

## КЛОЗАПИН

1. Клозапин.

2. Азалептин, Азалептикон, Алемоксан, Лепонекс.

3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Антипсихотические средства).

4. Антипсихотическое средство (нейролептик), практически не вызывает экстрапирамидных расстройств, усиливает действие снотворных и анальгетических лекарственных средств.

Не влияет на высшие интеллектуальные функции, практически не вызывает экстрапирамидных расстройств.

5. Доказана эффективность в активной и поддерживающей терапии шизофрении; эффективен в лечении психотических состояний, резистентных к лечению другими антипсихотическими средствами.

6. Цена за 1 таблетку (25 мг) от 1,68 до 12,94 руб.[1]; 0,63 руб.[2].

7. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие - блокадой дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие - блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Оказывает периферическое и центральное М-холиноблокирующее,  $\alpha$ -адреноблокирующее действие. Не влияет на концентрацию пролактина в крови.

Антипсихотическое действие близко к таковому алифатических фенотиазинов, но без "субмеланхолического оттенка" и неприятных субъективных ощущений, не обладает каталептогенным эффектом, снижает порог судорожной готовности. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность - 27-60%. Максимальная концентрация в крови определяется через 2,5 ч (1-6 ч), стабильные равновесные концентрации - через 8-10 дней и составляют в среднем 319 нг/мл (102-771 нг/мл). Связь с белками плазмы - 95%. Клозапин быстро распределяется в организме и накапливается в паренхиматозных органах (легкие, печень, почки). Проходит через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизируется в печени ферментной системой CYP1A2, метаболиты имеют слабую активность либо неактивны, выводятся почками (50%) и с желчью (35%). T<sub>1/2</sub> подвержен большим колебаниям, после приема однократной дозы 75 мг - 8 ч (4-12 ч); при приеме 100 мг 2 раза в сутки - 12 ч (4-66 ч).

9. Шизофрения (острая и хроническая - резистентная к терапии другими нейролептиками или при их непереносимости), маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, психомоторное возбуждение при психопатиях, эмоциональные и поведенческие расстройства (в т.ч. у детей), расстройства сна.

10. Гиперчувствительность, гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие ранее применявшейся химиотерапии); миастения, тяжелое угнетение центральной нервной системы любой этиологии, коматозные состояния, токсический психоз (в т.ч. алкогольный), беременность, период лактации, детский возраст (до 5 лет).

С осторожностью: декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, атония кишечника, эпилепсия, интеркуррентные заболевания с лихорадочным синдромом.

10. Антипсихотический эффект (уменьшение психомоторного возбуждения, купирование бреда, галлюцинаций, агрессивного поведения) и уменьшение негативной симптоматики при шизофрении и других психотических состояниях.

11. Подбор дозы индивидуален, начиная с 25 мг и повышая их на 25-50 мг в день, до получения терапевтического эффекта. Следует учитывать этапность проявления терапевтического эффекта: быстрое наступление снотворного и седативного действия; купирование беспокойства, психомоторного возбуждения и агрессивности (через 3-6 дней); антипсихопатическое действие (через 1-2 недели); действие на симптомы негативизма (через 20-40 дней). После достижения терапевтического эффекта переходят на поддерживающий курс. После прекращения длительной терапии рекомендуется постепенное снижение дозы в течение нескольких недель.

Клозапин применяют внутрь, после еды, 2-3 раза в день. Разовая доза для взрослых - 50-200 мг, начальная суточная доза - 150-300 мг, средняя суточная доза - 200-400 мг. Высшая суточная доза - 600 мг.

Разовая (суточная) доза для детей 6-8 лет - 5-10 мг, 15-30 мг, 8-15 лет - 10-20 мг (30-60 мг), высшая суточная доза для детей - 100 мг.

DDD=0,3 г (перорально, парентерально).

12. Симптомы: арефлексия или гиперрефлексия, нечеткость зрительного восприятия, кардиотоксическое действие (аритмия, развитие сердечной недостаточности, снижение артериального давления, шок, тахикардия, изменение зубцов QRS, фибрилляция желудочков, остановка сердца), нейротоксическое действие, включая агитацию, спутанность сознания, судороги, дезориентацию, сонливость, ступор или кому; мидриаз, сухость во рту, гиперпирексия или гипотермия, ригидность мышц, рвота, отек легких или угнетение дыхания.

Лечение: при пероральном приеме - промывание желудка, назначение сорбентов (избегать индукции рвоты, поскольку нарушение сознания и дистонические реакции со стороны мышц шеи и головы, обусловленные передозировкой, могут привести к аспирации рвотных масс). Обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного снабжения кислородом и вентиляции. При аритмии - внутривенное введение фенитоина 9-11 мг/кг, при сердечной недостаточности - сердечные гликозиды, при выраженном снижении артериального давления - внутривенное введение жидкости или вазопрессорных лекарственных средств, таких как норэпинефрин, фенилэфрин (избегать назначения  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметиков, таких как эпинефрин, поскольку возможно парадоксальное снижение артериального давления за счет блокады  $\alpha$ -адренорецепторов хлорпромазином), при судорогах - диазепам (избегать назначения барбитуратов вследствие возможной последующей депрессии центральной нервной системы и угнетения дыхания), при паркинсонизме - дифенилтропин, дифенгидрамин. Контроль функции сердечно-сосудистой системы в течение не менее 5 сут, функции центральной нервной системы, дыхания, измерение температуры тела, консультация психиатра. Перитонеальный диализ или гемодиализ не эффективны.

13. В период лечения необходимо проведение анализа крови и определение лейкоцитарной формулы, протромбинового времени, контроль показателей функции печени, артериального давления, пульса, офтальмологические исследования, а также тщательное наблюдение для выявления ранних признаков поздней дискинезии и дистонии.

При назначении пациентам с эпилепсией необходимо проводить тщательное клиническое наблюдение и контроль электроэнцефалографии (может снизиться эпилептический порог).

Вначале ежедневно, а затем каждые 3-4 мес необходимо осуществлять контроль за картиной крови. Если исходное общее количество лейкоцитов меньше  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  начинать терапию клозапином не следует. Если во время терапии число лейкоцитов снижается до  $3-3,5 \times 10^9/\text{л}$ , а число нейтрофилов снижается до  $1,5 - 2 \times 10^9/\text{л}$ , контроль этих показателей следует проводить 2 раза в неделю. При снижении числа лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$  или числа нейтрофилов ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  лечение следует прервать. Необходимо ежедневно осуществлять контроль за картиной крови и вести наблюдение за больным с целью выявления гриппоподобных симптомов или других признаков, указывающих на наличие инфекции до нормализации гематологических показателей. Больным, которым клозапин был отменен по причине лейкопении или нейтропении, нельзя назначать его повторно. Во избежание резкого снижения артериального давления после применения препарата больные

должны оставаться в положении "лежа" не менее 1,5-2 ч (резкий переход в вертикальное положение может вызвать ортостатический коллапс). При значительном снижении артериального давления во время применения препарата следует немедленно ввести внутривенно норэпинефрин. В случае появления гипертермии, являющейся симптомом злокачественного нейролептического синдрома, следует немедленно прекратить лечение. Нейролептический злокачественный синдром может возникнуть в любое время в процессе лечения нейролептиками и привести к летальному исходу. Если возникают признаки и симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или отмене всех антипсихотических лекарственных средств. При развитии поздней дискинезии прием антихолинэргических противопаркинсонических лекарственных средств противопоказан (возможно ухудшение состояния).

Для коррекции экстрапирамидных расстройств требуется снижение дозы или назначение противопаркинсонических лекарственных средств.

В связи с возможностью развития акатизии, при появлении на фоне терапии двигательного беспокойства, неусидчивости увеличение дозы недопустимо, напротив, необходимо снизить ее и назначить противопаркинсонические лекарственных средств. Больные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению, поскольку препарат может вызывать фотосенсибилизацию.

Во избежание развития синдрома "отмены" прекращать лечение необходимо постепенно. Возможны ложноположительные результаты при проведении иммунобиологического теста мочи на беременность, ложных показателей гипербилирубинемии, ложноположительных тестов на фенилкетонурию.

**14.** При легких формах заболевания, для поддерживающей терапии, а также у больных с печеночной или почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, с цереброваскулярными расстройствами назначают в более низких суточных дозах (25-200 мг). Пожилым, а также истощенным или ослабленным больным требуется меньшая начальная доза, при необходимости и с учетом переносимости ее постепенно увеличивают. У пациентов пожилого возраста выше риск возникновения ортостатической гипотензии и антихолинэргических побочных эффектов.

Рекомендуется в 2 раза уменьшить как начальную дозу, так и последующие увеличения дозы у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

При применении в педиатрической практике необходимо использовать лекарственные формы для детей.

Вероятность гипотензивных и экстрапирамидных реакций у подростков выше, чем у взрослых.

Препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

Категория влияния на плод – В (FDA)

([http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug\\_files/fda\\_labels/DB00363.pdf](http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB00363.pdf))

(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021590s010lbl.pdf>).

При применении клозапина в период лактации вскармливание грудью следует прекратить (проникает в грудное молоко, может давать седативный эффект, вызывать снижение способности к сосанию, двигательное беспокойство или раздражительность у грудного ребенка).

**15.** Головокружение, сонливость, головная боль, повышение температуры центрального генеза, обморочные состояния, ажитация, акатизия, спутанность сознания; редко - экстрапирамидные расстройства (акинезия или гипокинезия, ригидность мышц, тремор), бессонница, нарушения сна, депрессия, злокачественный нейролептический синдром (судороги, затрудненное дыхание или тахипноэ, тахикардия или аритмия, повышение температуры тела, нестабильное артериальное давление, повышенное потоотделение, непроизвольное мочеиспускание, выраженная ригидность мышц, бледность кожных покровов, необычайная утомляемость или слабость), эпилептические припадки, поздняя дискинезия. Задержка мочи, снижение потенции, повышение массы тела, миастения, гиперсаливация, тошнота, рвота, изжога, сухость во рту, нарушение аккомодации, снижение артериального давления (в т.ч. ортостатическая гипотензия), реже - повышение артериального давления, тахикардия, уплощение зубца Т на электрокардиограмме, повышенное потоотделение. Гранулоцитопения, вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопения.

**16.** Увеличивает эффект седативных и снотворных лекарственных средств, препаратов для общей анестезии, наркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы, гипотензивных лекарственных средств, этанола.

Ослабляет эффект леводопы и других дофаминостимуляторов.

Всасывание из кишечника ухудшается при приеме гелеобразных антацидов и колестирамина.

В комбинации с бензодиазепинами возможно чрезмерное снижение артериального давления, нарушение сознания, угнетение или остановка дыхания.

Одновременный прием препаратов лития увеличивает нейротоксичность (бред, судороги, экстрапирамидные расстройства).

Пентетразол и эритромицин повышают опасность появления судорог.

Циметидин повышает уровень концентрации клозапина в крови.

Нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими лекарственными средствами, лекарственными средствами, повреждающими клетки крови (пиразолонсодержащие нестероидные противовоспалительные препараты), антидепрессантами, карбамазепином, препаратами золота, тиреостатиками и противомаларийными лекарственными средствами.

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении противозлептических лекарственных средств, антикоагулянтов, противомикробных и гипогликемических лекарственных средств (производных сульфонилмочевины).

Миелотоксичные лекарственные средства - усиление гематотоксичности.

**17.** Не применяется.

**18.** Во время лечения следует воздерживаться от приема алкоголя, воздействия экстремально высоких температур (риск развития теплового удара), инсоляции, а также соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В течение первых 3-5 дней терапии после приема препарата независимо от его дозы и способа введения больному рекомендуется лежать 0,5-1 ч (предупреждение ортостатического коллапса). Необходима осторожность при резком переходе в вертикальное положение из положения «лежа» или «сидя».

Не следует применять антацидные и антидиарейные средства в течение 2 ч до и после приема препарата.

Избегать контакта кожи с жидкими формами (возможно развитие контактного дерматита).

Пациентам следует воздержаться от переизбытка в связи с возможностью увеличения массы тела.

При сухости во рту для облегчения состояния рекомендуется использовать не содержащие сахара жевательную резинку и леденцы, частое питье (если сухость во рту сохраняется более 2 недель, необходима консультация терапевта или стоматолога).

Необходима консультация врача перед прекращением приема препарата. Может потребоваться постепенное понижение дозы.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Таблетки 25, 100 мг (банки темного стекла, упаковки ячейковые контурные); гранулы для приготовления раствора для приема внутрь для детей (пакетики бумажные ламинированные) 0,5, 1 г; раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/мл - 2 мл.

**Фирмы:** Биофарма ЗАО, Россия; Органика ОАО (Новокузнецк), Россия; Novartis Pharma AG, Швейцария; Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Великобритания; Фармакон ОАО, Россия.

**21.** Список Б. Хранить при температуре ниже 30<sup>0</sup>С, в недоступном для детей месте.