

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00935&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00935. Лікування клозапіном

Автор: Kari Raaska
Редактор оригінального тексту: Sari Atula
Дата останнього оновлення: 2017-08-25

Основні положення

- Клозапін — антипсихотик з доведеним терапевтичним ефектом у випадку лікування шизофренії, резистентної до традиційних препаратів. Використовується, як препарат резерву у випадку неефективності інших лікарських засобів та непереносимості інших препаратів через їх побічну дію.
- Препарат також показаний для лікування психозів із супутньою хворобою Паркінсона, якщо лікування традиційними препаратами було неефективним.
- Для лікування резистентної до традиційного лікування шизофренії, клозапін може бути призначений лише лікарями, які мають досвід його застосування в лікуванні психічних захворювань, або психіатрами. Для лікування психозів із супутньою хворобою Паркінсона, клозапін може бути призначений також неврологом.
- Пацієнти з шизофренією, які приймають клозапін, можуть знаходитись у звичайному соціальному середовищі. Лікарі первинної медичної допомоги повинні знати принципи моніторингу у випадку застосування клозапіну.
- У випадку лікування клозапіном спостерігається нижчий рівень загальної смертності, ніж без лікування, або за використання інших антипсихотиків. Рівень смертності від суїциду нижчий, ніж у разі лікування іншими антипсихотиками. Не дивлячись на негативні

метаболічні ефекти, смертність внаслідок серцево-судинних захворювань не є вищою, ніж у випадку лікування іншими препаратами.

Побічна дія [Доказ 06601 | C]

- Серйозними побічними ефектами клозапіну є нейтропенія або агранулоцитоз (у 0,8% пацієнтів), а також міокардит та кардіоміопатія.
- Зокрема, високі дози клозапіну можуть викликати епілептиформні напади у 2–5% пацієнтів.
- Закрепи є поширеним побічним ефектом. І якщо не провести відповідну терапію, це може призвести до паралітичної кишкової непрохідності.
- Незважаючи на те, що клозапін має виражений антихолінергічний ефект, гіперсалівація є досить поширеною побічною дією серед пацієнтів, які його приймають [Доказ 06104 | D].
- Використання клозапіну супроводжується підвищеним ризиком виникнення пневмонії (аспірація слини).
- Часто зустрічається збільшення ваги тіла на більше, ніж 20% від початкової.
- Може знижуватись толерантність до глюкози, та підвищуватись концентрація ліпідів у сироватці крові (тригліцериди, холестерин).
- Частими побічними ефектами є втома, ортостатична гіпотензія та тахікардія.
- У клозапіну немає багатьох побічних ефектів інших антипсихотиків, таких як екстрапірамідні симптоми, тардивна дискінезія або підвищення рівня сироваткового пролактину.
- Якщо потрібно швидко припинити лікування (наприклад, через нейтропенію), то симптоми психозу можуть знову виникнути через кілька днів. У цьому випадку у більшості пацієнтів можуть виникати побічні ефекти (наприклад, збудження, нудота, діарея, головний біль), в основному внаслідок холінергічного ефекту рикошету.

Взаємодія

- Клозапін не повинен використовуватись одночасно з препаратами, які викликають мієлосупресію. Не можна застосовувати ін'єкції депонованих нейролептиків тривалої дії одночасно.

- Фактори, які можуть викликати клінічно важливі зміни у концентрації клозапіну, діють в основному через опосередковані цитохромами P450 1A2 (CYP1A2) метаболічні процеси. Ці фактори включають:
 - деякі ліки
 - У пацієнтів, які приймають клозапін необхідно уникати ліків, що здатні інгібувати фермент CYP1A2 (наприклад, флувоксамін).
 - куріння (знижує концентрацію)
 - Припинення куріння може значно підвищити концентрацію, проте, не більше ніж вдвічі.
 - вживання кави (збільшує концентрацію)
 - інфекційні захворювання (можуть значно підвищувати концентрацію)

Дозування [доказ L07569] D]

- Максимальна рекомендована доза клозапіну, згідно короткої характеристики лікарського засобу, складає 900 мг/день у випадку лікування психозів асоційованих з шизофренією, та 50(–100) мг/день при психозах в поєднанні з хворобою Паркінсона. Добова доза може бути розділена на 2–3 прийоми, таким чином, щоб більшу порцію пацієнт приймав перед сном.
- Лікар первинної медичної допомоги не повинен змінювати дозу попередньо без консультації з лікуючим психіатром.

Організація та контроль лікування

- Лікуючий лікар повинен налагодити співпрацю з лабораторією, щоб мати змогу негайно дізнатись рівень лейкоцитів у пацієнта, та зафіксувати це у його картці. Для моніторингу доступні схеми, розроблені виробником ліків.
 - Перед початком лікування клозапіном (зазвичай в лікарні), необхідно визначити кількість лейкоцитів з лейкоцитарною формулою.
 - Після початку лікування необхідно щотижня впродовж перших 18 тижнів визначати кількість лейкоцитів та абсолютну кількість нейтрофілів.

- Після 18 тижнів лікування рівень лейкоцитів визначається принаймні щомісяця впродовж усього періоду лікування клозапіном.
- Пацієнту необхідно нагадувати, що у випадку будь-яких ознак наявності інфекції, наприклад лихоманки чи болю в горлі (при контрольованій кількості лейкоцитів та нейтрофілів), необхідно звернутись до лікуючого лікаря. На початковому етапі лікування можливе транзиторне підвищення температури $> 38^{\circ}\text{C}$, не пов'язане з інфекційним процесом.
- У разі виникнення інфекційного процесу з лихоманкою на фоні терапії клозапіном лікування можна продовжувати, якщо виключено наявність агранулоцитозу та злоякісного нейрорептичного синдрому [Настанова 00724 | Злоякісний нейрорептични...]. Якщо, внаслідок підвищення концентрації клозапіну (див. вище розділ «Взаємодія») з'являється висока температура тіла ($38,5\text{--}39^{\circ}\text{C}$ або вище), рекомендовано знизити дозу вдвічі на період підвищеної температури.

Дії у разі виникнення лейкоцитопенії/нейтропенії

- Лікування продовжується за звичайною схемою, якщо рівень лейкоцитів є вищим за $3,5 \times 10^9/\text{л}$, а рівень нейтрофілів — вище за $2,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Якщо кількість лейкоцитів складає $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$, або кількість нейтрофілів — $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$, визначення обох показників необхідно повторювати принаймні двічі на тиждень, доки вони не повернуться до нормальних значень.
- Якщо рівень лейкоцитів нижче за $3,0 \times 10^9/\text{л}$, або кількість нейтрофілів менше за $1,5 \times 10^9/\text{л}$, лікування клозапіном потрібно негайно припинити, та проводити визначення рівня лейкоцитів щоденно допоки показники не почнуть зростати (якщо проводити аналіз на вихідних неможливо, то наступне визначення рівня лейкоцитів можна відкласти до наступного робочого дня, з рекомендацією пацієнтам звертатись за екстреною медичною допомогою у разі появи ознак інфекції).
- Якщо лікування клозапіном припинено, а кількість лейкоцитів продовжує знижуватись менше $2,0 \times 10^9/\text{л}$, а нейтрофілів — менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$, лікуванням повинен займатися досвідчений гематолог.
- Агранулоцитоз можна лікувати гранулоцит-стимулюючим фактором.

- Якщо терапія клозапіном була відмінена внаслідок гематологічних проблем, пацієнт ніколи більше не повинен приймати клозапін.

Пов'язані ресурси

- Кокранівські огляди [\[пов'язані|00296|Clozapine therapy – Rela...\]](#)
- Література [\[пов'язані|00296|Clozapine therapy – Rela...\]](#)

Джерела інформації

R1. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. Schizophr Bull 2012;():. [\[PubMedID|22282455\]](#)

R2. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009;374(9690):620-7. [\[PubMedID|19595447\]](#)

Настанови

- [Настанова 00724](#). Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС).

Доказові огляди Duodecim

- [Доказовий огляд 06801](#). Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.
Дата оновлення: 2011-03-22
Рівень доказовості: C
Резюме: Clozapine may be marginally more effective than zotepine and risperidone in schizophrenia, although at cost of adverse effects.
- [Доказовий огляд 06104](#). Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation .
Дата оновлення: 2008-08-01
Рівень доказовості: D
Резюме: There is insufficient evidence on the effect of pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation.
- [Доказовий огляд 07569](#). Clozapine dose for schizophrenia.
Дата оновлення: 2017-07-12
Рівень доказовості: D
Резюме: There is no evidence of effect on mental state between standard, low and very low dose clozapine regimes. There might possibly be less weight gain and some other adverse effects at very low dose compared to standard dose, although the evidence is limited.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.

Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.

Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical

Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: **ebm00935** Ключ сортування: **035.042** Тип: **EBM Guidelines**

Дата оновлення англomовного оригіналу: **2017-08-25**

Автор(и): **Kari Raaska** Автор(и) попередніх версій статті: **Virpi Raitasuo** Редактор(и): **Sari Atula**
Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: **Kristian Lampe** Видавець: **Duodecim Medical Publications Ltd**
Власник авторських прав: **Duodecim Medical Publications Ltd**

Навігаційні категорії
EBM Guidelines **Psychiatry** **Pharmacology**

Ключові слова індексу
speciality: **Psychiatry** speciality: **Clinical pharmacology** mesh: **Clozapine** mesh: **Antipsychotic Agents**
mesh: **Psychotropic Drugs** mesh: **Schizophrenia** mesh: **resistant schizophrenia** mesh: **Agranulocytosis** mesh: **Neutropenia**
mesh: **Leukopenia** mesh: **Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features** mesh: **follow-up testing** icpc-2: **A85**
icpc-2: **P71** icpc-2: **P72** icpc-2: **P73**