

ESTIMAREA CLINICO-STATISTICĂ A STABILITĂȚII REMISIUNII ALCOOLICE TIMPURII

I. COȘCIUG, V. LĂCUSTA, Inga DELIV, Irina COȘCIUG

Abstract:

In order to evaluate the possibility to prognose early alcohol relapses, there was studied the influence of different factors (clinical, affective, biological), that might provoke the relapse. The study of 155 alcohol-dependence patients, being in the initial period of instalated remission of alcohol-dependence (the first 6 months after the antialcoholic treatment). The design of the study was based on prospective and retrospective clinical exploration, clinico-psychological tests, radio-immunological methods of evaluation of the level of hormones (adrenocorticotrope (ACTH), prolactine (PRL), cortisol (F)) in blood. The complex analysis of data obtained by statistical methods (discriminant analysis), has shown that the prognosis of early alcohol relapses is more efficient when a set of different factors is analysed. An efficient prognosis can be obtained by the application of the formula of the discriminant function with the inclusion of such parameters as pathologic pulssion for alcohol, anxiety, dysphoria.

Key words: alcohol-dependence, early alcohol relapses, prognosis using statistical discriminant analysis.

Actualitatea problemei

Alcooldependența rămâne și până în prezent o problemă bio-psiho-socială deosebit de importantă. Actualitatea acestei maladii se datorează consecințelor abuzului de alcool, care se manifestă prin diverse tulburări somatice, psihice și degradare socială. Pe parcursul ultimelor decenii, efortul medicilor psihiatri și narcologi este continuu orientat spre a preveni recăderile și recidivele maladiei, în scopul menținerii remisiunilor stabile și durabile.

Pentru a putea indica pacientului tratamentul adecvat, necesar în momentul oportun, e nevoie să depistăm acest moment, cu alte cuvinte, să putem prognostica recidivarea maladiei. Prognosticarea recidivelor alcoolismului, mai ales, în perioada timpurie de instituire a remisiunii este un lucru extrem de dificil, dar și de o mare importanță practică, de care depinde succesul tratamentului, deoarece, conform datelor din literatură [1; 2; 3; 4], în primele șase luni după cura de tratament antialcoolic și externare din spital, cca 50% dintre pacienți fac recidive.

Majoritatea savanților recunosc faptul că, în perioada de remisiune, toate dereglările (de ordin afectiv, motivațional, psihoendocrin, somato-neurologic etc.), caracteristice alcoolismului se păstrează într-o stare latentă. Problema prognosticării recidivelor alcoolismului este foarte actuală și în această direcție sunt efectuate diferite cercetări.

Scopul investigațiilor a fost de a studia posibilitatea prognosticării recidivelor alcoolismului în baza unei analize complexe a diversilor factori, care ar putea cauza recidivarea maladiei.

Material și metode

Pentru a atinge scopul propus, studiul a fost efectuat în câteva etape. În etapa inițială, s-a efectuat sistematizarea datelor materialului clinic, divizând toți pacienții în două grupe: „Remisiunea” și „Recidivă”. A fost studiat un eșantion de 155 pacienți cu sindrom de dependență alcoolică în faza incipientă a instaurării remisiunii terapeutice. Toți pacienții întruneau criteriile pentru diagnosticul de tulburare mintală și comportamentală datorată utilizării alcoolului, sindrom de

dependență, specificate în ICD-10 [5]. Vârsta medie a bolnavilor a fost de $41,35 \pm 1,07$ ani, durata medie a maladiei – $10,09 \pm 1,11$ ani. Explorările au fost realizate prin tehnica „dublului orb”. Fiecare pacient a fost supus unui control medical și clinico-psihologic prospectiv pe parcursul a șase luni după externare din spital. Examinarea în dinamică a pacienților a demonstrat, că în 99 cazuri se menținea starea de remisiune, iar în 56 – maladia a recidivat.

În această perioadă, pentru fiecare pacient a fost analizat detaliat tabloul clinic al maladiei, starea psihoemoțională (scalele: Zung W. – pentru confirmarea/excluderea depresiei și estimarea severității acesteia [6]; Spielberger Ch. – pentru confirmarea/excluderea anxietății și cuantificarea expresivității intensității ei [7] și Wessmann A.E., Rickes D.F. – pentru confirmarea/excluderea și cuantificarea intensității disforiei [8]; metoda testului asociativ elaborat de Fiodorova O.A. și Alitșuler V.B. – pentru testarea intensității pulsionii toxicomanice pentru alcool (realizarea testării necesită aparatul specific – „mioelectroreflexometru”, care permite înregistrarea contracției mușchilor *orbicularis oris*, contracție ce permite măsurarea precisă a perioadei de timp necesar pacientului pentru a răspunde la cuvintele „stimuli” și cele „indiferente”) [9], indicii care reflectă statutul vegetativ și cel endocrin al organismului – nivelul sangvin al prolactinei (PRL), cortizolului (F), adrenocorticotropinei (ACTH). Inițial, au fost evaluate particularitățile clinice ale maladiei, durata alcoolizării, intensitatea pulsionii toxicomanice pentru alcool, intensitatea exacerbării disforiei, depresiei, anxietății, nivelul plasmatic al hormonilor menționați, ca reprezentanți ai sistemelor stresor– și antistresogen ale organismului uman.

Rezultate și discuții

Efectuând o analiză statistică preliminară (testul Bartlet, criteriul Student, analiza corelațiilor Pearson, criteriul Fisher, analiza discriminantă pas cu pas) a factorilor de risc în sensul recidivării maladiei, s-au evidențiat 5 dintre ei, care erau mai informativi în sensul prognoșticării recidivelor alcoolismului (tabelele I; II; III).

Pe parcursul ultimelor decenii, frecvent sunt folosite metodele analizei discriminante pas cu pas [10], în special, privind organizarea „screening” – diagnosticii [11]. În lucrarea dată, majoritatea calculelor au fost efectuate, utilizând programele binecunoscute de prelucrare statistică a datelor SYSTAT, Statgraphics [11; 12] și statistica For Windows.

Tabelul I. Omogenitatea repartiției parametrilor clinico-psihologici și a nivelului sangvin al prolactinei la alcooldependenți în grupele „Recidiva” și „Remisiunea”, conform testului Bartlet

Parametri studiați	Depresie	Disforie	Anxietate	Pulsione pentru alcool	Nivelul sangvin al PRL
χ^2	0,434	0,882	2,952	55,395	8,253
(P<)	0,510	0,348	0,086	0,0001	0,004

Notă: χ^2 – coeficientul Bartlet;

P – veridicitatea repartiției, conform coeficientului Bartlet

Datele expuse în tabelul I demonstrează că parametrii „anxietate”, „pulsione toxicomanică pentru alcool” și „nivelul sangvin al PRL” au repartiții semnificativ diferite în clasele „Recidiva” și „Remisia”. Aplicând testul Bartlet, nu putem să facem aceeași concluzie cu referință la parametrii „depresie” și „disforie”. Din aceste considerente, în continuare, a fost aplicat testul Student [10], care permite verificarea ipotezei despre o diferență semnificativă a mediilor parametrilor (tabelul II).

Analiza rezultatelor acestui calcul arată că la bolnavii din grupa „Recidiva” valorile indicilor „depresie”, „disforie”, „pulsione toxicomanică pentru alcool” sunt mai mari, *versus* cei ai pacienților din grupa „Remisiunea”, iar nivelul sangvin al PRL este mai redus. Aceste deosebiri au caracter statistic semnificativ conform criteriului Student.

În grupa de pacienți „Recidiva” nivelul anxietății are o tendință către majorare, spre deosebire de grupa „Remisiunea”, dar această diferență nu este statistic semnificativă. Cu alte cuvinte, studiul prezent confirmă datele bine cunoscute în clinică și expuse în literatură [12], privind importanța tulburărilor afective în declanșarea recidivelor alcoolismului cronic.

Tabelul II. Mediile indicilor clinico-psihologici și ale nivelului sangvin al PRL la alcooloo-dependenți în grupele „Recidiva” și „Remisia”

Parametri Lot investigat	Depresie (puncte) (M±m)	Disforie (puncte) (M±m)	Anxietate (puncte) (M±m)	Pulsiune pentru alcool (sec.) (M±m)	Nivelul sangvin al PRL (mkUI/ml) (M±m)
Remisiunea (n=99)	40,78±0,73	4,49±0,11	42,99±0,92	0,16±0,01	223,15±11,16
Recidiva (n=56)	45,95±1,04	5,36±0,17	44,86±0,98	0,41±0,03	146,25±10,37
Veridicitatea (P<)	0,001	0,001	0,193	0,001	0,001

Notă: P - nivelul de încredere la care este acceptată ipoteza despre diferența mediilor parametrilor clinico-psihologici și ale nivelului sangvin al PRL conform criteriului Student.

Conform datelor de literatură [13; 14], nivelul sangvin scăzut al prolactinei este un factor important al vulnerabilității pacientului la stresuri emoționale și al reactualizării pulsiunii toxicomane pentru alcool.

Rezultatele studiului matematic confirmă diferența dintre gradul de manifestare al dereglărilor psihoendocrine la alcooldependenții în stare de remisiune și cei la care maladia a recidivat, dar nu reflectă măsura în care fiecare dintre factorii studiați favorizează apariția recidivelor maladii. Din aceste considerente, în etapa următoare a fost studiată corelația dintre posibilitatea recidivei și fiecare dintre factorii evaluați (tabelul III).

Tabelul III. Interconexiunea indicilor clinico-psihologici și a nivelului sangvin al Prolactinei (PRL) cu recidivele alcoolice timpurii

Parametrii	Depresie	Disforie	Anxietate	Pulsiune pentru alcool	Nivelul sangvin al PRL
Recidiva	0,318	0,331	0,105	0,674	0,347
(P<)	0,001	0,01	0,1	0,0001	0,001

Notă: P – veridicitatea coeficientului de corelare.

Din datele prezentate în tabelul III se constată că, coeficienții de corelare care corespund parametrilor „depresie”, „disforie” și „nivelul sangvin al PRL” au aproximativ aceeași valoare. Prin urmare, informativitatea lor, fiind luați separat în scopul prognosticării recidivei, posibil să nu fie semnificativă. Din acest motiv, în modelul final de predicție, bazat pe analiza discriminantă pas cu pas, pot intra numai o parte dintre acești parametri, informația parametrilor excluși din model conținându-se în parametrii restanți. Acest lucru va fi cauzat de interconexiunea dintre parametrii studiați (figura 1).

Analiza datelor expuse în tabelul III confirmă legitatea depistată la compararea mediilor parametrilor și anume: dintre toate interconexiunile studiate nu este semnificativă statistic doar cea privind „nivelul anxietății” și „recidivă”. În același timp, pulsiunea toxicomanică pentru alcool prezintă cea mai intensă interconexiune cu recidiva. Astfel, gradul de expresivitate al pulsiunii toxicomane pentru alcool ar putea servi drept criteriu de bază în prognosticarea recidivelor alcoolice timpurii. Trebuie de menționat și faptul că, însemnătatea altor factori, studiați separat (depresie, disforie, anxietate, nivelul sangvin al PRL), în scopul prognosticării recidivelor, luând în considerare interconexiunile obținute, nu este semnificativă, dar, din literatură, este cunoscut că prezența acestor factori poate fi cauza reactualizării și manifestării clinice a pulsiunii patologice pentru alcool.

Având drept scop majorarea calității predicției, în următoarea etapă a studiului matematic a fost aplicată analiza discriminantă pas cu pas, pentru a evidenția modelul de clasificare al pacienților cu alcoolism, în vederea prognosticării recidivelor maladii, evaluând parametrii psihoendocrini.

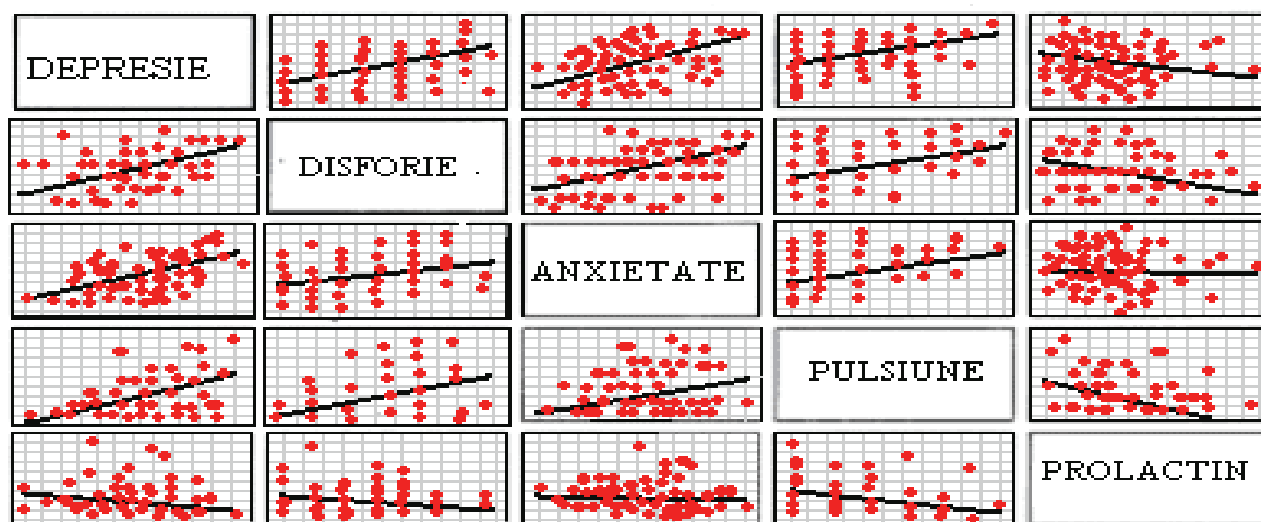


Figura 1. Interconexiunea factorilor psihoendocrini la alcool dependenți în perioada timpurie de instituire a remisiunii terapeutice

Pentru a obține o calitate optimală a predicției, parametrii predictivi au fost selectați adecvat. Adică, numărul lor nu a fost foarte mic (1-2 parametri), astfel încât erorile posibile ale parametrilor să nu conducă la o clasificare greșită, și concomitent, suficient de mic, pentru ca modelul de predicție obținut să fie simplu și ușor de aplicat în lucrul practic. În această etapă, a fost efectuată includerea/excluderea pe pași a parametrilor predictivi în modelul analizei discriminante, folosind criteriul „F” (Fischer) drept indicator al informativității parametrilor psihoendocrini corespunzători ($F_{\min}$ la includere = 1,0; $F_{\max}$ la excludere = 0,8). Ca indicator al abundenței totalității predictorilor s-a folosit valoarea minimă a coeficienților de toleranță ai parametrilor, incluși în model ($T_{\min} = 0,01$). În modelul inițial au fost incluși toți parametrii psihoendocrini, precum și parametrii lor de interacțiune (produsele lor luate câte 2 și câte 3). Spre exemplu: [disforie x PRL]; [disforie x pulsiune toxicomanică pentru alcool]; [disforie x PRL x anxietate] ș.a.

După efectuarea analizei discriminante pas cu pas, s-a evidențiat asocierea optimală a parametrilor studiați, care poate fi folosită pentru a prognoșica remisiunea sau recidiva maladiei, funcția discriminantă fiind următoarea:

$$F_1 = 19,61456 \times (\text{PULS}) - 0,000101 \times (\text{ANX} \times \text{PRL}) - 0,301934 \times (\text{ANX} \times \text{PULS}) + 1,8236 \times (\text{DISF} \times \text{PULS}) - 4,13376.$$

Notă: (PULS) – pulsiune toxicomanică pentru alcool; (ANX) – anxietate; (DISF) – disforie; (PRL) – nivelul sangvin al prolactinei.

Pacientul concret poate fi inclus în grupul „Recidiva”, atunci când valoarea funcției discriminante este mai mare ca „zero” (este pozitivă) și inclus în grupul „Remisiunea”, atunci când valoarea funcției discriminante este mai mică ca „zero” (este negativă). Rezultatele clasificării bolnavilor în baza funcției discriminante (F_1) sunt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV. Rezultatele analizei discriminante pas cu pas

Parametrii incluși în model (n=155)	Indicii calității modelului			
	Wilks' Lambda	(F) Criteriu pentru excludere $F(1,150)$	Veridicitatea ($P <$)	Toleranța
PULS	0,527662	10,26576	0,001	0,082706
ANX x PRL	0,507037	4,00139	0,047	0,947816
ANX x PULS	0,514155	6,163322	0,014	0,070301
DISF x PULS	0,309779	4,834289	0,029	0,118644

Notă: Calitatea predicției este indicată de criteriul Wilks' Lambda, care are valoarea aproape de „zero” în cazul unei predicții perfecte și valoarea „1,0” în cazul lipsei predicției.

Tabelul V. Rezultatele clasificării alcooldependenților în baza funcției discriminante (F_1)

Grupe studiate	Pacienți, la care a fost corect prognosticată recidiva sau remisiunea	Pacienți, la care a fost greșit prognosticată remisiunea sau recidiva	Total pacienți în grupele studiate
„Remisiunea“	$\frac{93}{93,93}$	$\frac{6}{6,07}$	$\frac{99}{100}$
„Recidiva“	$\frac{37}{66,07}$	$\frac{19}{33,93}$	$\frac{56}{100}$
„Remisiunea“ + „Recidiva“	$\frac{130}{83,87}$	$\frac{25}{16,13}$	$\frac{155}{100}$

Notă: La numărător - numărul absolut de pacienți, la numitor – numărul de pacienți exprimat în procente.

Întru simplificarea modelului de discriminare, în următoarea etapă s-a efectuat analiza discriminantă incluzând inițial în model parametrii (anxietate, disforie, pulsione toxicomanică pentru alcool, nivelul sangvin al prolactinei) fără parametrii de interacțiune (produsele lor câte 2 și câte 3). Rezultatele acestei analize sunt prezentate în tabelele VI și VII.

Tabelul VI. Rezultatele analizei discriminante pas cu pas

Parametrii incluși în model	Indicii calității modelului			
(n=155)	Wilks' Lambda	(F) Criteriu pentru excludere F(1,150)	Veridicitatea (P<)	Toleranța
PULS	0,819713	97,31260	0,0000	0,850808
PRL	0,509044	3,58166	0,0603	0,953038
ANX	0,520418	7,01348	0,0089	0,776175
DISF	0,509758	3,79715	0,0532	0,839910

Tabelul VII. Rezultatele clasificării alcooldependenților în baza funcției discriminante (F_2)

Grupe studiate	Pacienți la care a fost corect pronosticată recidiva sau remisiunea	Pacienți la care a fost greșit pronosticată remisiunea sau recidiva	Total pacienți în grupele studiate
„Remisiunea“	$\frac{93}{93,93}$	$\frac{6}{6,07}$	$\frac{99}{100}$
„Recidiva“	$\frac{37}{66,07}$	$\frac{19}{33,93}$	$\frac{56}{100}$
„Remisiunea“ + „Recidiva“	$\frac{130}{83,87}$	$\frac{25}{16,13}$	$\frac{155}{100}$

Notă: La numărător – numărul absolut de pacienți, la numitor – numărul de pacienți exprimat în procente.

Funcția de discriminare corespunzătoare acestui model este:

$$F_2 = 15,10665 \times (\text{PULS}) - 0,0045723 \times (\text{PRL}) - 0,082295 \times (\text{ANX}) + 0,42364 \times (\text{DISF}) - 2,5204.$$

Din datele expuse în tabelul VI, se constată că algoritmul de includere/excludere a eliminat din model parametrul „depresie“, ceea ce confirmă presupunerea făcută anterior, privind dispariția unor parametri în modelul final. Tabelele VI și VII au fost obținute folosind această funcție discriminantă, la fel cum au fost obținute și tabelele IV și V.

Deoarece determinarea nivelului sangvin al prolactinei este o metodă costisitoare și nu întotdeauna accesibilă medicilor practicieni, s-a încercat excluderea artificială a parametrului „PRL“ din modelele anterioare. Modelele noi de analiză discriminantă au fost construite, în același mod, eliminând doar prolactina din setul de parametri predictivi. Efectuând analiza discriminantă pas cu pas, luând drept factori predictivi parametrii „anxietate“, „disforie“, „pulsione“ și produsele dintre ei (factori de interacțiune) a fost obținută următoarea funcție discriminantă:

$$F_3 = 16,119 \times (\text{PULS}) - 0,006532 \times (\text{ANX})^2 + 0,31765 \times (\text{DISF})^2 - 2,3657 \times (\text{DISF}) + 0,4837 \times (\text{ANX}) - 9,9551.$$

Rezultatele clasificării pacienților conform acestei funcții sunt prezentate în tabelele VIII și IX.

Tabelul VIII. Rezultatele analizei discriminante pas cu pas

Parametrii incluși în model	Indicii calității modelului			
(n=155)	Wilks' Lambda	(F) Criteriu pentru excludere F(1,150)	Veridicitatea (P<)	Toleranța
PULS	0,820234	110,1339	0,0000	0,850909
ANX ²	0,490434	5,9414	0,0159	0,013563
DISF ²	0,496735	7,9320	0,0055	0,036200
DISF	0,487313	4,9552	0,0275	0,037014
ANX	0,484168	3,9617	0,0483	0,013773

Tabelul IX. Rezultatele clasificării alcooldependenților în baza funcției discriminante (F₃)

Grupe studiate	Pacienți la care a fost corect pronosticată recidiva sau remisiunea	Pacienți la care a fost greșit pronosticată remisiunea sau recidiva	Total pacienți în grupele studiate
„Remisiunea“	$\frac{97}{97,97}$	$\frac{2}{2,03}$	$\frac{99}{100}$
„Recidiva“	$\frac{37}{66,07}$	$\frac{19}{33,93}$	$\frac{56}{100}$
„Remisiunea“ + „Recidiva“	$\frac{134}{86,45}$	$\frac{21}{13,55}$	$\frac{155}{100}$

Notă: La numărător – numărul absolut de pacienți, la numitor – numărul de pacienți exprimat în procente.

Datele prezentate în tabelele VIII și IX demonstrează că, capacitatea predictivă a modelului după excluderea din el a parametrului PRL (prolactina) chiar s-a majorat. În etapa următoare, s-a încercat încă o simplificare a modelului pentru a ușura aplicarea formulei de discriminare de către medicii practicieni, excluzând din el factorii de interacțiune. Ca rezultat a fost obținută următoarea funcție de discriminare:

$$F_4 = 15,486652 \times (\text{PULS}) - 0,0870485 \times (\text{ANX}) + 0,499253 \times (\text{DISF}) - 3,63737.$$

Rezultatele clasificării pacienților conform acestei funcții sunt reflectate în tabelele X și XI.

Tabelul X. Rezultatele analizei discriminante pas cu pas

Parametrii incluși în model	Indicii calității modelului			
(n=155)	Wilks' Lambda	(F) Criteriu pentru excludere F(1,150)	Veridicitatea (P<)	Toleranța
PULS	0,889886	112,9710	0,0000	0,859989
ANX	0,536682	8,1986	0,0047	0,781166
DISF	0,528235	5,6930	0,0182	0,869220

Observăm că, aplicând funcția discriminantă (F₄), o predicție corectă a recidivei poate fi efectuată în 69,64% cazuri și a remisiunii – în 92,92% cazuri.

Formula F₄ a fost verificată pe un lot de 20 pacienți aflați în faza timpurie de instituire a remisiunii. Pe parcursul a 6 luni după externare, 13 dintre ei au făcut recidive, iar la 7 s-a păstrat starea de remisiune. Aplicând formula (F₄) la acești pacienți, recidivele au fost pronosticate corect în 8 cazuri din 13 reale (61,53%), iar remisiunile – în 7 cazuri din cele 7 reale (100%). Observăm o reducere a predicției corecte pe lotul de control (61,53%), comparativ cu lotul de pacienți, în baza

căruia a fost elaborată formula (69,64%). În pofida acestui fapt, procentul prognosticării corecte rămâne suficient de înalt pentru ca funcția dată să poată fi aplicată de către medicii specialiști psihiatri în practica lor cotidiană.

Tabelul XI. Rezultatele clasificării alcooldependențelor în baza funcției discriminante (F_4)

Grupe studiate	Pacienți la care a fost corect pronosticată recidiva sau remisiunea	Pacienți la care a fost greșit pronosticată remisiunea sau recidiva	Total pacienți în grupele studiate
„Remisiunea“	$\frac{92}{92,92}$	$\frac{7}{7,08}$	$\frac{99}{100}$
„Recidiva“	$\frac{39}{69,64}$	$\frac{17}{30,36}$	$\frac{56}{100}$
„Remisiunea“+ „Recidiva“	$\frac{131}{84,52}$	$\frac{24}{15,48}$	$\frac{155}{100}$

Notă: La numărător – numărul absolut de pacienți, la numitor – numărul de pacienți exprimat în procente.

Rezumând cele expuse, putem afirma că remisiunile și recidivele alcoolice timpurii sunt, în mare măsură, determinate de gradul de manifestare al diferitor dereglări psihoendocrine. Studiul matematic efectuat a confirmat că recidiva este într-o strânsă corelare cu pulsionea patologică pentru alcool, depresia, distrofia și nivelul sangvin al prolactinei și mai puțin pronunțată este corelarea lor cu anxietatea. Distrofia și depresia sunt într-o strânsă corelare. Din acest motiv, depresia a fost exclusă din modelul final de clasificare. Așadar, putem afirma că este suficientă prezența uneia din aceste dereglări afective (depresie, anxietate sau disforie) pentru ca să apară un pericol real al întreruperii remisiunii. Prognosticarea eficientă a recidivelor alcoolice timpurii este posibilă în baza manifestării pulsionii toxicomanice pentru alcool, anxietății și disforiei, utilizând formula funcției discriminante (F_4), obținute în rezultatul cercetărilor clinico-statistice realizate în cercetarea prezentă.

BIBLIOGRAFIE:

1. Rucovodstvo po narcologii pod red. N.N. Ivanova v dvuh tomah. M.: Izd. Medpractica-M, 2002; t. 1: 444; t. 2: 445 p.
2. Revenco, M., Prigoda, T., Oprea, V., ș.a. *Situația narcologică în Republica Moldova: studiu epidemiologic*, „Actualități în Psihiatrie”, Materialele Congresului de Psihiatrie cu participare Internațională., Chișinău, 27-28 mai 2004; 10-16.
3. Chiriță, V., Vasiliu, A., *Circuitele neuronale ale dependenței la substanțe psihoactive – Sistemul de recompensă. Buletin de Psihiatrie integrativă*, an VIII, v. VII, Nr.1(12), Iași, 2002; 67-76
4. Naum, E., Boișteanu, P., *Drama biologică a alcoolismului*, Iași, 2001, 94-112
5. ICD10, *Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament (simptomatologie și diagnostic clinic)*, Editura ALL, OMS, 1998, 87-102
6. Zung, W.W.K., *The measurement of depression*, New York, USA CIBA, 1991
7. Hanin, IuL., *Kratkoie rucovodstvo po primeneniū șcalā reaktivnoi i licinostnoi trevojnosti Ch. Spielbergera*, Leningrad; LNIIFK, 1976
8. Wessmann, A.E., Rickes, D.F., *Mood and personality*, N.Y. 1966
9. Fiodorova, O.A., Alitșuler, V.B., *Assoțiativnâi experiment v diagnostike patologhicescogo vlecenia k alcogoliu u bolinâh alcogolizmomom. V sb.: Medico-biologhiceschie problemâ alcogolizma*, Moskva, 1988; 184-188
10. Aivazeau, S.A., Buhștaber, V.M., Meșalkin L.D., *Prikladnaia statistika. Classificația i snijenie razmernosti*. Moskva: Finansâ i Statistika, 1989
11. Meatlev, V.D i soavt., *Compiuternaia biometrica (Pod red. V.N. Nosova)*, Moskva, MGU, 1990
12. Erâșev, O.F., *Profilactica reidivov alcogolizma na razlicinâh etapah stanovlenia remisii*, V sb. naucin. trudov: *Profilactica reidivov pri alcogolizme i narcomaniâh*, St.-Petersburg, 1991; 7-14
13. Furdui, F.I., *Stress i zdorovie*, Chișinev, Știința, 1990; 240
14. Iumatov, E.A., Salieva, R.M., *Fiziologhiceschie svoistva endoghennâh oligopeptidov povâaiu cih ustoicivosti k emoționalinomu stressu*, Journ. Vâșei nervnoi deiatelnosti, 2003;43(2): 318-25

I. COȘCIUG – Chair of Psychiatry and Narcology, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu“

V. LĂCUSTA – Chair of Traditional Medicine

of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Chișinău, Republic of Moldova

Inga DELIV – Chair of Psychiatry and Narcology, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu“

Irina COȘCIUG – Chair of Psychiatry and Narcology, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu“