

© Д.С. Данилов, 2010  
УДК 616.895.8-08(045)

**Для корреспонденции**

Данилов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук,  
врач-психиатр клиники психиатрии им. С.С. Корсакова ММА  
им. И.М. Сеченова  
Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9  
Телефон: (499) 255-30-81  
E-mail: clinica2001@inbox.ru

**Д.С. Данилов**

## Повторная оценка безопасности применения клозапина при лечении шизофрении

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»  
S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, Department of Psychiatry and Medical Psychology of the I.M. Sechenov Moscow Medical academy

### Repeat evaluation of clozapine safety in treatment of schizophrenia

D.S. Danilov

*The paper presents the results of repeat evaluation of the safety of clozapine in the treatment of schizophrenia. Recent data are adduced on the prevalence of agranulocytosis during such therapy, the underlying mechanisms of its development and methods of prevention. Comparative safety of clozapine and traditional neuroleptics is demonstrated. Results of the author's own investigation on tolerability and safety of clozapine in treatment of psychic disorders are presented. Benefits versus risk ratio when using clozapine for treatment of schizophrenia is discussed. Based on literature and in-house data the author substantiated the expediency of using clozapine in the early stages of schizophrenia and during its active phase.*

**Key words:** schizophrenia, clozapine, traditional neuroleptics, safety

*В статье изложены результаты повторной оценки безопасности применения клозапина при лечении шизофрении. Приведены современные данные о распространенности агранулоцитоза при такой терапии, механизмах его развития и методах профилактики. Показана сопоставимость безопасности клозапина и традиционных нейролептиков. Представлены результаты собственного исследования о переносимости и безопасности клозапина при лечении психических расстройств. Обсуждается соотношение показателей «польза» и «риск» при применении клозапина для лечения шизофрении. На основании данных литературы и собственного материала обосновывается целесообразность применения клозапина на ранних стадиях шизофрении и в период ее активного течения.*

**Ключевые слова:** шизофрения, клозапин, традиционные нейролептики, безопасность

**В** основе большинства современных стандартов лечения шизофрении лежит представление о равной эффективности всех антипсихотических препаратов и их различии только в спектре побочных эффектов. К средствам выбора при лечении этого заболевания зарубежные и многие отечественные авторы относят атипичные нейролептики нового поколения (рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, зипрасидон, сертиндол и др.), обосновывая свою позицию редкостью возникновения при такой терапии субъективно тягостных неврологических нарушений. Традиционные средства высокой и средней мощности (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин, зуклопентиксол, пимозид и др.) рассматриваются в качестве антипсихотиков второго ряда. Их применение показано при неэффективности новых атипичных нейролептиков. В представленной схеме указывается, что атипичный нейролептик клозапин должен использоваться только в последнюю очередь в качестве препарата резерва при неэффективности других антип-

сихотических средств из-за опасности развития агранулоцитоза. Предложенная схема, по мнению ее авторов [10, 14, 16, 18, 20, 24], позволяет значительно улучшить переносимость терапии без потери ее эффективности, что не только снижает риск нежелательных последствий для здоровья больного, но и улучшает его отношение к лечению, способствуя формированию терапевтического сотрудничества.

В последние годы было высказано мнение о необходимости пересмотра схемы дифференцированного подхода к терапии шизофрении [5, 6]. Основанием для этого стали сравнительные исследования, в которых эффективность терапии изучалась не только количественно, с помощью стандартизированных шкал, но и с тщательным учетом динамики клинических особенностей состояния больных (изменение структуры симптомокомплекса, тип и качество сформированной ремиссии, влияние на прогрессирование болезни и т.д.). Были получены данные о значительном различии эффективности разных атипичных и традиционных антипсихотических средств и выявлены предикторы их эффективности [7–9]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение клозапина значительно эффективнее, чем применение других нейролептиков. При такой терапии наблюдается формирование ремиссий лучшего качества и большей длительности, частый переход течения болезни из непрерывного в условно-приступообразное, максимальное сдерживание прогрессирования эндогенного процесса. Высказывается мнение, что назначение клозапина в качестве нейролептика первого ряда оправдано уже на этапе манифестации и в течение первых лет развития шизофрении, поскольку именно в этот период эндогенный процесс протекает наиболее активно, происходит наибольшее усиление выраженности продуктивных расстройств и формирование основы шизофренического дефекта.

**Цель** проведенного нами исследования – показать, что терапия клозапином должна рассматриваться как более безопасная, чем это предполагалось, и что целесообразно назначать такое лечение уже на ранних стадиях болезни.

## Современные данные о безопасности применения клозапина

Основным ограничением широкого применения клозапина в клинической практике считается риск развития при такой терапии агранулоцитоза. До сих пор распространено мнение, что его частота при приеме клозапина составляет около 1–2% [18, 19, 24]. Эти данные были получены в первые годы использования клозапина и стали причиной временного снятия препарата с производства. Однако результаты исследований последних лет свидетельствуют, что терапия клозапином является более безопасной, чем это предполагалось ранее. Рекомендация обязательного динамического исследования клинического анализа крови позволила снизить риск развития агранулоцитоза до 0,25–0,5%, вероятно, за счет отмены лечения на стадии выраженной лейкопении [16, 20]. Также интересно мнение некоторых гематологов о том, что в первые годы использования новых лекарственных средств риск развития агранулоцитоза, вызванного их применением, может быть преувеличен, длительный опыт терапии иногда указывает на значительно более низкую частоту этого осложнения [11]. Таким образом, в настоящее время вероятность развития агранулоцитоза при приеме клозапина примерно сопоставима с риском этого осложнения, а также злокачественного нейролептического синдрома при терапии традиционными нейролептиками (табл. 1).

Необходимо отметить, что снижение количества лейкоцитов при лечении клозапином не всегда является предвестником дальнейшего развития агранулоцитоза. В 2,7–3% случаев наблюдается доброкачественная, часто транзиторная лейкопения, не переходящая в агранулоцитоз и не представляющая серьезной опасности для здоровья больного.

Несмотря на то что связь между приемом клозапина и развитием агранулоцитоза установлена, нельзя исключить возможность определенной погрешности современных данных о его распространенности. Поскольку агранулоцитоз относится к редким осложнениям терапии, точно оценить его риск можно только при проведении проспективных

**Таблица 1.** Частота некоторых смертельно опасных осложнений, развивающихся при применении клозапина и традиционных нейролептиков

Осложнение	Клозапин	Типичные нейролептики
Агранулоцитоз	0,25–0,5% [16, 20]	0,3% [1, 19, 30] <sup>1</sup>
Злокачественный нейролептический синдром	Единичные наблюдения [13]	0,5–1% [32] <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> – особенно хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен.

<sup>2</sup> – особенно высокопотентные средства.

<sup>3</sup> – по различным оценкам, частота злокачественного нейролептического синдрома при применении традиционных нейролептиков колеблется от 0,02 до 3,23% [13].

популяционных исследований. Эта проблема отчасти была решена с помощью создания в ряде стран специальных баз данных пациентов, принимающих клозапин, и утверждения стандартов динамического исследования клинического анализа крови. Однако такие наблюдения не являются строго спланированными, что значительно повышает вероятность погрешности их результатов из-за влияния сопутствующих факторов. Например, известно, что лейкопения и агранулоцитоз могут развиваться вследствие повышенной индивидуальной чувствительности больных к широкой группе лекарственных средств (табл. 2). Случаи снижения количества лейкоцитов вплоть до агранулоцитоза описаны при терапии практически всеми психотропными препаратами, часто используемыми при лечении шизофрении [22, 25]. Развитие нейтропении и агранулоцитоза также может наблюдаться при приеме лекарственных средств, используемых для лечения сопутствующих соматических заболеваний [2, 3, 11, 12, 17, 40]. Таким образом, существует вероятность того, что некоторые случаи агранулоцитоза, приписываемые клозапину, могут быть связаны с приемом больными шизофренией других лекарственных препаратов, часто используемых в клинической практике, или суммацией токсического воздействия на костный мозг клозапина и этих средств. На практике оценить роль сопутствующих факторов в развитии агранулоцитоза у больных, принимающих клозапин, довольно сложно, поскольку такая связь, как правило, устанавливается только ретроспективно. Показательны примеры развития нейтропении у больных, которым после длительного лечения клозапином были дополнительно назначены типичные и атипичные нейролептики [37], антибактериальные средства [28, 39]. Отмена дополнительной

терапии при продолжении приема клозапина в описанных случаях привела к нормализации показателей клинического анализа крови.

Механизм развития агранулоцитоза при приеме клозапина связан с его токсическим влиянием на систему кроветворения, проявляющимся в угнетении синтеза нуклеиновых кислот в клетках костного мозга [25]. С этим же механизмом связывается возникновение агранулоцитоза при применении некоторых типичных нейролептиков (промазин или хлорпромазин) [38] и атипичных антипсихотических средств (оланзапин) [25]. В очень редких случаях нельзя полностью исключить и другой механизм развития агранулоцитоза: острую реакцию гиперчувствительности в виде быстрой деструкции нейтрофилов в кровяном русле, связанной с иммунологическими нарушениями. Считается, что развитие агранулоцитоза при приеме клозапина обычно происходит при наличии определенной предрасположенности, например, у больных с низким пролиферативным потенциалом костного мозга. Риск агранулоцитоза наиболее высок у больных некоторых этнических групп – азиатов, евреев-ашкенази, финнов. Также токсическому воздействию нейролептиков на костный мозг более подвержены молодые женщины и пожилые больные. На высокую роль предрасположенности к развитию нейтропении и агранулоцитоза при приеме клозапина указывают и данные некоторых генетических исследований [21, 34, 35].

В большинстве случаев содержание количества нейтрофилов в крови при приеме клозапина уменьшается медленно из-за постепенного угнетения кроветворения за счет токсического влияния на костный мозг. Однако в очень редких случаях при иммунологически обусловленном агранулоци-

**Таблица 2.** Некоторые лекарственные средства, при приеме которых описаны случаи развития нейтропении или агранулоцитоза вследствие повышенной индивидуальной чувствительности

Показатель	Группа лекарственных средств	Препараты
Психотропные средства	Типичные нейролептики	Хлорпромазин, промазин, хлорпропиксен, флуфеназин, прохлорперазин, тиоридазин, галоперидол
	Атипичные нейролептики	Оланзапин <sup>1</sup> , рисперидон, кветиапин, зипрасидон
	Нормотимики-антиконвульсанты	Карбамазепин, вальпроаты
	Трициклические и некоторые другие антидепрессанты	Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мirtазапин
	Транквилизаторы	Диазепам, хлордиазепоксид
Лекарственные средства, используемые для лечения соматических заболеваний	Антибактериальные	Хлорамфеникол (левомецетин), пенициллин G, сульфаниламиды, нитрофураны, ко-тримоксазол (триметоприм)
	Нестероидные противовоспалительные	Аминофеназон (амидопирин), ибупрофен, индометацин, парацетамол, метамизол (анальгин), ацетилсалициловая кислота
	Мочегонные	Ацетазоламид (диакарб)
	Анестетики	Прокаинамид (новокаиnamид)
	Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Циметидин, ранитидин

<sup>1</sup> – по мнению некоторых авторов оланзапин занимает третье место по частоте развития нейтропении среди всех антипсихотических средств [22].

тозе нельзя полностью исключить возможность его внезапного молниеносного развития. Угнетение кроветворения при приеме клозапина не является дозозависимым эффектом и может наблюдаться даже при применении его низких доз. Чаще всего это осложнение развивается в течение первых 6 мес терапии. Вероятность агранулоцитоза возрастает при сочетании клозапина с другими препаратами, угнетающими кроветворение (например, карбамазепином). Однако неясно, происходит ли в этом случае суммация токсического влияния нескольких лекарственных средств или нарушение кроветворения развивается исключительно за счет воздействия одного из них.

Основным методом предотвращения агранулоцитоза, связанного с приемом клозапина, является динамическое исследование клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Поскольку риск агранулоцитоза наиболее высок в первые полгода терапии, в этот период клинический анализ крови рекомендуется проводить каждые две недели, а затем – хотя бы раз в месяц. Особенно тщательное внимание динамическому обследованию должно уделяться при назначении клозапина больным, относящимся к этническим и возрастным группам риска. Подъем температуры тела, развитие общих инфекций или местного воспалительного процесса указывают на необходимость внеочередного тщательного обследования. При снижении количества лейкоцитов менее  $3 \times 10^9$  и нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9$  в 1 л прием клозапина должен быть прекращен. При выраженной лейкопении и агранулоцитозе необходимы консультация гематолога для определения дальнейшей терапевтической тактики и изолирование больного для предотвращения инфекционных осложнений. Особого внимания заслуживает вопрос безопасности изменения у таких больных нейролептической терапии. Описаны случаи, при которых отмена клозапина и назначение оланзапина не приводили к увеличению количества лейкоцитов, вероятно, из-за перекрестной повышенной чувствительности больных к этим препаратам [26, 29, 36]. Поэтому выбор новой схемы лечения должен проводиться с особой осторожностью. Предпочтение в этих случаях рекомендуется отдавать антипсихотическим средствам с наименьшим риском токсического воздействия на костный мозг. Специальная лекарственная терапия, направленная на профилактику агранулоцитоза, вызванного приемом клозапина, в условиях обычной клинической практики вряд ли найдет применение. Однако в этой области проводятся специальные исследования. Изучается возможность назначения больным с развившейся нейтропенией гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (филграстим) при одновременном продолжении приема клозапина [27, 31, 33]. Также есть сообщения, что у таких больных количество

лейкоцитов может увеличиваться при комбинации клозапина с препаратами лития [23].

## Результаты собственного исследования безопасности применения клозапина

В Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова ММА им. И.М. Сеченова было проведено собственное исследование риска возникновения при терапии клозапином агранулоцитоза. Одновременно проводился учет ряда других побочных эффектов терапии.

Были обследованы 552 пациента с различными психическими расстройствами (шизофрения, органические заболевания, аффективные расстройства, расстройства личности), проходивших стационарное или амбулаторное лечение в период с 2000 по 2009 г. (табл. 3).

Их возраст составлял от 17 до 67 лет (средний возраст – 31,8 года). Среди обследованных были 517 (93,7%) мужчин и 35 (6,3%) женщин. В обследованной группе преобладали мужчины-европеиды в возрасте от 21 до 30 лет. Необходимо отметить, что среди больных были уроженцы Кавказа (21 (3,8%) больной).

Все больные принимали терапию клозапином (отечественный препарат Азалептин, производство ОАО «Органика»). Дозы клозапина варьировали от 25 до 500 мг/сут (средняя доза на момент начала приема –  $187,3 \pm 10,2$  мг/сут;  $\sigma = 122,3$ ). В большин-

Таблица 3. Характеристика обследованных больных

Показатель	Значение
<b>Возраст (лет):</b>	
возрастной интервал	17–67
средний возраст	$31,8 \pm 0,98^1$ ( $\sigma^2 = 11,7$ )
младше 21	65 (11,8%)
21–30	261 (47,3%)
31–40	105 (19%)
41–50	64 (11,6%)
51–60	41 (7,4%)
старше 60	16 (2,9%)
<b>Пол:</b>	
мужчины	517 (93,7%)
женщины	35 (6,3%)
<b>Диагноз (МКБ-10):</b>	
шизофрения (F2)	468 (84,8%)
органические заболевания (F0)	32 (5,8%)
аффективные расстройства (F3)	31 (5,6%)
расстройства личности (F7)	21 (3,8%)

<sup>1</sup> – доверительный интервал (при  $p = 0,05$ ).

<sup>2</sup> – стандартное отклонение.

стве случаев (449 (81,3%) наблюдений) больные на различных этапах терапии получали комбинированное лечение клозапином и другими психотропными средствами (нейролептики, транквилизаторы, корректоры антихолинергического ряда, нормотимики-антиковульсанты, антидепрессанты).

Длительность наблюдения составила от 1 мес до 8 лет (средняя длительность –  $2,28 \pm 0,17$  года;  $\sigma = 1,98$ ). Проводилось динамическое исследование клинического анализа крови в соответствии с общепринятыми стандартами для лечения клозапином. Кроме того, на всех этапах терапии осуществлялось тщательное динамическое клиническое обследование (физикальный осмотр, ЭКГ, ЭЭГ, контроль АД, исследование биохимического анализа крови, в том числе показателей, отражающих функцию печени).

Динамическое наблюдение с мониторингом клинического анализа крови показало, что в обследованной группе больных за весь период наблюдения не отмечалось ни одного случая развития агранулоцитоза (табл. 4).

При лабораторном обследовании был зарегистрирован 1 (0,2%) случай лейкопении и 1 (0,2%) случай тромбоцитопении, которые не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями. Оба пациента в сочетании с клозапином принимали нормотимики-антиковульсанты (вальпроаты [депакин] или карбамазепин [финлепсин]), отмененные в связи с данным лабораторным результатом. В дальнейшем показатели крови нормализовались, несмотря на продолжение терапии клозапином.

Дополнительно был проведен анализ других побочных эффектов и осложнений. Наиболее часто при терапии клозапином отмечалось развитие лекарственной седации (88,8%), которая, однако, в ряде случаев (возбуждение, тревога) рассматривалась как лечебный эффект, а не как нежелательное

последствие терапии. У половины больных наблюдались гиперсаливация (45,1%), запоры (46,9%) и повышение массы тела (50,9%). Примерно у каждого десятого больного отмечались сухость во рту (8,2%) и легкая экстрапирамидная симптоматика (6,7%). Таким образом, в проведенном исследовании риск наиболее часто встречающихся побочных эффектов соответствовал их распространенности, описанной в литературе ранее [4, 15].

У 6 (1,1%) больных с острыми психозами, протекающими с выраженным возбуждением и негативизмом, наблюдалось развитие пневмонии. Эти пациенты получали высокие дозы клозапина (400–500 мг/сут). Пневмония на 4–7-й дни терапии развивалась по аспирационному (выраженная гиперсаливация) и гипостатическому (длительный медикаментозный сон и механическая фиксация) механизмам. Проведение антибактериальной терапии во всех случаях привело к ее быстрому разрешению без формирования каких-либо отдаленных последствий для здоровья больных.

У 1 (0,2%) пациента отмечалось развитие генерализованного судорожного припадка. Еще в 1 (0,2%) случае наблюдалось делириозное помрачение сознания. Развитие этих экзогенных реакций нельзя с уверенностью рассматривать как прямое следствие приема клозапина, поскольку оба пациента страдали органическим поражением головного мозга. Ни у одного больного не выявлялось изменения показателей, отражающих функцию печени.

Необходимо отметить, что, поскольку в сочетании с клозапином большинство больных получали самые различные психофармакологические средства, невозможно точно установить, связаны ли описанные нежелательные эффекты непосредственно с приемом клозапина или они являются результатом комбинированной психофармакотерапии.

**Таблица 4.** Частота побочных эффектов и осложнений, отмеченных у больных, принимавших клозапин (по убыванию)

Побочные эффекты	Количество больных, абс.	Частота, %
Седация/сонливость	490	88,8
Прибавка массы тела	281	50,9
Запоры	259	46,9
Гиперсаливация	249	45,1
Сухость во рту	45	8,2
Акатизия, дистония	37	6,7
Аспирационно-гипостатическая пневмония	6	1,1
Судорожные припадки	1	0,2
Делирий	1	0,2
Лейкопения	1	0,2
Тромбоцитопения	1	0,2
Агранулоцитоз	0	0
Повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ	0	0

## Заключение

Современные данные литературы и результаты собственного исследования свидетельствуют, что в настоящее время терапия клозапином может рассматриваться как более безопасная, чем это предполагалось ранее. Частота агранулоцитоза при ее применении сопоставима с риском развития смертельно опасных осложнений при приеме традиционных нейролептиков (агранулоцитоз, злокачественный нейролептический синдром). При лечении клозапином часто развиваются различные побочные эффекты, которые могут представлять угрозу для здоровья больного или ухудшать качество жизни (пневмонии, запоры, увеличение веса, сухость во рту, акатизия). Однако при условии рационального подбора психофармакотерапии и тщательном динамическом наблюдении эти нежелательные реакции не представляют опасности. Дополнительные усилия в применении методов формирования и поддержания терапевтического

сотрудничества врача и больного значительно снижают вероятность нарушения пациентами режима терапии. Таким образом, оценка показателя «польза/риск» при терапии клозапином нуждается в пересмотре. Высокая эффективность клозапина в сочетании с большей безопасностью (по сравнению с данными, полученными ранее) позволяет рекомендовать его применение в качестве средства первого ряда при лечении шизофрении. Как было показано в предыдущих исследованиях, раннее назначение клозапина наиболее рационально при непрерывной параноидной и шубообразной формах заболевания [7–9]. Однако, несмотря на то что в настоящее время риск развития агранулоцитоза при применении клозапина относительно невысок, такую терапию все-таки необходимо проводить при условии обязательного динамического исследования клинического анализа крови. Мониторинг количества лейкоцитов особенно важен при лечении больных, относящихся к группам риска.

## Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.Л. Лейкопении. – Л.: Медицина, 1981. – 240 с.
3. Бриллиант М.Д., Воробьев А.И. Иммунный агранулоцитоз // Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева, Ю.И. Лорие. – М.: Медицина, 1979. – С. 321–326.
4. Данилов Д.С. Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 157 с.
5. Данилов Д.С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 89–94.
6. Данилов Д.С. Индивидуальный выбор современной психофармакотерапии шизофрении (основные принципы, обсуждение результатов клинических исследований и некоторые практические рекомендации) // Психиатрия и психофармакотер. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 50–57.
7. Данилов Д.С. Купирующая терапия шубообразной шизофрении: эффективность современных антипсихотических средств и дифференциация их назначения // Психиатрия и психофармакотер. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 49–54.
8. Данилов Д.С. Современная антипсихотическая терапия параноидной шизофрении с непрерывным течением (сравнительное исследование эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и высокопатентных традиционных нейролептиков) // Рос. психиатр. журн. – 2009. – № 3. – С. 71–80.
9. Данилов Д.С. Эффективность атипичных нейролептиков при острых приступах приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 25–30.
10. Каледа В.Г. Терапия эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста – основные принципы и подходы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 9. – С. 4–11.
11. Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Ашууров Г.Д. и др. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – С. 204–243.
12. Кравченко С.К. Агранулоцитоз // Внутренние болезни / Под ред. А.И. Мартынова, Н.А. Мухина, В.С. Моисеева. Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 917–919.
13. Малин Д.И., Козырев В.Н., Равилов Р.С. и др. Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия) // Психиатрия и психофармакотер. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 138–141.
14. Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 5. – С. 4–15.
15. Читая Н.Н., Данилов Д.С., Тювина Н.А. Особенности нейролептического синдрома при лечении женщин типичными и атипичными нейролептиками // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 3. – С. 37–43.
16. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. // Am. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, N 2. – P. 1–114.
17. Данилов Д.С. Купирующая терапия шубообразной шизофрении: эффективность современных антипсихотических средств и дифференциация их назначения // Психиатрия и психофармакотер. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 49–54.
18. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств. – М.: Бино, 2004. – 415 с.

19. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – С. 382–411.
20. Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. Шизофрения // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Под ред. С.Д. Энна, Дж.Т. Койла. – М.: МИА, 2007. – 49–85.
21. Dettling M., Sachse C., Muller-Oerlinghausen B. et al. Clozapine-induced agranulocytosis and hereditary polymorphisms of clozapine metabolizing enzymes: no association with myeloperoxidase and cytochrome P4502D6 // Pharmacopsychiatry. – 2000. – Vol. 33, N 6. – P. 218–220.
22. Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia // Drugs Today. – 2005. – Vol. 41, N 8. – P. 517–526.
23. Esop R. Managing clozapine-induced neutropenia with lithium // Psychiatr. Bull. – 2005. – Vol. 29. – P. 186–188.
24. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Pt 1: Acute treatment of schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 6, N 3. – P. 132–191.
25. Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry // Hum. Psychopharmacol. – 2008. – Suppl. 1. – P. 27–41.
26. Flynn S.W., Altman S., MacEwan G.W. et al. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine // J. Clin. Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 17, N 6. – P. 494–495.
27. Hagg S., Rosenius S., Spigset O. Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis // Int. Clinical. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 18, N 3. – P. 173–174.
28. Henderson D.C., Borba C.P. Trimethoprim-sulfamethoxazole and clozapine // Psychiatr. Serv. – 2001. – Vol. 52, N 1. – P. 111–112.
29. Jagadheesan K., Mehrtens J. Prolongation of clozapine-induced neutropenia with olanzapine // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 41, N 2. – P. 192.
30. Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H., Ayd F.J. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев: Ника-Центр, 1999. – 728 с.
31. Joffe G., Eskelinen S., Sailas E. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge in patients with a history of clozapine-related granulocytopenia/agranulocytosis // Am. J. Psychiatry. – 2009. – Vol. 166, N 2. – P. 236.
32. Kaplan H.I., Sadock B.J. Клиническая психиатрия. Т. 1. – М.: Медицина, 1994. – 672 с.
33. Majczenko T.G., Stewart J.T. Failure of filgrastim to prevent severe clozapine-induced agranulocytosis // South. Med. J. – 2008. – Vol. 101, N 6. – P. 639–640.
34. Mosyagin I., Cascorbi L., Schaub R. et al. Drug-induced agranulocytosis: impact of different fcgamma receptor polymorphisms? // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 435–440.
35. Opgen-Rhein C., Dettling M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, N 8. – P. 1101–1111.
36. Sayin A., Cosar B. Prolongation of clozapine-induced leukopenia with olanzapine treatment // Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 30, N 5. – P. 958–959.
37. Senechal A., Landry P., Deschamps R. et al. Neutropenie chez un patient traite avec la clozapine dans le contexte d'une polypharmacie // L'Encephale. – 2002. – Vol. 26, N 6. – P. 567–569.
38. Stephan F., Podlipski M.A., Kerleau J.M. et al. Toxicite medullaire des phenothiazines: a propos d'un cas d'agranulocytose sous chlorpromazine // L'Encephale. – 2009. – Vol. 35, N 2. – P. 173–175.
39. Usiskin S.I., Nicolson R., Lenane M., Rapoport J.L. Retreatment with clozapine after erythromycin-induced neutropenia // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157, N 6. – P. 1021.
40. Wood M.E., Вунн P.A. Секреты гематологии и онкологии: Пер. с англ. – М.: Бином, 1997. – С. 134–141.