Universitatea
Transilvania
din Brașov

ȘCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Silvia Nicoleta ANGELESCU (MOGA)

Modificări inflamatorii și hematologice la pacienții cu schizofrenie și infecție SARS-CoV-2

Inflammatory and hematological findings in patients with schizophrenia and SARS-CoV-2 infection

REZUMAT

Conducător ştiințific

Prof.dr. Petru Iulian IFTENI

BRAȘOV, 2023

Universitatea Transilvania din Brașov

D-lui (D-nei)

.....

COMPONENȚA

Comisiei de analiză a tezei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Braşov

Nr..... din .....

Prof.dr. Andrea NECULAU	Preşedinte, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof.dr. Petru Iulian IFTENI	Conducător ştiințific, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof.dr. Mirela MANEA	Referent oficial, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București
Conf.dr. Andreea SZALONTAY	Referent oficial, Universitatea de Medicina și Farmacie ,,Gr.T.Popa'' Iași
Prof.dr. Lorena DIMA	Referent oficial, Universitatea Transilvania din Brașov

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

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

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

Cuprins	Pg. Teză	Pg. rezumat
MULȚUMIRI	5	8
Lista tabelelor	6	
Lista figurilor	6	
Lista abrevierilor	7	9
SCURT REZUMAT	10	11
ABSTRACT	12	
INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI	14	13
CAPITOLUL 1. TEORIA INFLAMATORIE ÎN SCHIZOFRENIE	16	15
1.1 Inflamația în SNC	17	
1.2 Rolul microgliei	17	
1.3 Inflamația indusă de stres în tulburările psihiatrice: rolul sensibilizării	17	
1.4 Modelul vulnerabilitate-stres-inflamație al Schizofreniei	18	15
1.5 Markerii inflamației	20	15
1.6 Efectul inflamației asupra neurotransmițătorilor	20	
1.7 Rolul posibil al infecției în apariția schizofreniei	22	
1.8 Inflamația și pierderea volumului SNC – Constatări din studiile de imagistică	23	
1.9 Tratamentul antiinflamator în schizofrenie	24	
1.10 Alte substanțe cu posibil efect terapeutic în schizofrenie	25	
CAPITOLUL 2. MODIFICARI HEMATOLOGICE CAUZATE DE INFECȚIA CU SARS-COV-2	27	16
2.1 Tulburările hemostazei	27	
2.2 Patogenie	29	
2.3 Date de laborator și implicații prognostice	31	
2.4 Manifestări clinice	32	
2.5 Diagnostic și management	32	
2.6 Limfopenia	34	
2.7 Neutrofilia	35	

2.8 Biomarkeri	36	
CAPITOLUL 3. INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ÎNTRE TRATAMENTELE ANTI COVID-19 ȘI ANTIPSIHOTICE	39	17
3.1 Interacțiunea dintre antipsihotice și clorochină / hidroxiclorochină / azitromicină	40	
3.2 Interacțiunea dintre antipsihotice și lopinavir/ritonavir	40	
3.3 Interacțiunea medicamentoasă dintre antipsihotice și remdesivir	41	
3.4 Interacțiunea medicamentoasă dintre antipsihotice și favipiravir	41	
3.5 Interacțiunea medicamentoasă dintre antipsihotice și tocilizumab	41	
3.6 Interacțiunea medicamentoasă dintre antipsihotice și baricinitib	42	
3.7 Interacțiunea medicamentoasă dintre antipsihotice și anakinra	42	
3.8 Clorpromazina	42	
3.9 Clozapina	43	18
3.10 Concluzii	46	19
CAPITOLUL 4. PARTEA SPECIALĂ	47	20
4.1 Introducere	47	
4.2 Obiective/ Ipoteze de lucru	47	20
4.3 Metodologie generală	48	20
4.3.1 Virusul SARS-CoV-2	48	20
4.3.2 Diagnosticul molecular al infecției cu SARS-CoV-2	48	21
4.3.3 Tehnica RT-PCR	49	21
4.3.4 Procedura de lucru	49	21
4.3.5 Etapele testării RT-PCR	51	22
4.3.6 Metodologie de lucru	51	22
4.4 STUDIUL 1. RĂSPUNSUL INFLAMATOR LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE INFECTAȚI CU SARS-COV-2 AFLAȚI ÎN TRATAMENT CRONIC CU ANTIPSIHOTICE	53	24
4.4.1 Introducere	53	
4.4.2 Ipoteza de lucru și obiective	53	24
4.4.3 Material și metode	53	24
4.4.3.1 Design-ul studiului	53	24

4.4.3.2 Criterii de includere	54	
4.4.3.3 Criterii de excludere	54	
4.4.3.4 Consimțământul informat	55	
4.4.3.5 Datele colectate	55	
4.4.3.6 Analiza statistică	55	24
4.4.4 Rezultate	55	24
4.4.5 Discuții	73	
4.4.6 Concluzii	75	33
4.5 STUDIUL 2. APARIȚIA NEUTROPENIEI LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE TRATAȚI CU CLOZAPINĂ ȘI INFECTAȚI CU SARS-COV-2	76	34
4.5.1 Introducere	76	
4.5.2 Ipoteză de lucru și obiective	77	34
4.5.3 Material și metodă	77	34
4.5.3.1 Criterii de includere	77	
4.5.3.2 Criterii de excludere	78	
4.5.3.3 Consimțământul informat	78	
4.5.3.4 Datele colectate	78	
4.5.3.5 Analiza statistica	79	34
4.5.4 Rezultate	79	34
4.5.5 Discuții	83	
4.5.6 Concluzii	86	38
4.6 STUDIUL 3. REZULTATUL VACCINĂRII ARNm COVID-19 LA PACIENȚII TRATAȚI CU CLOZAPINĂ CARE ANTERIOR AU TRECUT PRIN INFECȚIE SARS-COV-2	87	40
4.6.1 Introducere	87	
4.6.2 Ipoteză de lucru și obiective	89	40
4.6.3 Material și metodă	90	40
4.6.3.1 Design-ul studiului	90	40
4.6.3.2 Criterii de includere	90	
4.6.3.3 Criterii de excludere	91	

4.6.3.4 Consimțământul informat	91	
4.6.3.5 Evaluări de laborator	91	
4.6.3.6 Analiza statistică	91	40
4.6.4 Rezultate	92	41
4.6.5 Constatări hematologice	95	44
4.6.6 Discuții	97	
4.6.7. Concluzii	101	45
4.7 STUDIUL 4. EVALUAREA PACIENȚILOR CU RISC PENTRU MIOCARDITĂ ACUTĂ DUPĂ VACCINARE CU ARNm COVID-19 – LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE	102	46
4.7.1 Introducere	102	
4.7.2 Ipoteza de lucru și obiective	103	46
4.7.3 Material și metodă	103	46
4.7.3.1 Design-ul studiului	103	46
4.7.3.2 Criterii de includere	104	
4.7.3.3 Criterii de excludere	104	
4.7.3.4 Consimțământul informat	104	
4.7.3.5 Datele colectate	105	
4.7.3.6 Analiza statistică	105	46
4.7.4 Rezultate	105	46
4.7.5 Discuție	107	
4.7.6 Concluzie	108	48
CAPITOLUL 5. DISCUȚII FINALE	109	
CAPITOLUL 6. CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA TEZEI. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	114	49
6.1. Concluzii finale	114	49
6.2 Originalitatea tezei	115	50
6.3 Diseminarea rezultatelor	116	51
6.4 Direcții viitoare de cercetare	117	51
BIBLIOGRAFIE	118	53

ANEXE	165	59
ANEXA 1. LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE	165	59
ANEXA 2. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINȚELOR	165	59
LUCRĂRI PUBLICATE		
DECLARAȚIA DE AUTENTICITATE		

MULȚUMIRI

Întregul demers științific și elaborarea tezei de doctorat nu ar fi putut finalizate fără suportul unor persoane deosebite, care mi-au stat alături pe întreaga perioadă a studiilor doctorale.

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

Deosebite mulțumiri și profund respect pentru atenta îndrumare științifică, efortul depus, pentru sprijinul necondiționat, încrederea, înțelegerea și răbdarea cu care a fost constant alături de mine pe parcursul cercetărilor și până la finalizarea tezei de doctorat.

Regretatei D-ne Prof. Victoria Burtea†,

Un deosebit omagiu doamnei profesor, pentru calitatea umană de excepție care m-a determinat să încep acest demers științific.

Comisiei de îndrumare științifică,

Calde si sincere mulțumiri d-nei Prof. Dr. Lorena Dima, d-nei Prof. Dr. Alina Pascu și d-nei Conf. Dr. Andrea Neculau, pentru implicarea în configurarea structurii și a metodologiei de cercetare, pentru atenția cu care au analizat evoluția tezei de doctorat, pentru observațiile, sugestiile și propunerile exprimate de-a lungul anilor de cercetare.

Mulțumesc familiei mele, pentru suportul permanent, și înțelegerea de care au dat dovadă, fiindu-mi alături pe durata studiilor doctorale.

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

Lista abrevierilor

ACE-2 – enzima de conversie a angiotensinei 2
ALT – alanin-aminotransferază
ANC – numărul absolut de neutrofile
aPTT – timp de tromboplastină parțială activată
ASA/AAS – acidul acetilsalicilic
AST – aspartat-aminotransferază
BEN – neutropenia etnică benignă
CBC – hemograma completă
CID - coagulare intravasculară diseminată
CLZ – clozapină
COVID-19 – infecția cu corona virus
CoVs – coronavirusuri
COX – inhibitori de ciclooxigenază
CPZ – clorpromazina
CRP – proteina C reactivă
CT – tomografia computerizată
CTL – limfocitele T citotoxice
CTPA – angiograma pulmonară tomografică computerizată
DAMP – proteinele moleculare asociate cu trauma
DDI – alte interacțiuni medicamentoase
DOAC – anticoagulante orale directe
DSM-5 - Manual de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale
ECG – electrocardiograma
EP – embolie pulmonară
FFP – plasma proaspătă înghețată (FFP)
GM-CSF – factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage
HLH – limfohistiocitoza hemofagocitară
HPS – sindrom hemofagocitar
HSV-1 – virus herpes simplex tip 1
HSV-2 – virus herpes simplex 2
IFN-γ – citokina interferon-gamma
IL – interleukine
LCR – lichidul cefalorahidian
LDH – lactat dehidrogenaza
LMWH – heparină cu greutate moleculară mică
MAC – complexelor de atac membranar
NET – capcane extracelulare de neutrofile
NK – cellule natural killer
NLR – raportul neutrofile-limfocitare
NMDA – N metal D aspartat
NO – oxid nitric
PaCO2 – presiunea parțială a dioxidului de carbon arterial
PAI 1 – inhibitorul activatorilor plasminogenului 1
PAMP – proteinele moleculare asociate cu agenții patogeni virali circulanți

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale
PCR – reacție în lanț a polimerazei
PET –tomografie cu emisie de pozitroni
PT – timp de protrombină Quick
RT-PCR – reacție în lanț în timp real a polimerazei
SARS-CoV-2 – coronavirusul sindromului respirator acut 2
SIC – coagulopatia indusă de sepsis
SM – scleroza multiplă
SNC – sistemului nervos central
SRT/TRS – schizofrenie rezistentă la tratament
TEV – tromboembolismul venos
TFPI – inhibitorul căii factorului tisular
TNF – factor de necroză tumorală
TVP – tromboză venoasă profundă
UFH – fondaparină sau heparină nefracționată
vWF – factorului von Willebrand

SCURT REZUMAT

Introducere: Inflamația este un răspuns fiziologic necesar la o infecție, la acțiunea unor substanțe chimice sau la apariția unor leziuni ale țesuturilor, dar care uneori poate avea și efecte nocive. Modelul vulnerabilitate-stres-inflamație stă la baza teoriei inflamatorii din schizofrenie. Pacienții cu afecțiuni severe prezintă un risc crescut de anomalii hematologice. COVID-19 a afectat și sistemul cardiovascular cu apariția de aritmii, leziuni cardiace, miocardită, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară și coagulare intravasculară diseminată. Acest lucru a complicat suplimentar tratamentul pacienților cu schizofrenie, care în general sunt mai predispuși la comorbidități somatice, și ale căror tratamente antipsihotice pot crește riscul de miocardită.

Obiective: Obiectivul principal al tezei este evidențierea raporturilor complexe dintre infecția COVID-19 și evoluția pacienților cu schizofrenie. Obiective secundare au fost: evidențierea efectului antiinflamator al tratamentului antipsihotic în contextul infecției COVID-19 la pacientii cu schizofrenie; evidențierea răspunsului inflamator la pacienții cu schizofrenie și infecție COVID-19 aflați în tratament cu clozapină; evidențierea răspunsului inflamator în urma vaccinării anti-COVID-19 la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin infecția cu COVID-19 și evaluarea riscului de miocardită la pacienții cu schizofrenie, tratați cu clozapină, cu infecție COVID-19 anterioară și vaccinați anti- COVID-19.

Materiale și metode: Cercetarea cuprinde 4 studii și a fost aprobată de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie si Neurologie din Brasov. Baza de date a fost creată utilizînd software-ul Microsoft Excel 2021. Analiza statistică a fost realizată prin utilizarea software-ului GraphPad Prism 9 și MedCalc. Pragul de semnificație statistică α ales, este 0.05, cu un interval de confidență, CI = 95%. Analiza statistică include elemente de statistică descriptivă. Studiul I– Răspunsul inflamator la pacienții cu schizofrenie infectați cu SARS-COV-2 aflați în tratament cronic cu antipsihotice, a fost un studiu prospectiv cross- secțional. Studiul II– Clozapina și neutropenia la pacienți cu schizofrenie și infecție SARS-COV-2. Studiul III – Rezultatul vaccinării ARNm COVID-19 la pacienții tratați cu clozapină care anterior au trecut prin infecție SARS-COV-2. Studiul IV- Evaluarea riscului de miocardită la pacienții cu schizofrenie aflați în tratament cu clozapină, care au vaccinați cu vaccin ARNm.

Rezultate: Studiul I a comparat 101 pacienți cu schizofrenie tratați cu antipsihotice cu un lot martor de 101 pacienți consecutivi fără tulburări psihice majore, toți testați pozitiv pentru SARS-CoV-2. Studiul nu a

evidențiat diferențe semnificative în ce privește markerii inflamatori, durata spitalizării sau severitatea formei de boală COVID-19. Studiul II a inclus 105 pacienți cu schizofrenie, aflați în tratament cu clozapină, care s-au infectat cu SARS-CoV-2. Aproximativ 10% dintre pacienți au prezentat neutropenie semnificativă. Schimbarea antipsihoticului (clozapină) a cauzat recădere în 70% din cazuri, ducând la prelungirea spitalizării, comparativ cu cei fără neutropenie. Studiul III a fost analitic cross- sectional, și a comparat rezultatele analizelor hematologice ale pacienților cu schizofrenie, care au trecut prin infecția SARS-CoV-2 și ulterior au fost vaccinați împotriva COVID-19 cu vaccin mARN (Pfizer BioNTech), aflați în tratament cu clozapină versus alte antipsihotice. Studiul nu a evidențiat diferențe semnificative statistic ale parametrilor hematologici între cele două loturi de pacienți. Nu am constatat o scădere a limfocitelor și neutrofilelor. Nu au existat cazuri de granulocitopenie sau agranulocitoză moderată sau severă. Am găsit un caz de leucopenie (în grupul non-clozapină) și câteva cazuri de limfopenie în ambele grupuri, dar niciunul nu a necesitat monitorizare suplimentară. Studiul IV a urmărit un lot de 50 de pacienți cu schizofrenie, în tratament cu clozapină, după vaccinarea anti COVID-19, în vederea evaluării riscului de miocardită în această populație cu risc crescut. Nu s-a evidențiat o creștere semnificativă a riscului de miocardită intrucât nu au existat astfel de cazuri în lotul studiat.

Concluzii: Persoanele vulnerabile cu schizofrenie sub tratament antipsihotic au arătat un risc mai scăzut de infecție severă cu SARS-CoV-2 și un prognostic probabil mai bun într-un mediu protector. COVID-19 ar putea fi asociat cu o reducere temporară a nivelurilor ANC, care este ușoară, tranzitorie și nesemnificativă statistic la marea majoritate a pacienților, inclusiv cei tratați cu clozapină. Utilizarea vaccinurilor Pfizer-BioNTech împotriva COVID-19 a fost sigură la pacienții tratați cu clozapină care au fost infectați anterior cu SARS-CoV-2. Vaccinarea împotriva COVID-19 nu pare să crească suplimentar riscul de miocardită la pacienții cu schizofrenie tratați cu clozapină.

INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Inflamația este un răspuns fiziologic necesar la apariția unei infecții, la acțiunea unor substanțe chimice sau a leziunilor țesuturilor, dar care uneori poate avea și efecte nocive. La nivelul sistemului nervos central (SNC), inflamația poate avea rol neuroprotector sau neurotoxic. Citokinele pro-inflamatorii, celulele microgliale, astrocitele și celulele imune ale sistemului imunitar periferic, inclusiv monocitele, macrofagele și limfocitele T și B sunt implicate în medierea inflamației la nivelul SNC. Sensibilizarea este un proces prin care un răspuns imun inițial la un stimul, de exemplu la stres sau infecție, scade pragul pentru un răspuns la expunerea viitoare la același stimul, adică este necesar un stimul mai slab pentru a activa răspunsul imunitar sau eliberarea citokinelor este mai mare decât la expunerea inițială. Sensibilizarea poate oferi suport pentru ipoteza că infecția în copilăria timpurie poate genera eliberare crescută de citokine, poate duce la activarea sistemului imunitar la o reinfectare sau la alt stimul mai târziu în viață, rezultând tulburări ale neurotransmisiei, aceasta fiind una dintre teoriile acceptate în prezent pentru etiopatogeneza schizofreniei. În 1977 a fost propus pentru prima dată modelul de vulnerabilitate-stres al schizofreniei. Acest model propune că stresul, fie el fizic sau mental, poate declanșa un episod psihotic. Astăzi, acest concept a fost extins pentru a deveni vulnerabilitatea-stres-inflamație, deoarece se știe că inflamația joacă un rol în schizofrenie și poate fi indusă de stres. Constatarea că medicamentele antiinflamatorii sunt benefice în schizofrenie oferă probabil cea mai convingătoare dovadă că inflamația este implicată în schizofrenie.

Manifestările hematologice ale COVID-19 au fost raportate inițial în studii de caz și studii descriptive ale pacienților cu COVID-19 din China. Deși etiopatogenia rămâne a fi încă un proces de elucidat, aceste manifestări larg recunoscute ale COVID-19 au un impact și un prognostic semnificativ. Pacienții cu afecțiuni severe prezintă un risc crescut de trombembolism venos (TEV) din cauza imobilizării, inflamației sistemice induse de afecțiuni severe precum sepsisul sau pancreatita acută, deshidratare, disfuncție endotelială și stază. COVID-19 a afectat și sistemul cardiovascular cu apariția de aritmii, leziuni cardiace, miocardită, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară și coagulare intravasculară diseminată. Acest lucru a complicat suplimentar tratamentul pacienților cu schizofrenie, care în general sunt mai predispuși la comorbidități somatice, și ale căror tratamente antipsihotice pot crește riscul de miocardită.

Încă de la începutul pandemiei, s-a ridicat problema efectelor COVID-19 asupra unei populații vulnerabile: pacienții cu afecțiuni psihice majore, mai ales a celor cu schizofrenie și în particular a celor

tratați cu clozapină. Pacienții cu schizofrenie, având rate mai mari de comorbidități somatice, au fost considerați o categorie la risc de a dezvolta forme severe de boală COVID-19. În plus, clozapina, ,,gold standard,, în tratamentul schizofreniei rezistente la tratament, poate determina apariția neutropeniei și agranulocitozei, reprezentând deci un potențial factor agravant în cazul unei infecții cu SARS-CoV-2.

Tema tezei de doctorat a fost aleasă deoarece, în perioada pandemiei, în ciuda interesului arătat populației de pacienți cu schizofrenie, cercetările din literatură nu oferă date suficiente sau concludente în privința evoluției pacientilor cu schizofrenie aflati într-un mediu controlat și sub tratament permanent cu antipsihotice. De asemenea, lipsesc date referitoare la impactul vaccinării cu un vaccin de tip ARN mesager la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin boală. În ce privește eficacitatea și siguranța clozapinei, un tratament de maximă importanță în psihiatrie, în contextul pandemiei COVID-19, datele din literatură sunt puține și contradictorii. Ca urmare, am încercat ca, prin intermediul cercetării din cadrul tezei de doctorat, să aducem un plus semnificativ de informație în privința modificărilor de ordin hematologic și inflamator la pacienții cu schizofrenie pe perioada pandemiei COVID-19, referitor la siguranța vaccinării împotriva COVID-19 în rândul acestei populații, și nu în ultimul rând, în privința siguranței utilizării unui tratament psihiatric esențial, clozapina, în timpul sau după infectarea cu SARS-CoV-2.

CAPITOLUL 1. TEORIA INFLAMATORIE ÎN SCHIZOFRENIE

1.4 Modelul vulnerabilitate-stres-inflamație al Schizofreniei

Acum 40 de ani, Zubin și Spring (Zubin & Spring, 1977) au propus pentru prima dată modelul de vulnerabilitate-stres al schizofreniei. Acest model propune că stresul, fie el fizic sau mental, poate declanșa un episod psihotic. Astăzi, acest concept a fost extins pentru a deveni vulnerabilitatea-stres-inflamație, deoarece se știe că inflamația joacă un rol în schizofrenie și poate fi indusă de stres. De exemplu, dacă un răspuns inflamator este stimulat la mame în al doilea trimestru de sarcină sau la descendenți în timp ce SNC este încă în curs de dezvoltare, descendenții au o vulnerabilitate mai mare de a dezvolta schizofrenie. Studiile pe animale au arătat că stresul duce la creșterea nivelului de citokine pro-inflamatorii (Sparkman & Johnson, 2008). Bagajul genetic contribuie, de asemenea, la nivelul de vulnerabilitate la stres, așa cum este descris în ipoteza apărării patogen-gazdă (Raison & Miller, 2013).

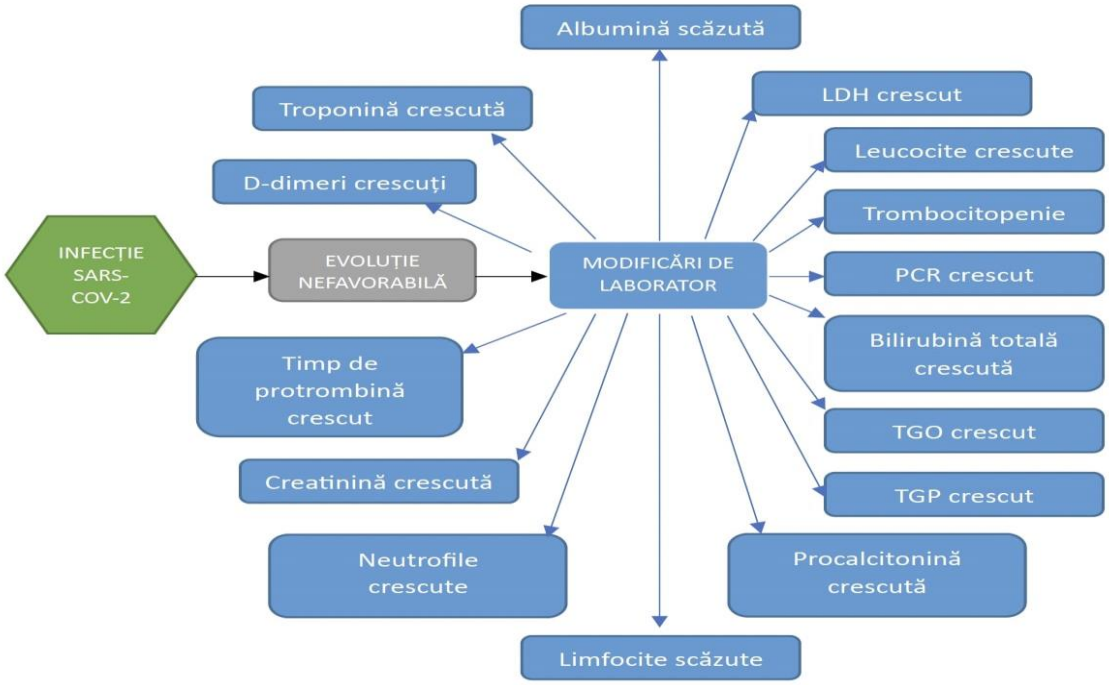
1.5 Markerii inflamației

Există numeroase studii asupra markerilor de inflamație, unele dintre ele raportând prezența de produși de degradare ai fibrinei în creierul pacienților cu schizofrenie, postmortem (Körschenhausen et al., 1996), precum și în lichidul cefalorahidian (LCR) la aproximativ 50% dintre aceștia (Wildenauer et al., 1991). Mai mult, studiile au observat o scădere a tipului 1 și o creștere a tipului 2 de citokine la pacienții netratați (Müller & Schwarz, 2006). O meta-analiză a constatat niveluri mai ridicate de citokine proinflamatorii în sângele periferic al pacienților cu schizofrenie atât la primul episod cât și la cei cu recăderi, față de lotul de control sănătos. În același timp au constatat că nivelul este mai mare și pentru citokinele antiinflamatorii la pacienți față de martori (Goldsmith et al., 2016). O meta-analiză asupra citokinelor din LCR au prezentat rezultate similare, adică niveluri mai ridicate de citokine proinflamatorii și niveluri mai mici de citokine antiinflamatorii (Wang & Miller, 2018). O evaluare a acestor concluzii trebuie să aibă în vedere și posibilii factori de interferență cum ar fi fumatul, indicele de masă corporală, sexul, somnul, medicamentele etc. În plus, mai multe citokine acționează în primul rând paracrin și este posibil ca nivelurile sanguine ale acestor citokine să nu reflecte adecvat funcția lor. Creierul este protejat de inflamația periferică prin bariera hematoencefalică și o activare imunologică, inclusiv o creștere a nivelului citokinelor pro-inflamatorii din sânge, nu reflectă situația la nivel cerebral (Müller & Bechter, 2013). Cu toate acestea, diferite mijloace de comunicare există între sistemul periferic și sistemul imunitar al SNC (Müller & Bechter, 2013). Se presupune implicarea unui proces inflamator în fiziopatologia a cel puțin unui subgrup de pacienți cu schizofrenie (Müller & Schwarz, 2010; Potvin et al., 2008).

CAPITOLUL 2. MODIFICARI HEMATOLOGICE CAUZATE DE INFECȚIA CU SARS-COV-2

Manifestările hematologice ale COVID-19 au fost raportate inițial în studii de caz și studii descriptive ale pacienților cu COVID-19 din China. Deși etiopatogenia rămâne a fi încă un proces de elucidat, aceste manifestări larg recunoscute ale COVID-19 au un impact și un prognostic semnificativ. Tromboembolismul venos (TEV) și complicațiile sale au fost raportate frecvent la pacienții cu COVID-19 în special la cei cu forme severe și se crede că reprezintă unul dintre factorii care contribuie semnificativ la creșterea mortalității. Studiile de autopsie au relevat microtrombi nu numai în vasele pulmonare, ci și în alte organe. Acest lucru subliniază importanța tromboprofilaxiei eficiente și a tratamentului complicațiilor trombotice la pacienții cu COVID-19, în special pentru cei care necesită terapie intensivă. Gradul de limfopenie, trombocitopenie și anomalii ale profilului de coagulare era crescut la pacienții cu COVID-19 care au murit. Acest lucru evidențiază importanța recunoașterii rapide a fenomenelor hematologice anormale și a intervenției pentru îmbunătățirea rezultatelor.

Figura 1. Principalele modificări hematologice în infecția cu SARS-CoV-2



CAPITOLUL 3. INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ÎNTRE TRATAMENTELE ANTI COVID-19 ȘI ANTIPSIHOTICE

La începutul pandemiei, pacienții cu COVID-19 au fost tratați cu clorochină, hidroxiclorochină (Colson et al., 2020; Shukla et al., 2020), azitromicină (Gautret et al., 2020) și lopinavir / ritonavir (Cao et al., 2020), cu risc de prelungire a intervalului QT și torsadă de vârfuri, cu posibile alte interacțiuni medicamentoase în administrarea concomitentă cu antipsihotice. Aceste tratamente administrate pacienților cu forme severe au condus în unele cazuri la prelungirea intervalului QT, pe de-o parte din cauza stării clinice care prelungește QT, pe de altă parte din cauza medicamentelor concomitente, iar clinicienii au trebuit să diminueze acest risc (Giudicessi et al., 2020). Această utilizare devine complicată la bolnavii mai vârstnici prin scăderea metabolismului medicamentelor (Zanger & Schwab, 2013), incidența ridicată a bolilor somatice concomitente, interacțiunilor medicamentoase, etc.(Gareri et al., 2014; Maher et al., 2011; Rivière et al., 2019). În plus, COVID-19 a afectat și sistemul cardiovascular cu apariția de aritmii (fibrilație atrială, fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară), leziuni cardiace, miocardită, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară și coagulare intravasculară diseminată (Guzik et al., 2020).

Antipsihoticele sunt asociate cu o stare proaritmică și o creștere a riscului de moarte subită cardiacă, fără diferențe substanțiale între antipsihoticele de prima și de a doua generație, dar cu un efect dependent de doză (Ray et al., 2009; Salvo et al., 2016). Antipsihoticele (excepție aripiprazolul și lurasidona) par a fi asociate cu prelungirea intervalului QT și un risc crescut de moarte subită (Acciavatti et al., 2017). Există diferențe între antipsihotice în ceea ce privește gradul de cardiotoxicitate (Leucht et al., 2013). Moartea cardiacă subită este descrisă ca moartea naturală neașteptată, de cauză cardiacă, într-un timp scurt, a unei persoane care de multe ori nu are o afecțiune cardiologică anterioară potențial fatală (Wellens et al., 2014). Multe antipsihotice prezintă un anumit grad de blocare a canalelor de potasiu inducând o prelungire a intervalului QT și crescând riscul de tahicardie polimorfă ventriculară sau torsada vârfurilor (Roden, 2004; Testai et al., 2004). Cea mai comună cauză dobândită a sindromului de QT prelungit și a torsadei vârfurilor este prelungirea intervalului QT indusă de medicamente. Pacienții care necesită terapie intensivă sunt predispuși să experimenteze o prelungire a intervalului QTc, în principal datorită anumitor medicamente care pot prelungi faza de repolarizare, fie prin mecanismul lor de acțiune, fie prin interacțiune cu alte medicamente (Etchegoyen et al., 2017). Pacienții vârstnici par a fi mai predispuși la aritmie în timpul tratamentelor cu antipsihotice (Vieweg et al., 2009). De asemenea, acțiunea antipsihoticelor este mediată în principal de citocromul P450. Prin urmare, medicii trebuie să

fie conștienți de medicamentele administrate concomitent care pot inhiba sau induce enzimele acestui CYP (Conley & Kelly, 2007; Kennedy et al., 2013; King et al., 2004).

Medicamentele utilizate în tratamentul SARS-CoV-2 (Sanders et al., 2020) precum chlorochina, hidroxiclorochina, lopinavir / ritonavir, remdesivir, tocilizumab, azitromicina, au avut rezultate promițătoare la început dar cu multe controverse ulterioare (Gautret et al., 2020). Alți compuși au fost considerați pentru potențialul terapeutic de agenți anti COVID-19 precum favipiravir (Jean et al., 2020), baricitinib (Cantini et al., 2020) și anakinra (Monteagudo et al., 2020).

3.9 Clozapina

Clozapina este un antipsihotic de a doua generație și reprezintă tratamentul ,,gold-standard'' în schizofrenia rezistentă la tratament. Cu toate acestea, este încă subutilizată, din cauza potențialului său de a provoca neutropenie și agranulocitoză (Rajagopal, 2005).

Cele mai frecvente efecte secundare ale clozapinei includ neutropenie, agranulocitoză, efecte secundare cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune arterială ortostatică sau hipertensiune arterială, miocardită), reacții adverse gastrointestinale (constipație, ileus, dispepsie, greață, sialoree, vărsături, creștere în greutate), efecte legate de sistemul nervos. (amețeli, somnolență, insomnie, sedare, vertij, febră) sau efecte secundare metabolice (diabet zaharat, dislipidemie, creșterea indicelui de masă corporală) (Dragoi et al., 2020).

Neutropenia este definită ca numărul absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1500/ml; În ceea ce privește severitatea, poate fi ușoară (interval ANC 1000/ml–1500/ml), moderată (interval ANC 500/ml–1000/ml) și severă (ANC sub 500/ml) (Hsieh et al., 2007). Are o varietate de cauze, cum ar fi infecții virale, medicamente (cum ar fi clozapina), radiații terapeutice, boli autoimune, boli maligne, deficiențe nutriționale, cauze congenitale (neutropenia etnică benignă, BEN) și altele (Newburger, 2016).

Datele sunt contradictorii în privința neutropeniei secundare COVID-19. Unii autori arată că pacienții cu clozapină prezintă un risc crescut dacă asociază COVID-19, alți autori (Gee & Taylor, 2020) nu au evidențiat modificări cu semnificație statistică ale ANC la pacienții tratați cu clozapină și testați pozitivi pentru SARS-CoV-2. În cazul vaccinării COVID-19 la pacienții cu clozapină, un studiu cu 139 de pacienți a arătat că nivelurile sanguine de clozapină au crescut semnificativ după a doua vaccinare, iar modificările numărului de leucocite au fost limitate la granulocitopenie ușoară, granulocitopenie moderată și leucocitopenie (Veerman et al., 2022).

3.10 Concluzii

Tratamentul cu clozapină la pacienții cu COVID-19 poate fi asociat cu o reducere tranzitorie a nivelurilor ANC, în unele cazuri atingând niveluri de neutropenie și cu un risc ușor crescut de tromboembolism, pneumonie și toxicitate. Cu toate acestea, întreruperea tratamentului cu clozapină duce la recăderi psihotice, cu implicații dificile pentru pacienți. Deoarece ratele de neutropenie raportate la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 sunt mai mari decât rapoartele pre-pandemie, presupunem că la pacienții COVID-19 pozitivi neutropenia este rezultatul interferenței imunologice dintre clozapină și SARS-CoV-2. Cercetări viitoare sunt necesare pentru clarificarea acestei chestiuni. Pacienții cu tratament cu clozapină, care dezvoltă COVID-19, trebuie să continue clozapină ori de câte ori este posibil; doza va fi ajustată dacă este necesar în raport cu rezultatele analizelor de sânge, iar tratamentul va înceta dacă există o scădere semnificativă a numărului de neutrofile. Tahicardia, hipotensiunea arterială, febra și sedarea sunt efecte secundare frecvente ale clozapinei, care trebuie gestionate conform recomandărilor obișnuite, indiferent de infecția cu COVID-19. O monitorizare și mai frecventă a numărului de celule sanguine și a concentrației plasmatice de clozapină pare să fie recomandarea generală; cu toate acestea, acest lucru nu este întotdeauna posibil în timpul unei pandemii, când accesul la unitățile de îngrijire medicală este adesea limitat.

CAPITOLUL 4. PARTEA SPECIALĂ

4.2 Obiective/ Ipoteze de lucru

Obiectivul principal al prezentei lucrări este reprezentat de evidențierea raporturilor dintre infecția COVID-19 și evoluția pacienților cu schizofrenie.

Obiectivele secundare sunt reprezentate de:

- Evidențierea efectului antiinflamator în contextul infecției COVID-19 la pacienții cu schizofrenie.
- Evidențierea răspunsului inflamator la pacienții cu schizofrenie și infecție COVID-19 aflați în tratament cu clozapină.
- Evidențierea răspunsului inflamator în urma vaccinării anti-COVID-19 la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin infecția cu COVID-19 și care erau în tratament cu antipsihotice.

Ipoteza de lucru generală:

- Infecția cu COVID-19 are un impact semnificativ asupra pacienților cu schizofrenie.

Ipotezele de lucru secundare sunt următoarele:

- Infecția cu SARS-CoV-2 determină o creștere a morbidității și a mortalității la pacienții cu schizofrenie.
- Infecția cu SARS-COV-2 determină un răspuns inflamator exagerat la pacienții cu clozapină.

Vaccinarea anti COVID-19 la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin boală și care fac tratament cu clozapină este sigură.

4.3 Metodologie generală

4.3.1 Virusul SARS-CoV-2

Coronavirusurile (CoVs) sunt virusuri ARN aparținând ordinului Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, care infectează omul și o varietate de animale. Denumirea provine de la structura acestora, prezența unor spiculi proeminenți, de natură glicoproteică, dispuși sub formă de coroană la suprafața particulelor virale. Spiculii au rolul de a se lega de anumiți receptori celulari, favorizând infecția celulelor pentru care acestea au tropism.

Virusul SARS-CoV-2 nu are capsulă, are anvelopă (E) formată din 4 proteine structurale S (spire), E (envelope), M (membrane) și N (nucleocapsid). Proteinele non-structurale ale SARS-CoV-2 sunt ARN-polimeraza, helicaza și proteazele(Mariano et al., 2020).

4.3.2 Diagnosticul molecular al infecției cu SARS-CoV-2

Acesta se bazează pe detecția secvențelor specifice de ARN viral prin teste de amplificare a acizilor nucleici, precum Real Time RT-PCR.

Polymerase chain reaction end point (PCR) este una dintre cele mai inovatoare tehnologii ale biologiei moleculare.

Utilizând PCR, secvențe specifice dintr-o matriță AND sau ARN pot fi copiate și amplificate de la mii până la un milion de ori utilizând secvențe specifice de oligonucleotide, AND polimerază termostabilă și cicluri termice succesive. Metoda clasică PCR, cu punct final, detectează și cuantifică materialul amplificat doar la finalul ultimului ciclu și implică, în plus, o analiză post amplificare ce presupune efectuarea electoforezei pe gel, scannarea și interpretarea curbei de amplificare.

Prin comparație, RT-PCR, metoda pe care o utilizăm în laboratorul nostru, permite măsurarea cantitativă a materialului amplificat după fiecare ciclu. Prin monitorizarea reacțiilor din timpul fazei de amplificare exponențială, putem determina cantitatea inițială a țintei cu mare precizie. RT-PCR dublează numărul de molecule țintă după fiecare amplificare.

Avantajele utilizării tehnicii real time includ: posibilitatea de măsurare precisă a ampliconului după fiecare ciclu termic de amplificare, un interval de detecție crescut, amplificare și detecția într-un singur tub de reacție, lucru care elimină manipularea post PCR, deci posibilitatea apariției erorilor.

4.3.3 Tehnica RT-PCR

Scopul este acela de a determina prezența virusului SARS-CoV-2, prin tehnici de amplificare a materialului genetic viral, în probe biologice umane.

Domeniul de aplicare este Laboratorul de analize medicale, compartimentul de Biologie moleculară din cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov.

4.3.4 Procedura de lucru

Seegene Nimbus este un sistem automat care realizează pipetarea probelor biologice, a reactivilor și prepararea mastermixului. Sistemul de pipetare a lichidului execută transferul probă –placă –reactiv pentru extracția și purificarea acizilor nucleici.

Detecția și amplificarea se realizează cu ajutorul echipamentul Bio-Rad CFX96 în vederea rulării ciclurilor termice.

Produsele biologice necesare pentru detecția virusului sunt: exsudatul nazofaringian, secreția orofaringiană, aspiratul nazofaringian, aspiratul nazal, recoltate cu ajutorul unor tampoane sterile

montate pe tijă flexibilă cu punct de rupere, precum și lavajul bronhoalveolar, sputa, materialul necroptic.

ARN SARS-CoV-2 este detectabil în probele respiratorii în timpul fazei acute a bolii.

4.3.5 Etapele testării RT-PCR

Sunt trei pași majori care alcătuiesc fiecare ciclu din cadrul reactiilor RT-PCR. Acestea se derulează, de regulă, în 40 de cicluri repetitive, succesive.

- Denaturarea = incubarea la temperatură înaltă este utilizată pentru a desface ADN-ul dublu catenar în două catene simple și pentru a slăbi structura secundară a AND-ului monocatenar. În mod obișnuit, se utilizează cea mai înaltă temperatură la care poate rezista ADN-polimeraza (95 0 C);
- Răcirea bruscă, etapă în care secvențele complementare (primerii) au posibilitatea de a se hibridiza; se realizează la o temperatură de obicei sub 50 C;
- Extensia, care se realizează la o temperatură cuprinsă între 70-720 C, activitatea ADN polimerazei fiind optimă la această temperatură, iar extensia primerului are loc cu o viteză de până la 100 de baze pe secundă.

4.3.6 Metodologie de lucru

Prezenta teză a presupus studierea a trei loturi distincte după cum urmează:

1. Lotul format din pacienții cu schizofrenie internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov în perioada pandemiei COVID-19.

2. Lotul format din pacienții cu schizofrenie internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov în perioada pandemiei COVID-19 și care au urmat tratament cu clozapină.

3. Lotul format din pacienții cu schizofrenie internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov în perioada pandemiei COVID-19 care au trecut prin infecție, au urmat tratament cu clozapină și au fost vaccinați cu vaccinul ARNm Pfizer/Biontech.

Spitalul nostru a intrat ca spital suport covid faza II prin Ordinul nr. 623/2020 pentru modificarea și completarea Ordinului ministerului Sănătății nr. 55/2020. Au fost puse la dispoziție un număr de 90 de paturi COVID-19 care au deservit un areal de peste 500000 locuitori.

Prelucrarea datelor cu caracter personal s-a realizat în conformitate cu legislația europeană în domeniu (GDPR). Subiecții incluși în studiu nu au fost remunerați. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov.

Datorită aspectelor amintite anterior considerăm că este necesară interpretarea rezultatelor în contextul pandemiei, a multiplelor valuri și a tulpinelor virale care au circulat (afa, delta, omicron, sau altele neidentificate încă).

Crearea bazei de date a fost posibilă cu ajutorul software-ului Microsoft Excel 2021. Analiza statistică a fost realizată prin utilizarea software-ului GraphPad Prism 9 și MedCalc. Pragul de semnificație statistică α ales, este 0,05, cu un interval de confidență, CI = 95%. Analiza statistică include elemente de statistică descriptivă.

Din datele culese au fost efectuate studii în vederea atingerii obiectivului principal și celor secundare.

Studiul I – Răspunsul inflamator la pacienții cu schizofrenie infectați cu SARS-COV-2 aflați în tratament cronic cu antipsihotice.

Studiul II – Apariția neutropeniei la pacienții cu schizofrenie tratați cu clozapină și infectați cu SARS-COV-2.

Studiul III – Rezultatul vaccinării ARNm COVID-19 la pacienții tratați cu clozapină care anterior au trecut prin infecție SARS-COV-2.

Studiul IV – Evaluarea prezenței miocarditei ca efect al vaccinării ARNm COVID-19 la pacienții tratați cu clozapină.

4.4 STUDIUL 1. RĂSPUNSUL INFLAMATOR LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE INFECTAȚI CU SARS-COV-2 AFLAȚI ÎN TRATAMENT CRONIC CU ANTIPSIHOTICE

4.4.2 Ipoteza de lucru și obiective

Studiul și-a propus să determine dacă rezultatele asupra stării de sănătate și îngrijirea acordată diferă între pacienții cu schizofrenie și cei fără un diagnostic de boală psihică primară. Obiectivul principal a fost de a compara răspunsurile inflamatorii și mortalitatea în spital între pacienții cu schizofrenie și cei fără un diagnostic de boală psihică primară dupa ce au fost infectati cu virusul SARS-COV-2.

4.4.3 Material și metode

4.4.3.1 Design-ul studiului

Am efectiuat un studiu prospectiv, cross-secțional, desfășurat într-un singur centru, care include 101 pacienți cu schizofrenie tratați cu antipsihotice orale, internați într-o unitate cu spitalizare de lungă durată în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie şi Neurologie din Braşov, România. Spitalul este public, având secții clinice de psihiatrie cu 150 de paturi pentru pacienții acuți și 300 de paturi pentru pacienții cronici.

4.4.3.6 Analiza statistică

Am comparat caracteristicile inițiale ale ambelor grupuri. Analiza varianței (ANOVA) și testul t au fost utilizate pentru a compara mediile. Intervalele de confidență ale proporțiilor au fost calculate folosind metoda Wilson. Datele au fost analizate folosind SPSS versiunea 26 pentru Windows. Toate valorile P au fost bi-direcționale, cu o valoare $p < 0,05$ indicând semnificația statistică.

4.4.4 Rezultate

101 pacienți cu schizofrenie au fost internați într-o unitate de spitalizare de lungă durată aparținând aceluiași spital în perioada 15 aprilie 2020 – 15 aprilie 2021. Caracteristicile pacienților și a lotului control sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabel 1. Caracteristicile pacienților

Caracteristici		Schizofrenie	Control	Valoare p
		N=101	N=101	
Vârstă	medie (DS)	54.30 (10.83)	54.31 (10.13)	0.17
Sex masculin		51 (50.49%)	53 (52.47%)	0.67

Durata spitalizării	medie (DS)	15.11 (7.47)	15.50 (7.96)	0.71
Severitatea infecției Covid-19	ușoară	86; 85.14%	73; 72.27%	0.02
	moderată	12; 11.87%	22; 21.78%	0.05
	severă	2; 1.98%	6; 5.94%	0.15
Comorbidități	pulmonare	12; 11.88%	4; 3.96%	0.03
	cardiovasculare	30; 29.70%	42; 41.58%	0.07
	metabolice	38; 37.62%	25; 24.75%	0.04
	neurologice	3; 2.97%	4; 3.96%	0.70
	altele	11; 10.89%	13; 12.87%	0.66
	fără	30; 29.70%	38; 37.62%	0.23
Decese		0 (0%)	4 (3.96%)	0.04

Toți pacienții au fost supuși unor teste biochimice în timpul spitalizării. Valorile obținute la internare (ziua 1) au fost considerate de referință. Am observat valori mai mari ale unor markeri de inflamație în lotul de control comparativ cu cei cu schizofrenie (PCR 39,11±73,04 vs. 21,27±51,28, p=.04; fibrinogen 485,06±176,45 vs. 372,71±121,46, p=0). Nivelurile D-dimerilor nu au fost diferite din punct de vedere statistic. Comorbiditățile au fost mai frecvente în grupul cu schizofrenie. Din totalul pacienților, 5,94% (n = 6) erau obezi, cu un IMC (indicele de masă corporală) ≥ 30, 27,72% (n = 28) erau supraponderali (IMC = 25–29) și 66,34% (n = 67) au un IMC normal. Au fost 55 (54,45%) cazuri cu IMC ≥ 25 în grupul control. În lotul cu schizofrenie există unele valori modificate (de exemplu, anemie, hiponatremie), dar aceste elemente sunt frecvent întâlnite la pacienții instituționalizați. Nu au existat diferențe semnificative statistic pentru IMC. Toate rezultatele analizelor de laborator sunt prezentate în Tabelul 3

Tabel 2. Rezultate de laborator

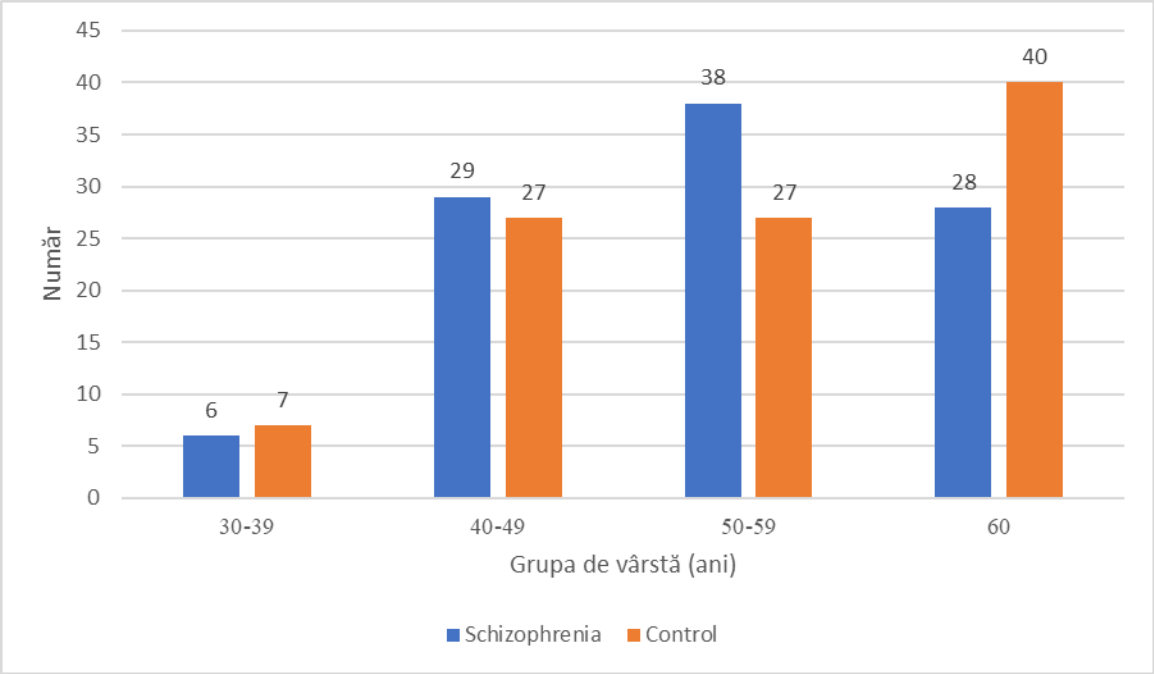
Parametri			Schizofrenie	Control	Valoare p
Analize de laborator		Valori normale	N=101	N=101	
PCR	Medie (SD)	0-5 MG/L	21,27 (51,28)	39,11 (73.04)	0.04
D-DIMER	Medie (SD)	0-500 MG/ML	858,14	658,38	0.16

			(1253,35)	(717,27)	
ESR	Medie (SD)	2-20 MM/H	25,39 (20,80)	31,27 (24,66)	0.06
WBC	Medie (SD)	4-10x10^9/L	6,58 (2,62)	7,42 (3,11)	0.03
FIBRINOGEN	Medie (SD)	200-400 MG/DL	372,71 (121,46)	485,06 (176,45)	0.0001
BAS	Medie (SD)	0,0-0,10x10^9/L	0,02 (0,01)	0,04 (0,19)	0.29
NEU	Medie (SD)	2,0 – 7,0x10^9/L	4,38 (3,85)	4,89 (2,94)	0.29
EOS	Medie (SD)	0,02-0,5x10^9/L	0,09 (0,11)	0,05 (0,06)	0.001
LYM	Medie (SD)	0,8-4,0x10^9/L	1,95 (0,07)	1,88 (0,74)	0.34
MON	Medie (SD)	0,12-1,2x10^9/L	0,51 (0,25)	0,54 (0,21)	0.33
RBC	Medie (SD)	4,39-5,5x10^{12}/L	4,33 (0,51)	4,53 (0,61)	0.01
HGB	Medie (SD)	12-16 G/DL	13,45 (1,47)	13,99 (1,36)	0.007
MCV	Medie (SD)	80-100 FL	90,38 (5,37)	89,49 (6,19)	0.27
MCH	Medie (SD)	27-34 PG	31,25 (2,17)	30,70 (2,36)	0.08
MCHC	Medie (SD)	32-36 G/DL	34,52 (0,73)	34,29 (0,89)	0.04
RDW-CV	Medie (SD)	11-16 %	13,97 (1,59)	13,55 (0,94)	0.02
RDW-SD	Medie (SD)	35-56 FL	44,97 (4,65)	43,10 (3,36)	0.001
HCT	Medie (SD)	36-48 %	38,93 (4,2)	40,72 (3,96)	0.002
PLT	Medie (SD)	150-400x10^9/L	220,13 (69,87)	247,44 (99,57)	0.02
MPV	Medie (SD)	6,5-12 FL	9,99 (1,21)	9,98 (0,98)	0.94
PCT	Medie (SD)	0,108-0,282 %	0,21 (0,06)	0,24 (0,08)	0.002
TGP	Medie (SD)	0-31 U/L	23,43 (22,13)	34,11 (25,10)	0.001
TGO	Medie (SD)	0-38 U/L	26,98 (24,18)	29,70 (18,93)	0.37
GLU	Medie (SD)	74-106 MG/DL	120,83 (39,4)	126,98 (43,47)	0.29
CREA	Medie (SD)	0,5-0,9 MG/DL	0,89 (0,43)	0,98 (0,87)	0.35

UREA	Medie (SD)	16,6-48,5 MG/DL	31,42 (18,24)	32,86 (18,03)	0.57
GGT	Medie (SD)	0-40 U/L	45,81 (51,48)	73,60 (110,50)	0.02
PHOSPHATASE	Medie (SD)	35-104 U/L	71,68 (18,58)	83,26 (18,19)	0.0001
HDLC	Medie (SD)	45-65 MG/DL	41,27 (9,26)	42,33 (15,87)	0.56
LDL	Medie (SD)	0-100 MG/DL	116,39 (47,55)	120,68 (54,69)	0.55
TRIG	Medie (SD)	0-150 MG/DL	160,84 (82,06)	175,5 (89,73)	0.22
AMYL	Medie (SD)	28-100 U/L	93,09 (83,10)	64,47 (20,29)	0.0009
K+	Medie (SD)	3,5-5,1 MMOL/L	4 (0,5)	4,05 (0,47)	0.46
NA+	Medie (SD)	136-145 MMOL/L	134,74 (4,12)	136,61 (2,99)	0.0003

Cele 2 loturi analizate (schizofrenie vs. control) nu au prezentat diferențe privind vârsta medie sau grupele de vârstă (Figura 5).

Figura 2. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă



Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic în valorile D-dimerilor, fibrinogenului, PCR, TGO sau TGP între cele două loturi, în nici una dintre formele de severitate ale COVID-19.

Toți pacienții cu schizofrenie au urmat tratament antipsihotic. În ciuda informațiilor contradictorii de la începutul și din timpul pandemiei de COVID-19, un număr semnificativ de pacienți (n=21; 21,21%) au continuat tratamentul cu clozapină în timpul spitalizării. Motivul a fost istoricul de agresiune, violență sau SRT (schizofrenie rezistentă la tratament). Întrucât pacienții se aflau sub supraveghere și erau stabilizați pe tratament, este justificat faptul că aceștia nu au doze mari sau maxime de antipsihotice. Un număr mare de pacienți instituționalizați sunt încă tratați cu haloperidol (n=24, 23,76%).

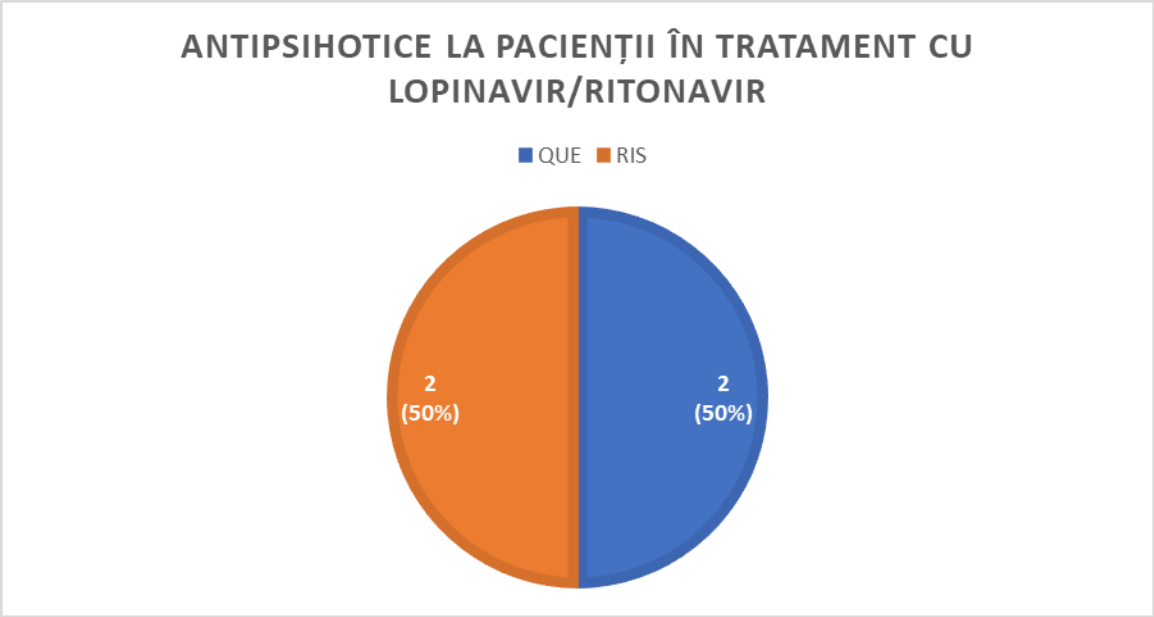
Conform protocoalelor, pacienții cu SARS-CoV-2 au fost tratați cu hidroxiclorochină, lopinavir/ritonavir, azitromicină, enoxaparină etc. Tratamentul anti SARS-CoV-2 a fost prescris și monitorizat de către medicul infecționist. Tratamentul a inclus, de asemenea, dexametazonă, mucolitice, antitusive dupa cum este prezentat în tabelul 20.

Tabel 3. Tratament simptomatic

Tipul de tratament	Schizofrenie n=101	Control n=101	Valoare p
oxigenoterapie	1 (0,99%)	7 (6,93%)	**0.03**
hidroxiclorochină	0 (0%)	4 (3,96%)	**0.04**
lopinavir/ritonavir	2 (1,98%)	14 (13,86%)	**0.001**
azithromicină	29 (28,71%)	19 (18,81%)	0.09
paracetamol	79 (78,21%)	77 (76,23%)	0.73
dexametazonă	24 (23,76%)	17 (16,83%)	0.22
anticoagulant	39 (38,61%)	46 (45,54%)	0.31
antibiotice	26 (25,74%)	31 (30,69%)	0.43
mucolitice	15 (14,85%)	1 (0,99%)	**0.0003**
antitusive	15 (14,85%)	2 (1,98%)	**0.001**
analgezice	4 (3,96%)	8 (7,92%)	0.23

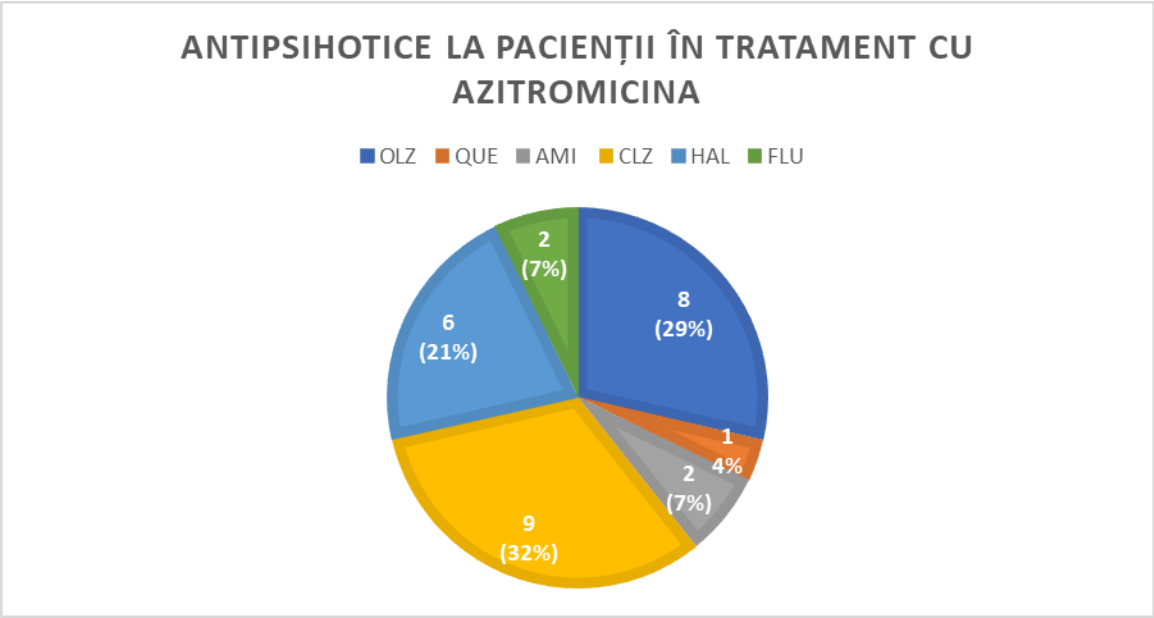
Distribuția pacienților tratați cu lopinavir/ ritonavir în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 6.

Figura 3. Antipsihotice la pacienții în tratament cu lopinavir/ritonavir



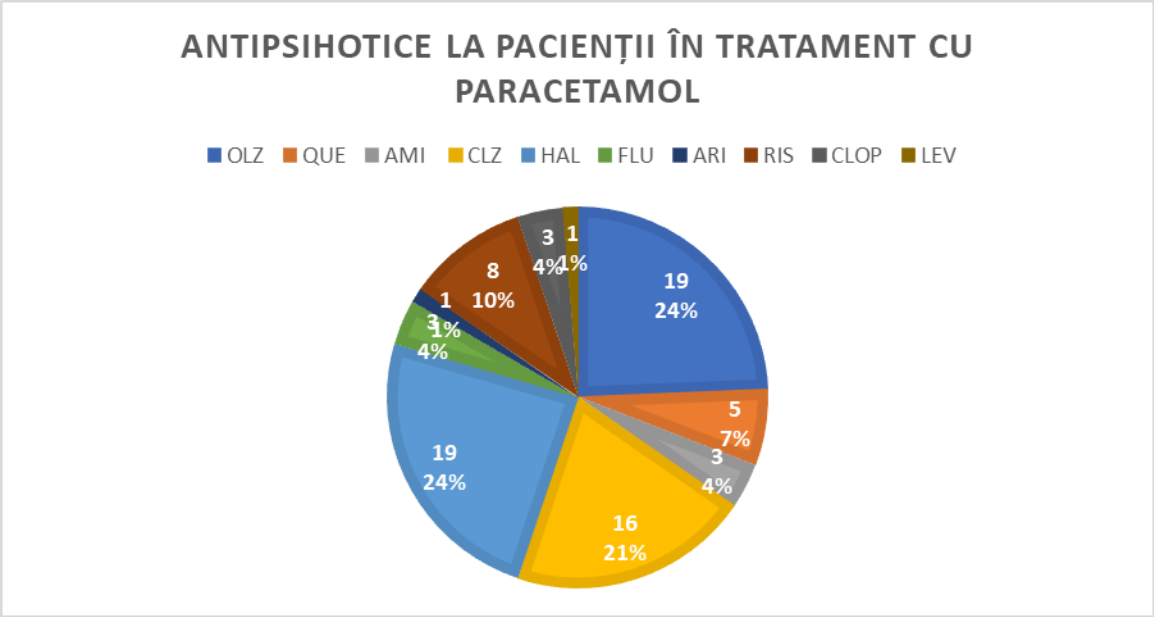
Distribuția pacienților tratați cu azitromicină în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 7.

Figura 4. Tratament antipsihotic urmat de pacienții în tratament cu azitromicină



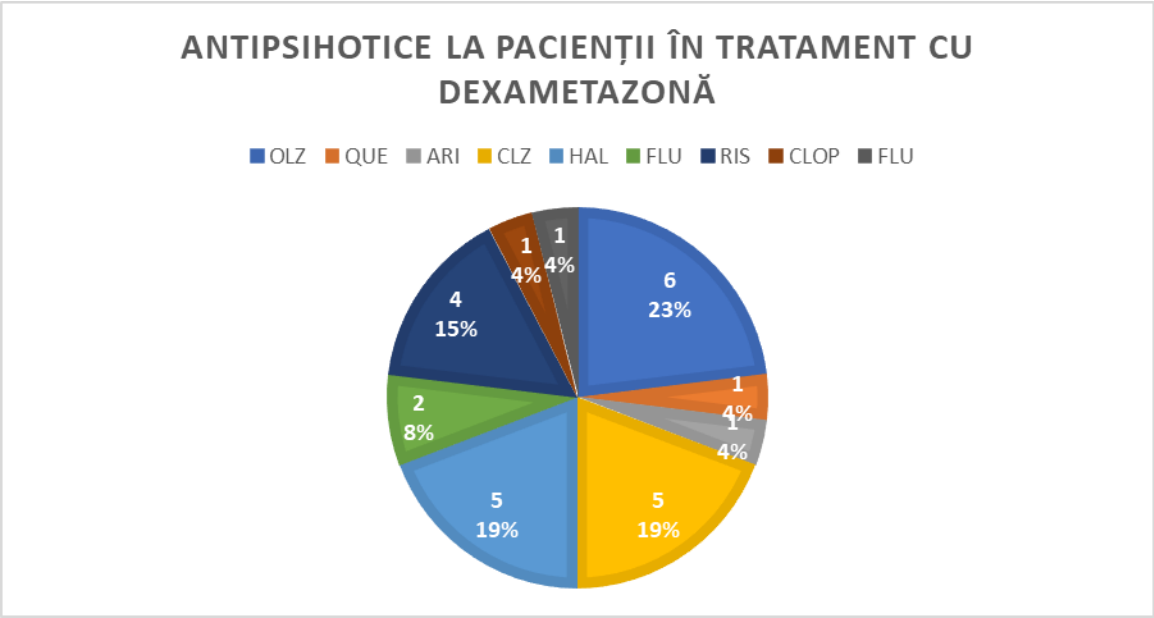
Distribuția pacienților tratați cu paracetamol în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 8.

Figura 5. Antipishotice la pacienții în tratament cu paracetamol



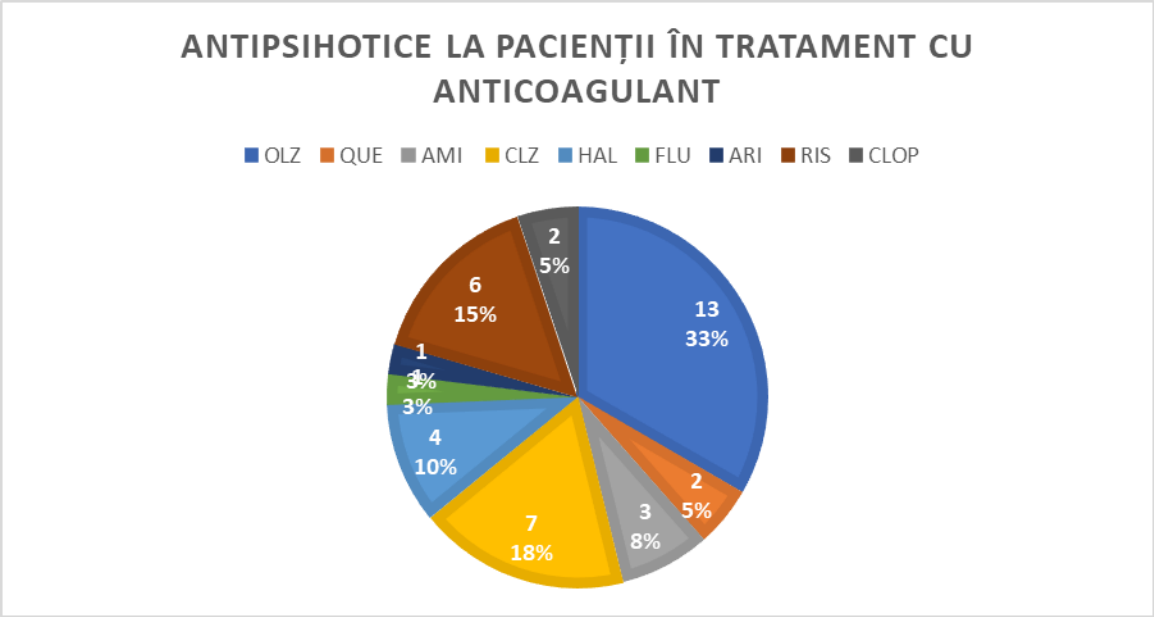
Distribuția pacienților tratați cu dexametazonă în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 9.

Figura 6. Antipsihotice la pacienții în tratament cu dexametazonă



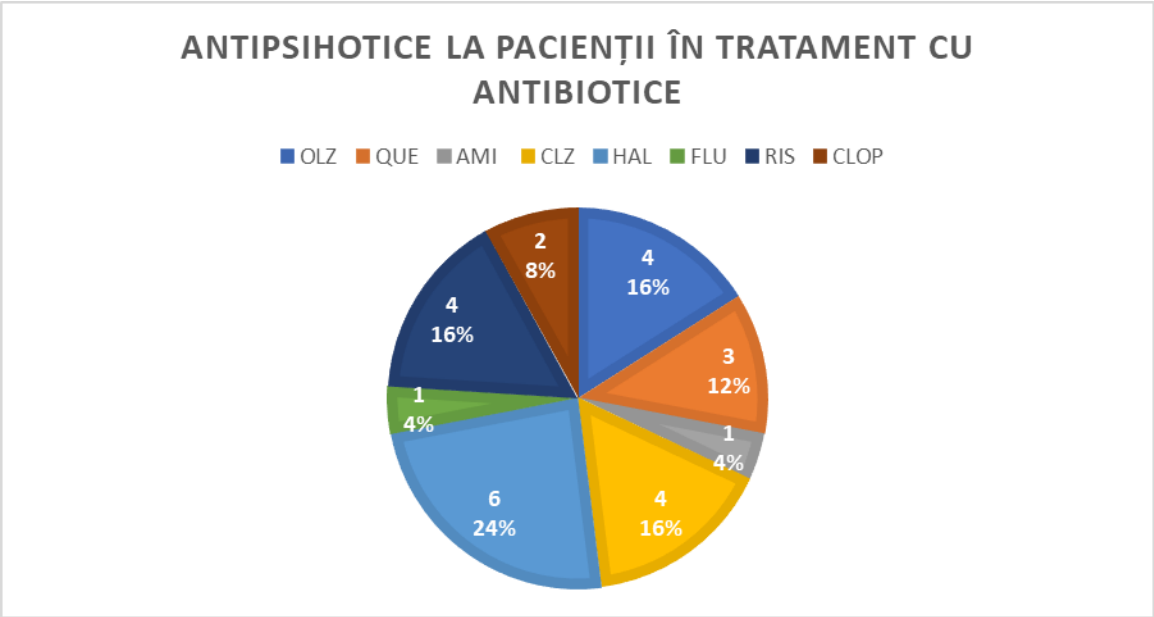
Distribuția pacienților tratați cu anticoagulant în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 10.

Figura 7. Antipsihotice la pacienții în tratament cu anticoagulant



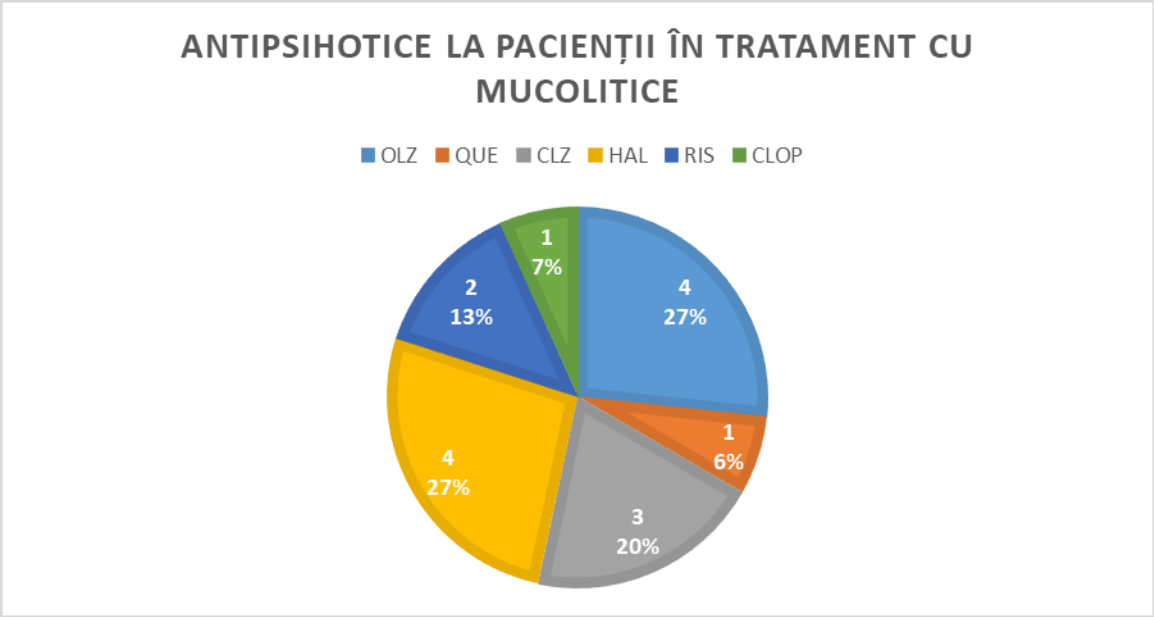
Distribuția pacienților tratați cu antibiotice în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 11.

Figura 8. Antipsihotice la pacienții în tratament cu antibiotice



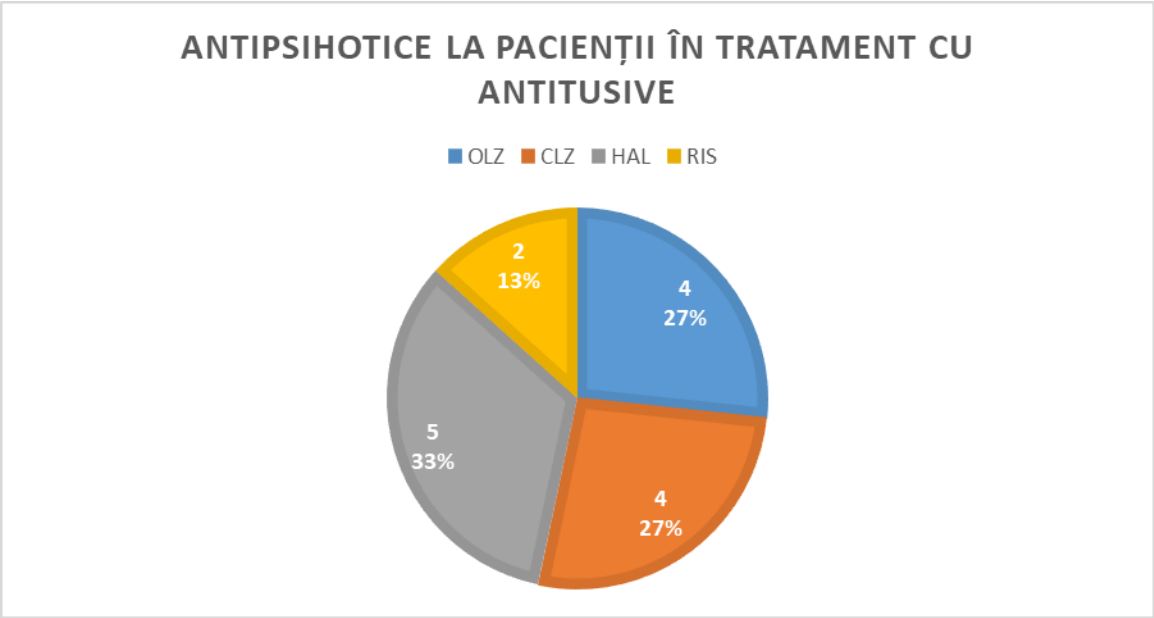
Distribuția pacienților tratați cu mucolitice în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 12.

Figura 9. Antipsihotice la pacienții în tratament cu mucolitice



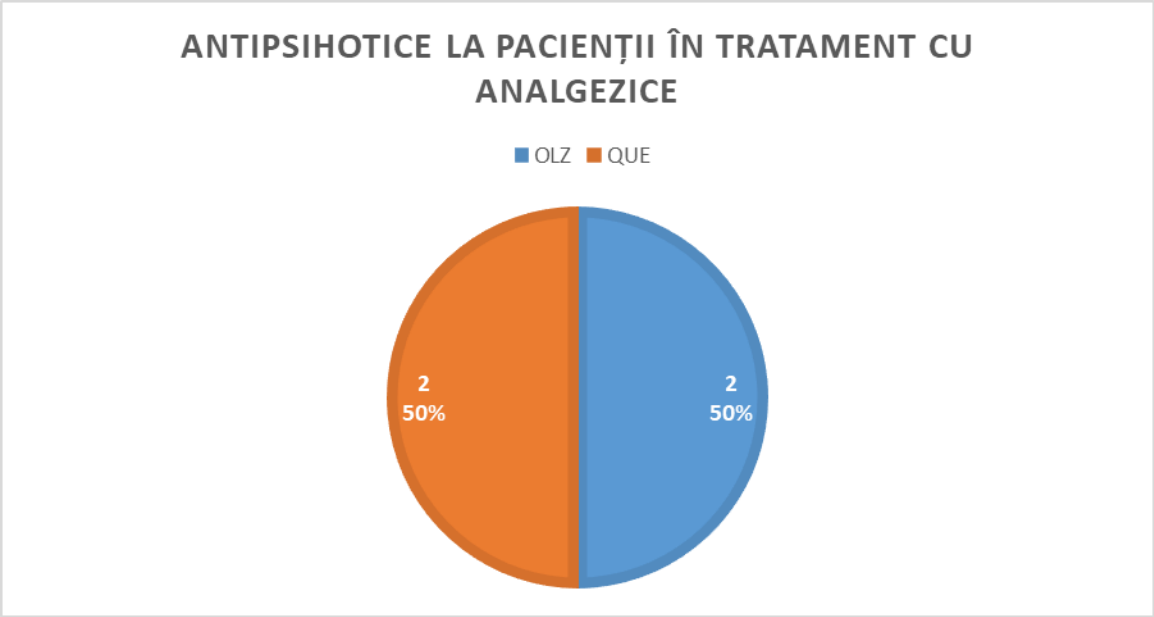
Distribuția pacienților tratați cu antitusive în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 13.

Figura 10. Antipsihotice la pacienții în tratament cu antitusive



Distribuția pacienților tratați cu analgezice în funcție de tratamentul antipsihotic urmat este ilustrată în Figura 14.

Figura 14. Antipsihotice la pacienții în tratament cu analgezice



Am verificat distribuția severității COVID-19 pe grupele de vârstă în cele două loturi. Aceasta este detaliată în Tabelul 21.

Tabel 4. Distribuția severității COVID-19 în diferite grupe de vârstă

Grupe de vârstă [ani]	Schizofrenie			Control		
	ușor	moderat	sever	ușor	moderat	sever
30-39	6 (100%)	0	0	6 (85.71%)	1 (14,29%)	0
40-49	24 (82,76%)	3 (10,34%)	2 (6,9%)	23 (85.19%)	4 (14,81%)	0
50-59	31 (81,58%)	7 (18,42%)	0	21 (77,78%)	5 (18,52%)	1 (3,7%)
≥60	25 (89,29%)	3 (10,71%)	0	23 (57,5%)	12 (30%)	5 (12,5%)

4.4.6 Concluzii

Principalele constatări ale studiului au fost că persoanele vulnerabile cu schizofrenie sub tratament antipsihotic au arătat un risc mai scăzut de infecție severă cu SARS-CoV-2 și un prognostic probabil mai bun într-un mediu protector. S-ar putea specula că antipsihoticele ar putea juca un rol important în prevenirea manifestării severe a SARS-CoV-2 și ar putea exercita efecte de protecție împotriva manifestărilor dăunătoare ale COVID-19. Rezultatele prezentului studiu trebuie luate în mod judicios, întrucât nu au fost luați în considerare toți factorii implicați în rețeaua complexă de infectare cu COVID-19.

4.5 STUDIUL 2. APARIȚIA NEUTROPENIEI LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE TRATAȚI CU CLOZAPINĂ ȘI INFECTAȚI CU SARS-COV-2

4.5.2 Ipoteză de lucru și obiective

În acest studiu ne-am propus să evaluăm numărul absolut de neutrofile (ANC) la un grup de pacienți cu schizofrenie tratați cu clozapină și care au fost testați pozitiv pentru COVID-19 prin metoda PCR-RT. Metodologia studiului a fost aprobată de comitetul de etică local al spitalului.

4.5.3 Material și metodă

Evaluarea a fost efectuată de trei psihiatri autorizați de consiliu și un specialist în medicină de laborator cu experiență în cercetare clinică. Datele demografice au inclus vârsta, sexul, durata bolii, durata tratamentului cu clozapină și doza de clozapină. Am comparat valorile medii pentru ANC, numărul de limfocite și WCC pentru trei seturi de date: înainte de infecția cu COVID-19 vs. evaluarea de bază (în momentul confirmării infecției cu virusul SARS CoV; evaluarea de bază vs evaluarea după infecția COVID-19; înainte de infecție vs. după infectarea cu COVID-19. Conform protocoalelor spitalului, toate probele de sânge pentru analize de laborator au fost recoltate dimineața pe stomacul gol. Toate probele au fost recoltate din sânge venos periferic colectat în truse standardizate. Infecția cu SARS-CoV-2 a fost confirmată prin 2 teste consecutive de reacție în lanț a polimerazei (PCR) (ziua 1 și ziua 5) efectuate de un specialist în medicină de laborator.

4.5.3.5 Analiza statistica

Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Raportul de cote ajustat (AOR) cu 95% CI a fost calculat și valorile p mai mici de 0,05 utilizând metoda testului t. Regresia logistică multivariabilă a fost considerată a indica o asociere semnificativă.

4.5.4 Rezultate

Studiul a inclus un total de 105 pacienți. Din cele 95 de cazuri fără neutropenie, 59 de pacienți au fost bărbați (62,1%); vârsta medie în acest grup a fost de 43,5 ani (SD=12,1) cu o durată medie a tratamentului cu clozapină de 52,4 luni (SD=11,9) (interval de la 2 ani la 12 ani). La evaluarea inițială, a existat o mică reducere a valorii medii ANC (4,41×109/l; SD=2,22), care nu a constituit o scădere semnificativă statistic față de valoarea medie anterioară infecției COVID-19 de 4,66×109/l (SD= 2,34; p=0,45). Valorile ANC au fost, de asemenea, normale în prima lună după testarea PCR negativă (4,45×109/l; SD=2,35; p=0,91). 21 de bolnavi erau din secția de cronici, 44 de pacienți din sectia de acuți

și 40 din ambulator. Nu s-au înregistrat decese în timpul spitalizării COVID-19. Caracteristicile pacienților sunt descrise în Tabelul 22.

Tabel 5. Caracteristicile pacienților

Caracteristici		**Grupul fără neutropenie**	**Grupul cu neutropenie**	**Valoare p**
		N=95	N=10	
Vârstă	medie (SD)	43.5 (12.1)	45.7 (7.8)	0.57
Sex masculin		59 (62.1%)	6 (60%)	0.89
Durata tratamentului cu clozapină (luni)	medie (SD)	52.4 (11.9)	46 (12.1)	0.11
Doza de clozapină	medie (SD)	306 (246)	310 (212)	0.86
Durata spitalizării pe secția Covid (zile)	medie (SD)	14.12 (1.6)	18.23 (2.3)	0.001
Severitatea infecției Covid 19	ușoară	88; 92.6%	7; 70%	0.02
	moderată	6; 6.3%	2; 20%	0.12
	severă	1; 1.1%	1; 10%	0.06
Fumători		63; 60%	7; 70%	0.53
Comorbidități	pulmonare	15; 15.8%	3; 30%	0.25
	cardiovasculare	20; 21.1 %	2; 20%	0.93
	metabolice	28; 29.5 %	3; 30%	0.49
	neurologice	3; 3.1 %	1; 10%	0.08
	altele	11; 11.6 %	1; 10%	0.88
	fără	18; 18.9 %	0; 0%	0.13
Decese		0; 0%	0; 0%	-

Dozele de clozapină au fost semnificativ mai mari la pacienții acuți decât la pacienții tratați în regim ambulator (325 ± 246 mg, vs. 220 ± 120,2 mg, p=0,03). Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților din cele două loturi de studiu este ilustrată în Figura 15 și Figura 16.

Figura 11. Grupele de vârsta la pacienții fără neutropenie

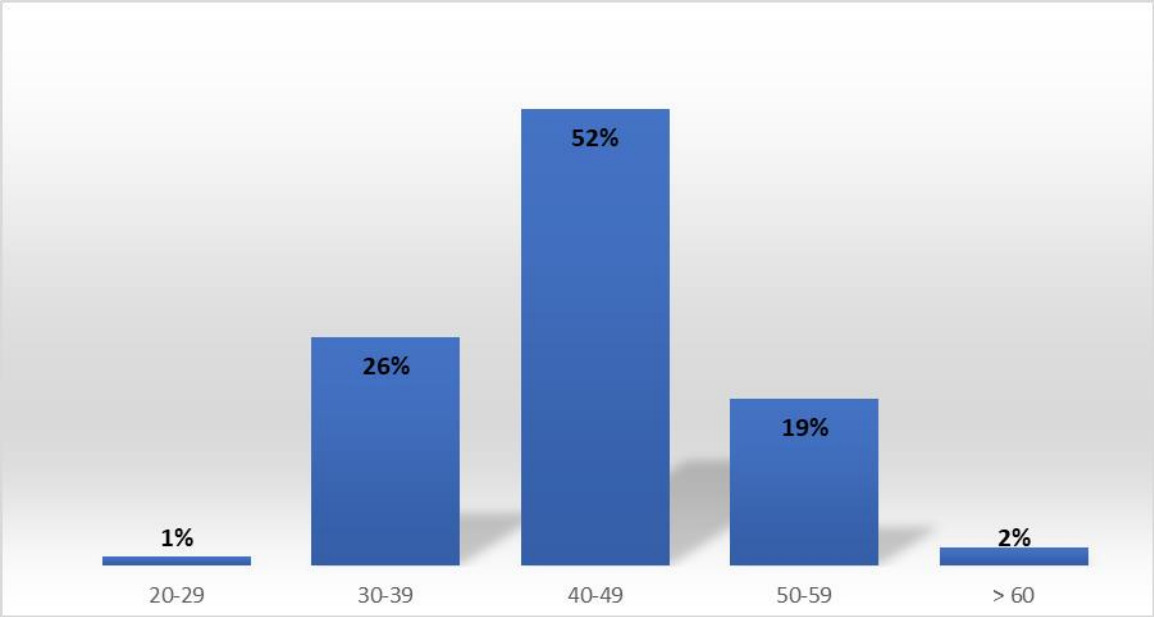
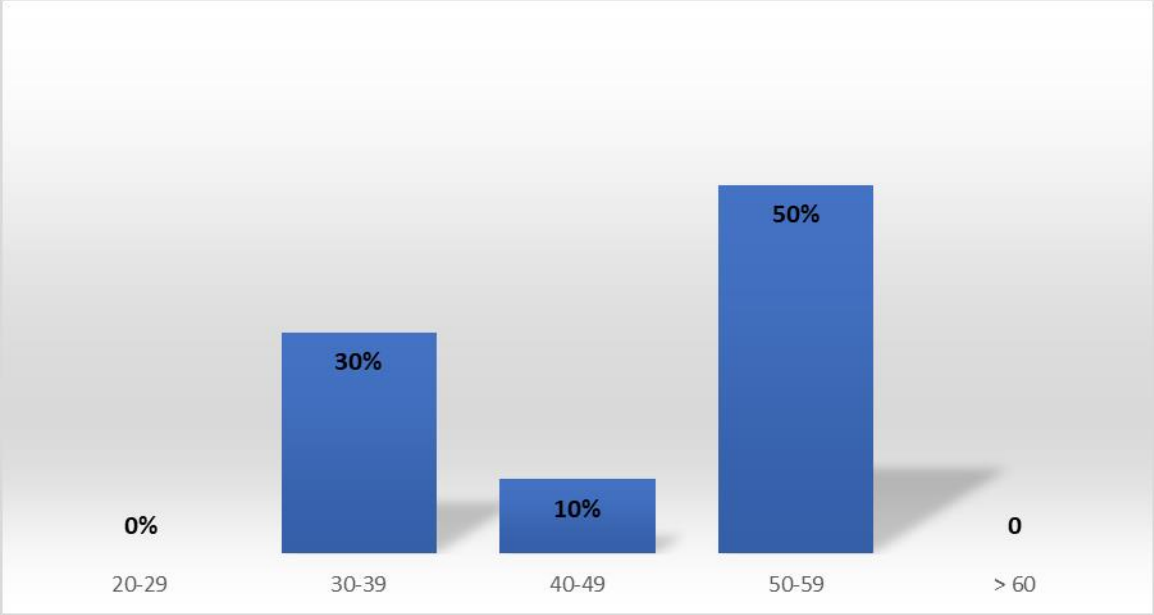


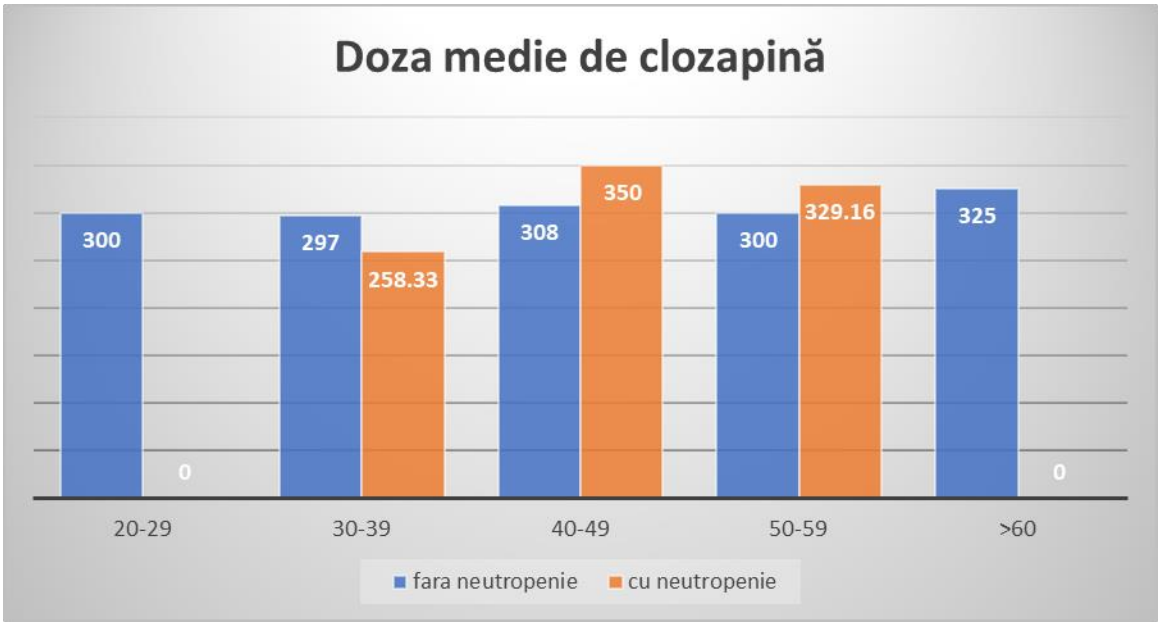
Figura 12. Grupele de vârstă la pacienții cu neutropenie



Din cele două figuri de mai sus se poate observa că cei mai mulți pacienții cu neutropenie au provenit din grupa de vârsta 50-59 ani (50%).

Dozele medii de clozapină în cele două loturi de studiu sunt ilustrate în Figura 17.

Figura 13. Doza medie de clozapină în cele două grupuri



În privința dozelor de clozapină folosite se poate observa că aceasta a fost într-o medie asemănătoare în cele două loturi. Dozele cele mai mari de clozapină au fost în grupul pacienților cu vârsta între 40-49 de ani pentru cei care au prezentat neutropenie.

Parametrii sanguini sunt prezentați în tabelul 23 și tabelul 24.

Tabel 6. Parametrii sanguini la pacienții fără neutropenie (n=95)

Parametri	Înaintea infecției cu Covid-19 (înainte de primul test PCR pozitiv)	Evaluarea inițială (primul test PCR pozitiv)	După infecția cu Covid-19 (după primul test PCR negativ	valoare p înaintea infecției vs. evaluarea inițială	valoare p evaluarea inițială vs. după infecție
Leucocite medie; SD; (min și max)	7.33; 2.76; 3.41-16.22	7.28; 2.45; 2.85-15.79	7.11; 2.73; 3.11-15.33	0.56	0.78
Neutrofile medie; SD; (min și max)	4.66; 2.34; 0.73-12.56	4.41; 2.22; 0.72-12.98	4.45; 2.35; 0.76-14.21	0.45	0.91

Limfocite medie; SD; (min and max)	1.78; 0.73; 0.5-3.74	1.73; 0.74; 0.5-3.56	1.75; 0.73; 0.6-3.21	0.63	0.77

Neutropenia la evaluarea inițială a fost identificată în 10 cazuri (tabelul 24). În 9 cazuri, neutropenia a fost uşoară (1,0-1,5 x 109/l) şi într-un caz a fost moderată (0,76 x 109/l), ducând la întreruperea tratamentului cu clozapină şi trecerea la un alt antipsihotic. Simptomele COVID-19 au fost ușoare (doar 2 cazuri au prezentat simptome moderate). Schimbarea clozapinei a cauzat recădere la 7 pacienți (70%), ducând la prelungirea spitalizării, comparativ cu cei fără neutropenie.

Tabel 7. Parametrii sanguini la pacienții cu neutropenie (n=10)

Parametri	Înaintea infecției cu Covid-19 (înainte de primul test PCR pozitiv)	Evaluarea inițială (primul test PCR pozitiv)	După infecția cu Covid-19 (după primul test PCR negativ	valoare p înaintea infecției vs. evaluarea inițială	valoare p evaluarea inițială vs. după infecție
Leucocite medie; SD; (min și max)	7.14; 2.51; 3.47-13.61	3.91; 1.57; 2.41-5.55	6.12; 2.48; 3.55-16.03	0.002	0.37
Neutrofile medie; SD; (min și max)	4.48; 2.30; 0.76-12,43	1.51; 0.64; 0.72-1.91	4.76; 2.25; 1.7-12.44	0.001	0.78
Limfocite medie; SD; (min și max)	2.0; 0.78; 0.64-3.74	1.69; 0.68; 1.7-3.46	1.77; 0.65; 0.5-3.64	0.35	0.49

Conform protocolului local, pacienții au fost tratați cu hidroxiclorochină, lopinavir/ritonavir azitromicină și enoxaparină. Pacienții nu au fost tratați cu anticorpi monoclonali și niciunul nu era vaccinat împotriva COVID-19 la momentul evaluării. Numărul de pacienți care au necesitat terapie cu oxigen a fost mic.

4.5.6 CONCLUZII

COVID-19 ar putea fi asociat cu o reducere temporară a nivelurilor ANC, care este ușoară, tranzitorie și nesemnificativă statistic la marea majoritate a pacienților, inclusiv cei tratați cu clozapină. Am identificat

neutropenia la un grup mic de pacienți și am presupus că aceasta a fost cauzată de infecția cu coronavirus și interacțiunea cu clozapină. Întreruperea tratamentului cu clozapină ar putea genera recăderi, cu consecințe severe pentru pacienți și familiile acestora. Este oportună continuarea administrării clozapinei la pacienții care sunt stabili pe acest tratament.

4.6 STUDIUL 3. REZULTATUL VACCINĂRII ARNm COVID-19 LA PACIENȚII TRATAȚI CU CLOZAPINĂ CARE ANTERIOR AU TRECUT PRIN INFECȚIE SARS-COV-2

4.6.2 Ipoteză de lucru și obiective

Efectele hematologice ale vaccinului ARNm COVID-19 Pfizer-BioNTech nu au fost investigate la pacienții tratați cu clozapină care au trecut și prin infecția cu SARS-CoV-2.

Obiectivul principal al cercetării noastre a fost acela de a evalua prezența granulocitopeniei (ușoare, moderate sau severe sau agranulocitoză), a leucocitopeniei sau a limfocitopeniei după vaccinarea COVID-19 la pacienții tratați cu clozapină și cu antecedente de infecție cu SARS-CoV-2.

4.6.3 Material și metodă

4.6.3.1 Design-ul studiului

Am efectuat un studiu analitic cross-secțional. Perioada de înscriere s-a extins de la 1 iulie 2021 până la 30 iunie 2022. Studiul s-a desfășurat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, unitate medicală cu 100 paturi pentru urgențe psihiatrice și 315 paturi pentru spitalizări de lungă durată. La scurt timp după declararea pandemiei de COVID-19, pe 11 martie 2020, spitalul nostru a fost declarat unitate medicală pentru tratarea pacienților cu boli psihiatrice și neurologice infectați cu SARS-CoV-2. Peste 1000 de pacienți au fost tratați până în prezent.

Participanții au fost împărțiți în două grupuri de studiu, în funcție de antipsihoticul cu care urmau tratament; pacienții au fost tratați fie cu clozapină (grupul clozapină, CLZ), fie cu alte antipsihotice orale (grupul non-clozapină, NON-CLZ). Datele pacienților au fost extrase din documentele electronice și foile de observație cinică generală din cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov. Toate datele au fost colectate de personal medical certificat, care include un medic de laborator și patru psihiatri. Au fost analizate: tipul de infecție cu COVID-19 (ușoară, moderată sau severă), durata de la infecție, tipul de vaccin utilizat.

Studiul a fost aprobat în cadrul Comisiei de Etică a spitalului (Numărul aprobării: 28014/20.12.2022).

4.6.3.6 Analiza statistică

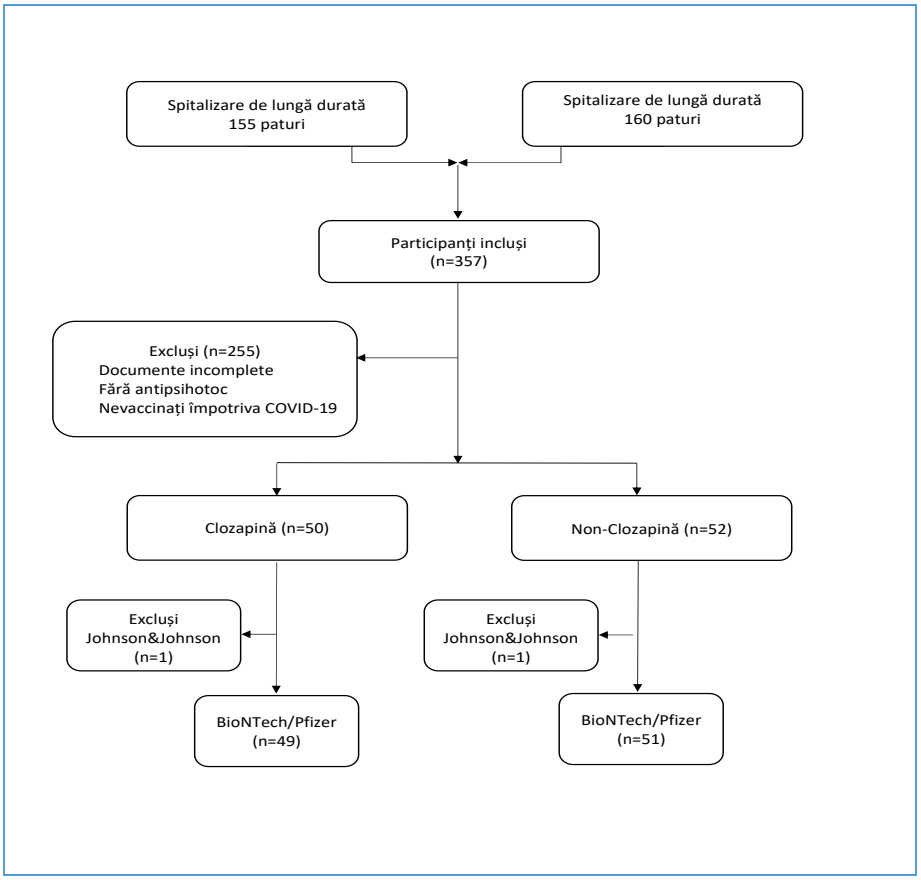
Rezultatele au fost analizate folosind programul SPSS versiunea 20.00. Testul T a fost folosit pentru a compara mediile și testul Chi-pătrat pentru proporții. Am calculat dozele echivalente de clorpromazină pentru clozapină și alte antipsihotice folosind tabelele de echivalență (Atkins et al., 1997; Inada & Inagaki, 2015). O valoare p mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă statistic.

4.6.4 Rezultate

Au fost evaluați inițial un număr de 357 pacienți. Dintre aceștia, 255 au fost excluși deoarece nu aveau documentația completă, nu aveau tratament cu antipsihotic sau nu au fost vaccinați împotriva SARS-CoV-2. În urma acestui prim triaj, am selectat un total de 100 de pacienți care au îndeplinit în totalitate criteriile de includere/excludere. Din această populație s-au constituit două loturi inițiale de studiu, respectiv 50 de pacienți tratați cu clozapină și 52 pacienți tratați cu alte antipsihotice. Analizând tipurile de vaccinuri anti-COVID-19 administrate populației de studiu, am constatat că numărul de pacienți vaccinați cu Johnson&Johnson este prea mic pentru a prezenta semnificație statistică, astfel că acești pacienți au fost excluși din analiza finală.

Figura 18 prezintă datele privind fluxul de înscriere a pacienților în studiu.

Figura 14. Diagrama PRISMA



Loturile de pacienți care au intrat în analiza finală au fost reprezentate de 49 pacienți în lotul Clozapină, și respectiv 51 pacienți în lotul Non-clozapină.

Tabelul 25 prezintă caracteristicile demografice și clinice ale populației studiate.

Tabel 8. Caracteristici demografice

Caracteristici	**Pacienți tratați cu clozapină n=49**	**Pacienți tratați cu alte antipsihotice n=51**	**Valoare P**
sex masculin (n, %)	28 (57.1%)	22 (43.1%)	0.16
vârstă (medie ± SD)	51.51 ± 10.47	58.06 ± 8.84	0.001
diagnostic			
schizofrenie (n, %)	44 (90%)	43 (84.31%)	0.40
tulburare schizoafectivă (n,%)	2 (4%)	3 (5.88%)	0.67
tulburare afecivă bipolară (n, %)	3 (6%)	5 (9.81%)	0.48
Doză clozapină (medie ± SD, min; max)	273.96 ± 130.81 50; 575	-	-
doza echivalentă de clorpromazină (medie ± SD, min; max)	273.96 ± 130.81 50; 575	352.94 ± 199.55 100; 1066.66	0.02

Rezultatele au arătat o proporție mai mare de pacienți de sex masculin tratați cu clozapină comparativ cu cei tratați cu alte antipsihotice, dar fără semnificație statistică (p=0,16), confirmând rezultatele altor studii (Si et al., 2012; Szymanski et al., 1996).

Am observat o tendință de scădere a vârstei la pacienții cu schizofrenie (Szalontay et al., 2015). Acest fenomen ar putea fi cauzat de nivelul mai ridicat de stres din societatea actuală precum și de posibilitățile reduse din ultimii ani de a dedica timpul necesar îngrijirii și supravegherii acestei categorii de pacienți (Uggerby et al., 2011). Inițierea tratamentului cu clozapină este, de asemenea, mai ușoară la pacienții mai tineri, deoarece aceștia au, în general, mai puține comorbidități (Manuel et al., 2012; Stroup et al., 2014).

Rezultatele noastre arată că vârsta medie a fost semnificativ mai mică în grupul cu clozapină (51.51 ± 10.47 vs. 58.06 ± 8.84, p=0.001). Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește timpul scurs de la infectarea cu SARS-CoV-2 (6.94± 2.04 luni în grupul CLZ, versus 7±2.04 în grupul non-CLZ, p=0.88), sau severitatea COVID-19 (un caz sever în fiecare grup, p=0,97).

Dozele medii din studiul nostru au fost în intervalul terapeutic stabilit și au fost următoarele: clozapină-273,96 mg/zi (SD ± 130,81, Interval 50-575); haloperidol - 10,6 mg/zi (SD ± 4,13, Interval: 4-16); olanzapină - 12,85 mg/zi (DS ± 4,63, Interval: 5-20); amisulprid – 480 mg/zi (DS ± 178,88, Interval: ±400-

800); risperidonă 3,2 mg/zi (DS ± 1,69, Interval: 1,5-6); quetiapină – 420 mg/zi (DS ± 249, Interval: 100-800). Dozele de antipsihotice sunt similare cu cele raportate în majoritatea studiilor care au vizat pacienții cu schizofrenie instituționalizați (Hagen et al., 2005).

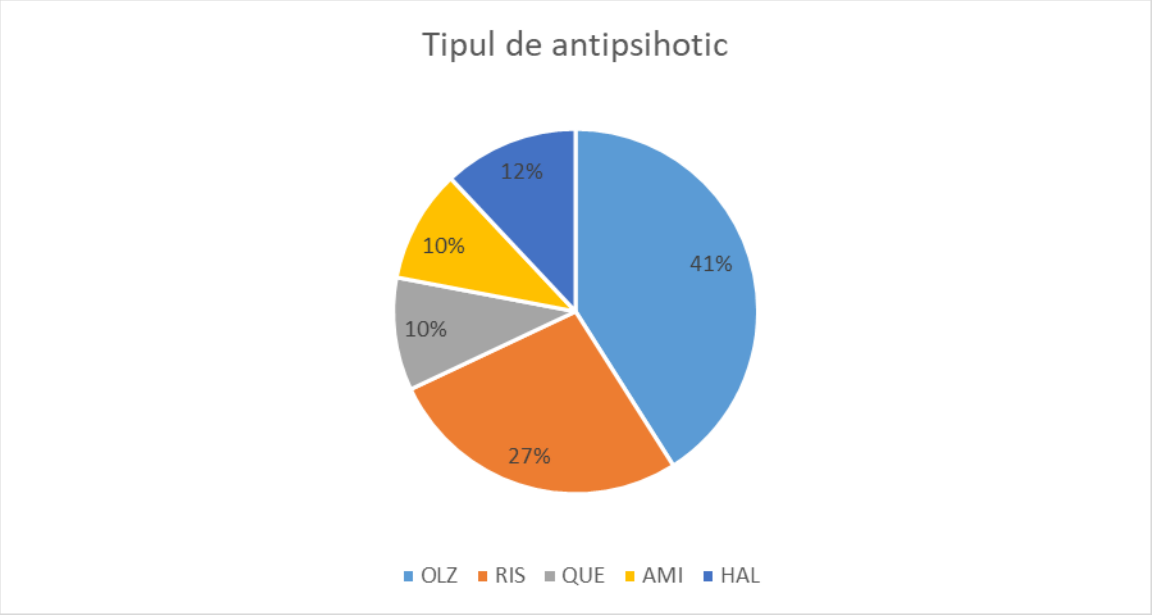
Dozele medii de antipsihotice și echivalenții de clorpromazină sunt detaliate în Tabelul 26. Am constatat că dozele utilizate în grupul non-clozapină au fost semnificativ mai mari decât grupul cu clozapină.

Tabel 9. Doza medie de antipsihotic și echivalenul de clorpromazină

Antipsihotic	**Doză echivalentă (mg)**
clorpromazină	100
clozapină	100
olanzapină	5
quetiapină	75
risperidonă	1
amisulprid	278.4
haloperidol	10

Majoritatea pacienților din grupul non-clozapină au fost tratați cu olanzapină (n=21, 41%) și risperidonă (n=14, 27%). Distribuția în funcție de antipsihoticul utilizat este reprezentată în Figura 19.

Figura 15. Antipsihotice utilizate în grupul non-clozapină



hal- haloperidol, olz- olanzapină, que- quetiapină, ami- amisulprid, ris- risperidonă

4.6.5 Constatări hematologice

Toate probele de sânge au fost recoltate dimineața, pre-prandial, și au fost prelucrate în aceeași zi în laboratorul spitalului. Rezultatele au arătat câteva diferențe semnificative între cele două grupuri, respectiv în privința valorilor WBC și NEU, care în mod surprinzător au fost mai mici în grupul Non-clozapină, în timp ce EOS, LYM și MCV au fost semnificativ mai mari în grupul Non-clozapină. Parametrii hematologici evaluați în cadrul acestui studiu sunt detaliați înTabelul 27.

Tabel 10. Parametrii hematologici

Analize de laborator	**Interval / unitate SI**	**Pacienți tratați cu clozapină n=49**	**Pacienți tratați cu alte antipsihotice n=51**	**valoarea p**
HGB (medie, SD)	12-16 / g/dL	13.19 ± 1.47	13.54 ± 1.51	0.24
HCT (medie, SD)	36-48 / %	39.26 ± 4.17	40.52 ± 4.45	0.15
WBC (medie, SD)	4-10 / 10*9/L	8.54 ± 3.08	7.24 ± 2.14	0.01
RBC (medie, SD)	4-5.5 / 10*12/L	4.43 ± 0.49	4.41 ± 0.50	0.84
PLT (medie, SD)	150-400 / 10*9/L	240.92 ± 67.33	237.65 ± 60.28	0.80
MCV (medie, SD)	80-100 / fL	88.65 ± 3.37	92.01 ± 4.18	< 0.0001
LYM% (medie, SD)	20-40 / %	33 ± 11.71	37.35 ± 8.89	0.04
MON% (medie, SD)	3.0-12.0 / %	7.11 ± 1.81	7.11 ± 1.75	1
BAS% (medie, SD)	0.0-1.0 / %	0.34 ± 0.12	0.31 ± 0.10	0.18
NEU% (medie, SD)	50-70 / %	57.34 ± 12.30	51.75 ± 9.30	0.01
EOS% (medie, SD)	3.5-5.0 / %	1.95 ± 1.80	3.46 ± 2.30	0.0004

Au fost evidențiate câteva cazuri de granulocitopenie: patru cazuri din 49 de pacienți (8,16%) din grupul clozapină, față de două cazuri din 51 de pacienți (3,92%) din grupul non-clozapină; diferența nu este semnificativă statistic (p=0,37). Nu au fost identificate cazuri de granulocitopenie sau agranulocitoză moderată sau severă. Trei pacienți din grupul cu clozapină au avut limfocitopenie; același număr de cazuri de limfocitopenie a fost identificat în grupul non-clozapină. Rezultatele complete sunt prezentate în tabelul 28.

Tabel 11. Granulocitopenia, leucocitopenia și limfocitopenia în grupurile analizate

	Granulocitopenie ușoară (1.5-2.0 x 10^9/L)	**Granulocitopenie moderată (1.0-1.5 x 10^9/L)**	**Granulocitopenie severă (0.5-1.0 x 10^9/L)**	**Agranulocitoză (<0.5 x 10^9/L)**	**Leucocitopenie (<3.5 x 10^9/L)**	**Limpfocitopenie (<1.5 x 10^9/L)**
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
CLZ	4/49 (8.16)	0/49 (0)	0/49 (0)	0/49 (0)	0/49 (0)	3/49 (6.12)
NON-CLZ	2/51 (3.92)	0/51 (0)	0/51 (0)	0/51 (0)	1/51 (1.96)	3/51 (5.88)

	Neutrofile			**Leucocite**			**Limfocite**		
	Medie (x10^9/L)	ES	valoare p	Medie (x10^9/L)	ES	valoare p	Medie (x10^9/L)	ES	valoare p
CLZ	5.08	0.28	0.0035	8.54	0.24	0.0157	2.66	-0.01	0.91
NON-CLZ	3.79			7.24			2.68		

CLZ- grupul clozapină; NON-CLZ- grupul non-clozapină; ES=effect size.

4.6.7. Concluzii

Pandemia COVID-19 a adus un stres suplimentar pentru pacienții psihiatrici, în special pentru cei tratați cu clozapină. Teama de efecte secundare combinate ale tratamentului, infecției virale și vaccinării a avut consecințe multiple: trecerea la alte antipsihotice sau refuzul vaccinării. Rezultatele noastre arată că utilizarea vaccinurilor Pfizer-BioNTech împotriva COVID-19 a fost sigură la pacienții tratați cu clozapină care au fost infectați anterior cu SARS-CoV-2. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica efectele altor vaccinuri COVID-19 la această populați

4.7 STUDIUL 4. EVALUAREA PACIENȚILOR CU RISC PENTRU MIOCARDITĂ ACUTĂ DUPĂ VACCINARE CU ARNm COVID-19 – LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE

4.7.2 Ipoteza de lucru și obiective

Efectele cardiovasculare ale vaccinului ARNm COVID-19 Pfizer-BioNTech nu au fost investigate la pacienții tratați cu clozapină.

4.7.3 Material și metodă

4.7.3.1 Design-ul studiului

Am efectuat un studiu observațional prospectiv. Perioada de înscriere s-a extins de la 1 iulie 2021 până la 30 iunie 2022. Studiul s-a desfășurat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, unitate medicală cu 100 paturi pentru urgențe psihiatrice și 315 paturi pentru spitalizări de lungă durată. După cum am amintit în studiile anterioare, la scurt timp după declararea pandemiei de COVID-19, pe 11 martie 2020, spitalul nostru a fost declarat unitate medicală pentru tratarea pacienților cu boli psihiatrice și neurologice infectați cu SARS-CoV-2. Peste 1000 de pacienți au fost tratați până în prezent. Pacienții cu schizofrenie care au fost tratați cu clozapină și au fost vaccinați au intrat în perioada de monitorizare a potențialelor efecte secundare cardiovasculare. Pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de 14 zile de la administrarea celei de-a doua doze de vaccin anti- SARS-CoV-2.
Studiul a fost aprobat în cadrul Comisiei de Etică a spitalului (Numărul aprobării: 28014/20.12.2022).

4.7.3.6 Analiza statistică

Pentru toate variabilele de studiu au fost calculate statistici descriptive. Variabilele cantitative au fost rezumate cu medii și abateri standard, iar medianele cu intervale interquartile.

4.7.4 Rezultate

În studiu au fost incluși 50 de pacienți ale căror caracteristici sunt prezentate în Tabelul 29.

Tabel 12. Caracteristici demografice

Caracteristici	**Pacienți tratați cu clozapină n=50**
sex masculin (n, %)	29 (58.0%)
vârstă (medie ± SD)	50.22 ± 11.34
vârsta de debut a bolii (medie ± SD)	23.67 ± 3.45
Diagnostic	

schizofrenie (n, %)	50 (100%)
Doză clozapină (medie ± SD, min; max)	275.51 ± 132.33; 50; 600
Comorbiditati cardiovasculare	7 (14%)
Hipertensiune arteriala	7 (14%)
Severitate infectie covid (la cei cu comorbiditate cardiovasculara)	
usoara, n (%)	6 (85.7%)
moderata, n (%)	1 (14.3%)
severa, n (%)	0
TAS (medie, min, max)	127.77; 95; 180)
TAD (medie, min, max)	80.83; 60; 100)
AV (medie, min, max)	92.57; 56; 119)
Temperatura (medie ± SD)	36.5 (1.03)
Saturatie oxigen (medie ± SD)	97.62 (5.23)
PCR (medie ± SD), numar valori anormale (>5 mg/L)	15.45 (25.35), n=12 (24%)
WBC (medie ± SD), numar valori anormale (>11 × 10^9 /L)	4.43 (0.49), n=1 (2%)
EKG anormale, numar	4 (8%)
CK (medie ± SD), numar valori anormale (>180 U/L la femei, >200 U/L la bărbați)	66.14 (53.42), n=2 (4%)
Istoric de miocardită	0

Marea majoritate a pacienților au fost de sex masculin n=29 (58,0%) având o vârstă medie de debut a bolii de 23,67 ± 3,45 și fără istoric de miocardită. După prima și a doua doză de vaccin nu s-au înregistrat modificări semnificative ale semnelor vitale care să determine suspiciuni de miocardită. În două cazuri pacienții au prezentat simptome somatice precum palpitații, senzație de apăsare toracică și stare generala influențată, motiv pentru care au fost evaluați cardiologic (EKG, ecocardiografie și troponine) și au efectuat consult de medicină internă (ecografie abdominala, amilaze). În ambele cazuri, în urma investigațiilor și consulturilor s-a stabilit diagnosticul de indigestie și s-a exclus miocardita.

4.7.6 Concluzie

Riscul general de miocardită după administrarea vaccinului ARNm COVID-19 Pfizer-BioNTech este scăzut. În cele din urmă, dovezile arată în continuare că beneficiile vaccinării împotriva COVID-19 depășesc efectele sale potențiale. Studiile anterioare au arătat că îngrijorarile legate de suspectarea miocarditei ar putea duce la întreruperea prematură a clozapinei (Patel et al., 2019). Datele noastre susțin această observație, arătând că atunci când s-a suspicionat miocardita, clozapina a fost redusă sau întreruptă. Literatura actuală a demonstrat că întreruperea prematură a clozapinei în schizofrenia rezistentă la tratament este adesea asociată cu rezultate clinice slabe (Luykx et al., 2020).

CAPITOLUL 6. CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA TEZEI. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

6.1. Concluzii finale

Principalele constatări ale studiului au fost că persoanele cu schizofrenie sub tratament antipsihotic au arătat un risc mai scăzut de infecție severă cu SARS-CoV-2 și un prognostic probabil mai bun într-un mediu controlat medical. De aici și concluzia că antipsihoticele ar putea juca un rol important în prevenirea manifestării severe a SARS-CoV-2 și ar putea exercita efecte de protecție împotriva manifestărilor dăunătoare ale infecției COVID-19. Diagnosticarea precoce, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice dar și respiratorii, analizele de laborator, screeningul pentru detectarea virală au reprezentat cheia evoluției favorabile. La fel nivelul înalt de îngrijire acordat de personalul medical acestei categorii de pacienți.

COVID-19 ar putea fi asociat cu o reducere temporară a nivelurilor ANC, care este ușoară, tranzitorie și nesemnificativă statistic la marea majoritate a pacienților, inclusiv cei tratați cu clozapină. Am identificat neutropenia la un grup mic de pacienți și am presupus că aceasta a fost cauzată de infecția cu coronavirus și interacțiunea cu clozapina. Întreruperea tratamentului cu clozapină ar putea genera recăderi, cu consecințe severe pentru pacienți și familiile acestora. De aceea considerăm că este oportună continuarea administrării clozapinei la pacienții care sunt stabilizați pe acest tratament.

Deoarece ratele de neutropenie raportate la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 sunt mai mari decât rapoartele pre-pandemie, presupunem că la pacienții COVID-19 pozitivi neutropenia este rezultatul interferenței imunologice dintre clozapină și SARS-CoV-2. Cercetări viitoare sunt necesare pentru clarificarea acestei chestiuni.

Pacienții cu tratament cu clozapină, care dezvoltă COVID-19, trebuie să continue tratamentul ori de câte ori este posibil; doza va fi ajustată dacă este necesar în raport cu rezultatele analizelor de sânge, iar tratamentul va înceta dacă există o scădere semnificativă a numărului de neutrofile. Tahicardia, hipotensiunea arterială, febra și sedarea sunt efecte secundare frecvente ale clozapinei, care trebuie gestionate conform recomandărilor obișnuite, chiar dacă este prezentă infecția cu COVID-19.

O monitorizare și mai frecventă a numărului de celule sanguine și a concentrației plasmatice de clozapină trebuie să fie recomandarea generală; cu toate acestea, acest lucru nu este întotdeauna posibil în timpul unei pandemii, când accesul la unitățile de îngrijire medicală este adesea limitat.
Mai mult, intervenția de acest tip poate descuraja medicul să inițieze acest tip de tratament, afectează pacientul și calitatea vieții acestuia, crește semnificativ și inutil costurile legate de tratament.
Nu in ultimul rând, vaccinarea anti COVID-19 a fost benefică pentru un grup de pacienți cu vulnerabilitate mare și care erau considerați a fi predispuși pentru evenimente cardiace precum apariția miocarditei. În acest sens, experiența acumulată și confirmarea prin analize de laborator a permis continuarea tratamentului cu clozapină. Rezultatele cercetării noastre din cadrul doctoratului au determinat ca majoritatea medicilor să poată recomanda, cu suport bazat pe dovezi, eficiența și siguranța vaccinării anti COVID-19 la pacienții cu schizofrenie.

6.2 Originalitatea tezei

Teza de doctorat are multe componente originale. A prezentat efectele infecției cu SARS-COV-2 la pacienții cu schizofrenie aflați în tratament controlat cu antipsihotice. A arătat care este impactul acestei pandemii asupra morbidității și mortalității în rândul acestor bolnavi după infectarea cu SARS-COV-2.
Studiul asupra impactului vaccinarii cu un vaccin de tip ARN mesager la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin boală este unic la nivel mondial.
Teza de doctorat prezintă informații valoroase referitoare la relația dintre statusul inflamator la pacienții cu schizofrenie care au trecut prin infecția cu SARS-COV-2 iar rezultatele oferă o perspectivă realistă în contextul paucității informației.
Din informatiile autorului, în România nu s-au efectuat studii care să investigheze relația dintre schizofrenie, infecția cu SARS-COV-2, tratamentul antipsihotic și vaccinarea antivirală. Mai mult, teza de doctorat a adus clarificări în privința eficacității și siguranței clozapinei în context pandemic, studiile efectuate fiind de mare interes având în vedere numărul de citări din ISI Web of Science până în prezent, unele în jurnale de prim rang precum *Schizophrenia Bulletin*.
Cele patru studii efectuate în cadrul cercetării doctorale au avut o contribuție de maximă importanță în contextul epidemiei COVID-19, deoarece au permis diagnosticarea precoce și abordarea terapeutică adecvată a pacienților depistați pozitivi pentru SARS-CoV-2.
Astfel, testarea periodică RT-PCR și efectuarea unor baterii complexe de analize de laborator a facilitat accesul pacienților internați în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov la îngrijiri optime și la tratamente corespunzătoare, ceea ce a condus la o rată scăzută de forme severe ale COVID-19 și de

mortalitate în rândul acestora. Evaluarările de laborator efectuate pentru depistarea neutropeniei au dovedit că aceasta nu apare într-un procent semnificativ crescut la pacienții tratați cu clozapină pe perioada infecției cu SARS-CoV-2; acest rezultat a influențat decizia terapeutică a medicilor psihiatri de a continua tratamentul cu clozapină, determinând astfel un procent mai scăzut de recăderi și de mortalitate. De asemenea, monitorizarea în timp real a efectelor vaccinării anti-COVID-19 la pacienții cu schizofrenie a condus la constatarea că nu se evidențiază efecte secundare imediate (de tip trombocitopenie sau miocardită), ceea ce a determinat ca medicii psihiatri să recomande vaccinarea, având suportul dovezilor oferite de rezultatele noastre. Ca urmare, pacienții cu schizofrenie, o populație vulnerabilă și considerată ca având un risc crescut de complicații, au beneficiat de vaccinare precoce și în procent ridicat, ceea ce a condus la scăderea morbidității și mortalității secundare COVID-19.

6.3 Diseminarea rezultatelor

Rezultatele parțiale ale studiilor efectuate în cadrul cercetării doctorale au fost publicate în reviste cu factor de impact semnificativ si au fost prezentate la conferinte cu participare internationala. Lucrările publicate sunt de real interes, având în vedere numărul de citări din ISI Web of Science (Tabelul 30, Anexa 1, Anexa 2).

Tabel 13. Diseminarea rezultatelor cercetării

	Lucrări pe tema tezei de doctorat	**Lucrări pe teme conexe**
Număr articole	**5**	**1**
Lucrări prezentate în cadrul conferințelor	**2**	**-**

6.4 Direcții viitoare de cercetare

Pe viitor ne propunem extinderea studiului pe eșantioane mai mari, mai reprezentative pentru populația țării si care să includă și alte tipuri de teste.

Propunem realizarea la nivel național a unor strategii de tratament pentru persoanele cu boli psihice severe în caz de calamitate (pandemii, dezastre naturale, conflicte,etc) pentru a putea menține starea de sănătate fizică și psihică a unei populații vulnerabile.

Având în vedere noutatea vaccinurilor împotriva COVID-19, ne propunem evaluarea prospectivă a pacienților cu schizofrenie anterior infectați cu SARS-CoV-2 și vaccinați, aflați în tratament cu clozapină, pentru a evalua riscurile de neutropenie și miocardită pe termen lung.

De asemenea, luând în considerare amploarea sindromului long COVID din ultima perioadă, propunem, ca o viitoare direcție de cercetare, o evaluare și din această perspectivă a pacienților cu schizofrenie care au trecut prin infecția cu SARS-CoV-2.

Bibliografie

Acciavatti, T., Martinotti, G., Corbo, M., Cinosi, E., Lupi, M., Ricci, F., Di Scala, R., D'Ugo, E., De Francesco, V., De Caterina, R., & di Giannantonio, M. (2017). Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *31*(4), 453–460. https://doi.org/10.1177/0269881116684337

Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C., & Riccio, M. (1997). Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, *21*(4), 224–226. https://doi.org/DOI: 10.1192/pb.21.4.224

Cantini, F., Niccoli, L., Matarrese, D., Nicastri, E., Stobbione, P., & Goletti, D. (2020). Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. In *The Journal of infection* (Vol. 81, Issue 2, pp. 318–356). https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., … Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *382*(19), 1787–1799. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282

Colson, P., Rolain, J.-M., Lagier, J.-C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. In *International journal of antimicrobial agents* (Vol. 55, Issue 4, p. 105932). https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932

Conley, R. R., & Kelly, D. L. (2007). Drug-drug interactions associated with second-generation antipsychotics: considerations for clinicians and patients. *Psychopharmacology Bulletin*, *40*(1), 77–97.

Dragoi, A. M., Radulescu, I., Năsui, B. A., Pop, A. L., Varlas, V. N., & Trifu, S. (2020). Clozapine: An Updated Overview of Pharmacogenetic Biomarkers, Risks, and Safety-Particularities in the Context of COVID-19. *Brain Sciences*, *10*(11). https://doi.org/10.3390/brainsci10110840

Etchegoyen, C. V., Keller, G. A., Mrad, S., Cheng, S., & Di Girolamo, G. (2017). Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Current Clinical Pharmacology*, *12*(4), 210–222. https://doi.org/10.2174/1574884713666180223123947

Gareri, P., De Fazio, P., Manfredi, V. G. L., & De Sarro, G. (2014). Use and safety of antipsychotics in

behavioral disorders in elderly people with dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *34*(1), 109–123. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182a6096e

Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *56*(1), 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Gee, S., & Taylor, D. (2020). The effect of COVID-19 on absolute neutrophil counts in patients taking clozapine. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *10*, 2045125320940935. https://doi.org/10.1177/2045125320940935

Giudicessi, J. R., Noseworthy, P. A., Friedman, P. A., & Ackerman, M. J. (2020). Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*, *95*(6), 1213–1221. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024

Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, *21*(12), 1696–1709. https://doi.org/10.1038/mp.2016.3

Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., Madhur, M. S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S. A., Marian, A. J., Nosalski, R., Murray, E. C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R. M., Kreutz, R., Wang, D. W., … McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*, *116*(10), 1666–1687. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106

Hagen, B., Esther, C. A., Ikuta, R., Williams, R. J., Le Navenec, C.-L., & Aho, M. (2005). Antipsychotic drug use in Canadian long-term care facilities: prevalence, and patterns following resident relocation. *International Psychogeriatrics*, *17*(2), 179–193. https://doi.org/10.1017/s1041610205001730

Hsieh, M. M., Everhart, J. E., Byrd-Holt, D. D., Tisdale, J. F., & Rodgers, G. P. (2007). Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Annals of Internal Medicine*, *146*(7), 486–492. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00004

Inada, T., & Inagaki, A. (2015). Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *69*(8), 440–447. https://doi.org/10.1111/pcn.12275

Jean, S.-S., Lee, P.-I., & Hsueh, P.-R. (2020). Treatment options for COVID-19: The reality and challenges.

Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi, *53*(3), 436–443. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034

Kennedy, W. K., Jann, M. W., & Kutscher, E. C. (2013). Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*, *27*(12), 1021–1048. https://doi.org/10.1007/s40263-013-0114-6

King, J. R., Wynn, H., Brundage, R., & Acosta, E. P. (2004). Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, *43*(5), 291–310. https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003

Körschenhausen, D. A., Hampel, H. J., Ackenheil, M., Penning, R., & Müller, N. (1996). Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophrenia Research*, *19*(2–3), 103–109. https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00073-9

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *382*(9896), 951–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3

Luykx, J. J., Stam, N., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Taipale, H. (2020). In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *217*(3), 498–505. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.267

Maher, A. R., Maglione, M., Bagley, S., Suttorp, M., Hu, J.-H., Ewing, B., Wang, Z., Timmer, M., Sultzer, D., & Shekelle, P. G. (2011). Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *306*(12), 1359–1369. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1360

Manuel, J. I., Essock, S. M., Wu, Y., Pangilinan, M., & Stroup, S. (2012). Factors associated with initiation on clozapine and on other antipsychotics among Medicaid enrollees. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *63*(11), 1146–1149. https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100435

Mariano, G., Farthing, R. J., Lale-Farjat, S. L. M., & Bergeron, J. R. C. (2020). Structural Characterization of SARS-CoV-2: Where We Are, and Where We Need to Be . In *Frontiers in Molecular Biosciences* (Vol. 7). https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.605236

Monteagudo, L. A., Boothby, A., & Gertner, E. (2020). Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm

the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatology*, *2*(5), 276–282. https://doi.org/10.1002/acr2.11135

Müller, N., & Bechter, K. (2013). The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, *19*(3), 87–101. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.npbr.2013.04.004

Müller, N., & Schwarz, M. J. (2006). Neuroimmune-endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *6*(7), 1017–1038. https://doi.org/10.1586/14737175.6.7.1017

Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). Immune System and Schizophrenia. *Current Immunology Reviews*, *6*(3), 213–220. https://doi.org/10.2174/157339510791823673

Newburger, P. E. (2016). Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, *2016*(1), 38–42. https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.38

Patel, R. K., Moore, A. M., Piper, S., Sweeney, M., Whiskey, E., Cole, G., Shergill, S. S., & Plymen, C. M. (2019). Clozapine and cardiotoxicity - A guide for psychiatrists written by cardiologists. *Psychiatry Research*, *282*, 112491. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112491

Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., & Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, *63*(8), 801–808. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.09.024

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Molecular Psychiatry*, *18*(1), 15–37. https://doi.org/10.1038/mp.2012.2

Rajagopal, S. (2005). Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia. In *Postgraduate medical journal* (Vol. 81, Issue 959, pp. 545–546). https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.031161

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England Journal of Medicine*, *360*(3), 225–235. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994

Rivière, J., van der Mast, R. C., Vandenberghe, J., & Van Den Eede, F. (2019). Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*, *60*(1), 18–26. https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.05.011

Roden, D. M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *The New England Journal of Medicine*, *350*(10), 1013–1022. https://doi.org/10.1056/NEJMra032426

Salvo, F., Pariente, A., Shakir, S., Robinson, P., Arnaud, M., Thomas, S., Raschi, E., Fourrier-Réglat, A., Moore, N., Sturkenboom, M., & Hazell On Behalf Of Investigators Of The Aritmo Consortium, L. (2016). Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *99*(3), 306–314. https://doi.org/10.1002/cpt.250

Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, *323*(18), 1824–1836. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019

Shukla, A. M., Archibald, L. K., Wagle Shukla, A., Mehta, H. J., & Cherabuddi, K. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs in Context*, *9*. https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-5

Si, T.-M., Zhang, Y.-S., Shu, L., Li, K.-Q., Liu, X.-H., Mei, Q.-Y., Wang, G.-H., Bai, P.-S., Ji, L.-P., Cheng, X.-S., Ma, C., Shi, J.-G., Zhang, H.-Y., Ma, H., & Yu, X. (2012). Use of clozapine for the treatment of schizophrenia: findings of the 2006 research on the china psychotropic prescription studies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *10*(2), 99–104. https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.99

Sparkman, N. L., & Johnson, R. W. (2008). Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*, *15*(4–6), 323–330. https://doi.org/10.1159/000156474

Stroup, T. S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., & Olfson, M. (2014). Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *65*(2), 186–192. https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300180

Szalontay, A., Pascu, A.M., Teodorescu, A., Minea, D., Ifteni, P. (2015). Actual Tendency in Institutionalization of Patients with Schizophrenia. *Revista de Cercetare Si Interventie Sociala*, *51*, 64–71.

Szymanski, S., Lieberman, J., Pollack, S., Kane, J. M., Safferman, A., Munne, R., Umbricht, D., Woerner, M., Masiar, S., & Kronig, M. (1996). Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biological Psychiatry*, *39*(4), 249–254. https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00138-7

Testai, L., Bianucci, A. M., Massarelli, I., Breschi, M. C., Martinotti, E., & Calderone, V. (2004). Torsadogenic cardiotoxicity of antipsychotic drugs: a structural feature, potentially involved in the

interaction with cardiac HERG potassium channels. *Current Medicinal Chemistry*, *11*(20), 2691–2706. https://doi.org/10.2174/0929867043364351

Uggerby, P., Nielsen, R. E., Correll, C. U., & Nielsen, J. (2011). Characteristics and predictors of long-term institutionalization in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *131*(1–3), 120–126. https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.001

Veerman, S. R. T., Moscou, T., Bogers, J. P. A. M., Cohen, D., & Schulte, P. F. J. (2022). Clozapine and COVID-19 Vaccination: Effects on blood levels and leukocytes. An observational cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *146*(2), 168–178. https://doi.org/10.1111/acps.13428

Vieweg, W. V. R., Wood, M. A., Fernandez, A., Beatty-Brooks, M., Hasnain, M., & Pandurangi, A. K. (2009). Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs & Aging*, *26*(12), 997–1012. https://doi.org/10.2165/11318880-000000000-00000

Wang, A. K., & Miller, B. J. (2018). Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(1), 75–83. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx035

Wellens, H. J. J., Schwartz, P. J., Lindemans, F. W., Buxton, A. E., Goldberger, J. J., Hohnloser, S. H., Huikuri, H. V, Kääb, S., La Rovere, M. T., Malik, M., Myerburg, R. J., Simoons, M. L., Swedberg, K., Tijssen, J., Voors, A. A., & Wilde, A. A. (2014). Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *European Heart Journal*, *35*(25), 1642–1651. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu176

Wildenauer, D. B., Körschenhausen, D., Hoechtlen, W., Ackenheil, M., Kehl, M., & Lottspeich, F. (1991). Analysis of cerebrospinal fluid from patients with psychiatric and neurological disorders by two-dimensional electrophoresis: identification of disease-associated polypeptides as fibrin fragments. *Electrophoresis*, *12*(7–8), 487–492. https://doi.org/10.1002/elps.1150120706

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, *138*(1), 103–141. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. In *Journal of Abnormal Psychology* (Vol. 86, pp. 103–126). American Psychological Association. https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103

ANEXE

ANEXA 1. LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. Moga, Silvia & Burtea, Victoria & Andreea, Teodorescu & Lorena, Dima & Ifteni, Petru. (2017). Inflammation in schizophrenia. Archives of the Balkan Medical Union. 52. 328-332. https://www.researchgate.net/publication/321680787_Inflammation_in_schizophrenia
2. Moga S, Teodorescu A, Ifteni P, Gavris C, Petric PS. Inflammatory Response in SARS-CoV-2 Infection of Patients with Schizophrenia and Long-Term Antipsychotic Treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021 Oct 2;17:3053-3060. doi: 10.2147/NDT.S325062. PMID: 34629871; PMCID: PMC8495225. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495225/
3. Moga S, Teodorescu A, Ifteni P, Petric PS, Miron AA. Clozapine and Neutropenia in Patients with Schizophrenia and SARS-CoV-2 Infection. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 May 4;18:977-983. doi: 10.2147/NDT.S361405. PMID: 35547265; PMCID: PMC9081886. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081886/
4. Moga S, Teodorescu A, Dragan A, Miron AA, Ifteni P. Neutropenia in Patients With Clozapine-Treated Schizophrenia: An Effect of Clozapine or a Consequence of SARS-CoV-2 Infection? A Systematic Review. Am J Ther. 2022 Sep-Oct 01;29(5):e544-e552. doi: 10.1097/MJT.0000000000001532. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35749754. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35749754/
5. Moga, Silvia & Petric, Paula & Miron, Ana & Ifteni, Petru & Andreea, Teodorescu. (2023). Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine Who Previously Went Through SARS-COV-2 Infection. American journal of therapeutics. Publish Ahead of Print. 10.1097/MJT.0000000000001633. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097999/
6. Bobescu E, Covaciu A, Rus H, Radoi M, Badea M, Moga SN, Benza V, Marceanu LG. Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease. Am J Ther. 2019 Sep/Oct;26(5):563-569. doi: 10.1097/MJT.0000000000000869. PMID: 30418226. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418226/

ANEXA 2. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINȚELOR

1. Moga S, Petric PS, Teodorescu A, Miron AA, Ifteni P. Outcome of COVID-19 Vaccination in Pattients Treated with Clozapine Who Previously Went Through SARS-CoV-2 Infection, European Conference of Psychiatry and Mental Health “Galatia 2023”, Galați, 17-21 mai 2023
2. Ifteni P, Petric PS, Moga S. Potențialul efect protectiv al antipsihoticelor În infecția cu SARS-CoV-2, Conferinţa Zilele Institutului de Psihiatrie “Socola” Iaşi, Iași, 11-13 noiembrie