

тельными средствами защиты от паразитов<sup>4</sup>. Это наводит на мысль, что эффективность лекарств при лечении шизофрении может быть частично связана с антипаразитарным эффектом лекарств. Однако доступные в настоящее время препараты против инфекции *T. gondii* не способны ослабить симптомы шизофрении.

Паразитическое манипулирование поведением широко распространено в природе, но недостаточно изучено как причинный фактор заболевания у людей. Это связано с тем, что знания о взаимодействии паразита с хозяином и других эволюционных аспектах, имеющих отношение к медицине, все еще не реализованы в учебных программах медицинских школ<sup>8</sup>. Таким образом, как врачи, так и фармацевтические компании не обращают внимания на предполагаемые механизмы паразитарного действия.

Тем не менее, если предпринять действия, чтобы развить вышеупомянутые эволюционные идеи, можно было бы увидеть шизофрению как наследственный «пережиток» со времени, когда ранние люди становились жертвами крупных кошачьих хищников. Дальнейшие исследования шизофрении могут больше сосредотачиваться на изучении связи между инфекцией *T. gondii*, клинической симптоматикой, способствующей социальной изоляции, и генетическими факторами, включающими главный комплекс гистосовместимости и другими иммунологически важными генами, такими как DISC1<sup>9</sup>, некоторые из которых были положительно отобраны во время эволюции человека.

В конечном итоге может оказаться, что существует вероятность лечить причину шизофрении, путем разработки новых антибиотиков против латентного токсоплазмоза, а не (или в дополнение к) повторяющихся попыток улучшить эпифеномены этого состояния.

### Martin Brüne

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Ruhr-University Bochum, LWL University Hospital, Bochum, Germany

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К.

### Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Parasite Immunol 2015;37:150-8.
3. Brüne M. Neurosci Biobehav Rev 2004;28:41-53.
4. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC et al. J Exp Biol 2013;216:99-112.
5. Howes O, McCutcheon R, Stone J. J Psychopharmacol 2015;29:97-115.
6. Tomasello M. Eur J Soc Psychol 2014;44:187-94.
7. Lee J, Jimenez AM, Reavis EA et al. Schizophr Bull 2019;45:620-8.
8. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.
9. Kano SI, Hodgkinson CA, Jones-Brando L et al. Mol Psychiatry 2020;25:194-205.

DOI:10.1002/wps.20637

## Возможное учащение случаев пневмонии, в том числе с летальным исходом, при приеме клозапина в сравнении с другими антипсихотиками второго поколения

Jose de Leon, Emilio J. Sanz, G. Niklas Norén et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. World Psychiatry 2020;19(1):120-21.

В 2005 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) запросило предупреждение на вкладыше в упаковках антипсихотических препаратов второго поколения (second-generation antipsychotics, SGA), указывающее на то, что использование этих препаратов было связано с повышенной смертностью у пожилых людей с нарушениями поведения. Одной из причин смерти, упомянутой в отчете FDA, была пневмония.

С тех пор все больше данных свидетельствуют о том, что пациенты, принимавшие клозапин, особенно подвержены развитию пневмонии. В Тайване Hung et al.<sup>1</sup> обнаружили, что клозапин был единственным антипсихотическим препаратом, связанным с явным дозозависимым увеличением риска рецидивирующей пневмонии (скорректированное соотношение риска = 1,40), причем пациенты, повторно принимавшие препарат, имели более высокий риск, чем получавшие это только до исходной пневмонии. В 25-месячном ретроспективном исследовании, проведенном в США, пневмония возникла у 34% пациентов, принимавших клозапин (отношение шансов = 4,07 в сравнении с общей популяцией), в то время как значительного увеличения риска пневмонии при применении рисперидона не наблюдалось<sup>2</sup>. В 12-летнем исследовании, проведенном в другой больнице США, пневмония была основной причиной госпитализации пациентов, принимавших клозапин (19% случаев)<sup>3</sup>.

Повышенный риск пневмонии от клозапина можно объяснить нарушениями глотания, характерными для всех SGA; повышенным риском седации и гиперсаливации на фоне приема; и не до конца понятными эффектами клозапина на иммунную систему<sup>4</sup>.

Пневмония во время лечения клозапином может быть, в частности, летальной. В британском исследовании, посвященном прекращению приема лекарств, пять случаев смерти от пневмонии были обнаружены среди 529 пациентов, принимавших клозапин, и ни одного среди 250 пациентов, получавших рисперидон длительного действия<sup>5</sup>. В датском реестре Rodhe et al.<sup>6</sup> занимались исследованием миокардита, возникающего в течение 2 месяцев после 3262 случаев начала приема клозапина у амбулаторных больных. Ни один из 26 случаев смерти не был вызван миокардитом, в то время как пневмония стала причиной 7 смертей (2,1 на 1000 пациентов), что делает ее, безусловно, основной причиной смерти.

С 2002 года было опубликовано много случаев интоксикации клозапином во время пневмонии или других тяжелых инфекций. Систематический обзор литературы 2016 года выявил 40 случаев<sup>7</sup>. Воспаление высвобождает цитокины, ингибирующие основной метаболический фермент клозапина, CYP1A2, что повышает уровень клозапина. Клозапин имеет узкий терапевтический диапазон, и сильное воспаление при пневмонии может вызвать интоксикацию клозапи-

ном, что может привести к смерти, в дальнейшем увеличивая риск гиперсаливации, седации, аспирации или даже аритмии<sup>4</sup>.

Здесь мы предоставляем новые данные глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) *VigiBase*, которая получает спонтанно сообщаемые случаи подозреваемых побочных реакций лекарств из 134 стран мира и в настоящее время включает в себя почти 20 миллионов сообщений.

9 апреля 2019 года мы провели поиск сообщений о пневмонии в базе данных ВОЗ, связанных с клозапином и тремя другими SGA, наиболее часто используемыми в мире, – рисперидоном, кветиапином и оланзапином. Для клозапина мы обнаружили 4865 сообщений о пневмонии, что соответствует 3,5% всех сообщений о клозапине в базе данных и превышает 1195 ожидаемых, при условии что процент пациентов, применяющих клозапин, в общей выборке и выборке пациентов с пневмонией одинаков (0,9% сообщений, касающихся пневмонии). Стандартный статистический анализ этих данных, объединяющий статистическое сжатие и байесовские доверительные интервалы для наблюдаемого отношения к ожидаемому, указывает на устойчивую статистическую связь ( $p < 0,001$ ). Более того, такая связь наблюдалась в отдельных анализах для всех возрастных групп взрослого населения в ряде стран: Северной и Южной Америке, Азии, Европе и Океании, что уменьшало вероятность ее возникновения из-за артефактов или дублирования случаев. Напротив, в *VigiBase* было меньше сообщений, чем ожидалось, для других SGA: 393 против 845 для рисперидона, 622 против 650 для кветиапина и 493 против 529 для оланзапина. Что еще более важно, число сообщений о пневмонии с летальными исходами было значительно выше для клозапина (1577), чем для других SGA (141, 105 и 147).

Поскольку 1577 летальных исходов от пневмонии оказались очень высоким показателем, мы сравнили этот результат с другими зарегистрированными летальными исходами, связанными с клозапином. Вторым сообщенным летальным исходом была остановка сердца – 943 случая. В 4775 случаях агранулоцитоза было зарегистрировано только 212 летальных исходов. Мы также обнаружили 144 смертельных исхода в 2694 сообщениях о миокардите.

Наш анализ базы данных ВОЗ выделяет пневмонию как возможную основную причину смерти пациентов, получающих клозапин, но необходимо рассмотреть альтернативные объяснения наблюдаемых моделей отчетности. Рисперидон, кветиапин и оланзапин назначаются гораздо чаще, чем клозапин во всем мире, но общее количество сообщений в *VigiBase* значительно выше для клозапина. Это может отражать более тщательный мониторинг пациентов, принимавших клозапин, хотя и не может объяснить более высокую долю сообщений о пневмонии, включая связанные с ними летальные исходы. С другой стороны, клозапин обычно используется у пациентов с большей устойчивостью к лечению, которые могут быть более тяжелыми, поэтому нельзя исключать, что эти пациенты подвержены большему риску развития пневмонии или смерти от нее<sup>4</sup>.

В литературе четко указывается, что длительное лечение клозапином реже ассоциируется со смертностью от всех причин, в сравнении с другими антипсихотиками<sup>8</sup>, но предотвращение смертельных исходов от пневмонии может еще больше снизить смертность, поскольку пневмония может

убивать гораздо больше пациентов, принимающих клозапин, чем агранулоцитоз или миокардит, которые выделены во вкладыше упаковки. Если другие исследования, особенно из надежных скандинавских реестров, подтверждают и дополняют датские данные о том, что пневмония начинается убивать пациентов в течение первых 2 месяцев лечения клозапином, может возникнуть необходимость в предупреждении об этом риске пневмонии во вкладыше упаковки клозапина.

До этого две простые меры могут помочь клиницистам снизить риск смертности у пациентов, принимающих клозапин во время пневмонии. Во-первых, пациентам и их семьям следует позвонить психиатру при подъеме температуры или появлении каких-либо явных признаков тяжелой инфекции пациента. Во-вторых, если у пациента повышенная температура или повышен уровень С-реактивного белка, врач должен обратить внимание на любые признаки интоксикации клозапином (седативный эффект, гиперсаливацию или миоклонус) и срочно измерить уровень клозапина (рано утром перед приемом лекарств), чтобы исключить интоксикацию клозапином. При отсутствии возможности быстро измерить концентрацию клозапина психиатр может рассмотреть вопрос о снижении дозы клозапина до тех пор, пока не исчезнет инфекция/воспаление.

#### **Благодарность**

Авторы обязаны национальным центрам, которые составляют Программу ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств и представляют отчеты для *VigiBase*. Однако выводы этого исследования не обязательно совпадают с выводами различных центров или ВОЗ.

#### **Jose de Leon<sup>1</sup>, Emilio J. Sanz<sup>2</sup>, G. Niklas Norén<sup>3</sup>, Carlos De las Cuevas<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA;

<sup>2</sup>Department of Physical Medicine and Pharmacology, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain;

<sup>3</sup>Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden;

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Dermatology and Psychiatry, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

#### **Библиография**

1. Hung GC, Liu HC, Yang SY et al. *J Clin Psychiatry* 2016;77:60-6.
2. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:155-60.
3. Leung JG, Hasassri ME, Barreto JN et al. *Psychosomatics* 2017;58:164-72.
4. Cicala G, Barbieri MA, Spina E et al. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:219-34.
5. Taylor DM, Douglas-Hall P, Olofinjana O et al. *Br J Psychiatry* 2009;194:165-7.
6. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K et al. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:47-53.
7. Clark SR, Warren NS, Kim G et al. *Schizophr Res* 2018;192:50-6.
8. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. *Schizophr Bull* 2019;45:315-29.

DOI:10.1002/wps.20707