

АТИПИЧНЫЙ НЕЙРОЛЕПТИК КЛОЗАПИН (АЗАЛЕПТИН¹): СПЕКТР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Д. С. Данилов

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

Среди значимых для психиатрии XX века событий революционным стало создание психофармакологических препаратов, а среди них антипсихотических средств. Одним из значимых событий в истории антипсихотических средств стало появление клозапина. Этот нейролептик заслуживает отдельного описания в связи с той ролью, которую он сыграл в лечении больных шизофренией и значением в развитии психофармакологии. Высокая эффективность клозапина, превосходившая эффективность многих нейролептиков в 70–90-х годах XX века, повторно изменила представление о «бесперспективности» больного шизофренией, а уникальность профиля его клинической и нейробиологической активности определила поиск «клозапиноподобных» средств и положила начало истории атипичных нейролептиков. С момента публикации А.Б.Шмуклером [14], Н.Hippius [33] и другими авторами обзоров, посвященных клозапину, назрела необходимость повторного анализа различных аспектов его применения при лечении психических расстройств. Это связано с появлением новых данных о применении клозапина, созданием большого числа новых антипсихотических средств и произошедшими в последние десятилетия изменениями методики оценки эффективности психофармакотерапии (введение принципов доказательной медицины, использование стандартизированных методов оценки состояния психически больных).

Описание первого опыта использования клозапина было представлено в 1966 году австрийским психиатром Н.Gross и соавт. [32], а также D.Bente и соавт. в 1967 году [20]. Однако стоит отметить, что синтез этого дибензодиазепинового нейролептика

был осуществлен гораздо раньше – в 1958 году – вскоре после создания первых антипсихотических средств (фенотиазины) 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. Последнее наблюдение привело к разрушению представления об обязательном наличии в спектре действия нейролептиков неврологических побочных эффектов. Одновременно зародилась концепция атипичности действия некоторых антипсихотических средств. Внедрение клозапина в повседневную практику произошло в начале 70-х годов XX века. Однако уже в 1975 году J.Idanpaan-Heikkila и соавт. опубликовали письмо, в котором сообщалось о случаях агранулоцитоза, расцененных как следствие приема клозапина [34]. Последующий период был связан с резким ограничением использования клозапина и даже полным запретом его применения в некоторых странах. В 90-х годах клозапин был возвращен на фармацевтический рынок после проведения J.Kane и соавт. [36] двойного слепого исследования его эффективности. Полученные результаты показали значительное преимущество клозапина перед другими антипсихотическими средствами (высокая эффективность в отношении продуктивных расстройств, предположительная эффективность при лечении дефицитарной симптоматики, редкость возникновения экстрапирамидных нарушений) [36]. Впоследствии это побудило психофармакологов к поиску новых средств с близким к клозапину химическим строением (гетероциклическая структура) и

¹ Торговое название «Азалептин» приводится для удобства специалистов-практиков в связи с тем, что на отечественном рынке азалептин является основным генериком клозапина.

профилем нейрохимической активности (одновременная блокада дофаминовых и серотониновых рецепторов головного мозга). В 90-е годы в клинической практике появились рисперидон, оланзапин, кветиапин, зотепин, сертиндол и многие другие атипичные нейролептики. Однако теперь уже очевидно, что эффективность «клозапиноподобных» средств 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 отличается от механизма действия многих нейролептиков. Эти отличия определяют значительные особенности профиля его психотропных эффектов. Антипсихотическая активность 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 гораздо меньшей силой антипсихотического эффекта (хлорпромазин, кветиапин). Поэтому предполагается, что высокая психотропная активность клозапина связана с его аффинитетом к дофаминовым D_1 -, D_3 - и D_4 -рецепторам и серотониновым 5-HT_1 и 5-HT_3 -рецепторам (а не только к D_2 - и 5-HT_2 -рецепторам) и с блокадой нейрорецепторов преимущественно в мезокортикальной и мезолимбической системах (а не в нигростриальном тракте). Однако необходимо отметить неудачу попыток использования в качестве нейролептиков экспериментальных средств, избирательно блокирующих D_1 -, D_3 -, D_4 -, и 5-HT_3 -рецепторы. Последнее доказывает невозможность объяснения высокой антипсихотической активности клозапина блокадой исключительного того или иного типа нейрорецепторов. Видимо, мощное антипсихотическое действие клозапина связано с определенной комбинацией его средства к различным их типам, присущей именно этому нейролептику. Клозапин обладает антагонистической активностью не только в отношении рецепторов дофамина и серотонина, но и многих других медиаторных систем. 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: шизофрении и расстройства шизофренического спектра, маниакальные фазы

биполярного расстройства, психозы и нарушения поведения, развившиеся на фоне некоторых органических заболеваний (особенно при болезни Паркинсона и хорее Гентингтона), в качестве корректора поведения при расстройствах личности и олигофрениях. Однако основным показанием к применению клозапина, безусловно, является шизофрения.

Эффективность клозапина при лечении шизофрении изучалась во многих исследованиях: несравнительных обсервационных, слепых плацебо-контролируемых, открытых и слепых сравнительных (с другими нейролептиками). Ценность этих 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, 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 мета-анализов и систематических обзоров.

Результаты многих исследований свидетельствуют о высокой эффективности клозапина при лечении больных шизофренией, протекающей с преобладанием продуктивной симптоматики. P.Janicak и соавт. [35] 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. Сходные данные были представлены J.Geddes и соавт. на основании анализа результатов 12 РКИ [31]. Данные, опубликованные в 2004 году 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 2 530 больных, показано, что при лечении клозапином происходит более выраженное ослабление продуктивных расстройств, чем при применении традиционных нейролептиков [46]. Это наблюдение справедливо как при кратковременном лечении, так и при длительной терапии. Представленные данные подтверждены авторами последнего Кокрейновского систематического обзора, обобщившего результаты уже 42 РКИ (3 950 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 [21, 23, 26, 37]. 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 седативные 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, 16, 24, 43].

Терапия клозапином снижает риск суицида [15, 19, 22]. Предположительно этот эффект обусловлен выраженным седативным действием. Результаты 2-летнего рандомизированного исследования, проведенного Н.Мeltzer и соавт. в обширной выборке, свидетельствуют, что количество самоубийств у больных, принимавших клозапин, значительно ниже, чем у пациентов, лечившихся оланзапином [41]. Одновременно получены данные об ослаблении при лечении клозапином симптомов депрессии у больных шизофренией и биполярным расстройством [30, 45]. Однако пока к ним нужно относиться с осторожностью, поскольку строго спланированные независимые исследования немногочисленны [30].

На высокую эффективность клозапина при лечении продуктивной симптоматики указывают результаты одного из первых исследований, проведенного на материале 120 пациентов, свидетельствующие о высокой эффективности терапии у 80% больных шизофренией, в том числе 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 [6]. Г.Я.Авруцкий и А.А.Недува, 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]. В более ранних работах эти авторы относили клозапин к нейролептикам низкой мощности, ставя его в один ряд с хлорпромазином, левомепромазином и хлорпротиксеном, а не с галоперидолом и трифлуоперазином [1]. Такая первоначальная оценка невысокой эффективности клозапина, вероятно, вытекала из общепринятого представ-

ления о низкой потентности всех седативных антипсихотических средств. А.Б.Смулевич относит клозапин к нейролептикам широкого спектра действия, эффективных при лечении психопатологических расстройств невротического, субпсихотического и психотического регистров [12]. Исследования Ю.Л.Нуллера и соавт. 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 [4]. 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 ремиссий довольно высокого качества, способствует переходу течения болезни из непрерывного в условно приступообразное [4].

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 [36, 39]. А.Еssali и соавт. [28], обобщив данные 42 РКИ, пришли к заключению о значительном снижении тяжести негативных расстройств при кратковременном и долгосрочном лечении. 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 лечении негативной симптоматики (без учета ее разграничения на первичные и вторичные негативные симптомы) наиболее доказана [17]. По мнению Т.В.Лукьяновой клозапин способствует значительному ослаблению нарушений стройности мышления в структуре шизофренического дефекта [7]. Наши наблюдения показывают, что клозапин эффективнее других нейролептиков при лечении обострений, развившихся при длительном течении шизофрении, в структуру которых входят хронические нарушения ассоциативного процесса [4].

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. на материале 268 пациентов [36]. 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. 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, 18, 22]. В последнее время многие авторы высказывают мнение, что комбинация клозапина с другими атипичными нейролептиками (сульпирид, амисульприд, рисперидон, арипипразол, зипрасидон 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 проверке [25].

Целый ряд исследований посвящен оценке эффективности клозапина при поддерживающей терапии шизофрении. Применение клозапина на этом этапе заболевания приводит к дальнейшему (уже после купирования обострения болезни) ослаблению психопатологической симптоматики [35]. Одновременно частота развития повторных обострений при лечении клозапином ниже, чем при применении традиционных антипсихотических средств [28, 29, 46]. 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. 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 [4], что свидетельствует о рациональности проведения длительной долечивающей и поддерживающей терапии клозапином. Только в этом случае ее эффективность максимально высока.

Парадоксальным является отсутствие или малочисленность данных сравнения эффективности клозапина и других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, сертиндол, амисульприд и др.), несмотря на довольно длительный опыт применения этих средств в клинической практике. А.Туупайнен и соавт.

обнаружили всего лишь 1 сравнительное рандомизированное контролируемое исследование (сравнение эффективности клозапина и оланзапина) [44]. В другом более позднем систематическом обзоре было найдено несколько РКИ, в которых сравнивалась эффективность клозапина и рисперидона [31]. С момента опубликования этих данных ситуация изменилась мало. Немногочисленность сравнительных исследований до сих пор не позволяет сделать однозначных выводов о различии эффективности клозапина и других атипичных нейролептиков. Нами было проведено сравнительное исследование эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина [4]. 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, 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 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. 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. Приведенные данные подтверждают результаты недавно проведенного S.Leucht и соавт. мета-анализа 150 двойных слепых исследований (общее количество больных – 21 533) [38]. 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).

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 том числе отечественными психиатрами. По данным С.Н. Мосолова лишь от 3% до 15% отечественных специа-

листов 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 (при условии тщательного титрования дозы, динамического наблюдения и избегания назначения в группах риска – особенно в пожилом возрасте и при наличии серьезных соматических заболеваний) [3, 14]. Примечательно, что в некоторых странах клозапин рассматривается в качестве нейролептика первого ряда при лечении шизофрении на различных этапах ее течения и назначается гораздо чаще, чем традиционные или другие атипичные антипсихотические средства [42].

К большому преимуществу терапии клозапином относится быстрое прерывание острой фазы болезни, 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. Клозапин является единственным нейролептиком, применение которого эффективно в случаях безуспешности терапии другими антипсихотическими средствами. В случаях, когда терапия клозапином в этих случаях уже не позволяет сформировать качественные терапевтические ремиссии, она часто приводит к ослаблению психопатологических расстройств настолько, что больные могут проживать вне стационара. Безусловно, терапию клозапином нельзя рассматривать в качестве панацеи при лечении шизофрении, необходим индивидуальный подход к выбору антипсихотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1981. 496 с.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных (2-е издание). М.: Медицина. 1988. 528 с.
3. Данилов Д.С. Переносимость и безопасность терапии клозапином и уточнение показаний к его применению при лечении шизофрении (анализ данных литературы и результаты собственного исследования) // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2010. № 2. С. 42–47.
4. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклош, 2010. 320 с.
5. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 276 с.
6. Куриленко В.М., Врублевский А.Г., Воронин К.Э. и соавт. Экспериментальное и клиническое изучение нейролептика азалептина // Новые лекарственные препараты. 1987. № 2. С. 1–9.
7. Лукьянова Т.В. Психопатология и терапия шизофренического дефекта: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 106 с.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
9. Мосолов С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ интерактивного опроса врачей) // Терапия психических расстройств. 2006. № 1. С. 41–48.
10. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Шизоаффективные психозы // Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. С. 203–215.
11. Пантелеева Г.П., Цуцельковская М.Я., Беляев Б.С. и соавт. Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1984. Т. 84, № 3. С. 393–401.
12. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина, 1987. 240 с.
13. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А., Ханнанова А.Н. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. Т. 109, № 11. С. 101–106.
14. Шмуклер А.Б. Современные подходы к применению лепонекса // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 3. С. 131–136.
15. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed.) // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, N 2. P. 1–114.
16. Angst J. et al. Results of double-blind study of HF1854 (8-chloro-11-(methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo(1,4-diazepine) compared to levomepromazine // Pharmacopsychiatry. 1971. Vol. 4, N 4. P. 192–200.
17. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств (переводное издание; оригинал на англ., 2001). М.: Бином, 2004. 415 с.
18. Barnes T., McEvedy C. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patients // Int. Clin. Psychopharmacol. 1996. Vol. 11, N 2. P. 67–71.
19. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2003/04: The professional's pocket handbook and aide memoire. UK: Fivepin Publishing, 2003. 416 p.
20. Bente D., Engelmeier M.P., Heinrich K. et al. Klinische untersuchungen uber eine neue Gruppe tricyclischer neuroleptika (substanzen

mit 7-gliedrigenheterocyclischen Zentralringen) // Neuropsychopharmacology, Proceedings, 5th International Congress Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, International Congress Series No. 129. Excerpta Medica. Amsterdam, 1967. P. 977–983.

21. Buckley P.F., Noffsinger S.G., Smith D.A. et al. Treatment of the psychotic patient who is violent // *Psychiatric Clin. North Am.* 2003. Vol. 26, N 1. P. 231–272.

22. Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. Шизофрения // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Под ред. С.Д.Энн, Дж.Т.Койл (переводное издание; оригинал на англ., 1998). М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 49–85.

23. Chengappa K., Vasile J., Levine J. et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 53, N 1–2. P. 1–6.

24. Chiu E., Burrows G., Stevenson J. Double-blind comparison of clozapine with chlorpromazine in acute schizophrenic illness // *Austr. NZ J. Psychiatry.* 1976. Vol. 10, N 4. P. 343–347.

25. Cipriani A., Boso M., Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. Issue 3.

26. Citrome L., Volavka J., Czobor P. et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* 2001. Vol. 52, N 11. P. 1510–1514.

27. Costall B., Naylor R.J. Detection of the neuroleptic properties of clozapine, sulphuride and thioridazine // *Psychopharmacologia.* 1975. Vol. 43, N 1. P. 69–74.

28. 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.

29. Essock S.M., Hargreaves W.A., Covell N.H. et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial // *Psychopharmacol. Bull.* 1996. Vol. 32, N 4. P. 683–697.

30. Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. Issue 1.

31. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis // *BMJ.* 2000. Vol. 321. P. 1371–1377.

32. Gross H., Langner E. Das wirkungsprofil eines chemisch neuartigen breitband-neuroleptikums der dibenzodiazepingruppe // *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 1966. Bd. 116. S. 814–816.

33. Hippius H. A Historical perspective of clozapine // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60, N 12. P. 22–23.

34. Idanpaan-Heikkilä J., Alhava E., Olkinuora M. et al. Clozapine and agranulocytosis // *Lancet.* 1975. Vol. 2. P. 611.

35. Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H. et al. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев.: Ника-Центр, 1999. 728 с.

36. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45, N 9. P. 789–796.

37. Krakowski M., Czobor P., Citrome L. et al. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63, N 6. P. 622–629.

38. Leucht S., Corves C., Arbter D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 31–41.

39. Meltzer H., Bastani B., Yound Kwon K. et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients I. Preliminary report // *Psychopharmacology.* 1989. Vol. 99, N 1. P. 68–72.

40. Meltzer H. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs // Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress / K.L.Davis, D.Charney, J.T.Coyle, C.Nemeroff (Eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. P. 819–831.

41. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60, N 1. P. 82–91.

42. Phillips M.R. Characteristics, experience, and treatment of schizophrenia in China // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 3, N 1. P. 109–119.

43. Singer K., Law S. A double-blind comparison of clozapine (Leponex) and chlorpromazine in schizophrenia of acute symptomatology // *Int. Med.* 1974. Vol. 2. P. 433–435.

44. Tuunainen A., Gilbody S. Clozapine vs newer 'atypical' neuroleptic medication for schizophrenia [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999. Issue 2.

45. Vacheron-Trystram M.N., Braitman A., Cheref S. et al. Antipsychotiques et troubles bipolaires // *L'Encéphale.* 2004. Vol. 30, N 5. P. 417–424.

46. Wahlbeck K., Cheine M.V., Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999. Issue 4.

АТИПИЧНЫЙ НЕЙРОЛЕПТИК КЛОЗАПИН (АЗАЛЕПТИН): СПЕКТР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Д. С. Данилов

Аналитический обзор литературы, дополненный результатами собственных исследований автора, посвящен оценке эффективности клоzapина при лечении шизофрении. Статья открывается историей введения клоzapина в клиническую практику. Далее следует описание спектра его нейрoхимической активности и механизма действия. Основная часть статьи посвящена обсуждению профиля терапевтических эффектов клоzapина, силы его

антипсихотической активности и специфичности действия. Акцент делается на сравнении эффективности клоzapина и других нейролептиков (типичных и атипичных). Дискутируется вопрос о возможности более широкого использования клоzapина при лечении шизофрении.

Ключевые слова: клоzapин, атипичные нейролептики, эффективность, шизофрения.

ATYPICAL NEUROLEPTIC CLOZAPINE (AZALEPTIN): SPECTRUM OF THERAPEUTIC EFFECTS AND A REPEATED EVALUATION OF ITS EFFICACY IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

D. S. Danilov

This article presents an analytical review of literature and the author's own data concerning the efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. It starts with the history of this medication coming into clinical practice, and the description of its neurochemical activity spectrum and its mechanism of action. The central discussion is focused on the profile of

therapeutic effects of clozapine, its antipsychotic properties and specific characteristics. Special attention is paid to comparison of clozapine vs. other neuroleptics (both typical and atypical). The author also discusses the issue of a wider use of clozapine in the treatment of schizophrenia.

Key words: clozapine, atypical neuroleptics, efficacy, schizophrenia.

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3, ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; e-mail: clinica2001@inbox.ru