

Осложнения терапии клозапином: актуализация информации

О.О. Кирилочев

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Наиболее опасными неблагоприятными лекарственными реакциями, возникающими на фоне психофармакотерапии, считаются те, которые сопровождаются риском летального исхода. Антипсихотический лекарственный препарат второго поколения клозапин, являющийся единственным доказано эффективным фармакологическим средством для лечения терапевтически резистентной шизофрении, имеет высокую частоту развития подобных осложнений, а динамическое накопление новых научных данных о безопасности его применения свидетельствует о некотором смещении акцентов, касающихся их частоты и тяжести. Целью данного обзора является сосредоточение внимания клиницистов на вопросах клозапин-ассоциированных пневмонии и миокардита, уточнение некоторых аспектов других побочных эффектов клозапина, а также изучение возможностей их выявления, мониторинга и профилактики, что должно позволить своевременно оптимизировать лекарственную терапию и существенно повысить ее безопасность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, неблагоприятные лекарственные реакции, безопасность фармакотерапии, терапевтически резистентная шизофрения

КОНТАКТ: Кирилочев Олег Олегович, kirilochev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8788-8510

КАК ЦИТИРОВАТЬ СТАТЬЮ: Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.11.37.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complications of Clozapine Treatment: Update of Information

O.O. Kirilochev

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The most dangerous adverse drug reactions arising from psychopharmacotherapy are considered to be those that are associated with the risk of a fatal outcome. The second-generation antipsychotic drug clozapine, which is the only antipsychotic approved for the treatment-resistant schizophrenia, has a high incidence of such complications, and the dynamic accumulation of new scientific data on the safety of its use indicates a certain shift in emphasis regarding their frequency and severity. The aim of this review is to focus clinicians' attention on the issues of clozapine-associated pneumonia and myocarditis, to clarify some aspects of other side effects of clozapine, and to study the possibilities of their detection, monitoring, and prevention, which should allow timely optimization of drug therapy and significantly improve its safety.

KEY WORDS: clozapine, adverse drug reactions, pharmacotherapy safety, treatment-resistant schizophrenia

CONTACTS: Kirilochev Oleg Olegovich, kirilochev@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8788-8510

FOR CITATION: Kirilochev O.O. Complications of clozapine treatment: update of information // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 12–20. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.11.37.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

В 2023 г. исполняется 50 лет с начала применения лекарственного препарата «клозапин» в России. Полвека – значительный срок для любого лекарственного средства, особенно при нынешних темпах развития фармацевтической промышленности. Данный возраст позволил клозапину пройти через несколько периодов формирования мирового здравоохранения – совершенствование доклинических и клинических испытаний, отсутствие и необходимость фармакокинетических исследований для регистрации лекарственных средств, развитие фармаконадзора и внедрение принципов доказательной медицины, наконец, фармакогеномные изыскания – и сохранить к настоящему времени статус единственного доказано эффективного лекарственного препарата для

лечения терапевтически резистентной шизофрении (ТРШ).

Несмотря на общую тенденцию недостаточного использования клозапина при существующих показаниях [1], а также активное изучение возможностей нефармакологического воздействия на резистентные формы психических заболеваний [2–4], он является препаратом-лидером по частоте назначения среди антипсихотиков второго поколения (АВП) в амбулаторной [5] и стационарной [6] клинических практиках в России. В этой связи особую актуальность приобретает безопасность применения клозапина, основные аспекты которой претерпевают некоторые изменения в мировой психиатрической практике [7]. Наименьшая широта терапевтического действия клозапина среди всех АВП [8, 9], быстрое наращивание дозы [10], явление феноконверсии

[11] способны привести к неблагоприятным лекарственным реакциям клозапина, среди которых можно выделить не столько агранулоцитоз, осведомленность о котором довольно широка среди практикующих психиатров, сколько клозапин-ассоциированные пневмонию и миокардит, распространенность и летальность которых выше миелотоксичности клозапина [12]. Традиционное повышенное внимание практикующих врачей к агранулоцитозу способно приводить к недостаточно точной диагностике и некоторой недооценке обсуждаемых выше лекарственных осложнений [13, 14]. Несомненно, данный аспект не отменяет значимости других неблагоприятных лекарственных реакций при применении клозапина в формировании лекарственной безопасности пациентов психиатрического профиля. К этим лекарственным осложнениям можно отнести ортостатическую гипотензию, брадикардию, обмороки, метаболический синдром, судороги, кардиомиопатию, недостаточность митрального клапана, гипомоторику желудочно-кишечного тракта, гиперсаливацию и некоторые другие [15]. В этой связи актуализация информации о возможностях выявления нежелательных лекарственных реакций клозапина [16] и его рациональном применении при ТРШ [17] с учетом персонализированного титрования в зависимости от этнического происхождения, пола, фактора курения, приема сопутствующих лекарственных препаратов, ожирения, воспаления и потенциального генетически обусловленного медленно-го метаболизма [18, 19] является важной задачей. Знание не только основных, но и редких побочных реакций клозапина, возможности их профилактики и тактики ведения пациента при их выявлении должно позволить практикующему психиатру существенно снизить риски лекарственных осложнений, в том числе с потенциальным летальным исходом. Таким образом, целью данного информационного обзора явилась актуализация научных и практических сведений об осложнениях терапии клозапином пациентов психиатрического профиля.

Материалы и методы

Обзор литературы был выполнен с учетом актуальных международных рекомендаций по написанию данного типа публикаций [20, 21]. Поиск релевантных источников литературы, посвященный безопасности лечения клозапином, осуществлялся в следующих базах данных: PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru). Были использованы следующие поисковые термины на английском и русском языках: *клозапин, безопасность, смертность, неблагоприятные лекарственные реакции, побочные эффекты, осложнения (clozapine, safety, mortality, adverse drug reactions, side effects, complications)*. Поиск осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам. Также были применены другие методы идентификации соответствующих публикаций, в частности, по спискам литературы найденных статей. Поиск и отбор источников литературы осуществлялся с апреля по август

2023 г. Для решения поставленного научно-исследовательского вопроса по актуализации информации об осложнениях терапии клозапином в современных условиях в обзор литературы были включены 88 источников, преимущественно опубликованные в период с 2018 по 2023 г., а также более ранние источники, представляющие исторический интерес.

Клозапин и смертность

Рассмотрение вопроса безопасности фармакотерапии клозапином не представляется возможным без освещения проблематики смертности в период лечения данным лекарственным препаратом ввиду вероятности развития фатальных неблагоприятных лекарственных реакций. Однако обсуждение вышеуказанной информации требует учета определенной двойственности влияния клозапина на данный статистический показатель.

С одной стороны, клозапин – единственный одобренный лекарственный препарат для лечения ТРШ в большинстве стран мира [17, 22]. Этот факт является очень ценным ввиду меньшей продолжительности жизни пациентов с шизофренией [23] и высокой частоты резистентности к терапии, достигающей четверти случаев среди пациентов с первым психотическим эпизодом шизофрении и трети – среди пациентов с рецидивом [24, 25]. Кроме того, по данным 20-летнего проспективного когортного исследования 62 250 пациентов с шизофренией, терапия клозапином значительно снижала риск смертности от всех причин (отношение рисков = 0,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 0,46–0,51) [26], в том числе по данным метаанализа, при непрерывной терапии по сравнению с другими антипсихотическими средствами [27] (стандартизованный коэффициент смертности = 0,56; 95%-ный ДИ = 0,36–0,85). Данный аспект подкрепляется антисуицидальными свойствами клозапина [28], являющимися основой для его назначения пациентам с шизофренией или шизоаффективным психозом с высоким суицидальным риском.

С другой стороны, клозапин – лекарственный препарат, способный приводить к фатальным осложнениям с высокой частотой. В результате исследования, посвященного оценке неблагоприятных побочных реакций с летальным исходом у взрослых пациентов, клозапин занял четвертое место среди всех лекарственных препаратов во всем мире и первое среди пациентов от 18 до 64 лет за 10-летний период (01.01.2010–31.12.2019). Эти сведения были получены на основании извещений врачей, зафиксированных в базе данных по фармаконадзору Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [29], с существенным преобладанием таких исходов в Великобритании [30]. Анализ вышеуказанной всемирной базы данных демонстрирует четыре основные причины летальных исходов во время приема клозапина с момента ее создания и до 2019 г. – пневмония, внезапная смерть, агранулоцитоз и миокардит [31], с превалированием последнего над угнетением ростков кроветворения, если анализировать причины смерти с 2000 г. [14].

Нежелательные реакции со стороны органов дыхания

Пневмония служит ведущей причиной смерти во всем мире у пациентов, получавших лечение клозапином [13]. Число летальных исходов от пневмонии в 4 раза выше, чем у пациентов с клозапин-ассоциированным агранулоцитозом с 2000 по 2019 г. [14] и с момента появления клозапина на фармацевтическом рынке [31]. По результатам извещений в базу данных фармаконадзора ВОЗ, почти треть пациентов во всем мире с развившейся на фоне лечения клозапином пневмонией имеют риск летального исхода, что объясняется сочетанием пневмонии и клозапин-ассоциированной интоксикации [31], причем данный риск может быть выше, чем при применении других антипсихотических препаратов [32, 33].

Патогенетический механизм взаимного влияния ТРШ, приема клозапина и пневмонии изящно продемонстрирован в одном из современных исследований [34] и затрагивает следующие аспекты. В процессе фармакотерапии изучаемым антипсихотическим препаратом большая часть риска может быть обусловлена терапевтически резистентной шизофренией и связанными с ней факторами: курением, ожирением, полипрагмазией. Роль клозапина в развитии пневмонии обусловлена как снижением синтеза антител у некоторых пациентов, так и повышением уровня антагониста рецептора интерлейкина-1 [35]. Кроме того, ассоциированная с приемом клозапина гиперсаливация и нарушение глотания вкупе с седацией способны вносить существенный вклад в развитие аспирационного механизма пневмонии [36, 37]. Более того, в патогенезе клозапин-ассоциированной пневмонии могут проследиваться явления порочного круга, проявляющиеся повышением концентрации препарата в крови и более ярким проявлением его токсических свойств в результате угнетения его биотрансформации путем ингибирования основного фермента метаболизма клозапина – CYP1A2 – воспалительными цитокинами на фоне развившейся пневмонии [38] или в результате вынужденного процесса прерывания курения в связи с данным соматическим осложнением [39, 40].

Профилактика развития пневмонии на фоне лечения клозапином должна сводиться к выявлению ранних признаков инфекционного процесса клинически и лабораторно с помощью определения исходного уровня С-реактивного белка и ежедневных измерений в течение месяца [12, 18], информированности пациентов и их родственников о вероятности данного осложнения, использованию низких доз, а также уменьшению дозы или отмене препарата до тех пор, пока не разрешится воспалительный процесс [31]. Ввиду малоизученности данного лекарственного осложнения и недостаточного количества научных и практических данных по обсуждаемому вопросу, но высокого уровня летальных исходов, следует тщательно мониторить состояние пациента, принимать решения с учетом всех потенциальных рисков, включая заболевание COVID-19 [41, 42].

Нежелательные реакции со стороны системы кровообращения

Согласно исследованию, проведенному в 2021 г. на основании изучения базы данных фармаконадзора ВОЗ, при применении клозапина было зафиксировано 3572 случая миокардита; это значение выше, чем при применении других антипсихотических средств [43]. Анализ тех же данных, но с 2000 по 2019 г., выявил, что число летальных исходов вследствие миокардита превысило таковое, обусловленное агранулоцитозом, уступив лидирующую позицию только пневмонии. При этом относительная летальность составила 11,1 % по сравнению с 1,5 % при развитии агранулоцитоза [14]. Определенную настороженность вызывает тот факт, что более половины случаев возникновения миокардита и треть летальных исходов связаны с приемом клозапина в Австралии, что, возможно, вызвано как повышенным вниманием к данной неблагоприятной лекарственной реакции в указанном регионе, так и более быстрым титрованием препарата [43]. Именно с быстрой эскалацией дозы некоторые исследователи связывают развитие клозапин-ассоциированного миокардита, особенно у пациентов с замедленным метаболизмом клозапина [44], что в некоторой степени определяет ранние сроки его развития – обычно первый месяц лечения [45].

Патогенетической основой клозапин-ассоциированного миокардита служит высокая концентрация препарата в крови вследствие быстрого титрования и замедленного метаболизма, что в итоге приводит к выбросу цитокинов, также угнетающих биотрансформацию клозапина, и продолжению повышения его концентрации. Данный механизм может привести к аутоиммунному процессу, способствующему развитию миокардита [10].

Кардиомиопатия, вызванная клозапином, в отличие от миокардита, имеет более поздние сроки развития, однако факторы риска данного осложнения до конца не изучены [46]. Ортостатическая гипотензия [47], тахикардия [48] и удлинение интервала QT также описаны в процессе фармакотерапии клозапином. Хотя риск развития последнего осложнения невысок [49], следует учитывать антипсихотическую полипрагмазию [50], особенно в условиях высокой частоты встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT, риску развития пируэтной тахикардии и внезапной смерти [49, 51].

Тактика ведения пациента с целью выявления неблагоприятных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом клозапина, заключается в мониторинге артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела ежедневно в процессе титрования в течение первых двух недель. Инструментально могут быть рекомендованы электрокардиография и, при наличии показаний, эхокардиография до начала терапии клозапином и ежегодно в случае отсутствия необходимости в более частом применении, а также

лабораторная диагностика до начала фармакотерапии и далее еженедельно в течение двух месяцев: С-реактивный белок и тропонин для миокардита [12, 18], мозговой натрийуретический пептид и его N-терминальный фрагмент для кардиомиопатии [17]. В большинстве случаев при развитии миокардита или кардиомиопатии прием клозапина прекращают.

Нежелательные реакции со стороны крови и кроветворных органов

Клозапин-ассоциированный агранулоцитоз при снижении абсолютного числа нейтрофилов до значения менее 500 клеток/мм³ и клозапин-индуцированная нейтропения при снижении абсолютного числа нейтрофилов до значения менее 1500 клеток/мм³ являются широко известными нежелательными побочными эффектами клозапина с 1975 г., когда финские врачи впервые сообщили о восьми летальных исходах, связанных с агранулоцитозом [52]. Частота встречаемости данного лекарственного осложнения составляет примерно 1% [53]. Вышеуказанное исследование летальных исходов пациентов, принимавших клозапин с 2000 по 2019 г., свидетельствует о 29 586 случаях потенциального агранулоцитоза с 433 смертельными исходами и относительной летальностью 1,5 %, что значительно ниже этого показателя при пневмонии и миокардите [14]. Тем не менее данное жизнеугрожающее осложнение требует внимательного мониторинга состояния пациента. Патогенез угнетения ростков кроветворения сложен и может быть обусловлен не только с токсическим действием клозапина, но и иммунологическими и генетическими механизмами [15].

Тактика ведения пациентов с возникшим угнетением ростков кроветворения в зависимости от конкретных лабораторных показателей (в частности, числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов) выходит за рамки данного обзора, тем не менее, обсуждаемая информация достаточно подробно описана как в официальных инструкциях по медицинскому применению клозапина, так и в современной научной литературе [17]. Отметим, что контроль числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов еженедельно на протяжении 18 недель, а затем ежемесячно до окончания лечения клозапином служит универсальным и доступным способом профилактики агранулоцитоза в психиатрической клинической практике.

Нежелательные реакции со стороны эндокринной системы

Метаболический синдром, ассоциированный с назначением клозапина и включающий увеличение массы тела, гипергликемию и дислипидемию, является неблагоприятным осложнением лекарственной терапии с риском дальнейшего развития жизнеугрожающих состояний [54]. Согласно данным литературы, частота указанного осложнения может превышать 60 % [16]. Патологический меха-

низм связан с воздействием клозапина на разные типы рецепторов, главным образом гистаминовые, что сопровождается увеличением потребления пищи [55]. Мониторинг развития метаболического синдрома заключается в контроле индекса массы тела и определении уровня глюкозы ежемесячно первые три месяца терапии и далее ежеквартально, а также липидов крови каждые три или шесть месяцев [16]. Фармакологическая коррекция данного состояния и профилактика сосредоточены на использовании лекарственного препарата метформина [56] и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [57]. В этой связи актуальной видится разработка новых комбинированных лекарственных препаратов для минимизации рисков подобных осложнений [58]. Из нефармакологических вмешательств могут быть рассмотрены изменения образа жизни и психотерапия [59].

Нежелательные реакции со стороны органов пищеварения

Снижение моторики желудочно-кишечного тракта клинически проявляется как дисфагией, так и развитием обстипации вплоть до паралитического илеуса [60], что может являться жизнеугрожающим состоянием [61]. Патогенетическим механизмом служит влияние клозапина на гистаминовые, серотониновые, а также холинергические рецепторы, что особенно актуально в силу повышенной антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического профиля [62]. Тактика ведения должна включать обязательный и регулярный опрос пациента о возможной побочной реакции, информирование о риске развития, а также рассмотрение вопроса о назначении слабительных лекарственных препаратов [17].

Гиперсаливация служит частой неблагоприятной лекарственной реакцией клозапина [63], зависящей от его концентрации в крови и дозы [37]. Она может являться не только фактором снижения качества жизни пациентов [64], но и причиной еще более тяжелого осложнения, описанного выше, – аспирационной пневмонии. Патогенетический механизм гиперсаливации на фоне приема клозапина связан с такими процессами, как снижение перистальтики гортани, возбуждение М₄-мускариновых рецепторов и блокада α₂-рецепторов, что отражает некую «парадоксальность» данной побочной реакции, учитывая в целом высокий антимускариновый потенциал клозапина [64]. В случае выраженных проявлений сиалореи допустимо применение антихолинергических лекарственных средств и замещенных бензамидов [65].

Нежелательные реакции со стороны нервной системы

Клозапин способен снижать судорожный порог, что, как правило, является дозозависимым явлением, а также вызывать изменения на электроэнцефалограмме [66]. Актуальный метаанализ продемонстрировал наиболее сильные ассоциации применения

клозапина с увеличением частоты судорог по сравнению с другими АВП в рандомизированных контролируемых исследованиях [67]. Коррекция данного осложнения, как правило, не требует отмены лекарственного препарата, а сводится к снижению дозы и рассмотрению вопроса о назначении противосудорожных средств [17].

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – опасная неблагоприятная лекарственная реакция, связанная с блокадой дофаминергической системы. В случае применения клозапина, по мнению исследователей, может протекать в виде клозапин-индуцированной гипертермии [68], хотя последнее также может быть проявлением клозапин-индуцированного воспаления [10]. Указанный синдром является редкой побочной реакцией при применении клозапина [69], что в определенной степени обуславливает рекомендацию его применения в качестве терапии первой линии после перенесенного ЗНС, связанного с применением других антипсихотических препаратов [70].

Седация связана с блокадой гистаминовых и альфа-адренергических рецепторов клозапином и может быть неблагоприятным фактором развития аспирационной пневмонии [34]. Контроль данной побочной реакции и ее профилактика заключаются в учете времени суток при назначении дозового режима, применении минимально эффективных доз и исключении сопутствующей фармакотерапии, обладающей схожими свойствами, например, бензодиазепиновых анксиолитиков [70].

Другие нежелательные реакции, связанные с приемом клозапина

К иным нежелательным побочным реакциям, возникающим во время лечения клозапином, можно отнести синдром лекарственной гиперчувствительности [71], гепатит, панкреатит, интерстициальный нефрит [72], обсессивно-компульсивную симптоматику [73, 74], акатизию [75], риск падений, что имеет существенное значение для пациентов пожилого возраста [76–78].

Общие возможности мониторинга и управления фармакотерапией

Описанные в обзоре неблагоприятные лекарственные реакции разнообразны по своим клиническим проявлениям и тяжести. Некоторые из них, такие как агранулоцитоз или гиперсаливация, легко диагностируются, однако другие – миокардит, кардиомиопатия, паралитический илеус – требуют значительного клинического опыта, привлечения врачей других специальностей и взвешенности решения о продолжении или отмене фармакотерапии ввиду риска фатальных осложнений. Выявление и профилактика побочных реакций в условиях оказания психиатрической медицинской помощи также могут осуществляться с помощью специализированных методов, таких как «Триггеры неблагоприят-

ных лекарственных явлений» [79], а также благодаря наиболее объективному способу профилактики лекарственных осложнений препаратов с узким терапевтическим индексом – терапевтическому лекарственному мониторингу [80]. Определение концентрации клозапина и его метаболитов позволяет не только прогнозировать развитие побочных реакций, но и в кратчайшие сроки фиксировать некомплаентность пациента с возможностью корректировки дозового режима лекарственного препарата [81].

С практической точки зрения для клиницистов важной является информация о возможностях повторного приема клозапина после его отмены вследствие возникновения неблагоприятных лекарственных реакций. Актуальное исследование 2023 г. на эту тему дает ценные общие рекомендации по возобновлению фармакотерапии клозапином:

- агранулоцитоз или кардиомиопатия служат прямыми показаниями к отмене клозапина и противопоказаниями к его дальнейшему использованию;
- клозапин-ассоциированный миокардит или удлинение интервала QTc более чем на 500 мс должен сигнализировать о прекращении фармакотерапии с возможностью ее возобновления после нормализации функции левого желудочка или интервала QTc;
- при развитии иных неблагоприятных лекарственных реакций допустимо возобновление терапии клозапином при наличии обоснованной клинической необходимости и под строгим мониторингом состояния пациента [16].

Отметим, что данные решения принимаются психиатром с учетом клинического мышления и состояния каждого отдельно взятого пациента.

Наибольшую безопасность фармакотерапии клозапином может обеспечить специальный режим дозирования препарата – медленное титрование, поскольку часть неблагоприятных лекарственных реакций, описанных в научной литературе, были ассоциированы с быстрым наращиванием дозы [82, 83]. Схемы титрования присутствуют в официальных инструкциях по медицинскому применению клозапина и выходят за рамки данного обзора, однако все же следует выделить некоторые факторы, которые необходимо учитывать при дозировании клозапина. К ним можно отнести этническое происхождение пациента [84], пол и статус курения [82], сопутствующее ожирение, воспаление и потенциальный генетически обусловленный медленный метаболизм клозапина [85]. Ввиду большого разнообразия потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрической практике [86] и высокой частоты их встречаемости [87] следует учитывать также этот фактор, влияющий на концентрацию клозапина в крови и риск неблагоприятных лекарственных реакций, сделав акцент на препаратах вальпроевой кислоты [85], амидароне, флувоксамине, ципрофлоксацине [38], оральных контрацептивах [88], в наибольшей степени влияющих на метаболизм клозапина и обуславливающих явление феноконверсии.

Указанные аспекты укладываются в современную концепцию безопасного применения клозапина, учитывающую персонализированное титрование лекарственного препарата в зависимости от вышепе-

речисленных факторов, и подробно представлены в «Международном руководстве по повышению безопасности титрования дозы клозапина для взрослых с помощью шести персонализированных схем титрования на основании этнического происхождения пациента и с учетом концентраций С-реактивного белка и клозапина» [18].

Заключение

Накопление научных данных о безопасности применения клозапина свидетельствует о некотором смещении акцентов, касающихся частоты и тяжести неблагоприятных лекарственных реакций. Правила обязательного гематологического мониторинга, реализованные в нашей стране, позволяют вовремя диагностировать и успешно предотвращать развитие тяжелых нейтропений и агранулоцитоза. Однако указанные в данном обзоре сведения о частоте летальных исходов вследствие клозапин-ассоциированных

воспалительных процессов, в частности пневмонии и миокардита, должны привлечь внимание клиницистов к этим неблагоприятным лекарственным реакциям и послужить поводом для включения этой информации в российские клинические рекомендации «Шизофрения». Вследствие сложного и не всегда очевидного для практикующего врача механизма развития клозапин-ассоциированных пневмонии и миокардита, патогенетические основы которого формируются в научной литературе лишь в последнее время, риск недостаточно точной диагностики этих осложнений может быть довольно высок. В этой связи суммирование новых данных по безопасности клозапина, уточнение некоторых аспектов хорошо известных побочных эффектов, а также дальнейшее изучение этого лекарственного препарата должны позволить оптимизировать его применение в повседневной психиатрической практике и избежать многих, в том числе тяжелых и опасных для жизни осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farooq S., Choudry A., Cohen D. et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Systematic review // *BJPsych Bull.* – 2019. – Vol. 43, no. 1. – Pp. 8–16.
2. Оленева Е.В., Рыбкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 11–18.
3. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
4. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Скоромец Т.А., Цукарзи Э.Э., Горелик А.Л., Нарышкин А.Г., Аничков А.Д., Поляков Ю.И. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
5. Kostev K., Osina G., Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia // *Hear Mind.* – 2019. – Vol. 3, no. 4. – Pp. 161–164.
6. Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Михайленко Е.В. Сравнительный анализ объема потребления антипсихотических препаратов для лечения больных шизофренией на стационарном этапе лечения: 5-летнее ретроспективное исследование // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2020. Т. 13, № 3. – С. 251–261.
7. Leung J.G., de Leon J., Frye M. et al. The modernization of Clozapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 565–580.
8. Hiemke C., Bergemann N., Clement H. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51, no. 01/02. – Pp. 9–62.
9. Schoretsanitis G., Kane J., Correll C. et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, no. 3. – Art. 19cs13169.
10. de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration // *Psychiatr. Danub.* – 2022. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 411–421.
11. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 369–373.
12. de Leon J., Ruan C., Schoretsanitis G. et al. An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine // *Gen Psychiatry.* – 2022. – Vol. 35, no. 3. – Art. e100773.
13. de Leon J., Arrojo-Romero M., Verdoux H. et al. Escaping the long shadow cast by agranulocytosis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 43, no. 3. – Pp. 239–245.
14. de Leon J., De las Cuevas C., Sanz E. et al. Clozapine and the risk of haematological malignancies // *The Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9, no. 7. – Pp. 537–538.
15. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Monitoring und Rechallenge – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023 – June 30.
16. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023.
17. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing Clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2022. – Vol. 36, no. 7. – Pp. 659–679.
18. de Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. et al. An International adult guideline for making Clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // *Pharmacopsychiatry.* – 2022. – Vol. 55, no. 02. – Pp. 73–86.

REFERENCES

1. Farooq S., Choudry A., Cohen D. et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Systematic review // *BJPsych Bull.* – 2019. – Vol. 43, no. 1. – Pp. 8–16.
2. Oleneva E.V., Rybkin P.V., Mosolov S.N. Klinicheskie prediktory effektivnosti primeneniya elektrosudorozhnoi terapii pri terapevicheski rezistentnoi shizofrenii // *Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2021. – № 2. – S. 11–18.
3. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Maslennikov N.V. Primenenie transkranialnoi magnitnoi stimulyatsii v psikiatrii / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Neurosoft, 2023. – 576 s.
4. Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skoromets T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Nelekarstvennyye metody biologicheskoi terapii v psikiatrii // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsckogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 952–995.
5. Kostev K., Osina G., Konrad M. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia // *Hear Mind.* – 2019. – Vol. 3, no. 4. – Pp. 161–164.
6. Vas'kova L.B., Tyapkina M.V., Mikhailenko E.V. Sravnitel'nyi analiz ob'ema potrebleniya antipsikhoticheskikh preparatov dlya lecheniya bol'nykh shizofreniei na stacionarnom etape lecheniya: 5-letnee retrospektivnoe issledovanie // *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* – 2020. T. 13, № 3. – S. 251–261.
7. Leung J.G., de Leon J., Frye M. et al. The modernization of Clozapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 565–580.
8. Hiemke C., Bergemann N., Clement H. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51, no. 01/02. – Pp. 9–62.
9. Schoretsanitis G., Kane J., Correll C. et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice // *J Clin Psychiatry.* – 2020. – Vol. 81, no. 3. – Art. 19cs13169.
10. de Leon J. Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration // *Psychiatr. Danub.* – 2022. – Vol. 34, no. 3. – Pp. 411–421.
11. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21, no. 6. – Pp. 369–373.
12. de Leon J., Ruan C., Schoretsanitis G. et al. An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine // *Gen Psychiatry.* – 2022. – Vol. 35, no. 3. – Art. e100773.
13. de Leon J., Arrojo-Romero M., Verdoux H. et al. Escaping the long shadow cast by agranulocytosis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 43, no. 3. – Pp. 239–245.
14. de Leon J., De las Cuevas C., Sanz E. et al. Clozapine and the risk of haematological malignancies // *The Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9, no. 7. – Pp. 537–538.
15. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Monitoring und Rechallenge – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023 – June 30.
16. Berger S.J., Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring – eine narrative Übersicht // *Neuropsychiatrie.* – 2023.
17. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing Clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2022. – Vol. 36, no. 7. – Pp. 659–679.
18. de Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. et al. An International adult guideline for making Clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // *Pharmacopsychiatry.* – 2022. – Vol. 55, no. 02. – Pp. 73–86.

19. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клоzapина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
20. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Blackmore H., Kitas G. Writing a narrative biomedical review: Considerations for authors, peer reviewers, and editors // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31, no. 11. – Pp. 1409–1417.
21. Baethge C., Goldbeck-Wood S., Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles // *Res Integr Peer Rev.* – 2019. – Vol. 4, no. 1. – P. 5.
22. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
23. Hjørthøj C., Stürup A., McGrath J., Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4, no. 4. – Pp. 295–301.
24. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2022. – Vol. 220, no. 3. – Pp. 115–120.
25. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 47–81.
26. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 61–68.
27. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M. et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45, no. 2. – Pp. 315–329.
28. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисудисидальный эффект клоzapина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – №4. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.001> (в печати)
29. Montastruc J., Lafaurie M., Canecaude C. et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, no. 11. – Pp. 4334–4340.
30. de Leon J. According to the WHO clozapine pharmacovigilance database, the United Kingdom accounts for 968 fatal outcomes versus 892 in the rest of the world // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, no. 12. – Pp. 5434–5435.
31. de Leon J., Sanz E.J., De las Cuevas C. Data From the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with Clozapine adverse drug reactions // *Schizophr Bull.* – 2020. – Vol. 46, no. 1. – Pp. 1–3.
32. Rohde C., Siskind D., de Leon J., Nielsen J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2020. – Vol. 142, no. 2. – Pp. 78–86.
33. de Leon J., Sanz E., Norén G., De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 120–121.
34. Schoretsanitis G., Ruan C.-J., Rohde C. et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 145–149.
35. de Leon J., Ruan C.-J., Verdoux H., Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation // *Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 33, no. 2. – Art. e100183.
36. Cicala G., Barbieri M., Spina E., de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 219–234.
37. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated Clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 60, no. 3. – Pp. 329–335.
38. de Leon J., Ruan C.-J., Schoretsanitis G., De las Cuevas C. A Rational use of Clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology // *Psychother Psychosom.* – 2020. – Vol. 89, no. 4. – Pp. 200–214.
39. Moschny N., Hefner G., Grohmann R. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14, no. 6. – P. 514.
40. Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Платова А.И., Каледа В.Г. Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических препаратов в повседневной психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5. – С. 145–152.
41. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 2–23.
42. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Цукарзи Э.Э., Костюкова Е.Г. Особенности психофармакотерапии пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 34–39.
43. De las Cuevas C., Sanz E., Ruan C.-J., de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization's pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries // *Rev Psychiatr Salud Ment.* – 2021. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 238–250.
44. Koenig M., McCollum B., Spivey J. et al. Four cases of myocarditis in US hospitals possibly associated with clozapine poor metabolism and a comparison with prior published cases // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2022. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 29–41.
45. Alifimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskie faktory terapevticheskoi effektivnosti klozapina pri shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2013. – No. 2. – S. 21–29.
46. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Blackmore H., Kitas G. Writing a narrative biomedical review: Considerations for authors, peer reviewers, and editors // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31, no. 11. – Pp. 1409–1417.
47. Baethge C., Goldbeck-Wood S., Mertens S. SANRA – a scale for the quality assessment of narrative review articles // *Res Integr Peer Rev.* – 2019. – Vol. 4, no. 1. – P. 5.
48. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Alifimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsialno-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.
49. Hjørthøj C., Stürup A., McGrath J., Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4, no. 4. – Pp. 295–301.
50. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2022. – Vol. 220, no. 3. – Pp. 115–120.
51. Mosolov S.N. Polveka neurolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // *Novye dostizheniya v terapii.* – M.: BINOM. Laboratoriya znanii, 2002. – S. 47–81.
52. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 61–68.
53. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M. et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A Systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45, no. 2. – Pp. 315–329.
54. Khasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuditsidal'nyi effekt klozapina [algorithm naznacheniya i klinicheskogo monitoringa] // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 4. <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.001> (in press)
55. Montastruc J., Lafaurie M., Canecaude C. et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, no. 11. – Pp. 4334–4340.
56. de Leon J. According to the WHO clozapine pharmacovigilance database, the United Kingdom accounts for 968 fatal outcomes versus 892 in the rest of the world // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, no. 12. – Pp. 5434–5435.
57. de Leon J., Sanz E.J., De las Cuevas C. Data From the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with Clozapine adverse drug reactions // *Schizophr Bull.* – 2020. – Vol. 46, no. 1. – Pp. 1–3.
58. Rohde C., Siskind D., de Leon J., Nielsen J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2020. – Vol. 142, no. 2. – Pp. 78–86.
59. de Leon J., Sanz E., Norén G., De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 120–121.
60. Schoretsanitis G., Ruan C.-J., Rohde C. et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 14, no. 2. – Pp. 145–149.
61. de Leon J., Ruan C.-J., Verdoux H., Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation // *Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 33, no. 2. – Art. e100183.
62. Cicala G., Barbieri M., Spina E., de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 219–234.
63. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated Clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // *Clin Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 60, no. 3. – Pp. 329–335.
64. de Leon J., Ruan C.-J., Schoretsanitis G., De las Cuevas C. A Rational use of Clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology // *Psychother Psychosom.* – 2020. – Vol. 89, no. 4. – Pp. 200–214.
65. Moschny N., Hefner G., Grohmann R. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14, no. 6. – P. 514.
66. Miroshnichenko I.I., Baimeeva N.V., Platova A.I., Kaleda V.G. Terapevticheskii lekarstvennyi monitoring antipsichoticheskikh preparatov v posvednevnoi psikhiatricheskoi praktike // *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2023. – T. 123, no. 5. – S. 145–152.
67. Mosolov S.N. Dlitel'nye psichicheskije narusheniya posle perenesennoi ostroi koronavirusnoi infektsii SARS-CoV-2 // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2021. – № 3. – S. 2–23.
68. Mosolov S.N., Malin D.I., Tsukarzi E.E., Kostjukova E.G. Osobennosti psikhofarmakoterapii patsientov s koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) // *Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 2. – S. 34–39.
69. De las Cuevas C., Sanz E., Ruan C.-J., de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization's pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries // *Rev Psychiatr Salud Ment.* – 2021. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 238–250.
70. Koenig M., McCollum B., Spivey J. et al. Four cases of myocarditis in US hospitals possibly associated with clozapine poor metabolism and a comparison with prior published cases // *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2022. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 29–41.

45. Bellissima B.L., Tingle M., Cicović A. et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 259. – Pp. 122–129.
46. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 442–455.
47. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: a systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 204512532210929.
48. Lally J., Docherty M.J., McCabe J.H. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016.
49. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 2. – С. 48–56.
50. Kim K., Kim Y., Joo E.-J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 536–543.
51. Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT // *Вестник РАМН.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 169–176.
52. Idänpään-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M., Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306, no. 7935. – Art. 611.
53. Myles N., Myles H., Xia S. et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138, no. 2. – Pp. 101–109.
54. Pillinger T., McCutcheon R., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77.
55. Yuen J.W.Y., Kim D., Procyshyn R. et al. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12.
56. Stogios N., Maksyutynska K., Navaganavel J. et al. Metformin for the prevention of clozapine-induced weight gain: A retrospective naturalistic cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 146, no. 3. – Pp. 190–200.
57. Siskind D., Hahn M., Correll C.U. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 293–302.
58. Мирошниченко И.И. На пути создания новых эффективных антипсихотических средств // *Фарматека.* – 2022. – Т. 13, № 29. – С. 59–61.
59. Gurrera R.J., Gearin P.F., Love J. et al. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 423–441.
60. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 81–91.
61. Xu Y., Amdanee N., Zhang X. Antipsychotic-induced constipation: A review of the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, no. 12. – Pp. 1265–1274.
62. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля // *Современные проблемы науки и образования.* – 2020. – № 5. – С. 122.
63. Chen S.-Y., Ravindran G., Zhang Q. et al. Treatment strategies for Clozapine-induced sialorrhea: A systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 225–238.
64. Maher S., Cunningham A., O'Callaghan N. et al. Clozapine-induced hypersalivation: An estimate of prevalence, severity and impact on quality of life // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 6, no. 3. – Pp. 178–184.
65. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 52, no. 6. – Pp. 377–384.
66. Jackson A., Seneviratne U. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 95. – Pp. 1–9.
67. Reichelt L., Efthimiou O., Leucht S., Schneider-Thoma J. Second-generation antipsychotics and seizures – a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 68. – Pp. 33–46.
68. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Злокачественный нейролептический синдром // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 4. – С. 13–21.
69. Agarwal P., Omoruyi A., Perai K.G. et al. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) on Clozapine with a potential atypical interaction with Paliperidone // *Case Rep Psychiatry.* – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 1–3.
70. Qubad M., Bittner R.A. Second to none: Rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 204512532311581.
71. de Filippis R., Kane J.M., Kuzo N. et al. Screening the European pharmacovigilance database for reports of clozapine-related DRESS syndrome: 47 novel cases // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 60. – Pp. 25–37.
45. Bellissima B.L., Tingle M., Cicović A. et al. A systematic review of clozapine-induced myocarditis // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 259. – Pp. 122–129.
46. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 442–455.
47. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: a systematic review // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 204512532210929.
48. Lally J., Docherty M.J., McCabe J.H. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016.
49. Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. Sindrom udlinennogo intervala QT pri primenenii antipsikhoticheskikh i antidepressivnykh preparatov // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskikh Rasstrojstv.* – 2023. – № 2. – С. 48–56.
50. Kim K., Kim Y., Joo E.-J. et al. Clozapine blood concentration predicts corrected QT-interval prolongation in patients with psychoses // *J Clin Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 42, no. 6. – Pp. 536–543.
51. Kirilochev O.O. Bezopasnost' farmakoterapii v psikiatricheskom stacionare i interval QT // *Vestnik RAMN.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 169–176.
52. Idänpään-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M., Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306, no. 7935. – Art. 611.
53. Myles N., Myles H., Xia S. et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 138, no. 2. – Pp. 101–109.
54. Pillinger T., McCutcheon R., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis // *The Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77.
55. Yuen J.W.Y., Kim D., Procyshyn R. et al. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12.
56. Stogios N., Maksyutynska K., Navaganavel J. et al. Metformin for the prevention of clozapine-induced weight gain: A retrospective naturalistic cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 146, no. 3. – Pp. 190–200.
57. Siskind D., Hahn M., Correll C.U. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 293–302.
58. Miroshnichenko I.I. Na puti sozdaniya novykh effektivnykh antipsikhoticheskikh sredstv // *Farmateka.* – 2022. – Т. 13, № 29. – С. 59–61.
59. Gurrera R.J., Gearin P.F., Love J. et al. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2022. – Vol. 145, no. 5. – Pp. 423–441.
60. Every-Palmer S., Inns S.J., Grant E., Ellis P.M. Effects of Clozapine on the Gut: Cross-Sectional Study of Delayed Gastric Emptying and Small and Large Intestinal Dysmotility // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 81–91.
61. Xu Y., Amdanee N., Zhang X. Antipsychotic-induced constipation: A review of the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment // *CNS Drugs.* – 2021. – Vol. 35, no. 12. – Pp. 1265–1274.
62. Kirilochev O.O., Umerova A.R. Analiz antikholinergicheskoi nagruzki u pozhihlykh patsientov psikiatricheskogo profilya // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* – 2020. – № 5. – С. 122.
63. Chen S.-Y., Ravindran G., Zhang Q. et al. Treatment strategies for Clozapine-induced sialorrhea: A systematic review and meta-analysis // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 225–238.
64. Maher S., Cunningham A., O'Callaghan N. et al. Clozapine-induced hypersalivation: An estimate of prevalence, severity and impact on quality of life // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 6, no. 3. – Pp. 178–184.
65. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies // *Can J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 52, no. 6. – Pp. 377–384.
66. Jackson A., Seneviratne U. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review // *Epilepsy Behav.* – 2019. – Vol. 95. – Pp. 1–9.
67. Reichelt L., Efthimiou O., Leucht S., Schneider-Thoma J. Second-generation antipsychotics and seizures – a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 68. – Pp. 33–46.
68. Vaiman E.E., Shnaider N.A., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Zlokachestvennyi neurolepticheskii sindrom // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 4. – С. 13–21.
69. Agarwal P., Omoruyi A., Perai K.G. et al. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) on Clozapine with a potential atypical interaction with Paliperidone // *Case Rep Psychiatry.* – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 1–3.
70. Qubad M., Bittner R.A. Second to none: Rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. 204512532311581.
71. de Filippis R., Kane J.M., Kuzo N. et al. Screening the European pharmacovigilance database for reports of clozapine-related DRESS syndrome: 47 novel cases // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 60. – Pp. 25–37.

72. Lally J., al Kalbani H., Krivoy A. et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38, no. 5. – Pp. 520–527.
73. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-Induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Curr Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 88–95.
74. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
75. Poyurovsky M., Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, no. 9. – Pp. 871–882.
76. Korkatti-Puoskari N., Tiihonen M., Caballero-Mora M. et al. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review // *Eur Geriatr Med.* – 2023. – No. 0123456789.
77. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening tool of older persons prescriptions in older adults with high fall risk): A delphi study by the EuGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs // *Age Ageing.* – 2021. – Vol. 50, no. 4. – Pp. 1189–1199.
78. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2006.
79. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии // *Уральский медицинский журнал.* – 2019. – Т. 180, № 12. – С. 172–180.
80. Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии // *Психиатрия.* – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 128–138.
81. Баймеева Н.В., Красных Л.М., Каледа В.Г. и др. Мониторинг концентрации клозапина и норклозапина при терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 1. – С. 29–33.
82. de Leon J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations // *J Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 36, no. 6. – Pp. 657–660.
83. Chopra N., de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy // *Int J Psychiatry Med.* – 2016. – Vol. 51, no. 1. – Pp. 104–115.
84. de Leon J. Reflections on the Lack of consideration of ethnic ancestry to stratify Clozapine dosing // *Psychiatry Investig.* – 2023. – Vol. 20, no. 3. – Pp. 183–195.
85. Ertuğrul A., Anil Yağcıoğlu A.E., Ağaoğlu E. et al. Valproate, obesity and other causes of clozapine poor metabolism in the context of rapid titration may explain clozapine-induced myocarditis: A re-analysis of a Turkish case series // *Rev Psiquiatri y Salud Ment.* – 2022. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 281–286.
86. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 51. – С. 2–35.
87. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R., Bataeva S.E. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis // *Res Results Pharmacol.* – 2019. – Vol. 5, no. 4. – Pp. 1–6.
88. Schoretsanitis G., Kane J.M., de Leon J. Adding oral contraceptives to Clozapine may require halving the Clozapine dose // *J Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40, no. 3. – Pp. 308–310.
72. Lally J., al Kalbani H., Krivoy A. et al. Hepatitis, interstitial nephritis, and pancreatitis in association with clozapine treatment // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38, no. 5. – Pp. 520–527.
73. Schirmbeck F., Zink M. Clozapine-Induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review // *Curr Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, no. 1. – Pp. 88–95.
74. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessivno-kompulsivnaya simptomatika, indutsirovannaya primeneniem klozapina (algoritm korrektsii) // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
75. Poyurovsky M., Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT_{2a} Receptor Antagonists // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80, no. 9. – Pp. 871–882.
76. Korkatti-Puoskari N., Tiihonen M., Caballero-Mora M. et al. Therapeutic dilemma's: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults, a clinical review // *Eur Geriatr Med.* – 2023. – No. 0123456789.
77. Seppala L.J., Petrovic M., Ryg J. et al. STOPPFall (Screening tool of older persons prescriptions in older adults with high fall risk): A delphi study by the EuGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs // *Age Ageing.* – 2021. – Vol. 50, no. 4. – Pp. 1189–1199.
78. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 7-e izd., pererab. i dop. – M.: Ekho, 2006.
79. Kirilochev O.O., Umerova A.R. Triggery neblagopriyatnykh lekarstvennykh yavlenii v psikiatrii kak instrument povysheniya bezopasnosti farmakoterapii // *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* – 2019. – Т. 180, № 12. – С. 172–180.
80. Miroshnichenko I.I. Monitoring effektivnosti antipsikhoticheskoi terapii // *Psikhiatriya.* – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 128–138.
81. Baimeeva N.V., Krasnykh L.M., Kaleda V.G. i dr. Monitoring kontsentratsii klozapina i nor-klozapina pri terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2017. – № 1. – С. 29–33.
82. de Leon J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations // *J Psychopharmacol.* – 2022. – Vol. 36, no. 6. – Pp. 657–660.
83. Chopra N., de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy // *Int J Psychiatry Med.* – 2016. – Vol. 51, no. 1. – Pp. 104–115.
84. de Leon J. Reflections on the Lack of consideration of ethnic ancestry to stratify Clozapine dosing // *Psychiatry Investig.* – 2023. – Vol. 20, no. 3. – Pp. 183–195.
85. Ertuğrul A., Anil Yağcıoğlu A.E., Ağaoğlu E. et al. Valproate, obesity and other causes of clozapine poor metabolism in the context of rapid titration may explain clozapine-induced myocarditis: A re-analysis of a Turkish case series // *Rev Psiquiatri y Salud Ment.* – 2022. – Vol. 15, no. 4. – Pp. 281–286.
86. Mosolov S.N., Malin D.I., RYVkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikiatricheskoi praktike // *Sovremennaa Terapiia Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2019. – № 51. – С. 2–35.
87. Kirilochev O.O., Dorfman I.P., Umerova A.R., Bataeva S.E. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis // *Res Results Pharmacol.* – 2019. – Vol. 5, no. 4. – Pp. 1–6.
88. Schoretsanitis G., Kane J.M., de Leon J. Adding oral contraceptives to Clozapine may require halving the Clozapine dose // *J Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40, no. 3. – Pp. 308–310.