-тежко протичане на болестта.
3. Потвърждава се, че минала агресия е предиктор за настоящо агресивно поведение, както и негативен фактор за подобрието на функциониране и психопатология.

## Публикации по дисертацията

1. Kamenova I, Onchev G. Prospective follow up of patients with schizophrenia – results for outcome predictors, C. R. Acad. Bulg. Sci – in press. **IF 0.326**
2. Каменова И. Хебефрения – мястото на историческата концепция в съвременната клинична практика, Бълг. сп. психиатр. 2020, 5(2): 28-35.
3. Каменова И, Ончев Г. Предиктори на терапевтичен отговор при шизофрения – методика на изследването, Бълг. сп. психиатр. 2020, 5(3): 3-9.

## Участия в научни форуми

- Участие в 28-ма Национална конференция на Българската психиатрична асоциация (БПА) като лектор в научна сесия по тема „Методика на изследването Предиктори на терапевтичен отговор при шизофрения“ – 23-25 октомври, 2020, гр. Поморие.
- *Участие в европейски формат за млади учени „ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Early Career Scientists“ – 16-19 март, 2023г, Ница, Франция.* (Kamenova I, Onchev G. Changes in symptom dimensions among schizophrenic patients in one-year prospective study. *Neuroscience applied* 2. 2023: 101019 101081)
- Участие в 31-ви европейски конгрес по психиатрия в постерна сесия (ЕРА) – 25-28 март, 2023, Париж, Франция. (Kamenova I, Onchev G. Predictors of therapeutic response in schizophrenia – preliminary results. *European Psychiatry*. 2023, 66(S1):S441-S442. doi:10.1192/j.eurpsy.2023).
- *Участие в 31-ва Национална конференция на Българската психиатрична асоциация (БПА) като лектор в научна сесия по тема „Предиктори на терапевтичния отговор при шизофрения“ – 20-22 октомври, 2023г, Златни пясъци*

# Summary

## **Background**

Schizophrenia is a heterogenic disease with chronic course and is among the top-leading causes of disability in the world. In spite of the numerous studies in search of defining nosological boundaries, etiopathogenesis, clinical manifestation, and therapeutic response, there is, so far, no convincing evidence applicable to all patients with diagnosis of schizophrenia. In addition, heterogeneity of the disease is also found in its course as demonstrated in large follow-up studies. The many faces of the disorder determine lack of precise diagnostics sometimes implying the risk of iatrogenic use of unnecessary medication therapies and stigmatization, or, alternatively, may cause underestimation of the clinical picture and failure to apply efficacious therapeutic interventions. There is lack of convincing data on predictive factors for response to therapy and on division of the diverse group of schizophrenic patients according to the therapeutic response.

## **Purpose**

The aim of the study is to assess the influence of sociodemographic factors, anamnestic data, and clinical characteristics on the therapeutic response in schizophrenic patients and to objectify factors with prognostic value aiming to achieve better treatment response. The combination of these factors could be used to categorize relatively homogeneous groups of patients based on their response.

## **Methods**

This study has naturalistic, non-interventional design, and includes one-year prospective follow up with assessments at three time points: upon admission for inpatient treatment (T1), at discharge (T2), and one year later (T3). The study focuses on patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10 (F20) and DSM – V, who have been admitted for inpatient treatment at the Clinic of Psychiatry at UMHAT “Alexandrovska” EAD, Sofia (N=108).

The inclusion criteria were diagnosis of schizophrenia defined by the ICD-10 and DSM – V, admission for inpatient treatment, age above 18 years and informed consent for participation in the study and follow-up. Exclusion criteria were substance abuse, severe comorbid somatic illness, and lack of ability to obtain post-discharge contact. The sample consists of a heterogeneous group of patients, who are examined in a “naturalistic” order, with all potential candidates being assessed as they were consecutively admitted in the clinic.

The clinical outcomes are measured in multidimensional approach. Psychopathology is assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), negative symptoms – by the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), aggression – by the Modified Overt Aggression Scale (MOAS), clinical global impression for severity and improvement (CGI-S/I), functioning – by the Global Assessment of Functioning (GAF) scale, as well as subjective quality of life by World Health Organization Quality of Life Short Version Scale (WHOQOL – BREF).

Statistical analyses are performed using descriptive methods, Student's t-test, Wilcoxon Signed Ranks Test, Mann-Whitney U test, Chi-square test or Fisher's exact test. Correlation analyses were conducted using Spearman and Pearson coefficients. Exploratory factor analysis with principal components, varimax rotation, and Kaiser normalization was applied. Additionally, multiple stepwise and logistic regression were used for quantitatively assessing the factor influence on therapeutic response.

## **Ethics**

The study protocol was approved by the ethics committee of the Medical University of Sofia. All participants gave written informed consent prior to their inclusion in the study and their anonymity was guaranteed.

## **Results**

The study is original research, conducted within the real clinical practice among a heterogeneous group of patients with schizophrenia. It presents the clinical picture in a cross-sectional manner as well as the course of the illness over one-year follow-up.

The sample consists of 108 patients with mean age of 39 (SD±12.7), and 89.8 % (N=97) of them were prospectively assessed after one year. It is demonstrated that there is a high proportion of patients without social stability - a significant number are unemployed (87%), receive disability pension due to their illness (50,9%) and a proportion of 13,9% lack any social support. A considerable portion of patient also have physical comorbidities (44%), family history of psychiatric disease (52%) and risky behavior, including records of aggression (54%), self-harm (36%) and involuntary admissions (44%). The male gender is with more severe course and more frequently with risky behavior. Younger age is associated with higher levels of aggression ( $r_s = -0.246$ ,  $p=0.01$ ), while functioning improves with age ( $r_s = .303$ ,  $p=0.001$ ). These findings, combined with the history of past aggression as a predictor for future aggression, confirm the stratification of the group of young male patients as a high-risk category. A correlation has been established between non-adherence to treatment and involuntary admission. Adherence to therapy and the element of coercion for treatment have been identified as protentional variables (modifying factors) for the therapeutic course, due to their association with higher levels of aggression, clinical impression of severity and lower levels of functioning.

All symptom dimensions in the 5-factor model – positive, negative, disorganized, manic, and depressive, measured by PANSS, as well as the negative symptoms (objectified by SANS) and aggression (objectified by MOAS) rates, are significantly lower after inpatient treatment. There is an improvement in functioning one year after admission ( $z=-8.01$ ,  $p<.001$ ), although both negative symptoms ( $z=-2,45$ ,  $p=0.015$ ) and aggressive behavior ( $z=-4.260$ ,  $p<.001$ ) are significantly higher as compared to discharge. In addition to the positive change in clinical measures after inpatient treatment, as a marker for effectiveness is the improvement of compliance rates (from 15,7% to 48,1%).

From the multiple regression, at T1, involuntary admission is a significant predictor for higher aggression and lower functioning ( $p<.001$ ). The duration of hospitalization is longer with lower compliance ( $p=.022$ ), and the treatment with atypical antipsychotics decreases the hospital stay ( $p=.021$ ). One year after admission, employment serves as a positive predictive factor as it is significantly associated with drop of psychopathology ( $p=.001$ ) and negative

symptoms ( $p < .001$ ), and with improvement of functioning ( $p < .001$ ). Good compliance is predictor for lower psychopathology ( $p = .015$ ), less aggression and higher functioning ( $p < .001$ ). Professional engagement is identified as well as an important protective factor for subjective quality of life.

From the conducted regression model, several predictors have been identified as significant for the values of clinical measurements one year after inpatient treatment. Use of clozapine and prior hospitalization during the studies prospective period serve as negative prognostic factors for psychopathology, lower functioning, clinical impressions of severity, while the presence of hospitalizations by itself is associated with higher levels of aggression at T3. From the clinical characteristics, a longer duration of illness is predictive of a reduced likelihood of improvement in functioning and clinical impression of improvement. Meanwhile, a progressive or chronic course mediates a decreased chance of improvement in psychopathology and the clinical impression of improvement. Another established factor is a history of aggression, which is negative predictor for changes in psychopathology and functioning.

Considering the patient perspective, in addition to the collected objective information, qualitative research was performed. The responses for the main factors, contributing to the improvement of the patient, vary significantly but by their grouping two answers stand out – “medications/treatment” (35%) and “family” (34%).

### **Limitations**

A limitation of the current study can be noted as a methodological constraint, which is the collection of the sample from one treatment facility and the relatively small sample size, rendering the sample non-representative. However, the sample may serve as representative for a more severe course of schizophrenia in patients. Furthermore, the nature of the observational study could contribute to a bias toward more negative outcomes in the study sample.

### **Conclusion**

The inpatient treatment is efficacious in terms of psychopathology and aggression, and is linked to better functioning. The naturalistic design of the study shows depletion of the positive effects of treatment in terms of negative symptoms and aggression probably due to incomplete medication compliance, which is a poor prognostic factor for functioning. Another protective factor for improved functioning and subjective quality of life is the professional engagement. This demonstrates the imperative need of continuity in mental health care and better psychoeducation after discharge, as well as engagement in complex psychosocial services in addition to medication treatment.