

Литература

1. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Психофармакологическая терапия. Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Т.Б.Дмитриевой, В.Н.Краснова, Н.Г.Незнанова, В.Я.Семке, А.С.Тиганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 759–820.
2. Travis M, Burns T et al. Аripипразол при шизофрении: согласованное руководство (расширенный реферат). Психиатр. и психофармако-тер. 2006; 5: 21–239.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. В сб.: «Современные проблемы психиатрической эндокринологии». М., 2004; 22–45.
5. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии. Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств. Сб. научн. трудов. Т. 139. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М.Бехтерева, 2008; 210–24.
6. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии. Соц. и клинич. психиатр. 2003; 13 (2): 162–71.
7. Potkin SG, Saba AR et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 681–90.
8. Buckley PF, Sebastian S. Аripипразол: оценка влияния комплексного рецепторного воздействия на клинические исходы (расширенный реферат). Психиатр. и психофармако-тер. 2007; 4: 58–63.
9. Carson WH et al. Aripiprazole vs. placebo in the treatment of chronic schizophrenia. Int J Neurops 2002, 5 (Suppl. 1): 186–8.
10. Kane JM et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 763–71.
11. Taylor PD. Haloperidol, olanzapine and risperidone reduce treatment failure compared to aripiprazole, quetiapine and ziprasidone in acute schizophrenia. Evid Based Ment Health 2007; 10 (3): 76–86.
12. Kasper S, Lerman MN et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int Neuropsychopharmacol 2003; 6: 325–7.
13. Sbajaban P, Keith S, Majjiga C et al. Comparing the effectiveness of aripiprazole and quetiapine in schizophrenia and related psychoses: a naturalistic, retrospective chart review study. J Clin Psychiatry 2009; 70: 25–35.
14. Marcus et al. Presented at American Psychiatric Association, 2003.
15. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатр. и психофармако-тер. 2002; 4 (4): 132–6.
16. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А. и др. Факторы риска обменных нарушений у больных шизофренией. Психич. расстройства в общ. мед. 2009; 3: 13–7.

Переносимость и безопасность терапии клозапином и уточнение показаний к его применению при лечении шизофрении (Анализ данных литературы и результаты собственного исследования)

Д.С.Данилов

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова
ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова.

Резюме

В статье на основании обобщения обширного материала литературы последних лет проведена оценка безопасности применения клозапина при лечении шизофрении. Основное внимание уделено оценке риска развития агранулоцитоза. Приводятся данные собственного исследования переносимости и безопасности терапии клозапином на 552 больных, в том числе с длительным катамнезом. Анализ данных литературы и результаты собственного исследования свидетельствуют об относительной безопасности применения этого атипичного нейролептика. Обосновывается рациональность его широкого применения при лечении шизофрении, начиная с этапа манифестации болезни.

Ключевые слова: клозапин, антипсихотическая терапия, атипичные нейролептики, безопасность, переносимость, агранулоцитоз, шизофрения, выбор терапии.

Tolerability and safety of Clozapine therapy and specification of its indications in treating of schizophrenia (an analysis of literary datum and results of research of my own)

D. S. Danilov, Psychiatrist, candidate of medical sciences,
The Korsakov Clinic of Psychiatry of the Sechenov Moscow Medical Academy

Summary

Basing on the summary of the recent, numerous literary material, the safety of Clozapine usage in treating of schizophrenia has been stated. The attention is basically paid to the evaluation of risks in developing of agranulocytosis. Datum of our research of the tolerability and the safety of Clozapine therapy on 522 patients including long-term catamnesis are being specified. The analysis of literary datum and results of the our research give evidence of the relative safety of wide usage of Clozapine in treating of schizophrenia, starting from early stages of the disease is being justified.

Key words: clozapine, antipsychotic therapy, atypical neuroleptics, safety, tolerability, agranulocytosis, schizophrenia, choice of therapy.

Введение

В современных практических рекомендациях лечения шизофрении указывается на предпочтительность выбора средств с оптимальным соотношением эффективности и переносимости. Такая терапия не всегда является наиболее эффективной, но ее применение часто способствует улучшению социальной адаптации, качества жизни боль-

ных и лучшему соблюдению ими медицинских назначений. Однако можно предположить, что у некоторых групп больных применение высокоэффективных средств с более неблагоприятным профилем побочных эффектов может быть оправдано уже с самого начала лечения даже в ущерб хорошей переносимости.

Неоднократно отмечалось, что эндогенный процесс

наиболее активно прогрессирует в первые годы после манифестации. В это время происходит наибольшее усиление тяжести продуктивных расстройств и формирование основных проявлений шизофренического дефекта. С другой стороны, в первые годы болезни наиболее вероятно достижение максимального улучшения состояния больных. На эти закономерности указывали многие отечественные и зарубежные авторы до начала применения психофармакотерапии и после ее внедрения в клиническую практику. А.Н.Молохов (1948 г.) подчеркивал, что наступление ремиссии, в том числе при злокачественных формах шизофрении, более вероятно в начале заболевания [14]. Сходное мнение высказал Г.В.Зеневиц (1964 г.) после анализа результатов более ранних исследований W.Mayer-Gross и соавт. (1955 г.) [9, 35]. По его данным, «наибольшие шансы на спонтанную ремиссию падают на первые 2 года болезни». М.Muller и соавт. (1967 г.) отмечали, что первые годы развития шизофрении являются «цезурным» периодом, по прошествии которого успех лечения значительно снижается [37]. Позиция С.Н.Мосолова (2001 г.) сходна с данными Э.Я.Штернберга и соавт. (1981 г.) и А.В.Медведева (1984 г.) [13, 15, 18]. Авторы указывают, что дефицитарная симптоматика развивается в первые годы заболевания, а после этого стабилизируется. Ю.В.Попов и соавт. (1997 г.) также придерживаются мнения, что через 5–6 лет после начала заболевания тяжесть продуктивной симптоматики снижается и на первый план выходит картина дефекта [16]. В метаанализе крупных катамнестических исследований было показано, что в большинстве случаев шизофрения прогрессирует в течение первых 6 лет после манифестации, а затем наблюдается стихание активности патологического процесса [29]. Наиболее полное и развернутое описание прогности-

чности шизофрении мы находим в работе Э.Я.Штернберга и соавт. (1981 г.). На основании анализа обширного клинического материала авторы приходили к выводу, что наибольшая активность эндогенного процесса наблюдается в течение его первых лет, затем наступает фаза стабилизации с последующим отчетливым ослаблением продуктивных расстройств и консолидацией дефекта [18]. В аспекте рассматриваемой проблемы большой интерес представляют данные о связи длительности нелеченной шизофрении и ее прогноза, представленные недавно в обзоре Ю.С.Зайцевой (2007 г.) [8]. Большинство исследований и обобщающих их метаанализов демонстрируют, что позднее начало медицинского вмешательства коррелирует с более низкой эффективностью краткосрочного лечения и ухудшением отдаленного прогноза, и наоборот. В этом смысле наиболее показательны данные отдаленного катамнеза (5–20 лет) [23, 30, 34].

Перечисленные выводы очень важны для понимания необходимости применения наиболее эффективных методов лечения («активной» нейролептической терапии) у больных с манифестацией эндогенного процесса. Можно полагать, что применение наиболее активных методов психофармакотерапии в первые годы после манифестации шизофрении позволяет улучшить краткосрочный и отдаленный прогноз. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют, что среди всех нейролептиков наиболее мощным средством является клоzapин [6, 7]. Показано, что его «раннее» назначение 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

атипичный нейролептик **АЗАЛЕПТИН**[®] Clozapine**

Различные формы шизофрении

- Острые психозы
- Хроническое течение
- Ремиссии различной структуры
- Манифестация шизофрении
- Лекарственная резистентность
- Психомоторное возбуждение
- Негативные расстройства и когнитивные нарушения
- Поздние нейролептические дискинезии
- Риск суицида

Маниакальные состояния различной структуры при биполярном расстройстве

Ажитированная и тревожная **депрессия**, депрессия с бредом, риск суицида при биполярном расстройстве (в комбинации с антидепрессантами)

Нарушения поведения при психопатиях и олигофрениях

Психозы при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона

Высокопотентный нейролептик с наиболее широким спектром действия

Высокая эффективность при лечении различных вариантов острой и хронической продуктивной симптоматики. Ослабляет негативные расстройства

Препарат выбора при манифестации шизофрении, терапевтической резистентности и поздней дискинезии

Показан детям старше 5 лет

Минимальный риск неврологических нарушений

Не вызывает гиперпролактинемии

Идеальное соотношение
эффективности/переносимость
цена/качество



эндогенного процесса. Высказано мнение, что назначение клозапина в качестве нейролептика выбора оправдано уже на этапе манифестации и в течение первых лет развития шизофрении, а не только в случаях лекарственной резистентности [5, 7]. Однако неоднократно отмечалось, что его широкое применение ограничено плохой переносимостью. Представленное далее исследование свидетельствует, что терапия клозапином должна рассматриваться как более безопасная, чем это предполагалось ранее, что позволяет 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 агранулоцитоза. До сих пор распространено мнение, что его частота при приеме клозапина составляет около 1–2% [21, 22, 27]. 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 [19, 24]. 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 [10]. Таким образом, в настоящее время веро-

ятность 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 популяционных исследований. Эта проблема отчасти была решена при помощи 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 [26, 28]. Развитие нейтропении и агранулоцитоза также может наблюдаться при приеме лекарственных средств, используемых для лечения сопутствующих соматических заболеваний [2, 3, 10, 11, 20, 42]. 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 лече-

Таблица 1. Частота некоторых смертельно опасных осложнений (в %), развивающихся при применении клозапина и традиционных нейролептиков

Осложнение	Клозапин	Типичные нейролептики
Агранулоцитоз	0,25–0,5 [19, 24]	0,3 [1, 22, 32] ¹
Злокачественный нейролептический синдром	Единичные наблюдения [12]	0,5–1 [33] ^{2,3}

¹Особенно хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен.

²Особенно высокопотентные средства.

³По различным оценкам частота злокачественного нейролептического синдрома при применении традиционных нейролептиков колеблется от 0,02 до 3,23% [12].

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

Психотропные средства	Типичные нейролептики	Хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, флуфеназин, прохлорперазин, тиоридазин, галоперидол
	Атипичные нейролептики	Оланзапин ¹ , рисперидон, кветиапин, zipрасидон
	Нормотимики-антиконвульсанты	Карбамазепин, вальпроаты
	Трициклические и некоторые другие антидепрессанты Транквилизаторы	Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мirtазапин 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 (новокаиномид)
	Блокаторы H ₂ -рецепторов	Циметидин, ранитидин

¹По мнению некоторых авторов, оланзапин занимает третье место по частоте развития нейтропении среди всех антипсихотических средств [26].

Таблица 3. Характеристика обследованных больных [в абс. (%)]

Возраст, лет	Возрастной интервал	17–67
	Средний возраст	31,8±0,98 ¹ (σ ² – 11,7)
	Моложе 21 года	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)	
Пол	Мужчины	517 (93,7)
	Женщины	35 (6,3)
Диагноз (МКБ-10)	Шизофрения (F2)	468 (84,8)
	Органические заболевания (F0)	32 (5,8)
	Аффективные расстройства (F3)	31 (5,6)
	Расстройство личности (F7)	21 (3,8)

¹Доверительный интервал (при $p=0,05$).²Стандартное отклонение.

ния клозапином были дополнительно назначены типичные и атипичные нейролептики [39], антибактериальные средства [31, 41]. 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 [28]. С этим же механизмом связывается возникновение агранулоцитоза при применении некоторых типичных нейролептиков (промазин или хлорпромазин) [40] и атипичных антипсихотических средств (оланзапин) [28]. В очень редких случаях нельзя полностью исключить и другой механизм развития агранулоцитоза – острую реакцию гиперчувствительности в виде быстрой деструкции нейтрофилов в кровяном русле, связанную 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-ашкинази, 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 [25, 36, 38].

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 агранулоцитозе 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 исследовать каждые 2 нед, а затем – хотя бы 1 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 3×10^9 /л и нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ /л прием клозапина должен быть прекращен. При выраженной лейкопении и при агранулоцитозе необходима 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. 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 клозапином, в условиях обычной клинической практики вряд ли найдет применение. Однако в этой области проводятся специальные исследования. Изучается возможность назначения больным с развившейся нейтропенией гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (филграстим) при одновременном продолжении приема клозапина. Также есть сообщения, что у таких больных количество лейкоцитов может увеличиваться при комбинации клозапина с препаратами лития.

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.

Было обследовано 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). Было обследовано 517 (93,7%) мужчин и 35 (6,3%) женщин. В обследованной группе преобладали мужчины-европеоиды в возрасте от 21 года до 30 лет. Необходимо отметить, что 21 (3,8%) больной был уроженцем Кавказа.

Все больные принимали терапию клозапином (отечественный препарат Азалептин). 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 большинстве случаев (449 наблюдений, 81,3%) больные на различных этапах терапии получали комбинированное лечение клозапином и другими психотропными средствами (нейролептики, транквилизаторы, корректоры антихолинэргического 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

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

Побочные эффекты	Число наблюдений, 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 ¹	6	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

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинамино-трансфераза, ГГТ –

осуществлялось тщательное динамическое клиническое обследование (физикальный осмотр, электрокардиограмма, электроэнцефалограмма, контроль артериального давления, 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-антиконвульсанты (вальпроаты – «депакин» или карбамазепин – «финлепсин»), отмеченные в связи с данной лабораторной находкой. В дальнейшем показатели крови нормализовались, несмотря на продолжение терапии клозапином.

Дополнительно был проведен анализ других побочных эффектов и осложнений. Наиболее часто при терапии клозапином наблюдалось 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 наблюдалась гиперсаливация (45,1%), запоры (46,9%) и повышение массы тела (50,9%). Примерно у каждого десятого больного отмечалась 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, 17].

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 день 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. 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 наблюдалось изме-

нения 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.

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 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 (пневмония, запоры, увеличение массы тела, сухость во рту, акатизия). Однако при условии рационального подбора психофармакотерапии и тщательном динамическом наблюдении эти нежелательные явления легко предотвратимы и не представляют опасности. Дополнительные усилия в применении методов формирования и поддержания терапевтического сотрудничества врача и больного значительно снижают вероятность нарушения пациентами режима терапии из-за развития побочных эффектов. Таким образом, оценка показателя «польза/риск» при терапии клозапином нуждается в пересмотре.

Ранее основным показанием к применению клозапина считались случаи лекарственной резистентности. Утверждалось, что терапия этим нейролептиком наиболее оправдана при неэффективности других антипсихотических средств (обычно у больных с длительным течением шизофрении при формировании устойчивых к лекарственному воздействию хронических симптомокомплексов). Более раннее его назначение, в том числе у впервые заболевших пациентов, прежде считалось нерациональным из-за неблагоприятного профиля побочных эффектов. Однако систематизация современных данных о безопасности применения клозапина и результаты собственного исследования позволяют рекомендовать его применение в качестве нейролептика выбора у широкого круга больных шизофренией, а не только в случаях лекарственной резистентности. Учитывая наиболее высокую эффективность клозапина (по сравнению с другими нейролептиками) и необходимость наиболее активного лечения шизофрении в первые годы после ее манифестации, клозапин может быть рекомендован в качестве средства первого ряда больным с небольшой длительностью заболевания.

Литература

1. Авруцкий ГЯ, Недува АА. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988.
2. Алмазов ВА, Афанасьев БВ, Зарицкий АЮ, Шишков АЛ. Лейкопении. Ленинград: Медицина, 1981.
3. Бриллиант МД, Воробьев АИ. Имунный агранулоцитоз. В кн.: Руководство по гематологии (ред. АИ. Воробьев, Ю.И. Лорие) М.: Медицина, 1979; 321–6.
4. Данилов ДС. Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Данилов ДС. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении. Журн. неврол. и психиат. 2009; 109 (4): 89–94.
6. Данилов ДС. Кутирующая терапия шубообразной шизофрении: эффективность современных антипсихотических средств и дифференциация их назначения. Психиат. и психофармакотер. 2009; 11 (1): 49–54.
7. Данилов ДС. Современная антипсихотическая терапия парано-

- идной шизофрении с непрерывным течением (сравнительное исследование эффективности клоzapина, рисперидона, оланzapина и высокопотентных традиционных нейролептиков). Рос. психиат. журн. 2009; 3: 71–80.
8. Зайцева Ю.С. Значение показателя «длительность нелеченного психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении. Соц. и клин. психиат. 2007; 17 (1): 72–9.
9. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. М.: Медицина, 1964.
10. Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Ашууров Г.Д. и др. Исследование системы крови в клинической практике (ред. Г.И.Козинец, В.А.Макаров). М.: Триада-Х, 1997; 204–43.
11. Кравченко С.К. Агранулоцитоз. В кн.: Внутренние болезни (ред. А.И.Мартьянов, Н.А.Мухин, В.С.Моисеев). Т.2. М.: Гэотар-Медиа, 2005: 917–9.
12. Малин Д.И., Козырев В.Н., Равилов Р.С., Спивак Б. Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия). Психиат. и психофармакотер. 2000; 2 (5): 138–41.
13. Медведев А.В. Глубокий дефект на отдаленных стадиях злокачественной шизофрении. Журн. невропатол. и психиат. 1984; 84 (5): 712–9.
14. Молохов А.Н. Формы шизофрении и их лечение. Кишинев: Государственное издательство Молдавии, 1948.
15. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001.
16. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. М.: Экспертное бюро, 1997.
17. Читая Н.Н., Данилов Д.С., Тювина Н.А. Особенности нейролептического синдрома при лечении эпилепсии титаничными и антипсихотическими нейролептиками. Журн. неврол. и психиат. 2009; 109 (3): 37–43.
18. Штернберг Э.Я., Гаврилов С.И., Дружинина Т.А. и др. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте (ред. Э.Я.Штернберг). М.: Медицина, 1981.
19. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed). Am J Psychiatry 2004; 161 (2): 1–114.
20. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med 2007; 146 (9): 657–65.
21. Arana GW, Rosenbaum JF. Фармакотерапия психических расстройств. М.: Бином, 2004.
22. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Медикаментозное лечение психозов и мании. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006; 382–411.
23. Bottlender R, Sato T, Jager M et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. Schizophrenia Research 2003; 62 (1–2): 37–44.
24. Carpenter WT, Conley RR, Vuchapian RW. Шизофрения. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии (ред. С.Д.Энн, Дж.Т.Койл). М.: Медицинское информационное агентство, 2007; 49–85.
25. 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; 33 (6): 218–20.
26. Duggal HS, Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. Drugs Today 2005; 41 (8): 517–26.
27. 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, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. Wld J Biol Psychiatry 2005; 6 (3): 132–91.
28. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. Hum Psychopharmac 2008; (Suppl. 1): 27–41.
29. Hegarty DJ, Baldessarini RJ, Toben M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 1994; 151: 1409–16.
30. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? Acta Psychiat Scand 1990; 81 (3): 231–5.
31. Henderson DC, Borba CP. Trimethoprim-sulfamethoxazole and clozapine. Psychiat Services 2001; 52 (1): 111–2.
32. Janicak PG, Davis JM, Presckorn SH, Ayd FJ. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр, 1999.
33. Kaplan HI, Sadock BJ. Клиническая психиатрия. М.: Медицина, 1994; Т.1.
34. Kua J, Wong KE, Kua EH, Tsoi WF. A 20-year follow-up study on schizophrenia in Singapore. Acta Psychiat Scand 2003; 108 (2): 118–25.
35. Mayer-Gross W, Slater E, Roth M. Clinical Psychiatry. London: Cassel a. C. ny, 1955.
36. Mosyagin I, Cascorbi I, Schaub R et al. Drug-induced agranulocytosis: impact of different fgamma receptor polymorphisms? J Clin Psychopharmacol 2005; 25 (5): 435–40.
37. Muller M, Muller C. Лечение шизофрении. В кн.: Клиническая психиатрия (ред. Н.В.Грубле и др.) (ред. русскоязычн. изд. Д.Д.Федотов). М.: Медицина, 1967; 25–58.
38. Opgen-Rhein C, Dettling M. Clozapine-induced agranulocytosis and its genetic determinants. Pharmacogenomics 2008; 9 (8): 1101–11.
39. Senechal A, Landry P, Deschamps R, Lessard M. Neutropenie chez un patient traite avec la clozapine dans le contexte d'une polypharmacie. L'Encephale 2002; 26 (6): 567–9.
40. Stephan F, Podlipski MA, Kerleau JM et al. Toxicite mudullaire des phenothiazines: a propos d'un cas d'agranulocytose sous chlorpromazine. L'Encephale 2009; 35 (2): 173–5.
41. Usiskin SI, Nicolson R, Lenane M, Rapoport JL. Retreatment with clozapine after erythromycin-induced neutropenia. Am J Psychiatry 2000; 157 (6): 1021.
42. Wood ME, Butt PA. Секреты гематологии и онкологии (пер. с англ.). М.: Бином, 1997; 134–41.

Данилов Дмитрий Сергеевич – врач-психиатр, канд. мед. наук, соискатель ученой степени д-ра мед. наук.

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. Тел.: 8 (499) 255-30-81; 8 (903) 674-46-16; e-mail: clinica2001@inbox.ru