

Клозапин (азалептин*): терапевтические возможности при лечении шизофрении

Данилов Дмитрий Сергеевич

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы № 3 ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия, Москва.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ: Данилов Дмитрий Сергеевич – д.м.н., заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ: 119021, Москва, ул. Рассолимо, д. 11, стр. 9; Тел: 8 (499) 255-30-81; e-mail: clinica2001@inbox.ru

РЕЗЮМЕ: Аналитический обзор литературы, дополненный результатами собственных исследований автора, посвящен оценке эффективности и безопасности применения клозапина при лечении шизофрении. Статья открывается драматической историей введения клозапина в клиническую практику. Далее следует описание спектра его нейрхимической активности и механизма действия. Основная часть посвящена обсуждению профиля терапевтических эффектов клозапина, силы его антипсихотической активности и специфичности действия. Акцент делается на сравнении эффективности клозапина и других нейролептиков (типичных и атипичных). Анализируются данные о риске развития агранулоцитоза при приеме клозапина. Дискутируется вопрос о возможности более широкого использования клозапина при лечении шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, атипичные нейролептики, эффективность, безопасность, психические расстройства, шизофрения.

Среди значимых для психиатрии XX века событий революционным стало создание психофармакологических препаратов, а среди них антипсихотических средств. Синтез хлорпромазина и описание его терапевтических эффектов в 1950–1952 гг. положили начало «нейролептической эре», значение которой трудно переоценить. Появление первых нейролептиков (фенотицины), создание их высокопотентных представителей (бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины), синтез большого количества атипичных антипсихотических средств и другие этапы развития психофармакологии кардинально изменили судьбу многих больных шизофренией. Одним из значимых событий в истории антипсихотических средств стало появление клозапина. Этот нейролептик заслуживает отдельного описания в рамках журнальной статьи в связи с той ролью, которую он сыграл в лечении психических больных, и значением для развития психофармакологии. Высокая эффективность клозапина, превосходившая эффективность многих антипсихотических средств в 70–90 гг. XX в., вновь изменила представление о «бесперспективности» больного шизофренией**, а уникальность профиля его клинической и нейрхимической активности определила поиск «клозапиноподобных» средств и положила начало истории атипичных нейролептиков. С момента публикации последних обзоров, посвященных клозапину [14, 35], назрела необходимость повторного анализа различных аспектов его применения при лечении психических расстройств (особенно в плане сравнения с другими нейролептиками). Это

связано с появлением новых данных об использовании клозапина, созданием большого числа новых антипсихотических средств и произошедшими изменениями методики оценки эффективности психофармакотерапии (введение принципов доказательной медицины, использование стандартизированных методов оценки состояния психически больных).

Прежде чем перейти к обсуждению спектра клинической активности клозапина и его эффективности при лечении шизофрении необходимо остановиться на драматической истории его введения в клиническую практику. Описание первого опыта использования клозапина было представлено в 1966 г. австрийским психиатром H. Gross и соавт. на страницах Wiener Medizinische Wochenschrift и немецким психиатром D. Bente и соавт. на 5 Конгрессе международной коллегии нейропсихофармакологии [22, 33]. Однако стоит отметить, что синтез этого дибензодиазепинового нейролептика был осуществлен гораздо раньше – в 1958 г. – вскоре после создания первых антипсихотических средств (фенотицины) и примерно одновременно с появлением высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол). Первоначально предполагалось, что клозапин будет обладать антидепрессивной активностью, поскольку по строению молекулы он схож с трициклическими антидепрессантами. Однако уже первые исследования показали наличие у него антипсихотического эффекта. Неожиданным для того периода фактом стало отсутствие влияния клозапина на неврологическую сферу. Это наблюдение привело к разрушению представления об обяза-

* Торговое название «Азалептин» приводится для удобства специалистов-практиков в связи с тем, что на отечественном рынке «Азалептин» является основным генериком клозапина.

** До введения клозапина в клиническую практику большие надежды на прогресс в лечении шизофрении возлагались на первые нейролептики – производные фенотицина, а затем – бутирофеноны. Их применение в 50–70 гг. XX в. действительно позволило улучшить состояние многих больных. Однако вскоре стало понятно, что эффективность этих средств не безгранична. В этой связи появление клозапина можно рассматривать в качестве следующего «прорыва» в области психофармакотерапии шизофрении.

тельном наличии в спектре действия нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождению концепции об атипичности действия некоторых антипсихотических средств. Широкое внедрение клозапина в практику произошло в начале 70 гг. XX в. Однако уже в 1975 г. в журнале *Lancet* финский психиатр J. Idanpaan-Heikkilä и соавт. опубликовали письмо, в котором сообщалось о случаях агранулоцитоза, расцененных как следствие приема клозапина [36]. Последующий период был связан с резким ограничением его использования и даже полным запретом применения в некоторых странах*. В 90 гг. XX в. клозапин был возвращен на фармацевтический рынок после проведения J. Kane и соавт. (1988) в США двойного слепого исследования, в котором были получены убедительные доказательства его значительного преимущества перед другими антипсихотическими средствами (высокая эффективность в отношении продуктивных расстройств, предположительная эффективность при лечении дефицитарной симптоматики, редкость возникновения экстрапирамидных нарушений) [38]. Впоследствии это побудило психофармакологов к поиску новых нейролептиков с близким к клозапину химическим строением (гетероциклическая структура) и профилем нейробиологической активности (одновременная блокада дофаминовых и серотониновых рецепторов головного мозга). В клинической практике появились рисперидон, оланзапин, кветиапин, зотепин, сертиндол и многие другие атипичные средства. Однако теперь уже очевидно, что эффективность «клозапиноподобных» нейролептиков не столь высока, как ожидалось, хотя их создание значительно расширило возможности лечения психических расстройств в первую очередь благодаря редкости развития неврологических нарушений, общезатормаживающего и седативного эффектов.

Механизм действия клозапина несколько отличается от механизма действия многих нейролептиков. Эти отличия определяют значительные особенности профиля его психотропных эффектов. Антипсихотическое действие клозапина обычно объясняется его способностью блокировать дофаминовые D_2 - и серотониновые $5-HT_2$ -рецепторы головного мозга. Однако антагонизм клозапина по отношению к этим рецепторам не может в полной мере объяснить его высокую антипсихотическую активность. Сходным механизмом действия обладают многие нейролептики, даже те, которые наделены меньшей силой антипсихотического эффекта (хлорпромазин, кветиапин). Поэтому предполагается, что высокая психотропная активность клозапина связана с его аффинитетом не только к D_2 - и $5-HT_2$ -рецепторам, но и с воздействием на дофаминовые D_1 -, D_3 - и D_4 -рецепторы и се-

ротониновые $5-HT_1^{**}$ и $5-HT_3$ -рецепторы, особенно в мезокортикальной и мезолимбической системах. Вероятно, большое значение в развитии антипсихотического эффекта клозапина имеет определенное соотношение его сродства к различным типам нейрорецепторов. Клозапин обладает антагонистической активностью не только в отношении рецепторов дофамина и серотонина, но и многих других нейромедиаторов. Блокада H_1 -гистаминовых, α_1 -адрено- и M_1 -холинорецепторов ответственна за развитие важных лечебных и побочных эффектов (седативное действие, снижение артериального давления, запоры, задержка мочи, повышение аппетита и др.). Избирательная стимуляция клозапином M_4 -холинорецепторов вносит вклад в развитие гиперсаливации.

Антипсихотическая активность клозапина определяет возможность его применения в практической психиатрии для лечения различных психических расстройств: эндогенных функциональных заболеваний (шизофрения и расстройства шизофренического спектра, маниакальные фазы биполярного расстройства***), психозов и нарушений поведения, развившихся на фоне некоторых органических заболеваний (особенно при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона), расстройств личности и олигофрений (в качестве корректора поведения). Однако основным показанием к применению клозапина, безусловно, является шизофрения.

Эффективность клозапина при лечении шизофрении изучалась во многих исследованиях: несравнительных наблюдательных, слепых плацебо-контролируемых, открытых и слепых сравнительных (с другими нейролептиками). Ценность зарубежных исследований состоит в определении влияния терапии на продуктивные, негативные и когнитивные расстройства (в целом), агрессию и суицидальное поведение, частоту повторных обострений. Данные этих исследований обычно дают представление об «общей» эффективности – силе антипсихотического эффекта клозапина, выраженности его седативного и антинегативного действия, но не позволяют детально судить об особенностях профиля его психотропной активности****. Этот пробел восполняется результатами качественно спланированных отечественных исследований, проводящих оценку взаимосвязи эффективности терапии с различными клиническими особенностями шизофрении (форма и тип течения, этап развития, особенности симптомокомплекса и др.). Большое значение в интерпретации результатов отдельных исследований имеют данные обобщающих их метаанализов и систематических обзоров.

Результаты многих исследований свидетельствуют о высокой эффективности клозапина при лечении

* Интересно, что в этот период было известно о возможности развития агранулоцитоза при применении ряда других нейролептиков (особенно, хлорпромазина, промазина, хлорпроксена), однако их использование ограничено не было.

** В отношении $5-HT_{1A}$ -рецепторов клозапин обладает не блокирующей, а стимулирующей активностью. Стимуляция $5-HT_{1A}$ -рецепторов, также как блокада $5-HT_{2A}$ -рецепторов, приводит к угнетению активности серотонинергической системы [42].

*** Клозапин может применяться при депрессивных фазах биполярного расстройства в качестве дополнительного средства (в сочетании с антидепрессантами) при тревожной (особенно ажитированной) депрессии, при риске суицида, при психотической депрессии.

**** Это связано с тем, что в зарубежных исследованиях оценка эффективности терапии проводится преимущественно по стандартизированным шкалам (PANSS, SAPS, SANS и др.) без детального учета клинико-психопатологических особенностей состояния больного. Подробно этот вопрос обсуждался нами ранее [3, 4]. В аспекте оценки эффективности нейролептической терапии в отношении негативной симптоматики он детально освещен в обзоре Б.Д. Цыганкова и С.А. Овсянникова [13].

больных шизофренией, протекающей с преобладанием продуктивной симптоматики. R.Janicki и соавт. (1999) обобщили результаты 6 различных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Они показали, что по сравнению с типичными нейролептиками (хлорпромазин, галоперидол) клозапин в большей степени ослабляет продуктивные расстройства в рамках острых приступов шизофрении и при ее хроническом течении [37]. Сходные данные были представлены J.Geddes и соавт. (2000) на основании анализа результатов 12 РКИ [32]. Данные, опубликованные в 2004 г. Американской психиатрической ассоциацией, также свидетельствуют о высокой эффективности клозапина при лечении продуктивных расстройств [15]. В систематическом Кокрейновском обзоре, проведенном на основании анализа результатов 31 РКИ на материале 2530 больных, показано, что при лечении клозапином происходит более выраженное ослабление продуктивных расстройств, чем при применении традиционных нейролептиков [50]. Это наблюдение справедливо как при кратковременном лечении, так и при длительной терапии. Представленные данные подтверждены авторами одного из последних Кокрейновских обзоров, обобщившего результаты уже 42 РКИ (3950 пациентов) [28].

Многочисленные исследования показывают, что наряду с выраженным общим антипсихотическим действием клозапин обладает сильным седативным эффектом. Его применение приводит к значительному и быстрому ослаблению психомоторного возбуждения, негативизма и агрессии, причем в большей степени, чем терапия другими атипичными и типичными нейролептиками [23, 25, 26, 39]. Эти данные очень важны для практики. Перечисленные симптомы нередко встречаются в клинической картине шизофрении, особенно при острых психозах, и сопровождаются отказом больных от медицинской помощи, а их быстрое устранение является залогом успеха дальнейшей терапии. По мнению многих авторов, по выраженности седативного действия клозапин сопоставим и даже превосходит традиционные нейролептики с мощным седативным эффектом (хлорпромазин, левомепромазин и др.), которые до сих пор часто используются в качестве основных средств симптоматической терапии состояний возбуждения [2, 8, 46].

Примечательно, что терапия клозапином снижает риск суицида [15, 21, 24]. Предположительно этот эффект обусловлен выраженным седативным действием. Результаты двухлетнего рандомизированного исследования, проведенного H.Meltzer и соавт. (2003) в обширной выборке, свидетельствуют, что количество самоубийств у больных, принимавших клозапин, значительно ниже, чем у пациентов, лечившихся оланзапином [43]. Одновременно получены данные об ослаблении при лечении клозапином симптомов депрессии у больных шизофренией и биполярным расстройством [31, 49]. Однако пока к ним нужно относиться с осторожностью из-за немногочисленности строго спланированных независимых исследований.

На высокую эффективность клозапина при лечении продуктивной симптоматики указывают отечественные авторы. Результаты одного из первых исследований, проведенного на материале 120 пациентов, свидетельствуют о высокой эффективности терапии

у 80% больных шизофренией, в т.ч. примерно в 67% случаев ее непрерывной формы и в 92% случаев приступообразного течения [11]. Дальнейшие исследования подтвердили, что прием клозапина сопровождается выраженным антипсихотическим и седативным действием [7]. Г.Я. Авруцкий и А.А. Недува (1988), подводя итоги собственных наблюдений, высказывали мнение, что антипсихотическое действие клозапина более выражено, чем у многих типичных нейролептиков и лишено «субмеланхолических оттенков и неприятных субъективных ощущений» [2]. Примечательно, что в более ранних работах эти авторы относили клозапин к нейролептикам низкой мощности, ставя его в один ряд с хлорпромазином, левомепромазином и хлорпрохлоридом, а не с высокопотентными средствами (галоперидол, трифлуоперазин) [1]. Такая первоначальная невысокая оценка эффективности клозапина, вероятно, вытекала из общепринятого представления о непрерывной низкой потенции всех седативных антипсихотических средств. А.Б. Смулевич (1987) относит клозапин к нейролептикам широкого спектра действия, эффективным при лечении психопатологических расстройств невротического, субпсихотического и психотического регистров [12]. Исследования Ю.Л. Нуллера и соавт. (1988) показали высокую эффективность клозапина при лечении приступов шизоаффективного психоза. Его применение значительно улучшает состояние 75% больных, причем у 50% формируются ремиссии очень высокого качества [10]. Наши собственные наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности клозапина при купирующей терапии острых приступов шизообразной и рекуррентной шизофрении, при активной терапии непрерывной параноидной и вялотекущей форм* [3]. Особый интерес вызывают данные об эффективности лечения манифестации типичной формы непрерывной параноидной шизофрении (среднепрогредиентное течение с началом в зрелом возрасте). Применение клозапина в этом случае, в отличие от терапии другими нейролептиками, приводит к формированию лекарственных ремиссий довольно высокого качества, способствует переходу течения болезни из непрерывного в условно приступообразное [3].

Интересны данные об эффективности клозапина при лечении негативных расстройств. Результаты многих (но не всех) исследований свидетельствуют, что терапия клозапином способствует активизации и эмоциональному оживлению больных [38, 41]. А.Есали и соавт. (2009), обобщив данные 42 РКИ, пришли к заключению о значительном снижении тяжести негативных расстройств при кратковременном и долгосрочном лечении [28]. Однако это не означает, что клозапин ослабляет проявления истинного шизофренического дефекта. Вероятно, активизация больных при лечении клозапином связана с ослаблением вторичных негативных расстройств (снижение тяжести экстрапирамидной симптоматики и брадифрении, вызванных предшествующим приемом типичных нейролептиков; значительное ослабление продуктивных расстройств; отсутствие депрессогенного эффекта и др.), а не дефицитарной симптоматики. Так или иначе, по сравнению с другими атипичными нейролептиками эффективность клозапина при

* В наших исследованиях использовался препарат «Азалептин» (ОАО «Органика»)

лечении негативной симптоматики (без учета ее разграничения на первичные и вторичные негативные симптомы) наиболее доказана [17].

Отдельного внимания заслуживают данные о высокой эффективности клозапина при лечении больных шизофренией, резистентных к терапии типичными нейролептиками. Первое масштабное исследование было проведено J. Kane и соавт. (1988) в США на материале 268 пациентов [38]. Оно свидетельствует, что применение клозапина значительно улучшает состояние больных, у которых терапия типичными нейролептиками оказалась неэффективной. В других исследованиях были получены сходные результаты. Г.Н. Пантелеева и соавт. (1984) показали, что число больных со значительным улучшением состояния при приеме клозапина примерно вдвое выше, чем при лечении традиционными средствами [11]. Распространено мнение, что терапия клозапином приводит к ослаблению продуктивной симптоматики в 30–60% случаев резистентности к типичным нейролептикам. Клозапин назван единственным антипсихотическим средством с доказанной эффективностью в резистентных случаях болезни [17, 20, 24]. В последнее время многие авторы высказывают мнение, что комбинация клозапина с другими атипичными нейролептиками (сульпирид, амисульприд, рисперидон, арипипразол, zipрасидон и др.) еще более эффективна, чем монотерапия клозапином. Это объясняется расширением профиля нейрхимической активности комбинированной антипсихотической терапии (усиление воздействия на нейрорецепторы, в отношении которых клозапин обладает слабым аффинитетом, например D₂-рецепторы)*. Однако эта точка зрения нуждается в дальнейшей тщательной проверке.

Целый ряд исследований посвящен оценке эффективности клозапина при поддерживающей терапии шизофрении. Применение клозапина на этом этапе заболевания приводит к дальнейшему (уже после отзвучания обострения болезни) ослаблению психопатологической симптоматики [37]. Одновременно частота развития повторных обострений при лечении клозапином ниже, чем при применении традиционных антипсихотических средств [28, 29, 50]. Результаты нашего исследования показывают, что после ослабления проявлений психоза при приступообразном или непрерывном течении шизофрении состояние больных, принимающих поддерживающую или непрерывную активную терапию клозапином, продолжает медленно улучшаться. Это проявляется ослаблением остаточной продуктивной и вторичной негативной симптоматики, а также «эндореактивных» расстройств начального периода ремиссии. Окончательное формирование структуры ремиссии, максимальное восстановление социальной адаптации происходит спустя полгода–год (и даже позже) после отзвучания основных проявлений обострения и выписки больных из стационара [3]. Представленное наблюдение свидетельствует о рациональности проведения длительной долечивающей и поддерживающей терапии клозапином, а не другими нейро-

лептикам**. Такая тактика приводит к максимальной эффективности лечения.

Парадоксальным является малочисленность исследований сравнения эффективности клозапина и других атипичных нейролептиков, несмотря на довольно длительный опыт применения этих средств в клинической практике (рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipрасидон, сертиндол, амисульприд и др.). Долгое время такие данные практически отсутствовали. При подготовке систематического обзора A. Tuunainen и соавт. (1999) обнаружили всего лишь 1 РКИ (сравнение эффективности клозапина и оланзапина) [47]. В систематическом обзоре Geddes J. и соавт. (2000) было найдено несколько РКИ, в которых сравнивалась эффективность клозапина и рисперидона [32]. За последнее десятилетие ситуация изменилась незначительно. Авторы Кокрейновского систематического обзора, опубликованного в 2010 г., обнаружили всего 27 РКИ (в 12 РКИ клозапин сравнивался с оланзапином, в 9 – с рисперидоном, в 5 – с кветиапином, в 2 – с зотепином и в 1 – с zipрасидоном). Они пришли к заключению о проблематичности точной интерпретации данных сравнения эффективности клозапина и других атипичных нейролептиков [18].

Нами было проведено собственное сравнительное исследование эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина [3]. Его результаты свидетельствуют о значительном различии эффективности этих атипичных нейролептиков при основных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на различных этапах течения эндогенного процесса (обострение – ремиссия, манифестация – активное течение – дефект). При обострениях среднепрогредиентной непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно (шубообразная и рекуррентная формы), эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → рисперидон и оланзапин → кветиапин. При лечении обострений вялотекущей шизофрении их эффективность убывает в ряду: клозапин → кветиапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии у больных шизофренией, протекающей приступообразно, эффективность терапии (степень ослабления психопатологических расстройств) убывает в ряду: клозапин → оланзапин → рисперидон. В период ремиссии вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточной продуктивной симптоматики, а эффективность терапии в отношении негативных расстройств убывает в ряду: клозапин → оланзапин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм шизофрении длительная поддерживающая терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при непрерывной среднепрогредиентной

* Также получены данные, что комбинированная терапия полезна для ослабления тяжести побочных эффектов, вызванных клозапином. Например, сочетание клозапина с нейролептиками-бензамидами (сульпирид, амисульприд) снижает выраженность гиперсаливации.

** Важность этого замечания определяется широко распространенной практикой быстрого перевода больных на поддерживающую терапию нейролептиками низкой мощности.

параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное. Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии), а структура ремиссий отличается меньшей выраженностью негативных расстройств, чем при приеме других атипичных нейролептиков. Одновременно результаты проведенного исследования показали, что эффективность различных атипичных нейролептиков зависит от особенностей структуры синдромов, определяющих состояние больных (табл. 1). Терапия клозапином эффективна при различных симптомокомплексах психотического и невротического регистров. Спектр действия рисперидона, оланзапина и кветиапина более узок. Он ограничивается, главным образом, психопатологической симптоматикой невротического и субпсихотического уровней.

Таким образом, анализ результатов различных исследований показывает, что спектр психотропной активности клозапина определяется выраженным инцизивным антипсихотическим и мощным седативным эффектами, широким диапазоном специфического антипсихотического действия и, предположительно, антинегативным эффектом. Такой спектр активности выгодно отличает клозапин от других нейролептиков. Например, высокопотентные типичные нейролептики (галоперидол, трифлуоперазин, пимозид) обладают слабым седативным действием. Седативные типичные нейролептики (хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен) недостаточно эффективны при лечении синдромообразующих психотических расстройств (бред, обманы восприятия, психические автоматизмы, онейроид и пр.). Традиционные нейролептики

обладают незначительным антинегативным действием и даже усиливают тяжесть негативных симптомов. Атипичные нейролептики нового поколения (рисперидон, оланзапин, кветиапин) уступают клозапину по выраженности инцизивного и седативного действия, а спектр их специфической антипсихотической активности значительно уже. Приведенные данные подтверждаются результатами мета-анализа 150 двойных слепых исследований (общее количество больных – 21533), проведенного недавно S.Leucht и соавт. (2009) [40]. Авторы сравнивали эффективность ряда атипичных антипсихотических средств (амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, сертиндол, zipрасидон, зотепин) и типичных нейролептиков в отношении различных психопатологических расстройств в структуре шизофрении. Оказалось, что среди всех нейролептиков клозапин занимает лидирующую позицию (наибольшее ослабление тяжести продуктивной, негативной и аффективной симптоматики).

Помимо анализа эффективности клозапина чрезвычайно важной представляется повторная оценка его переносимости и безопасности. Традиционно клозапин воспринимается специалистами как нейролептик с более неблагоприятным профилем побочных эффектов и осложнений по сравнению с другими антипсихотическими средствами. Это нередко приводит к ограничению его использования в некоторых странах, в т.ч. российскими психиатрами. По данным С.Н. Мосолова (2006) лишь от 3% до 15% отечественных специалистов назначают при лечении шизофрении клозапин, а не другие типичные или атипичные антипсихотические средства* [9]. Однако результаты исследований, проведенных в последнее время, свидетельствуют, что терапия клозапином, вопреки общепринятому мнению, достаточно безопасна.

Таблица 1. Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков

	Клозапин	Рisperидон	Оланзапин	Кветиапин
Невротический уровень расстройств:				
Аффективно окрашенные обсессии и фобии	++	+	++	++
Обсессии и фобии, лишённые эмоциональной окраски	++ / +	+ / -	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипам	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+ / -	+	++
Психопатоподобное поведение	++ / +	+ / -	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	-	++ / +	++ / +
Психотический уровень расстройств:				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / -
Острые параноиды и парафрении	+++	++ / +	++ / +	-
Паранойяльный синдром	++	+	+	-
Синдром психического автоматизма	++	+ / -	+ / -	-
Парафренный синдром	+	+ / -	+ / -	-
Вторичная кататония	+	-	?	-
Психотическое возбуждение	++	-	+	+ / -
Расстройства, характерные для невротического и психотического регистров:				
Нарушение стройности мышления	++ / +	-	+ / -	-

Примечание: ? – данные отсутствуют; «-» – отсутствие эффективности; «+ / -» – низкая эффективность; «+» – средняя эффективность; «++» – высокая эффективность; «+++» – очень высокая эффективность.

* Представленные данные были получены на основании опроса врачей. Необходимо отметить возможность занижения частоты назначения клозапина отечественными специалистами из-за его отсутствия в некоторых перечнях нейролептиков, из которых психиатры проводили выбор наиболее «предпочтительного» препарата.

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% [17, 19]. Эти данные были получены в первые годы использования клозапина. Рекомендация динамического исследования клинического анализа крови позволила снизить риск развития агранулоцитоза до 0,25–0,5% [15, 24]. Таким образом, в настоящее время вероятность развития агранулоцитоза при приеме клозапина примерно сопоставима с риском этого осложнения (а также с риском злокачественного нейролептического синдрома) при терапии традиционными нейролептиками (табл. 2). По данным А.Б. Шмуклера (1998) в России в период с 1992 по 1998 гг. серьезных гематологических осложнений при лечении клозапином отмечено не было [14]. В нашем собственном исследовании, проведенном на материале 552 больных, случаев развития агранулоцитоза при приеме клозапина не наблюдалось [3]. В этой связи интересно мнение гематологов, что в первые годы использования новых лекарственных средств риск развития агранулоцитоза, связываемого с их применением, часто преувеличивается, а длительный опыт терапии указывает на значительно более низкую частоту этого осложнения [5]. Одновременно нельзя исключить возможность погрешности данных о распространенности агранулоцитоза при лечении клозапином. 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. Случаи снижения количества лейкоцитов вплоть до агранулоцитоза описаны при терапии практически всеми психотропными препаратами, часто используемыми при лечении шизофрении [27, 30], а именно: хлорпромазином, промазином, хлорпроксенон, флуфеназином, прохлорперазином, тиоридазином, галоперидолом, оланзапином, рисперидоном, кветиапином, зипрасидоном, карбамазепином, вальпроатами, трициклическими антидепрессантами, диазепамом, хлордиазепоксидом и др. Развитие нейтропении и агранулоцитоза может наблюдаться вследствие приема лекарственных средств, используемых для лечения сопутствующих соматических заболеваний [5, 6, 16]: антибактериальных средств (цефалоспорины, тетрациклины, макролиды, сульфаниламиды, нитрофураны, хлорамфеникол-левомицетин, пенициллин G, ко-тримоксазол-триметоприм), нестероидных противовоспалительных средств (аминофеназон-амидопирин, ибупрофен, индометацин, парацетамол, метамизол-анальгин, ацетилсалициловая кислота), антигипертензивных средств

Таблица 2. Частота некоторых смертельно опасных осложнений, развивающихся при применении клозапина и типичных нейролептиков

	Клозапин	Типичные нейролептики
Агранулоцитоз	0,25–0,5%	0,3% ¹
Злокачественный нейролептический синдром	единичные наблюдения	0,5%–1% ^{2,3}

Примечание:

1 – особенно хлорпромазин, промазин, хлорпроксенон

2 – особенно высокопотентные средства

3 – по различным оценкам частота злокачественного нейролептического синдрома при применении традиционных нейролептиков колеблется от 0,02% до 3,23%.

(каптоприл), блокаторов H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин), мочегонных (ацетазоламид-диакарб), анестетиков (прокаинамид-новокаинамид) и др. Таким образом, существует вероятность того, что некоторые случаи агранулоцитоза, приписываемые клозапину, могут быть связаны с приемом большими шизофренией других лекарственных препаратов 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 [45], антибактериальные средства [34, 48]. Отмена «дополнительной» терапии при продолжении приема клозапина в описанных случаях привела к нормализации показателей клинического анализа крови. Также необходимо учитывать, что агранулоцитоз при приеме клозапина обычно развивается при наличии определенной предрасположенности, например, у больных с низким пролиферативным потенциалом костного мозга. Риск агранулоцитоза наиболее высок у больных некоторых этнических групп, например у азиатов. Токсическому воздействию нейролептиков на костный мозг более подвержены пожилые больные. Высокая роль предрасположенности к развитию нейтропении и агранулоцитоза при приеме клозапина подтверждается данными генетических исследований.

Современная психиатрия располагает широким арсеналом лекарственных средств и нелекарственных методов лечения шизофрении. Хотя некоторые варианты болезни до сих пор протекают злокачественно и плохо поддаются лечебному воздействию, в целом современная антипсихотическая терапия позволяет достичь высоких результатов лечения. Данные, представленные на суд читателя в настоящей статье, свидетельствуют, что среди всех антипсихотических средств наибольшей антипсихотической активностью обладает нейролептик клозапин. Его эффективность столь высока, что позволяет кардинально улучшить состояние больных различными формами шизофрении и во многих случаях меняет стереотип течения заболевания. К большому преимуществу терапии относится быстрое прерывание острой фазы болезни,

* По мнению некоторых авторов среди всех антипсихотических средств оланзапин занимает третье место по частоте развития нейтропении [27].

предотвращение ее активного развития, что значительно улучшает кратковременный и долгосрочный прогноз течения эндогенного процесса. Наилучший результат достигается, если лечение клозапином начинается уже на этапе манифестации заболевания и проводится непрерывно в течение многих лет. Одновременно клозапин является единственным нейролептиком, применение которого эффективно в случаях безуспешности терапии другими антипсихотическими средствами. Это объясняет рациональность его назначения пациентам с длительным течением шизофрении. Хотя терапия клозапином в этих случаях уже не позволяет сформировать качественные терапевтические ремиссии, но она часто приводит к ослаблению психопатологических расстройств настолько, что больные могут проживать вне стационара. Результаты исследований, проведенных в последнее время, свидетельствуют, что терапия клозапином, вопреки

общепринятому мнению, достаточно безопасна. При условиях титрования дозы, тщательного динамического наблюдения и избегания назначения в группах риска (пожилой возраст, серьезные соматические заболевания, некоторые этнические группы) клозапин может использоваться более широко, чем это принято в настоящее время. Примечательно, что в некоторых странах клозапин рассматривается в качестве нейролептика первого ряда при лечении шизофрении на различных этапах ее течения и назначается чаще традиционных или других атипичных антипсихотических средств [44]. Безусловно, терапию клозапином нельзя расценивать как панацею при лечении шизофрении. В каждом случае заболевания необходим индивидуальный подход к выбору антипсихотической терапии, а назначение клозапина должно проводиться строго дифференцированно с учетом клинических особенностей состояния больного.

Список литературы

- Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1981, 496 с.
 Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных (2-е издание). М.: Медицина. 1988, 528 с.
 Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклош. 2010, 320 с.
 Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. М.: Медицинское информационное агентство. 2010, 276 с.
 Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Ашулов Г.Д. и др. Исследование системы крови в клинической практике (ред. Козинец Г.И., Макаров В.А.). М.: Трида-Х. 1997: 204–243.
 Кравченко С.К. Агранулоцитоз. В кн.: Внутренние болезни (ред. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Моисеев В.С.). Т.2. М.: Гэотар-Медиа. 2005: 917–919.
 Куриленко В.М., Врублевский А.Г., Воронин К.Э. и соавт. Экспериментальное и клиническое изучение нейролептика азалептина. Новые лекарственные препараты. 1987; 2: 1–9.
 Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток. 1996, 288 с.
 Мосолов С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ интерактивного опроса врачей). Терапия психических расстройств. 2006; 1: 41–48.
 Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Шизоаффективные психозы. В кн.: Аффективные психозы. Л.: Медицина. 1988, с. 203–215.
 Пантелеева Г.П., Цуцукловская М.Я., Беляев Б.С. и соавт. Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984; 84 (3): 393–401.
 Смулевич А.Б. Малопрогнозируемая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина. 1987, 240 с.
 Цыганков Б.Д., Овсянников С.А., Ханнанова А.Н. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (11): 101–106.
 Шмуклер А.Б. Современные подходы к применению лепонекса. Социальная и клиническая психиатрия. 1998; 8 (3): 131–136.
 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed.). American Journal of Psychiatry. 2004; 161 (2): 1–114.
 Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Annals of Internal Medicine. 2007; 146 (9): 657–665.
 Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств (переводное издание; оригинал на англ. яз., 2001). М.: Бином. 2004, 415 с.
 Asenjo Lobos C., Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 11.
 Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: «Практика». 2006: 382–411.
 Barnes T., McEvedy C. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patients. International Clinical Psychopharmacology. 1996; 11 (2): 67–71.
 Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2003/04: The professional's pocket handbook and aide memoire. UK: Fivepin Publishing. 2003, 416 p.
 Bente D., Engelmeier M.P., Heinrich K. et al. Klinische untersuchungen über eine neue Gruppe tricyclischer neuroleptika (substanzen mit 7-gliedrigerheterocyclischen Zentralringen). In: Neuropsychopharmacology, Proceedings, 5th International Congress Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, International Congress Series No. 129. Excerpta Medica. Amsterdam. 1967, p. 977–983.
 Buckley P.F., Noffsinger S.G., Smith D.A. et al. Treatment of the psychotic patient who is violent. Psychiatric Clinics North America. 2003; 26 (1): 231–272.
 Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. Шизофрения. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии (ред. Энн С.Д., Коил Дж.Т.) (переводное издание; оригинал на англ. яз., 1998). М.: Медицинское информационное агентство. 2006, с. 49–85.
 Chengappa K., Vasile J., Levine J. et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. Schizophrenia Research. 2002; 53 (1–2): 1–6.
 Citrome L., Volavka J., Czobor P. et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. Psychiatric Services. 2001; 52 (11): 1510–1514.
 Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia. Drugs Today. 2005; 41 (8): 517–526.
 Essali A., Al-Haj Haasan N., Li C. et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 1.
 Essock S.M., Hargreaves W.A., Covell N.H. et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. Psychopharmacology Bulletin. 1996; 32 (4): 683–697.
 Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. Human Psychopharmacology. 2008; (Suppl 1): 27–41.
 Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 1.
 Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis. British Medical Journal. 2000; 321 (7273): 1371–1377.
 Gross H., Langner E. Das wirkungsprofil eines chemisch neuartigen breitband-neuroleptikums der dibenzodiazepingruppe. Wiener Medizinische Wochenschrift. 1966; 116: 814–816.
 Henderson D.C., Borba C.P. Trimethoprim-sulfamethoxazole and clozapine. Psychiatric Services. 2001; 52 (1): 111–112.
 Hippus H. A Historical perspective of clozapine. Journal Clinical Psychiatry. 1999; 60 (12): 22–23.
 Idanpaan-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M. et al. Clozapine and agranulocytosis. Lancet. 1975; 2: 611.
 Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H. et al. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр. 1999, 728 с.
 Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Archives General Psychiatry. 1988; 45 (9): 789–796.
 Krakowski M., Czobor P., Citrome L. et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Archives General Psychiatry. 2006; 63 (6): 622–629.
 Leucht S., Corves C., Arnter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009; 373 (9657): 31–41.
 Meltzer H., Bastani B., Yound Kwon K. et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. Psychopharmacology. 1989; 99 (1): 68–72.
 Meltzer H. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. In: Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress (eds. Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002, p. 819–831.
 Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Archives General Psychiatry. 2003; 60 (1): 82–91.
 Phillips M.R. Characteristics, experience, and treatment of schizophrenia in China. Dialogues in clinical neuroscience. 2001; 3 (1): 109–119.
 Se'ne'chal A., Landry P., Deschamps R., Lessard M. Neutropénie chez un patient traité avec la clozapine dans le contexte d'une polypharmacie. L'Encephale. 2002; 26 (6): 567–569.
 Singer K., Law S. A double-blind comparison of clozapine (Leponex) and chlorpromazine in schizophrenia of acute symptomatology. Internal Medicine. 1974; 2: 433–435.
 Tuunainen A., Gilbody S. Clozapine vs newer 'atypical' neuroleptic medication for schizophrenia [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999, Issue 2.
 Usiskin S.I., Nicolson R., Lenane V., Rapoport J.L. Retreatment with clozapine after erythromycin-induced neutropenia. American Journal Psychiatry. 2000; 157 (6): 1021.
 Vacheron-Trystam M.N., Braitman A., Cheref S. et al. Antipsychotiques et troubles bipolaires. L'Encephale. 2004; 30 (5): 417–424.
 Wahlbeck K., Cheine M.V., Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999, Issue 4.