

Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1

В.А.Точилов, О.Н.Кушнир

Государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме

В настоящей статье рассматривается значение в современной психиатрии первого препарата из группы атипичных антипсихотиков – клозапина. Приведена история его создания, описаны механизмы действия и данные по его эффективности при различных психических и некоторых неврологических расстройствах. Дана характеристика всем известным побочным эффектам клозапина, описаны возможные осложнения в процессе терапии. Обоснованы рекомендации по использованию клозапина в соответствии с принципом соотношения «риск–польза».

Ключевые слова: клозапин, атипичные антипсихотики, психофармакотерапия.

Abstracts 1. Clozapine – the first atypical antipsychotic drug. Unused possibilities

V.A.Tochilov, O.N.Kushnir

Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov, Psychiatry department

Summary

This article is devoted to the different issues of the first atypical antipsychotic drug in modern psychiatry – clozapine. The research history of drug and issues of clinical pharmacology are presented here. The dates of clozapine efficacy in different psychiatric and neurological disorders are described. The article contains the full list of all side effects of the drug, the possible complications of the therapy. The prescription rationale of clozapine according to the principle «risk-benefits» is discussed.

Key words: clozapine, atypical antipsychotic, psychopharmacology.

Препарат клозапин (лепонекс, клозарил, азалеπτин) синтезирован в 1958 г. в Швейцарии. К клиническим испытаниям клозапин был предложен в 1962 г. Результаты его исследования внесли огромный вклад в развитие взглядов на патогенез и лечение шизофрении и других психических расстройств. В настоящее время клозапин в нашей стране – один из наиболее широко применяемых препаратов. Однако назначают его достаточно шаблонно, без учета механизмов действия и разработанных показаний. В связи с этим предлагается большая и драматическая история этого антипсихотика, ставшего предтечей целого ряда препаратов – класса атипичных антипсихотиков. Авторы полагают, что его свойства и возможности еще недостаточно изучены и оценены. Огромное теоретическое и практическое значение исследования клозапина в течение трех десятков лет отмечал в своих трудах проф. Ю.Л.Нуллер, которому и посвящена эта статья.

Немного истории. Первые попытки изучения эффективности клозапина показали, что он не вызывает каталепсию у грызунов, не влияет на экстрапирамидную систему, и это привело к определенному скепсису исследователей [22, 46]. Сравнительно недавно, в 1999 г., H.Nirpius отметил, что особых ожиданий не было, так как клозапин не укладывался в «нейролептическую догму», согласно которой основным показателем эффективности нейролептика было появление экстрапирамидного синдрома (ЭПС). В связи с этим дальнейшая разработка клозапина была перенесена в Германию, а впервые разрешен к применению он был в странах Европы. Сразу же была отмечена необычно высокая эффективность клозапина по сравнению с нейролептиками. Учитывая необычность свойств препарата и его уникальный профиль, пытались пересмотреть само понятие «нейролептик». Однако энтузиазм исследователей уменьшился, когда появились сообщения о том, что в Финляндии у 13 больных на фоне лечения клозапином развился агранулоцитоз и 8 пациентов умерли от инфекционных осложнений [45]. Это при-

вело к остановке изучения препарата. Но после отмены клозапина у части пациентов состояние значительно ухудшилось и нейролептики не помогали [50]. Это стало основанием для возобновления у них терапии под тщательным контролем уровня лейкоцитов. Тогда и было установлено, что индуцированный клозапином агранулоцитоз обратим и после его отмены уровень лейкоцитов восстанавливается [52].

Наблюдения, в которых описывалось, что клозапин наиболее эффективен у пациентов с тяжелыми психозами, резистентными к терапии обычными антипсихотиками, привели к мнению, что главное показание для препарата – лечение резистентных больных шизофренией. Именно это было подтверждено разрешением FDA. В итоге клозапин в 1990 г. был зарегистрирован в США. Затем его разрешили к применению и в других странах.

G.Stimmel (1976 г.) считает, что клозапин – это средство, которое давно искали фармакологи, в нем объединены мощное антипсихотическое действие и отсутствие экстрапирамидного эффекта. К тому же он обладает широким диапазоном доз. Естественно, что новый препарат пытались сравнивать с эталонными классическими нейролептиками. Мнения исследователей здесь разделились диаметрально. Если Т.А.Невзоровой и соавт. (1974 г.) не удалось выявить преимуществ клозапина перед аминазином, трифтазином и галоперидолом, то чаще высказывались противоположные заключения: клозапин превосходит классические нейролептики по силе анксиолитического, седативного и общего антипсихотического действия [24, 42, 70].

Исследование спектра психотропной активности клозапина приводило к разным выводам в зависимости от клинических особенностей больных. Так, B.Shopsin и соавт. (1976 г.) сообщали об эффективности при тревожной и анергической депрессиях, а Г.Я.Авруцкий и соавт. (1974 г.) оценивали антидепрессивный эффект клозапина гораздо ниже. R.Nurovska и соавт. (1975 г.) описали положительное действие на эмоциональное напряжение, враждебность и галлюцинаторно-бредовую симптоматику,

J.Gerlach и соавт. (1974 г.) – на ипохондрические расстройства, нарушения мышления, напряженность и манерность, R.Unyarik и соавт. (1974 г.) – на нарушения психомоторной деятельности, аффективность и слуховые галлюцинации при шизофрении. Подобные примеры можно продолжить, но, пожалуй, наиболее широкие показания для применения клозапина на симптоматическом уровне предложены В.И.Олейниковым и соавт. (1988 г.): недоступность больных, аффективное напряжение, парафренная симптоматика, враждебность, подозрительность, бред преследования, речевое возбуждение, псевдогаллюцинации, бред воздействия, двигательное возбуждение, формальные расстройства мышления – весь этот широкий круг расстройств авторы считают симптомами-мишенями для него. Таким образом, препарат продемонстрировал «универсальность» действия.

В итоге исследования показали, что клозапин – мощный антипсихотик с минимальным риском развития ЭПС. Это привело к пересмотру дальнейших путей психофармакологии, и в итоге появилось новое, второе, поколение антипсихотиков, которые позднее назвали атипичными.

Кроме того, попытки понять механизмы действия клозапина привели к расширению взглядов на патогенез шизофрении и других психических расстройств.

Механизм действия клозапина

Клозапин относится к группе трициклических антипсихотиков, известных как дибензепины. Дибензепины включают локсапиноподобную группу (дибензоксапины) и клозапиноподобную группу (дибензодиазепины). Дальнейшие разработки дибензодиазепиновой группы привели к созданию оланзапина и кветиапина.

Клозапин модулирует активность целого ряда нейромедиаторных систем [68]. Он является антагонистом как D_1 -, так и D_2 -дофаминовых рецепторов. Но в отличие от типичных антипсихотиков клозапин имеет наибольшее сродство к D_4 -рецепторам, а его сродство к D_1 -рецепторам больше, чем к D_2 -рецепторам. Кроме того, клозапин оказался мощным блокатором серотониновых рецепторов, его сродство к $5-HT_{2A}$ -рецепторам больше, чем к любым типам дофаминовых рецепторов. Клозапин блокирует также серотониновые $5-HT_{2C}$ -, $5-HT_6$ - и $5-HT_7$ -рецепторы, β_1 - и β_2 -адренорецепторы, холинорецепторы (как никотиновые, так и мускариновые), а также гистаминовые (H_1) рецепторы. От типичных нейролептиков клозапин отличается еще рядом свойств. У лабораторных животных он не вызывает каталепсию, не блокирует вызванные апоморфином или амфетаминами стереотипии, не повышает уровень пролактина в сыворотке крови и чувствительность дофаминовых рецепторов [39]. Кроме того, клозапин блокирует деполяризацию только A_{10} -дофаминовых нейронов, что согласуется с данными, полученными при оценке вызванного клозапином усиления экспрессии белка c-fos [80]. Клозапин усиливает экспрессию c-fos (нового белка клеточной активности) в прилежащем ядре, вентральной части стриатума, передней поясной и медиальной префронтальной зонах коры. В отличие от клозапина галоперидол активирует экспрессию c-fos в структурах, иннервируемых дофаминергическими нейронами, относящимися к группе A_9 , например в дорсальном стриатуме [17].

Но до настоящего времени остается неясным, каким же именно фармакологическим свойствам клозапин обязан столь высокой антипсихотической активностью.

В последние годы появилась теория, частично объясняющая уникальную клиническую эффективность клозапина. По данным Javitt и соавт. (2005 г.), клозапин является антагонистом системы А глицинового транспорта. Он потенцирует NMDA-рецепторы путем ингибирования

синапсосомальной трансмиссии глицина и способствует восстановлению нормального функционирования NMDA-рецепторов. Антагонизмом в отношении транспорта глицина также объясняется одно из побочных явлений клозапина – его способность вызывать изменения на электроэнцефалограмме и судороги.

Как было замечено ранее, клозапин первым поколебал догму о том, что выраженный антипсихотический эффект должен всегда сопровождаться тяжелым ЭПС. Существует несколько гипотез, объясняющих, каким образом клозапин может купировать психоз без развития ЭПС.

1. Низкий риск развития ЭПС при применении клозапина объясняется тем, что он блокирует D_2 -рецепторы незначительно. Исследования с использованием позитронной эмиссионной томографии показали, что типичные антипсихотики эффективны в тех случаях, когда они блокируют 80% D_2 -рецепторов [37]. При блокировании D_2 -рецепторов более чем на 80% эффективность остается прежней, но развивается ЭПС. Однако клозапин становится эффективным уже при блокаде D_2 -рецепторов на более низком уровне: от 20 до 67%. Поэтому предположили, что эффективность клозапина нельзя объяснить только блокадой D_2 -рецепторов [72]. Предположительно она связана также с сочетанием относительно низкого сродства препарата к D_2 -рецепторам и высокого аффинитета к другим типам рецепторов: $5-HT_{2A}$ -, $5-HT_{1C}$ -, адренергическим и холинорецепторам. Большое значение также имеет высокий уровень отношения $5-HT_{2A}$ -рецепторов к D_2 -рецепторам, так как именно это свойство является основным, отличающим группу атипичных антипсихотиков от типичных. Кроме того, серотонин ($5-HT$) регулирует уровень дофамина в substantia nigra, что приводит к уменьшению ЭПС.

Клозапин также имеет высокий аффинитет к D_4 -рецепторам, которые располагаются в основном в коре и в меньшей степени в стриальной системе. Но и этим не объяснить мощный антипсихотический эффект клозапина, поскольку другие известные антипсихотики с аналогичным высоким сродством (например, замещенные бензамиды) столь высокой антипсихотической активностью не обладают.

2. Другая теория, высказанная Seeman и Karim (2001, 2002 гг.), состоит в том, что низкий уровень ЭПС при приеме клозапина и других атипичных антипсихотиков связан с их быстрым отсоединением от D_2 -рецепторов. Нейролептики более плотно связываются с D_2 -рецепторами, чем дофамин. В то же время почти все атипичные антипсихотики, включая клозапин, в присутствии дофамина хуже связываются с дофаминовыми рецепторами. В результате они блокируют дофаминовые рецепторы кратковременно, быстрое высвобождение рецепторов способствует нормализации дофаминергической трансмиссии.

Пик концентрации клозапина в плазме крови достигается через 2 ч, а период полувыведения составляет приблизительно 12 ч. Постоянная терапевтическая концентрация в плазме крови накапливается уже к концу 1-й недели.

Клозапин метаболизируется в печени и желудочно-кишечном тракте. Биодоступность колеблется от 27 до 47%; 80% препарата выводится с мочой и калом в виде метаболитов; 5% – в неизменном виде с мочой.

Лечение клозапином острых приступов шизофрении и шизоаффективных психозов

В США клозапин зарегистрирован только по двум показаниям:

1. Для лечения тяжелых резистентных форм шизофрении.
2. Для снижения риска стойкого суицидального поведения у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами.

В Европе клозапин зарегистрирован также для лечения психотических расстройств при болезни Паркинсона и при неэффективности стандартной терапии (ЕМЕА).

Таким образом, если стандартная терапия острых приступов шизофрении и шизоаффективных психозов эффективна, клозапин, как правило, не назначают. Такой подход распространен и у нас. Между тем данные сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществах клозапина в лечении этих больных.

При сравнении его эффективности с галоперидолом и хлорпромазином было обнаружено, что клозапин по крайней мере так же эффективен при острой шизофрении, как и типичные антипсихотики [38, 46, 51, 83].

Большинство данных литературы указывает на высокую эффективность клозапина при острых психозах с приступообразным течением, характеризующихся наличием тревоги, аффективного напряжения, психомоторного возбуждения (в том числе кататонического и маниакального), острого чувственного бреда, онейроидных помрачений сознания [2, 8, 60]. При этом подчеркивается быстрое наступление терапевтического действия, что способствует ранней выписке и восстановлению трудоспособности [32]. В отдельных случаях эффект наступает столь стремительно, что производит впечатление «обрыва» психоза [1, 15]. В наших исследованиях [16] при лечении 183 больных с острыми психозами полная редукция симптоматики отмечена более чем у трети больных, частичная редукция – у половины, в остальных случаях эффект отсутствовал. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев применение клозапина приводило к улучшению. Что касается клинической картины, то препарат был наиболее эффективен при лечении тревожно-бредовых и онейроидных приступов. При лечении депрессивно-бредовых и депрессивно-деперсонализационных приступов клозапин также оказался эффективным, но в составе комплексной терапии.

Таким образом, высокая эффективность клозапина при острых психозах не вызывает сомнений. Вероятно, поэтому в Китае в настоящее время клозапин рекомендован для лечения острых психозов как препарат первого выбора.

Лечение резистентных форм шизофрении

По данным разных авторов [54, 55, 95–97], эффективность клозапина при тяжелых формах резистентной шизофрении колеблется от 40 до 60%. Это – очень хороший результат. У 30% резистентных больных значительного улучшения удастся достигнуть уже в течение первых 6 нед терапии [54], а через 6 мес значительное улучшение наблюдается у 60% больных [68]. Следует отметить, что у этой категории больных клозапин оказался эффективным в отношении как позитивных, так и негативных симптомов. В дальнейшем Marder и соавт. (2002 г.), сравнив эффективность клозапина с типичными и атипичными антипсихотиками, пришли к выводу, что он является наиболее эффективным препаратом для лечения резистентных форм шизофрении.

Кроме перечисленных, у клозапина существуют и другие преимущества. Особо подчеркивается его анксиолитический эффект. При экспериментальном изучении клозапина А.В.Вальдман, Э.Э.Звартау, М.М.Козловская (1976 г.) обнаружили, что в условиях стрессорной ситуа-

ции клозапин меняет характер ответного реагирования, т.е. проявляет антистрессорное действие. При дальнейших исследованиях А.В.Вальдман, Ю.А.Александровский (1987 г.) делают вывод, что клозапин принципиально отличается от каталептогенных нейролептиков и занимает промежуточное положение между ними и транквилизаторами, обладая антистрессорным, или анксиолитическим, эффектом. Именно с этим связывают его антипсихотическое действие при острых состояниях [3, 6, 7, 9, 14, 16].

Существует множество исследований, доказывающих, что клозапин может снижать уровень враждебности и агрессии у больных шизофренией [30, 36, 54, 55].

Расширенные эпидемиологические исследования показали, что смертность от суицида у пациентов, принимающих клозапин, значительно снижается [79, 98]. Н.Мeltzer и О.Окайли (1995 г.) отметили снижение числа серьезных суицидных попыток, а также уменьшение интенсивности депрессии и чувства безнадежности у этих пациентов. Наиболее убедительные данные были получены в результате сравнения эффективности клозапина и оланзапина у 980 больных шизофренией с высоким риском суицида [66, 67]. Было обнаружено, что клозапин снижает риск суицидов в большей степени, чем оланзапин. В результате этих исследований он и приобрел новое показание к применению – снижение риска повторного суицидного поведения у больных шизофренией.

Использование клозапина для поддерживающей терапии шизофрении

В связи с тем что применение клозапина долгое время ограничивалось только резистентными формами психозов, как препарат для длительной поддерживающей терапии шизофрении его не изучали.

Тем не менее такие данные постепенно накапливались, и обнаружилось, что действие клозапина при длительной поддерживающей терапии отличается от эффекта нейролептиков. В частности, по данным Breier и соавт. (2000 г.), пациенты, получавшие поддерживающую терапию клозапином в течение года, реже госпитализировались в стационар с обострением шизофрении, чем до него. Именно при таких исследованиях появились сообщения о влиянии клозапина на негативную симптоматику [69].

Г.П.Пантелеева и соавт. (1984 г.) считают, что спектр клозапина не ограничивается только высоким уровнем седативного и антипсихотического действия. Он способен обеспечивать постепенное повышение активности и ресоциализацию пациентов. При этом наблюдали значительное сокращение числа обострений и увеличение времени пребывания в ремиссии. Авторы выделили так называемое антиаутистическое действие клозапина и уже тогда считали его одним из самых перспективных психофармакологических препаратов.

Essock и соавт. (2000 г.) изучали качество жизни пациентов, получающих клозапин после выписки из стационара. Выяснилось, что показатели качества жизни после выписки у больных, лечившихся клозапином, были выше, чем у остальных. Эти данные свидетельствуют о том, что клозапин может с успехом использоваться в качестве поддерживающей терапии и для предотвращения обострений.

Сведения об авторах:

Тоχιлов Владимир Антонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова (tochilov@bk.ru)

Кушнир Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова (knam@rambler.ru)

Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 2*

В.А.Точилов, О.Н.Кушнир

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

Резюме. В статье рассматривается значение в современной психиатрии первого препарата из группы атипичных антипсихотиков клозапина. Приведена история его создания, описаны механизмы действия. Приведены данные по его эффективности при различных психических и некоторых неврологических расстройствах. Дана характеристика всем известным побочным эффектам клозапина, описаны возможные осложнения в процессе терапии. Обоснованы рекомендации по использованию клозапина в соответствии с принципом соотношения «риск–польза».

Ключевые слова: клозапин, атипичные антипсихотики, психофармакотерапия.

Clozapine – the first atypical antipsychotic drug. Unused possibilities

V.A.Tochilov, O.N.Kushnir

Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov,
Psychiatry department

Summary. This article is devoted to the different issues of the first atypical antipsychotic drug in modern psychiatry – clozapine. The research history of drug and issues of clinical pharmacology are presented here. The dates of clozapine efficacy in different psychiatric and neurological disorders are described. The article contains the full list of all side effects of the drug, the possible complications of the therapy. The prescription rationale of clozapine according to the principle «risk-benefits» is discussed.

Key words: clozapine, atypical antipsychotic, psychopharmacology.

Лечение клозапином маниакальных состояний

С самого начала клинического применения клозапина благодаря явно выраженному седативному эффекту препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении маниакальных состояний. Его действие при маниах проявляется быстро, уже в первые часы терапии. Больные быстро успокаиваются, становятся сонливыми. В дальнейшем, по меткому выражению Н.Ниппиус, они «просыпают свой психоз».

В 1991 г. S.McElroy и соавт., исследуя эффективность клозапина у больных с биполярными расстройствами, подтвердили, что препарат с успехом может использоваться как в качестве монотерапии маниакальных состояний, так и в качестве дополнительного препарата. В дальнейшем эти данные нашли подтверждения в работах других исследователей. В.Barbini и соавт. (1997 г.) в открытом рандомизированном исследовании выяснили, что клозапин оказался эффективнее хлорпромазина при лечении маний. Кроме того, он приводил к более быстрой редукции маниакальных симптомов и способствовал более быстрому наступлению ремиссии. T.Surpes и соавт. (1999 г.) подтвердили эффективность клозапина в качестве дополнительной терапии при биполярных и шизоаффективных расстройствах. A.J.Calabrese и соавт. (1996 г.), A.Green и соавт. (2000 г.) в своих работах доказали эффективность клозапина при биполярных расстройствах, резистентных к обычной терапии.

Наши данные говорят о том, что клозапин может быть использован как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. Особенно ярко это видно при лечении маний с психотической симптоматикой в рамках биполярного аффективного или шизоаффективного расстройства. И в этих случаях препарат действует быстро, в первую очередь редукции подвергается психотическая симптоматика (острый чувственный бред, кататонические расстройства, онейроид и др.). В дальнейшем выступающий на передний план маниакальный аффект требует присоединения нормотимиков [16].

Лечение клозапином тяжелых депрессий с психотическими симптомами

Наряду с лечением маниакальных расстройств клозапин давно зарекомендовал себя эффективным препаратом при лечении тяжелых депрессий с психотическими симптомами в рамках биполярного аффективного расстройства, шизоаффективного расстройства, рекуррентной депрессии. Эти состояния характеризуются выраженными тревогой и страхом, тревожной ажитацией или оцепенением, кататоническими включениями, эпизодами нарушенного сознания на высоте приступа. Бредовая симптоматика, кроме депрессивного бреда, представлена persecutory идеями в виде бреда отношения, особого значения, преследования, ипохондрических переживаний и манихейских построений. В этих случаях эффективность терапии клозапином проявляется уже в первые дни. После обязательного периода сонливости или сна наступает улучшение в виде успокоения, смягчения тревоги, сенестопатий, редукции гетерогенных бредовых идей. Далее следует трансформация сложного полиморфного синдрома в простой. Чаще депрессивно-бредовое состояние преобразуется в депрессию, что требует антидепрессивной терапии. Высокая эффективность клозапина при терапии депрессий с деперсонализацией и бредом Котара требует отдельного описания. Этому посвящено множество работ, выполненных Ю.Л.Нуллером и его учениками и сотрудниками [3, 10, 11, 16].

Эффективность клозапина при тяжелых депрессиях, сопровождающихся психотическими симптомами, подтверждают S.McElroy и соавт. (1991 г.), R.Ranjan, H.Meltzer (1996 г.) считают, что клозапин действует как на депрессивную, так и на психотическую симптоматику. При этом исследователи подчеркивают, что в большинстве случаев терапевтический эффект сопровождается хорошей переносимостью препарата. C.Zarate и соавт. (1995 г.) также отметили хорошую эффективность и переносимость клозапина при тяжелых депрессивных расстройствах как при кратковременном применении, так и при поддерживающей терапии. По данным

*Сообщение 1 читайте в №3, 2010 г.

D.Dassa (1993 г.), клоzapин оказался эффективен при тяжелых депрессиях, резистентных к электросудорожной терапии. J.Davis, R.Casper (1978 г.) рекомендуют его при атипичных депрессиях, резистентных к трициклическим антидепрессантам.

Эффективность при психозах при болезни Паркинсона

Психотические расстройства, сопровождающиеся бредом и галлюцинациями, наблюдаются у 25% больных болезнью Паркинсона [105]. Они часто появляются в результате приема дофаминимитиков, но могут также возникать в результате дефицита ацетилхолина. Исследования, проведенные French Clozapine Parkinson Study Group (1999 г.), Parkinson Study Group (1999 г.), показали, что клоzapин в небольших дозах (25–50 мг) способен редуцировать психотическую симптоматику у больных болезнью Паркинсона. При этом, как правило, у больных не наблюдается усугубления основного заболевания, т.е. не происходит усиления тремора и скованности. После тщательного анализа этих результатов EMEA рекомендовал клоzapин для лечения психозов при болезни Паркинсона.

Из приведенного краткого обзора следует, что клоzapин в настоящее время является препаратом выбора для терапии острых приступов шизофрении, биполярного расстройства с бредом, рекуррентного расстройства с бредом, шизоаффективного психоза. Наш многолетний опыт свидетельствует о том, что эффективность препарата прямо зависит от остроты состояния пациента, выраженности в нем тревоги, страха, психомоторного возбуждения. Использование в этих случаях парентеральной формы клоzapина (к сожалению, сейчас в России отсутствующей) приводило к драматическим результатам. Кроме того, эффективность препарата всегда сопровождается отсутствием нейролепсии, в том числе психической, что с удовлетворением отмечают пациенты. Таким образом, если сейчас существует альтернатива клоzapину для лечения хронической шизофрении в виде атипичных антипсихотиков, то альтернативы ему для терапии острых психозов нет. Однако для оптимального и безопасного использования клоzapина необходимо знать его специфические, особые, присущие только ему побочные эффекты.

Побочные эффекты

По сравнению с типичными антипсихотиками клоzapин очень редко вызывает как ранние, так и поздние экстрапирамидные нарушения. При его применении почти не наблюдается явлений паркинсонизма и акатизии, а случаи острых дистонических реакций вообще не описаны. Клоzapин не вызывает позднюю дискинезию. Хотя подобные случаи были описаны, их связь с приемом клоzapина осталась недоказанной. Более того, отмечена связь между широким распространением препарата и снижением заболеваемости поздней дискинезией [90]. Оказалось также, что клоzapин можно использовать для лечения поздней дискинезии и тяжелой акатизии. Ввиду незначительного риска развития злокачественного нейролептического синдрома клоzapин может рассматриваться как препарат выбора у больных, ранее перенесших его.

Тем не менее существует ряд серьезных осложнений, которые в свое время едва не привели к прекращению дальнейших исследований препарата. Самые опасные – агранулоцитоз и лейкопения. Агранулоцитозом считается абсолютное снижение числа нейтрофилов менее 500/мм³. В Финляндии в 1975 г. было зарегистрировано 17 случаев агранулоцитоза при приеме клоzapина, в связи с чем широкое применение этого препарата для лечения больных шизофренией было временно прекращено [21, 31, 45]. В США агранулоцитоз был зарегистрирован менее чем у 1% пациентов, принимавших клоzapин [19]. G.Honigfeld и соавт. (1998 г.) провели анализ заболеваемости и смертности пациентов, получавших клоzapин в течение 5 лет, в период с 1990 по 1994 г. За этот период всего были обследо-

ваны 99 502 пациента, среди них у 2931 (2,95%) развилась лейкопения (абсолютное количество лейкоцитов менее 3500/мм³), а у 382 (0,38%) человек – агранулоцитоз. В 12 (0,012%) случаях агранулоцитоз привел к летальному исходу. Нормализация показателей крови происходила, как правило, на 14–24-й день после прекращения приема препарата без каких-либо отдаленных последствий. В тяжелых случаях назначали дополнительную терапию [77, 99, 100].

Действие клоzapина на сердечно-сосудистую систему

Самыми частыми побочными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы при применении клоzapина были тахикардия и ортостатическая гипотензия. Тахикардия связана с его действием на холинорецепторы, в то время как ортостатическая гипотензия обусловлена блокадой адренорецепторов. Однако в некоторых случаях клоzapин может вызывать и другие кардиотоксические эффекты. Есть данные о появлении миокардита и миокардиопатии при приеме клоzapина. В 2002 г. фармацевтическая компания «Новартис» сообщила о 213 случаях миокардита, связанного с приемом клоzapина, 85% которых возникли в первые 2 мес после начала лечения. Присутствие эозинофилии в большинстве описанных случаев указывает на участие в патогенезе иммуноглобулина E как индикатора аутоиммунной реакции [57]. Также компания «Новартис» сообщила о 178 случаях миокардиопатии, причем в 80% случаев она развилась у лиц моложе 50 лет. В 20% случаев заболевание закончилось смертельным исходом из-за несвоевременной диагностики и лечения. Поздняя диагностика миокардиопатии чаще всего была связана с неспецифичностью кардиотоксических симптомов, таких как тахикардия, утомляемость, ортостатическая гипотензия [62]. Поэтому перед назначением клоzapина необходимо выяснить подробный анамнез о наличии сердечно-сосудистых заболеваний у пациента и его родственников [106]. Этиология клоzapининдуцированного миокардита и кардиомиопатии до сих пор остается невыясненной. Для предотвращения ортостатической гипотензии рекомендуется медленное увеличение дозы клоzapина под контролем артериального давления в первые дни терапии. Для лечения тахикардии возможно применение β-блокаторов, однако следует помнить о том, что они могут потенцировать гипотензивный эффект клоzapина.

Клоzapин и метаболический синдром

Метаболические побочные эффекты клоzapина нередки и являются одними из наиболее частых причин отказа от лечения [48, 101, 102].

1. Увеличение массы тела

Увеличение массы тела наблюдали практически во всех клинических исследованиях [27, 28, 48, 86]. Средняя прибавка массы тела за 6-месячный период лечения клоzapинном составила 6,9±0,8 кг. D.Allison (1999 г.) путем метаанализа рассчитала прибавку массы тела при краткосрочном лечении антипсихотиками. Среднее увеличение массы тела при лечении клоzapинном составило 4,45 кг, что превышает таковое при лечении другими, в том числе и типичными, антипсихотиками. Например, при лечении тиоридазином увеличение массы тела составило 3,19 кг.

Увеличение массы тела происходило постепенно, в течение первых 40–46 нед [49]. Самые угрожающие показатели прибавки массы тела были у подростков. F.Theisen (2001 г.) отметил ожирение у 64% подростков, принимающих клоzapин.

2. Риск развития сахарного диабета

Сахарный диабет в большинстве случаев развивается у пациентов с избыточной массой тела. По данным D.Henderson (2000 г.), диабет развивается у 36,6% больных, принимавших клоzapин в течение 5 лет. В 2001 г. E.Koller сообщил в FDA о 242 случаях впервые диагностированного сахарно-

го диабета, 54 случаях ухудшения течения заболевания и 80 случаях диабетического кетоацидоза у больных, принимающих клозапин. Их средний возраст составлял 40 ± 12 лет, а соотношение мужчин и женщин – 2:1. Как правило, сахарный диабет возникал в течение первых 6 мес после начала приема клозапина, чаще у мужчин негроидной расы [101]. M.Sernyak (2002 г.), обследовав более 30 000 пациентов, выявил, что сахарный диабет значительно чаще развивается у пациентов, принимающих мультирецепторные атипичные антипсихотики (клозапин, оланзапин, кветиапин), чем у пациентов, лечившихся типичными нейролептиками. Эти данные свидетельствуют о том, что эта категория пациентов относится к группе повышенного риска развития клозапининдуцированного диабета и они нуждаются в постоянном мониторинге уровня глюкозы и других лабораторных показателей метаболизма. Тем не менее отдельные наблюдения свидетельствуют о том, что нарушения углеводного обмена при приеме клозапина при замене антипсихотика могут подвергаться обратному развитию.

3. Нарушения липидного обмена

Данных о клозапининдуцированной дислипидемии в литературе относительно немного. Однако P.Ghaeli и R.Dufresne (1996 г.) провели ретроспективный анализ нарушений липидного обмена у 24 мужчин и 15 женщин, получавших клозапин в течение года. Обнаружено, что средний уровень триглицеридов в этой группе составил 264,6 мг/дл, что почти в 2 раза выше, чем в группе контроля, принимавшей типичные антипсихотики – 149,8 мг/дл. О росте триглицеридов при лечении клозапином сообщали B.Gaulin (1999 г.), B.Spivak и соавт. (1999 г.), D.Wirshing и соавт. (2002 г.).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что клозапин способен вызывать выраженные метабо-

лические нарушения. Поэтому в 2004 г. Американская диабетическая ассоциация предложила инструкцию по мониторингу массы тела, липидного и углеводного обмена у больных, принимающих клозапин. Также предложены рекомендации о физических нагрузках и диете для этой категории больных.

Судорожные припадки

Первые сообщения о том, что клозапин повышает судорожную готовность нейронов и может провоцировать возникновение судорожных припадков, появились в 1974 г. [24]. В настоящее время это обнаруживается у 5–10% больных. Причины этого феномена остаются до конца не выясненными, однако существует предположение, что возникновению судорожных припадков способствует быстрое увеличение дозы и, соответственно, резкое повышение уровня клозапина в плазме крови [58]. Чаще клозапининдуцированные судорожные припадки возникают при его применении в дозах, превышающих 600 мг в сутки. Однако связь между концентрацией клозапина в плазме крови и частотой возникновения припадков остается недоказанной [85, 94]. Развитие припадков не является абсолютным противопоказанием для дальнейшего лечения клозапином. Существуют интересные наблюдения, свидетельствующие о том, что после припадка состояние больных улучшается. Обычно рекомендуют снижение дозы препарата до половины последней дозы, не вызывающей припадков. Многие авторы рекомендуют назначать в таких случаях антиконвульсанты, в частности вальпроаты, габапентин, топирамат [73, 92, 93]. При этом предпочтение отдается топирамату, так как он не вызывает увеличения массы тела. Карбамазепин назначать не рекомендуется из-за риска развития аграулоцитоза.

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



ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!

г. Новокузнецк, Кузнецкое ш. 3
тел. (3843) 37-46-40, 37-24-94

e-mail: inform@organica.su
www.organica-nk.ru

Другие побочные действия

У 10% больных в процессе лечения клозапина отмечены ночные состояния спутанности, напоминающие делириозные. Создалось впечатление, что их развитию способствовала церебральная несостоятельность в виде атеросклероза мозговых сосудов, последствия черепно-мозговой травмы и пр. Эти явления не были дозозависимыми. Они не требовали специального лечения, дезинтоксикационной терапии, проходили при снижении дозы. Интересен факт, что после их исчезновения психотическое состояние больных улучшалось.

В процессе лечения клозапином у 4% больных возникали гипертермические реакции с подъемом температуры до 39–40°C, которые нормализовались также при снижении дозы. Это наблюдение заслуживает внимания при дифференциальной диагностике состояния с фебрильным приступом болезни.

Среди других важных побочных эффектов клозапина нужно отметить также сонливость и гиперсаливацию, наблюдающиеся более чем у 50% больных. E.Anderson и P.Powers (1991 г.) сообщили о нескольких случаях развития злокачественного нейролептического синдрома при приеме клозапина.

Побочные эффекты чаще наблюдали у женщин, чем у мужчин. При этом в женской группе количество случаев гиперсаливации и ночной спутанности превосходило таковое у мужчин почти в 2 раза.

Холинолитическое действие клозапина при неблагоприятных условиях (малоподвижный образ жизни, питание с небольшим содержанием жидких продуктов) может вызывать стойкие запоры. В некоторых случаях у хронизированных больных это может привести к серьезным осложнениям и даже смертельным исходам [35, 47, 61].

Повышение уровня трансаминаз, не сопровождающееся клиническими проявлениями, наблюдается у 30–50% пациентов, лечившихся клозапином. Особенно часто это происходит при сочетании препарата с другими антипсихотиками [63, 101].

При передозировке клозапина возможны угнетение дыхания вплоть до развития комы, а также симптомы, связанные с холинолитическим действием (тахикардия, делирий).

Заключение

В психофармакологии есть понятие идеального антипсихотика – препарата, удовлетворяющего всем запросам врача и пациента, – от идеальной эффективности и безопасности до приемлемой цены. Естественно, что клозапин по многим параметрам далек от идеала. Однако в настоящее время он является самым мощным антипсихотиком. В связи с этим, несмотря на побочные явления, применение клозапина при острых психозах целесообразно и полностью оправдано. Врач, серьезно ознакомившийся с приведенным обзором, должен серьезно взвесить все «за» и «против» при назначении препарата.

К сожалению, очень часто клозапин врачи используют без достаточных на то оснований и не по назначению. Его использование в качестве снотворного средства, самого доступного и дешевого, можно уподобить стрельбе из пушки по воробьям. Именно здесь чаще всего и проявляются побочные эффекты, поскольку больные нередко бесконтрольно, годами принимают этот препарат. В настоящее время в арсенале врачей есть множество атипичных антипсихотиков, уступающих клозапину по силе антипсихотического действия, но превосходящих его по безопасности при длительном приеме. Поэтому, учитывая соотношение «риск–польза», применение клозапина для длительной поддерживающей терапии на современном этапе рискованно и не всегда целесообразно.

Список использованной литературы

1. Авруцкий Г.Я., Зайцев С.Г., Мазалиф А.Ю., Гофман Д.Я. Критерии сравнительной оценки нейролептиков при изучении действия левонекса у больных шизофренией. В кн. О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств. Симпозиум. М., 23 апреля 1974; с. 49–62.

- Барштейн Е.И., Гальперина Н.Н. Особенности терапевтического действия левонекса при периодической шизофрении. Новые лекарственные средства в лечении психических и нервных заболеваний. Л., 1974; с. 33–6.
- Браверман Л.В. Опыт применения левонекса (клозапина). В кн.: Новые лекарственные средства в лечении психических и нервных заболеваний. Л., 1974; с. 36–41.
- Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия невротических расстройств. М.: Медицина, 1987.
- Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофармакология эмоций. М.: Медицина, 1976.
- Васильев А.А., Нуллер Ю.Л. Исследование структуры тревожно-бредового синдрома у больных шизофренией в процессе терапии анксиолитиками. Журн. невропатол. и психиатр. 1986; 8: 1217–22.
- Казан В.Е., Николаенко Н.Н. Клинико-электроэнцефалографические данные о действии левонекса /клозапина/. В кн.: Новые лекарственные средства в лечении психических и нервных заболеваний. Л., 1974; с. 41–9.
- Невзорова Т.А., Гальперина Л.Е., Орбачевская В.Д., Верховская Т.Е. Лечение больных шизофренией препаратом левонекс. В кн.: О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств. Симпозиум. М., 23 апреля 1974; с. 101–7.
- Николаенко Н.Н., Нуллер Ю.Л. Особенности действия левонекса при лечении депрессивно-деперсонализационных состояний (клинические и электроэнцефалографические данные). В кн.: Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний. Л., 1977; с. 43–50.
- Нуллер Ю.Л. Парадигмы в психиатрии. Киев, 1993.
- Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988.
- Олейников В.И., Даниленко Ю.Н., Блох И.И., Шербак Д.Н. Об эффективности левонекса при шизофрении. В кн.: 8-й Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. Тезисы докладов 25–28 октября 1988; т. 2. М., 1988; с. 366–7.
- Пантелева Г.П., Цуцельковская М.Я., Беляев Б.С. и др. Клиническая эффективность левонекса по данным международного исследования. Журн. невропатол. и психиатр. 1984; 3: 393–401.
- Попов М.Ю. Современные подходы к терапии острых бредовых состояний. Пособие для врачей. СПб., 2000.
- Тоцилов В.А. Оценка терапевтического эффекта левонекса. В кн.: Индивидуализация и оценка эффективности психофармакотерапии. Л., 1987; с. 106–13.
- Тоцилов В.А. Клиника, механизмы синдромаобразования и терапия атипичных аффективных психозов. Автореф. дис. – 0-ра мед. наук. Л., 1994.
- Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: пер. с англ. Под ред. С.Д.Энна и Дж.Е.Койла. М.: Мед. информ. агентство 2007; с. 64.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatr 1999; 156: 1686–96.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 1993; 329 (3): 162–7.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on anti-psychotic drugs and obesity and diabetes. Diabet Care 2004; 27: 596–601.
- Amsler HA, Teerenbovi L, Barth E et al. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of Finnish epidemic. Acta Psychiatr Scand 1977; 56(4): 241–488.
- Anden NE, Stock G. Effect of clozapine on the turn over of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. J Pharm Pharmacol 1973; 25: 346–8.
- Anderson ES, Powers PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine use. J Clin Psychiatr 1991; 52(3): 102–4.
- Angst J, Baasrup Gb, Grof P et al. О течении аффективных психозов. В кн.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Материалы симпозиума 10–12 сентября 1970 г. Москва–Базель, 1970; с. 17–28.
- Barbini B, Scherillo P, Benedetti F et al. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12(2): 109–12.
- Breier A, Buchanan R, Irish D et al. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patients Psychiatr Serv 1993; 51 (10): 1249–53.
- Briffa D, Meehan T. Weight changes during clozapine treatment. Aust N Z J Psychiatr 1998; 32: 718–21.
- Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. Am J Psychiatr 1996; 153 (6): 817–9.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ et al. Clozapine for treatment-refractory mania. Am J Psychiatr 1996; 153: 759–64.
- Citrome L, Volavka J, Czobor P et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 2001; 52(11): 1510–4.
- De la Chapelle A, Kari C, Nurminen M et al. Clozapine-induced agranulocytosis: a genetic and epidemiologic study. Hum Genet 1987; 37 (2): 183–94.
- Ciurezu T, Ionescu R, Udangiu SN, Niturad R. Etude clinique en «double blind» du HF 1854 (LX 100–129, Glozapine, Laponex) compare a l'haloperidol. Neurol Psychiatr (Bud) 1976; 14(1): 29–34.
- Dassa D, Kaladjian A, Azorin JM, Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. Br J Psychiatr 1993; 163: 822–4.
- Davis JM, Casper RG. General principles of the clinical use of neuroleptics. In: Clark WG del Giudice (eds) Principles of psychopharmacology. 2-nd edition. New York – San-Francisco – London. Acad Press 1978; 29: 511–36.
- Drew L, Herndon P. Clozapine and constipation: a serious issue. Aust N Z J Psychiatr 1997; 31 (1): 149–50.
- Essock SM, Frisman LK, Covell NH et al. Cost effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. Arch Gen Psychiatr 2000; 57 (10): 987–94.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D and D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated

- with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 538–44.
38. Fischer-Cornelissen KA, Ferrier UJ. An example of European multicenter trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1976; 12: 34–9.
39. Fitton A, Heel RC. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990; 40: 722–47.
40. French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet* 1999; 353: 2041–2.
41. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF et al. Clozapine-associated elevation in serum triglycerides. *Am J Psychiat* 1999; 156 (8): 1270–2.
42. Gerlach J, Koppellbus P, Helweg E, Monrad A. Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50 (4): 410–24.
43. Gbaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53 (17): 2079–81.
44. Green AL, Toben M, Patel JK et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiat* 2000; 157: 982–6.
45. Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; 2(7936): 657.
46. Gross H, Langner E. The neuroleptic 100-129/HF – 1854 (Clozapine) in psychiatry. *Int Pharmacopsychiat* 1970; 4: 220–30.
47. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiat* 1995; 152 (2): 298.
48. Henderson D. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipids abnormalities. *J Clin Psychiat* 2001; 62 (suppl 23): 39–44.
49. Henderson DC, Cagliero E, Gray C et al. Clozapine, weight gain, and lipids abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975–81.
50. Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12): 22–3.
51. Honigfeld G, Patin J, Singer J. Antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenia. *Adv Ther* 1984; 1: 77–97.
52. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with Clozaril National Registry. *J Clin Psychiat* 1998; 59 (suppl 3): 3–7.
53. Javitt DC, Duncan L, Balla A et al. Inhibition of system A-mediated glycine transport in cortical synaptosomes by therapeutic concentrations of clozapine: implications for mechanisms of action. *Mol Psychiat* 2005; 10 (3): 275–87.
54. Kane J, Honigfeld G, Singer J et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45(9): 789–96.
55. Kane JM, Marder SR, Schooler NR et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58 (10): 965–72.
56. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? a new hypothesis. *Am J Psychiat* 2001; 158 (3): 360–9.
57. Killian JG, Kerr K, Lawrence C et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354 (9193): 1841–5.
58. Klimke A, Kliestner E. The atypical neuroleptic clozapine (Leponex) – current knowledge and recent clinical aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63 (5): 173–93.
59. Koller E, Schneider B, Bennett K et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001; 111 (9): 716–23.
60. Lange E, König L, Rübner G-E, Liefke T. Klinische Erfahrungen mit leponex. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1975; 27(6): 360–5.
61. Levin TT, Barrett J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation: case report and literature review. *Psychosomatics* 2002; 43 (1): 71–3.
62. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reaction and agranulocytosis. *Psychiatr* 1992; 63 (1): 51–70.
63. Macfarlane B, Davies S, Mannan K et al. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1997; 112 (5): 1707–9.
64. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28 (1): 5–16.
65. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorders, and schizophrenia. *J Clin Psychiat* 1991; 52 (10): 411–4.
66. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4 (4): 279–83.
67. Meltzer HY, Alphas L, Green AL et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiat* 2003; 60: 82–91.
68. Meltzer HY, Bastani B, Yound Kwon K et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I Preliminary Report. *Psychopharmacol* 1989; 99: 68–72.
69. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B et al. Effect of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hasp Comm Psychiatr* 1990; 41: 892–7.
70. Meltzer H, Goode U, Schyve PM et al. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiat* 1979; 136(12): 1550–5.
71. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk – benefit assessment. *Am J Psychiat* 1995; 152 (2): 183–90.
72. Miller DD. The clinical use of clozapine plasma concentration in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiat* 1996; 8(2): 99–109.
73. Navarro V, Pons A, Romero A et al. Topiramate for clozapine-induced seizures. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6): 968–9.
74. Novartis: Association of Clozaril with cardiovascular toxicity (Dear Healthcare Professional letter). Dorval, PQ, Canada, Novartis Pharmaceuticals, 2002.
75. Nurowska K, Paluba M, Welbel L. Wpływ klozapiny na stan psychiczny i fizyczny chorych. *Psychiatr Pol* 1975; 9 (4): 423–9.
76. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757–63.
77. Raison CL, Guze BH, Kissel RL et al. Successful treatment of clozapine-induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (4): 285–6.
78. Rautava R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiat* 1996; 40: 253–8.
79. Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49 (8): 1029–33.
80. Robertson GS, Matsumura H, Figiber HC. Induction patterns of neuroleptic-induced Fos-like immunoreactivity as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1054–66.
81. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiat* 2002; 47 (1): 27–38.
82. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiat* 2002; 159 (4): 561–6.
83. Shopin B, Klein H, Aaronson M et al. Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch Gen Psychiat* 1979; 36: 657–64.
84. Shopin B, Klein H, Aronson M. Clozapine: double-blind control trial in the treatment of acute schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1978; 14 (2): 12–5.
85. Simpson GM, Cooper TA. Clozapine plasma levels and convulsions. *Am J Psychiat* 1978; 135 (1): 99–100.
86. Simpson GM, Varga E. Clozapine – a new antipsychotic agent. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16 (7): 679–86.
87. Sitvak B, Lamschtein C, Talmon Y et al. The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(2): 98–101.
88. Stimmel GL. Neuroleptics and the corpus striatum: clinical implications. *Dis Nerv Syst* 1976; 37 (4): 219–28.
89. Suppes T, Paul B et al. Clinical outcome in a randomized 10 year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiat* 1999; 156 (8): 1164–9.
90. Tamminga CA, Baker GK, Moran M et al. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiat* 1994; 55: 102–6.
91. Theisen FM, Ciccon S, Linden A et al. Clozapine and weight gain. *Am J Psychiat* 2001; 158: 816.
92. Toth P, Frankenburg FR. Clozapine and seizures: a review. *Can J Psychiat* 1994; 39(4): 236–8.
93. Usiskin SJ, Nicolson R, Lenane M et al. Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures. *Am J Psychiat* 2000; 157 (3): 482–3.
94. Vaillau JL, Jeanny B, Chomard P et al. Importance of determining clozapine plasma level in follow-up schizophrenic patients. *Encephale* 1996; 22 (2): 103–9.
95. Wablbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine vs typical neuroleptic medication for schizophrenia in the Cochrane Library 1998, issue 4, Oxford, UK.
96. Wablbeck K, Cheine M, Essali A et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia. *Am J Psychiat* 1999; 156: 990–9.
97. Wablbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine vs typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane review): The Cochrane Library 2001, issue 1, Oxford, Update Software.
98. Walker AM, Lanzall LL, Arellano F et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671.
99. Weide R, Kopper H, Heymanns J et al. Successful treatment of clozapine induced agranulocytosis with granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF). *Br J Haematol* 1992; 80 (4): 557–9.
100. Wickramanayake PD, Scheid C, Josting A et al. Use of granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of noncytotoxic drug-induced agranulocytosis. *Eur J Med Res* 1995; 1 (3): 153–6.
101. Wirsing DA, Spellberg BJ, Erhart SM et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiat* 1998; 44 (8): 77–83.
102. Wirsing DA, Wirsing WS, Kysar L et al. Novel antipsychotics comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiat* 1999; 60: 368–3.
103. Wirsing DA, Boyd J, Meng LR. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiat* 2002; 63 (10): 856–65.
104. Wirsing W, Ames D, Bisbeff S et al. Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (2): 120–1.
105. Wolters EC, Berendse MW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 499–504.
106. Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002; 166 (9): 1185–6.
107. Zarate CA, Toben M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiat* 1995; 56: 411–7.

Сведения об авторах:

Точилов Владимир Антонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. Тел. 714-76-35 (tochilov@bk.ru)

Кушнир Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. Тел. 714-76-35 (e-mail: knam@rambler.ru)