

Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектовА. С. Бабкина^{1,2}, А. М. Голубев^{1,2}, Д. В. Сундуков², А. Р. Баширова², М. А. Голубев³¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии

Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Корпорация «Медицинские электронные данные»,

Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

Clozapine: Mechanisms of Toxicity and Side EffectsAnastasiya S. Babkina^{1,2}, Arkady M. Golubev^{1,2}, Dmitry V. Sundukov²,
Asiya R. Bashirova², Mikhail A. Golubev³¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation

25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

³ Corporation «Medical electronic data»,

4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

Клозапин – атипичное антипсихотическое средство с доказанной эффективностью, которое широко используется в клинической практике. Однако, его применение сопряжено с высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Угрожающие жизни состояния при приеме клозапина могут быть следствием идиосинкразии, острого отравления в результате непреднамеренной передозировки назначенного препарата, суицидального поведения, криминальных действий. В обзоре представили современные данные о механизмах терапевтического и токсического действия клозапина. Описали воздействие клозапина на клеточные рецепторы и ультраклеточные структуры. Рассмотрели роль основных и промежуточных метаболитов данного лекарственного средства в развитии токсических эффектов.

Ключевые слова: клозапин; лекарственный метаболизм; острые отравления; кардиотоксичность; агранулоцитоз; клозапин-индуцированный миокардит

Clozapine is an atypical antipsychotic agent with a confirmed effectiveness which is widely used in the clinical practice. However, its administration is associated with a high risk of serious adverse events. Life-threatening conditions related to administration of clozapine may be a result of idiosyncrasy, acute poisoning resulting from unintentional overdose of the prescribed drug, suicidal behavior, and criminal actions. The review presents current data on the mechanism of therapeutic and toxic effect of clozapine. It describes the effect of clozapine on cell receptors and ultracellular structures. It dwells on the contribution of major and intermediate metabolites of this medicinal agent to the development of toxic effects.

Keywords: clozapine, drug metabolism, acute poisoning, cardiotoxicity, agranulocytosis, clozapine-induced myocarditis

DOI:10.15360/1813-9779-2018-2-35-45

Введение

Клозапин — высокоэффективный атипичный нейролептик, который широко применяется в клинической практике. Клозапин практически не вызывает экстрапирамидные нарушения, улучшает состояние больных шизоаффективными расстройствами, резистентными формами шизофрении, что значительно увеличивает группу пациентов, которым он может быть назначен [1–3].

Introduction

Clozapine is a highly effective atypical antipsychotic drug which is widely used in the clinical practice. Clozapine practically does not cause extrapyramidal disorders; it improves the state of patients with schizoaffective disorders and resistant types of schizophrenia, thus increasing the group of patients to whom it may be prescribed [1–3].

Адрес для корреспонденции:

Аркадий Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Arkady Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

В то же время, такие особенности препарата, как дозозависимый эффект и низкий терапевтический индекс, сильное холиноблокирующее, периферическое альфа-адренолитическое действие обуславливают высокий риск возникновения опасных для жизни состояний при его применении. Острое отравление клозапином, как правило, сопряженное с высоким риском летального исхода, может быть результатом непреднамеренной передозировки препарата, идиосинкразии, суицидального поведения. Выраженный и быстрый седативный эффект объясняет высокую частоту случаев использования данного лекарственного средства в криминальных целях [4–6].

Патогенез острых отравлений клозапином изучен недостаточно [7, 8]. Следовательно, не до конца понятен танатогенез фатальных отравлений, что существенно снижает качество судебно-медицинской диагностики, которая в настоящее время основывается только на результатах судебно-химического исследования.

Для выяснения пато- и танатогенеза острых отравлений клозапином целесообразно тщательное изучение его цитогенетических и молекулярных механизмов действия.

На сегодняшний момент данные исследований, подробно раскрывающих терапевтические и токсические эффекты клозапина, разрознены. Возникает необходимость систематизировать имеющуюся на настоящий момент информацию, что позволит сформировать более ясное представление о пато- и танатогенезе острых отравлений клозапином.

История введения клозапина в клиническую практику

Клозапин был синтезирован в 1959 году швейцарской фармакологической компанией Wander [9–12]. Путь от разработки лекарственного средства до начала использования в клинической практике был длительным и сложным. Так как в то время эффективность антипсихотических препаратов проверялась способностью вызывать катаlepsию у крыс, существовало представление о том, что антипсихотическое действие обязательно сопровождается экстрапирамидными нарушениями [10–12]. При исследовании клозапина на доклиническом этапе была доказана его эффективность при отсутствии экстрапирамидной симптоматики, что было нетипично для антипсихотических лекарственных средств того времени. По этой причине клозапину было дано определение атипичного нейролептика [9, 11]. В течение 13 лет проводились исследования препарата, в ходе которых была доказана его эффективность. Впервые он появился под торговым названием «Leronex» в Швейцарии и Австрии в 1972 году. Изначально препарат не пользовался большой

Several features of the drug that include At the same time, the characteristics of the drug as a dose-dependent effect, and a low therapeutic index, as well as a potent anticholinergic peripheral alpha-adrenolytic activity explain a the high risk of life-threatening conditions due to following its administration. Acute clozapine poisoning usually related to a high risk of a lethal outcome may be a result of an unintentional drug overdose, idiosyncrasia, and suicidal behaviour. A pronounced and rapid sedative effect explains the high frequency of the use of this drug for criminal purposes [4–6].

The pathogenesis of acute clozapine poisoning has been studied insufficiently [7, 8]. Therefore, the tanatogenesis of fatal poisoning is not completely clear; it significantly reduces the quality of forensic diagnostics which is currently based only on the results of forensic chemical research.

To clarify the pathogenesis and tanatogenesis of acute poisoning with clozapine, a thorough study of its cytogenetic and molecular mechanisms of action is expedient.

At present, data from studies that reveal in detail the therapeutic and toxic effects of clozapine are disembodied. There is a need to systematize the currently available information that will to ensure a more clear understanding of pathogenesis and tanatogenesis of acute poisoning with clozapine.

The history of the introduction of clozapine into clinical practice

Clozapine was synthesized by a Swiss pharmacological company Wander in 1959 [9–12]. The way from the development of the drug to the beginning of its use in clinical practice was long and difficult. Since at that time the efficacy of antipsychotic drugs was tested by the ability to cause catalepsy in rats, there was an idea that an antipsychotic action is necessarily accompanied by extrapyramidal disorders [10–12]. In the study of clozapine at the preclinical stage, its effectiveness was confirmed in the absence of extrapyramidal symptoms, which was atypical for antipsychotic drugs of that time. For this reason, clozapine was defined as an atypical antipsychotic drug [9, 11]. The drug has been studied for 13 years; these studies have confirmed its efficacy. It appeared under the trade name «Leronex» in Switzerland and Austria for the first time in 1972. Initially, the drug was not very popular in clinical practice, as preference was given to the first typical antipsychotic drug chlorpromazine used since 1954. [9–11]

In 1975, The Lancet journal published a letter from Finnish scientists reporting eighteen cases of agranulocytosis, nine of which were fatal, among patients taking clozapine [11]. Taking into account this information, clozapine was withdrawn from sale in a number of European countries, with the exception of Switzerland and the USSR [9].

популярностью в клинической практике, так как предпочтение отдавалось первому типичному антипсихотику хлорпромазину, используемому с 1954 года [9–11].

В 1975 в журнале *The Lancet* было опубликовано письмо ученых из Финляндии, в которой сообщалось о восемнадцати случаях агранулоцитоза, девять из которых были смертельны, среди пациентов, принимающих клозапин [11]. В связи с данной информацией, клозапин был изъят из продажи в ряде европейских стран, за исключением Швейцарии и СССР [9].

Нарастающая проблема тяжелых экстрапирамидных нарушений при применении различных представителей типичных нейролептиков в клинической практике, вновь возродила интерес к клозапину [11].

В 1988 г. J. Kane и коллективом ведущих психиатров в США было проведено двойное слепое мультицентровое исследование эффективности терапии хлорпромазином и клозапином на 286 пациентах, не отвечавших на лечение галоперидолом в течение 6 недель. В результате у 30% пациентов, получавших клозапин было отмечено улучшение состояния, в то время как на хлорпромазин отреагировало лишь 4% исследуемых [13].

В 90-х годах H. Y. Meltzer и соавт. провели ряд исследований в ходе которых было доказано снижение частоты суицидов, улучшение качества жизни больных шизофренией при применении клозапина [10, 11, 14].

Позже были доказаны преимущества клозапина по сравнению с другими атипичными нейролептиками в ходе двух исследований: *Clinical antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE)* и *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drug in Schizophrenia Study (CUTLASS 2)* [11].

С 1990 года клозапин стал широко использоваться в США, странах Европы. С целью снижения риска развития агранулоцитоза, во всех странах мира обязательным стало динамическое исследование показателей крови пациентов, получающих клозапин [1, 9–11].

За многолетний опыт применения клозапина в клинической практике был зарегистрирован ряд побочных эффектов, таких как миокардит, кардиомиопатия, тромбообразование, ортостатическая гипотензия, кишечная непроходимость, метаболические нарушения [5, 6, 15–29].

В настоящее время клозапин активно используется в психиатрической практике наряду с другими, более новыми антипсихотиками. Несмотря на эффективность, клозапин не является препаратом первой линии при шизофрении, а используется, согласно большинству рекомендаций, после неадекватного ответа по крайней мере на два антипсихотических средства [1, 9, 10, 30].

The growing problem of severe extrapyramidal disorders after administration of various typical antipsychotics in clinical practice has revived interest in clozapine [11].

In 1988, J. Kane and a team of leading psychiatrists in the United States conducted a double-blind, multicenter study of the effectiveness of chlorpromazine and clozapine therapy in 286 patients who did not respond to treatment with haloperidol for 6 weeks. As a result, 30% of patients receiving clozapine had an improvement, while only 4% of the examined patients responded to chlorpromazine [13].

In the 1990s, H. Y. Meltzer et al. conducted a number of studies, in which the reduced frequency of suicides and improved quality of life of patients with schizophrenia using clozapine were confirmed [10, 11, 14].

Later, the benefits of clozapine compared to other atypical antipsychotics were proven in two studies: *Clinical antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE)* and *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drug in Schizophrenia Study (CUTLASS 2)* [11].

Since 1990, clozapine has been widely used in the USA, Europe. In order to reduce the risk of agranulocytosis, in all countries all over the world, follow-up blood count tests of patients receiving clozapine became mandatory [1, 9–11].

Over the years of experience in the use of clozapine, a number of side effects, such as myocarditis, cardiomyopathy, thrombosis, orthostatic hypotension, intestinal obstruction, metabolic disorders has have been registered in clinical practice [5, 6, 15–29].

Currently, clozapine is widely used in psychiatric practice along with other, newer antipsychotics. Despite its efficacy, clozapine is not a first-line drug for schizophrenia, but is used, according to most recommendations, after an inadequate response to at least two antipsychotics [1, 9, 10, 30].

Mechanisms of the antipsychotic activity

Clozapine has a wide range of effects on receptors responsible not only for the effectiveness of the drug, but also for its side effects.

The antipsychotic efficacy is ensured by a high affinity to D₄ – receptors, and the minimum risk of extrapyramidal symptoms is due to by the ability to occupy D₂ – receptors for a short time and dissociate quickly, without disturbing the normal neurotransmission of dopamine [31, 32].

The effect on 5-(NT)₃ receptors, which according to modern concepts are the interface between the motor and limbic structures of the brain, explains the pronounced anxiolytic effect [31, 33]. As an agonist of 5-(NT)_{2A} receptors located in the central nervous system, clozapine contributes to the regression of psychotic symptoms, and its effect on 5-(NT)_{2A} platelet receptors, smooth muscle cells of blood vessels, lungs, and gastrointestinal tract, may be one of the factors

Механизмы антипсихотической активности

Клозапин обладает широким спектром действия на рецепторы, что обуславливает не только эффективность препарата, но и его побочные эффекты.

Антипсихотическая эффективность обеспечивается высоким аффинитетом к D4-рецепторам, а минимальный риск возникновения экстрапирамидной симптоматики — способностью лишь на короткое время занимать D2-рецепторы и быстро диссоциироваться, не нарушая нормальную нейротрансмиссию дофамина [31, 32].

Воздействием на 5-(HT)3 рецепторы, которые, согласно современным представлениям, являются интерфэйсом между моторной и лимбической структурами мозга, объясняется выраженный анксиолитический эффект [31, 33]. Являясь агонистом 5-(HT)2A рецепторов, находящихся в ЦНС, клозапин способствует регрессу психотических симптомов, а его влияние на 5-(HT)2A рецепторы тромбоцитов, гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, легких, ЖКТ, может оказаться одним из факторов тромбообразования, развития гипертонии, мигрени, гипокинезии желудка [34, 35].

Взаимодействием клозапина с гистаминовыми рецепторами некоторые исследователи объясняют атипичную антипсихотическую активность, а также его побочные эффекты, такие как седация и увеличение веса [36].

Являясь мощным антагонистом мускариновых холинорецепторов, клозапин способен вызывать тахикардию, вследствие блокирования эффектов блуждающего нерва, снижать перистальтику кишечника вплоть до развития непроходимости. Холинолитическое действие, по мнению большинства исследователей, является центральным механизмом отравлений [2, 4, 37, 38].

Эпигенетические аспекты антипсихотического действия клозапина

В лаборатории E. Costa (1996–2009 г.), в ходе анализа посмертных образцов головного мозга пациентов с шизофренией и биполярным психозом, были получены данные, которые позволили сформулировать новую гипотезу об эпигенетическом механизме патогенеза шизофрении. Во всех образцах было обнаружено снижение экспрессии рилина (REELIN) и глутаматдекарбоксилазы-67 (GAD 67) вследствие гиперметилирования их промоторов. В 2008 году E. Dong и соавт. было исследовано действие клозапина на гиперметилированные участки ДНК нейронов фронтальной коры. Было установлено, что клозапин и сульпирид, но не галоперидол активируют деметилирование ДНК, что способствует нормализации секреции гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС, чем

causing thrombosis, hypertension, migraine, and gastric hypokinesia [34, 35].

Some researchers Several studies explain atypical antipsychotic activity, as well as its side effects, such as sedation and weight gain, by interaction of clozapine with histamine receptors [36].

Being a powerful antagonist of muscarinic cholinoreceptors, clozapine can cause tachycardia, due to blocking the effects of the vagus nerve and reduce reducing the intestinal peristalsis up to complete obstruction. The cholinolytic effect, according to most researchers publications, is represents the central mechanism of poisoning [2, 4, 37, 38].

Epigenetic aspects of the antipsychotic activity of clozapine

In E. Costa's laboratory (During studies in 1996–2009 in E. Costa's laboratory), as a result a significant of an analysis of postmortem brain samples of patients with schizophrenia and bipolar psychosis was performed. The accumulated data were obtained that allowed to formulate suggest a new hypothesis about on the epigenetic pathogenetic mechanisms of schizophrenia. In all samples, Aa decreased reelin (REELIN) and glutamate decarboxylase-67 (GAD67) expression as a result of hypermethylation of their promoters was found in all samples of postmortem brain specimens studied. In 2008, E. Dong and et al. investigated the effect of clozapine on hypermethylated DNA segments of neurons of the frontal cortex. It was has been found that clozapine and sulpiride, but not haloperidol, activate DNA demethylation, which contributes to the normalization of secretion of gamma-aminobutyric acid in the central nervous system. Findings, which explains the positive response of most patients to clozapine therapy [39, 40].

Characteristics of the clozapine metabolism

Clozapine is metabolized mainly in the liver. While undergoing N-oxidation and N-demethylation, clozapine is biotransformed to desmethylclozapine (norclozapine) and clozapine-N-oxide, which are its representing main Clozapine metabolites and that almost do not differ from it in their pharmacological properties activities. P450 cytochrome isoenzyme (CYP1A2A) plays a major role in the metabolism. The following isoenzymes CYP2D6, CYP 3A4, CYP2C19 are also involved in metabolism of the drug, however, to a lesser extent: CYP2D6, CYP 3A4, CYP2C19. It has been studied that cClozapine-N-oxide is formed mainly under the action of CYP3A4 and flavine-containing monooxygenase, while whereas desmethylclozapine (norclozapine) is formed under the effect action of CYP3A4 and CYP1A2 [41, 42]. It has been proved that in addition to the liver, the biotransformation of clozapine into clozapine-N-oxide occurs in the brain under the action of flavine-containing monooxygenase [43–45].

и объясняется положительный ответ большинства пациентов на терапию клозапином [39, 40].

Особенности метаболизма клозапина

Метаболизм клозапина происходит, главным образом, в печени. Подвергаясь процессам N-окисления и N-деметилирования, клозапин биотрансформируется в десметилклозапин (норклозапин) и клозапин-N-оксид, которые являются основными его метаболитами и мало отличаются от него по своим фармакологическим свойствам. Основную роль в метаболизме играет изофермент цитохрома P450 — CYP1A2. В меньшей степени участвуют изоферменты: CYP2D6, CYP 3A4, CYP2C19. Исследовано, что клозапин-N-оксид образуется преимущественно под действием CYP3A4 и флавинодержущей монооксигеназы, а десметилклозапин (норклозапин) — под CYP3A4 и CYP1A2 [41, 42]. Было доказано, что помимо печени биотрансформация клозапина в клозапин-N-оксид происходит в мозге под действием флавинодержущей монооксигеназы [53–45].

Также известны неактивные метаболиты, такие как гидрокси- и метилтиопроизводные, глюкурониды. При значительном превышении пороговых концентраций в крови биотрансформация замедляется на уровне перехода активных метаболитов в неактивные, что способствует увеличению длительности токсичных проявлений [37].

Особенностью метаболизма клозапина, во многом объясняющей механизмы его токсического действия, является наличие промежуточных реактивных метаболитов. Впервые их образование в результате окисления клозапина миелопероксидазой было выявлено в нейтрофилах и их предшественниках [46].

Современные исследования, проведенные *in vitro* показали, что промежуточные реактивные метаболиты способны образовываться непосредственно под воздействием клозапина в микросомах печени при участии CYP3A4 и CYP2D6 и в миокарде [47].

Метаболизм клозапина подвержен широким индивидуальным колебаниям [48]. Скорость элиминации и другие показатели, влияющие на сынроточную концентрацию, согласно клиническим и экспериментальным исследованиям, во многом зависит от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний [42]. Доказано, что курение снижает токсические эффекты клозапина из-за индукции CYP1A2, а кофеин и пропранолол, наоборот повышает, что объясняется конкурентным ингибированием CYP1A2 [43–45, 48].

Единственным генным полиморфизмом, связанным с концентрацией клозапина в крови, является ген ABCB1, который кодирует трансмембранный P-гликопротеин, находящийся в слизистой оболочке кишечника, почках, сосудах гематоэнцефалического барьера [49].

Inactive metabolites such as hydroxy derivatives and methylthioderivatives, as well as glucuronides are also known have been recognized. In the case of a significant excess of a blood concentration threshold of the drug, blood concentrations, the biotransformation slows down at the level of transition of active metabolites into inactive ones, thus contributing to an increase in the increased duration of toxic manifestations [37].

The peculiarity of clozapine metabolism, which largely explains the mechanisms of its toxic effect, is the presence of intermediate reactive metabolites. For the first time, their formation as a result of oxidation of clozapine by myeloperoxidase was found in neutrophils and their predecessors precursors [46].

Modern studies conducted *in vitro* have shown that intermediate reactive metabolites can be formed in liver microsomes directly under the influence of clozapine in liver microsomes with the involvement of metabolized by cytochrome P450 CYP3A4 and CYP2D6, and in the myocardium [47].

Clozapine metabolism is a subject to of wide significant individual fluctuations variations [28]. According to clinical and experimental studies, elimination rates and other indicators parameters affecting serum concentrations largely depend on sex, age, and the presence of comorbidities [42]. It has been confirmed that smoking reduces the toxic effects of clozapine due to induction of CYP1A2, and whereas caffeine and propranolol, on the contrary, increase them clozapine toxicity due to competitive inhibition of CYP1A2 [43–45, 48].

The only gene polymorphism associated with the blood concentration of clozapine is the AVSV1 gene, which encodes transmembrane pP-glycoprotein located in the intestinal mucosa, kidneys, and blood vessels of the blood-brain barrier [49].

Mechanisms of the development of some life-threatening medical conditions due to administration of clozapine

Life-threatening conditions may result from an overdose of clozapine, as well as after because of administration of therapeutic doses.

Malignant neuroleptic syndrome (ICD-10 code: G21.0).

Malignant neuroleptic syndrome (MNS) is characterized by hyperthermia in the absence of infections, muscle rigidity, vegetative dysfunction, and changes in mental status. MNS is a rare complication that occurred at their response to administration of therapeutic doses of clozapine [50, 51]. However, it is MNS represents a distinctive feature of a clinical presentation of acute clozapine poisoning [4]. The pathogenesis of the neuroleptic syndrome MNS is not completely clear. It was suggested that the blockade of dopamine D2 receptors in nigrostriatal pathway, mesocortical

Механизмы возникновения некоторых угрожающих жизни состояний при применении клозапина

Угрожающие жизни состояния могут возникнуть в результате передозировки клозапина, а также развиться на фоне приема терапевтических доз.

Злокачественный нейролептический синдром (код по МКБ-10 – G21.0).

Злокачественный нейролептический синдром, характеризующийся гипертермией при отсутствии инфекций, мышечной ригидностью, вегетативной дисфункцией, изменением психического статуса, — редкое осложнение при приеме терапевтических доз клозапина [50, 51]. Однако, он является отличительной особенностью клинических признаков острых отравлений клозапином [4]. Патогенез нейролептического синдрома до конца не выяснен. Было высказано предположение о том, что ключевым звеном патогенеза является блокада допаминовых D2-рецепторов в nigrostriatorном тракте, мезокортикальном пути и ядрах гипоталамуса. Исходя из данного представления, атипичные нейролептики, в частности клозапин, связывающийся менее чем с 75% D2-рецепторов, не могут быть причиной нейролептического синдрома. Немалое количество зарегистрированных случаев развития нейролептического синдрома, связанных с приемом атипичных нейролептиков, заставило пересмотреть теорию его патогенеза. В настоящее время существуют гипотезы о серотонинергических и норадренергических механизмах нейролептического синдрома, что позволяет объяснить его возникновение при приеме клозапина [5, 51].

Согласно исследованию E. Elmorsy и соавт. неблагоприятные побочные эффекты со стороны ЦНС при приеме клозапина, в том числе и нейролептический синдром, возникают в результате находящегося в зависимости от времени и концентрации нарушения биоэнергетического статуса эндотелиальных клеток капилляров гемато-энцефалического барьера. Было показано, что клозапин ингибирует активность I и III митохондриальных комплексов [52].

Агранулоцитоз.

Существует ряд гипотез о механизме развития агранулоцитоза, индуцированного клозапином. Большая роль отводится промежуточным активным метаболитам, которые образуются непосредственно нейтрофилами периферической крови и их предшественниками в костном мозге. Было доказано, что реактивный метаболит ковалентно связывается с белками нейтрофилов. До настоящего времени не ясно, является повреждение нейтрофилов непосредственным или иммуно-опосредованным [46, 53].

Ряд исследований продемонстрировали связь агранулоцитоза с определенными гаплотипами комплекса гистосовместимости (HLA-B38, DR4, DQw3,

pathway and the nuclei of the hypothalamus is the key link to of theMNS pathogenesis. Based on this concept, atypical antipsychotics, in particularly, clozapine, which bindings to less than 75% of D2-receptors, can not be the main cause of the neuroleptic syndrome. A considerable number of reported cases of the neuroleptic syndromeMNS associated with atypical antipsychotics forced researchers to reconsider the theory of its pathogenesis.

Currently, there are hypotheses about based on serotonergic and noradrenergic mechanisms of the neuroleptic syndromeMNS which that can explain its development after the administration of clozapine [50, 51].

According to a study by E. Elmorsy and et al., the adverse side effects affecting the central nervous system (CNS) after administration of clozapine, including the neuroleptic syndromeMNS, occur as a result of impairment of the bioenergy status of endothelial cells of the blood-brain barrier capillaries depending on the dose and timetime and its concentration parameters. It was shown that clozapine inhibits the activity of the mitochondrial complexes I and III mitochondrial complexes [52].

Agranulocytosis.

There is a number of hypotheses about on the mechanism of agranulocytosis induced by clozapine. Intermediate active metabolites which are formed directly in peripheral blood neutrophils and by their predecessors in the bone marrow are of a primary importance. It has been proven that the reactive metabolites covalently binds to neutrophil proteins. However, it has had not been clear clarified to date whether it is occurred due to a direct damage of neutrophils or because of immune-mediated damage of neutrophils [46, 53].

A number of studies have demonstrated a relationship between agranulocytosis and certain haplotypes of the histocompatibility complex (HLA-B38, DR4, DQw3, DQB1), which confirms the hypothesis of the immuno-mediated mechanism. Genetic susceptibility to clozapine-induced agranulocytosis was found in a case of (a change of one amino acid in HLA-DQB1 (126Q) or HLA – B (158T) antigens due to mutant loci [54].

Cardiotoxic effect.

The cardiotoxic action of clozapine is its represents the most serious side effect. Numerous studies have proved the connection between clozapine intake and increased risk of myocarditis, cardiomyopathy, pericarditis, heart failure, and a sudden cardiac death [16, 26, 27, 55–61]. By 2010, the manufacturer of the drug registered 213 cases of myocarditis, including 50 deaths, and 178 international reports on clozapine-induced cardiomyopathy [62, 63].

Data onThere are multiple data on the risk of a sudden cardiac death contain many long-term studiesassociated with clodipine intake [55–57]. For example, Modai and et al. concluded onfound a fourfold increased in the risk of a sudden cardiac death in patients taking clozapine [64]. The analysis of sudden

DQB1), что подтверждает гипотезу о иммуно-опосредованном механизме. Выявлена генетическая восприимчивость к индуцированному клозапином агранулоцитозу (изменение одной аминокислоты в HLA-DQB1 (126Q) HLA – В (158T) [54].

Кардиотоксическое действие.

Кардиотоксическое действие клозапина является наиболее серьезным его побочным эффектом. Многочисленными исследованиями доказана связь между приемом клозапина и повышением риска развития миокардитов, кардиомиопатий, перикардитов, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти [16, 26, 27, 55–61]. К 2010 году производителем препарата было зарегистрировано 213 случаев миокардита, включая 50 смертельных случаев, 178 международных докладов о клозапин-индуцированной кардиомиопатии [62, 63].

Имеются многочисленные данные о риске внезапной сердечной смерти, ассоциированном с приемом клозапина [55–57]. Так, например, Modai и соавт. пришли к выводу о четырехкратном увеличении риска внезапной сердечной смерти у пациентов, принимающих клозапин [64]. В результате анализа случаев внезапной сердечной смерти было отмечено преобладание пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний [59].

Исследование, проведенное в Австралии А.А. Khan и соавт. с 2009 по 2015 год показало, что случаи миокардита и внезапной сердечной смерти у 503 пациентов составили 3% и 2% соответственно [15].

Патогенез кардиотоксичности до настоящего времени не ясен. Отмечено повышение тропонина, КФК-МВ, интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа, цитокинов при применении клозапина в высоких дозах [5, 6, 65, 66]. В. А. Al-Wahab и соавт. в экспериментальном исследовании было выявлено повышение уровней катехоламинов, норадреналина и эпинефрина в плазме у мышей, получавших клозапин [5]. Из этого следует, что кардиологические побочные эффекты могут быть связаны с повреждением кардиомиоцитов вследствие накопления в них адреналина, а также с нарушением перфузии миокарда в результате длительной констрикции венечных сосудов в сочетании с тахикардией, которая отмечается у 25% пациентов, принимающих клозапин [61, 67–70].

Многие исследователи считают главным патогенетическим звеном кардиотоксических эффектов повреждающее действие реактивных метаболитов клозапина [71]. Было установлено, что клозапин подвергается биоактивации в ткани миокарда до образования химически активного метаболита – нитрения [47]. Метаболит связывается с белками в миокарде, что приводит к образованию антигенного комплекса, который стимулирует иммунный ответ и макрофаги, за этим следует высвобождение цитокинов, которые опосредуют клеточную инфильтрацию и миокардит [71].

cardiac death cases demonstrated the predominance of young patients without comorbidities [59].

A study conducted in Australia by A. A. Khan et al. from 2009 to 2015 showed that cases of myocarditis and a sudden cardiac death in 503 patients amounted to occurred in 3% and 2% of all cases, respectively [15].

The pathogenesis of cardiotoxicity is still not clear. There was an increase in troponin, CPK-MB, interleukins, tumor necrosis factor alpha, and cytokines concentrations due to when clozapine was administered in at high doses [5, 6, 65, 66]. In an experimental study, B.A. Al-Wahab et al. demonstrated an increase in plasma levels of catecholamines, norepinephrine and epinephrine in mice receiving clozapine [25]. Therefore, cardiac side effects may be associated with a damage of cardiomyocytes due to the accumulation of adrenaline in them, as well as with impaired myocardial perfusion as a result of a prolonged constriction of the coronary vessels in combination with tachycardia, which is observed in 25% of patients taking clozapine [61, 67–70].

Many Various researchers consider a damaging effect of clozapine reactive metabolites as the main pathogenetic factor of the cardiotoxic effects [71]. It was found that clozapine is bioactivated in the myocardial tissue to chemically active nitrenium ion metabolite [47]. The metabolite binds with to proteins in the myocardium leading to the formation of an antigenic complex which stimulates the immune response and macrophages, followed by the release of cytokines, which mediate cellular infiltration and myocarditis [71].

Arrhythmic side effects of clozapine were noted. The long QT prolongation syndrome (ICD-10 code: I49.8), which is a predictor of a ventricular tachycardia of the «pirouette» type of torsade de pointes is the most common disorder. In about one of ten cases, torsade de pointes the latter leads to death [17–20, 73, 74]. The mechanism of the long QT prolongation syndrome related to the clozapine intake is associated with the blockade of repolarization of IKr potassium voltage-gated channel subfamily H member 2 channels encoded by a human KCNH₂ (or HERG, «ether-a-go-go-related related») (HERG) gene [31].

Thromboembolic complications.

The database of the International Centre for Adverse Drug Reactions Monitoring of the World Health Organization (WHO) provides information about 754 cases of venous thromboembolism in patients receiving clozapine [75]. A number of studies have revealed a high probability of thromboembolic complications of administration of second – generation antipsychotic drugs [21–24]. From 1990 to 1999, the Food and Drug Administration (USA) had received 99 reports on thromboembolic complications [76].

The pathogenesis of these complications is a multi-factorial one. A number of studies demonstrated that changes in 5HT_{2A}-receptors of platelets may mediate atherogenic and prothrombotic mechanisms [75].

Отмечены аритмогенные побочные эффекты клозапина. Наиболее частым нарушением является синдром удлинения Q–T (код по МКБ-10 – I49.8), который является предиктором желудочковой пируэт-тахикардии. Примерно в одном из десяти случаев пируэт-тахикардия приводит к смерти [17–20, 73, 74]. Механизм синдрома удлинения Q – T при приеме клозапина связывают с блокадой реполяризации калиевых каналов IK_r, кодируемых геном KСNH₂ (HERG) [20].

Тромбоэмболические осложнения.

В базе международного центра контроля побочного действия лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержатся сведения о 754 случаях венозной тромбоэмболии у больных, получавших клозапин [75]. В ряде исследований была выявлена высокая вероятность тромбоэмболических осложнений при приеме антипсихотических препаратов второго поколения [21–24]. С 1990 по 1999 годы управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, USA) было получено 99 сообщений о тромбоэмболических осложнениях [76].

Патогенез данных осложнений – многофакторный. В ряде исследований показано, что опосредовать атерогенные и протромботические механизмы могут изменения в 5HT_{2A}-рецепторном аппарате тромбоцитов [75].

В результате исследования S. Axelsson и соавт. было установлено, что под действием клозапина на кровь *in vitro* увеличивается адгезия и агрегация тромбоцитов, уменьшаются значения активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ [25].

В исследовании М. В. Беловой и соавт. было показано, что при острых отравления психофармакологическими средствами, в том числе и клозапином наблюдался дисбаланс между перекисным окислением липидов и антиоксидантной системой, что сопровождалось увеличением вязкости крови и повышением агрегационных

As a result of the study of S. Axelsson et al. it was found demonstrated that under the action of clozapine on blood, the *in vitro* platelet adhesion and aggregation increased *in vitro* and whereas APPT the values of activated partial thromboplastin time are reduced [25].

A study of M. V. Belova et al. demonstrated that in acute poisoning with psychopharmacological agents, including clozapine, there was an imbalance between lipid peroxidation and the antioxidant system, which was accompanied by an increase in blood viscosity and an increase in the aggregation properties of red blood cells and platelets due to membrane damage to their membranes [77].

Conclusion

Clozapine remains a popular psychopharmacological agent in clinical practice, despite the side effects that pose a threat to life. Numerous studies do not allow to come to a consensus on the mechanisms of its toxic effects. A detailed study of the cytogenetic cellular, genetic and molecular aspects of clozapine action will allow to disclose most fully the pathogenesis of life-threatening conditions due to its administration clozapine administration.

свойств эритроцитов и тромбоцитов в следствие повреждения их мембран [77].

Заклучение

Клозапин остается популярным психофармакологическим средством в клинической практике, несмотря на побочные эффекты, представляющие угрозу для жизни. Многочисленные исследования не позволяют прийти к единому мнению о механизмах его токсического действия. Подробное изучение клеточных, генетических и молекулярных аспектов действия клозапина позволит наиболее полно раскрыть патогенез опасных для жизни состояний при его применении.

Литература

1. Тоцилов В.А., Кушмир О.Н. Клозапин – препарат выбора для лечения больных с острыми психозами. *Социальная и клин. психиатрия*. 2011; 21 (2): 37-42.
2. Campbell M., Young P.I., Bateman D.N., Smith J.M., Thomas S.H. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (1): 13–22. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00849.x. PMID: 10073734
3. Green A., Tohen M., Patel J.K., Banov M., DuRand C., Berman I., Chang H., Zarate C., Posener J., Lee H., Dawson R., Richards C., Cole J.O., Schatzberg A.F. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (6): 982-986. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.982. PMID: 10831480
4. Szota A., Ogłodek E., Araszkiwicz A. Fever development in neuroleptic malignant syndrome during treatment with olanzapine and clozapine. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65 (2): 279-287. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71004-1. PMID: 23744413
5. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF-κB. *Cardiovasc. Toxicol.* 2015; 15 (4): 355-365. DOI: 10.1007/s12012-014-9304-9. PMID: 25539628
6. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity in rats: involvement of tumour necrosis factor alpha, NF-κB and caspase-3. *Toxicol. Rep.* 2014; 1: 1213-1223. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.11.012. PMID: 28962331

References

1. Tochilov V.A., Kushmir O.N. Clozapine as a first-choice medication in the treatment of patients with acute psychoses. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhatriya*. 2011; 21 (2): 37-42. [In Russ.]
2. Campbell M., Young P.I., Bateman D.N., Smith J.M., Thomas S.H. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (1): 13–22. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00849.x. PMID: 10073734
3. Green A., Tohen M., Patel J.K., Banov M., DuRand C., Berman I., Chang H., Zarate C., Posener J., Lee H., Dawson R., Richards C., Cole J.O., Schatzberg A.F. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (6): 982-986. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.982. PMID: 10831480
4. Szota A., Ogłodek E., Araszkiwicz A. Fever development in neuroleptic malignant syndrome during treatment with olanzapine and clozapine. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65 (2): 279-287. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71004-1. PMID: 23744413
5. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF-κB. *Cardiovasc. Toxicol.* 2015; 15 (4): 355-365. DOI: 10.1007/s12012-014-9304-9. PMID: 25539628
6. Abdel-Wahab B.A., Metwally M.E. Clozapine-induced cardiotoxicity in rats: involvement of tumour necrosis factor alpha, NF-κB and caspase-3. *Toxicol. Rep.* 2014; 1: 1213-1223. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.11.012. PMID: 28962331

7. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Бабкина А.С., Голубев М.А. Морфологические изменения в сердце при отравлении клоzapином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-6-13
8. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благодаров М.Л., Голубев М.А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клоzapином. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 22-29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29
9. Данилов Д.С. Современный взгляд на историю атипичных антипсихотических средств. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017; 117 (5): 85 – 93. DOI: 10.17116/jnevro20171175185-93. PMID: 28638038
10. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist. Psychiatry*. 2007; 18 (1): 39-60. DOI: 10.1177/0957154X07070335. PMID: 17580753
11. Nucifora F.C.Jr., Mihaljevic M., Lee B., Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (3): 750-761. DOI: 10.1007/s13311-017-0552-9. PMID: 28653280
12. Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 Suppl: S3-S5. DOI: 10.1007/BF00442551. PMID: 2682730
13. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988; 45 (9): 789-796. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001. PMID: 3046553
14. Meltzer H.Y., Cola P., Way L., Thompson P.A., Bastani B., Davies M.A., Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1993; 150 (11): 1630-1638. DOI: 10.1176/ajp.150.11.1630. PMID: 8105705
15. Khan A.A., Ashraf A., Baker D., Al-Omary M.S., Savage L., Ekmejian A., Singh R.S.H., Briennes S., Majeed T., Gordon T., Drinkwater V., Collins N.J. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – long term Australian experience. *Int. J. Cardiol.* 2017; 238: 136-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013. PMID: 28343762
16. Katta N., Balla S., Aggarwal K. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis presenting as sudden cardiac death. *Autops. Case Rep.* 2016; 6 (4): 9-13. DOI: 10.4322/acr.2016.054. PMID: 28210568
17. Acciavatti T., Martinotti G., Corbo M., Cinosi E., Lupi M., Ricci F., Di Scala R., D'Ugo E., De Francesco V., De Caterina R., di Giannantonio M. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: the effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *J. Psychopharmacol.* 2017; 31 (4): 453-460. DOI: 10.1177/0269881116684337. PMID: 28071178
18. Woloszyn E., Whig N., Trigoboff E., Grace J.J. Cardiac arrest with clozapine and olanzapine: revealing long QT syndrome. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2016; Dec. 20. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.WOWH.112316. PMID: 27996317
19. Grande I., Pons A., Baeza I., Torras Á., Bernardo M. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment. *Hum. Psychopharmacol.* 2011; 26 (6): 397-403. DOI: 10.1002/hup.1221. PMID: 21826738
20. Lee S.Y., Kim Y.J., Kim K.T., Choe H., Jo S.H. Blockade of HERG human K⁺ channels and IKr of guinea-pig cardiomyocytes by the antipsychotic drug clozapine. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148 (4): 499-509. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706744. PMID: 16633353
21. Shulman M., Jennifer Njoku I., Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med.* 2013; 104 (2): 175-184. PMID: 23514994
22. Hu Q., Zhang C., Zhu S. Fatal multisystem venous thrombosis associated with clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (2): 256-258. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318285683b. PMID: 23422385
23. Allenet B., Schmidlin S., Genty C., Bosson J.L. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012; 21 (1): 42-48. DOI: 10.1002/pds.2210. PMID: 22052683
24. Werring D., Hacking D., Losseff N., Jäger H.R., Walsh M., Foong J. Cerebral venous sinus thrombosis may be associated with clozapine. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 21 (3): 343-345. DOI: 10.1176/jnp.2009.21.3.343a. PMID: 19776318
25. Axelsson S., Hägg S., Eriksson A.C., Lindahl T.L., Whiss P.A. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34 (8): 775-780. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04650.x. PMID: 17600556
26. Swart L.E., Koster K., Torn M., Budde R.P.J., Uijlings R. Clozapine-induced myocarditis. *Schizophr. Res.* 2016; 174 (1-3): 161-164. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.016. PMID: 27112636
27. Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-associated myocarditis: case report and literature review. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2015; 68 (5): 427-429. DOI: 10.4212/cjhp.v68i5.1493. PMID: 26478592
28. Longhi S., Heres S. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy: a case report. *BMC Res. Notes*. 2017; 10 (1): 338. DOI: 10.1186/s13104-017-2679-5. PMID: 28750684
29. West S., Jeffery-Smith A., Brownlee W., Kenedi C. Covert clozapine overdose: Clozapine toxicity in a naive patient. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*. 2013; 47 (12): 1208-1209. DOI: 10.1177/0004867413495926. PMID: 23817859
30. McElroy S.L., Dessain E.C., Pope H.G.Jr., Cole J.O., Keck P.E.Jr., Frankenberg F.R., Aizley H.G., O'Brien S. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. 1991; 52 (10): 411-414. PMID: 1938976
31. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24-29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174
7. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Babkina A.S., Golubev M.A. Morphological changes in the heart with clozapine poisoning (experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (2): 6-13. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-6-13. [In Russ., In Engl.]
8. Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev A.M., Blagodarov M.L., Golubev M.A. Characteristics of general pathological processes in the lungs following clozapine poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 22-29. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-22-29. [In Russ., In Engl.]
9. Danilov D.S. A current view on the history of atypical antipsychotics. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S.Korsakova*. 2017; 117 (5): 85 – 93. DOI: 10.17116/jnevro20171175185-93. PMID: 28638038. [In Russ.]
10. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist. Psychiatry*. 2007; 18 (1): 39-60. DOI: 10.1177/0957154X07070335. PMID: 17580753
11. Nucifora F.C.Jr., Mihaljevic M., Lee B., Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (3): 750-761. DOI: 10.1007/s13311-017-0552-9. PMID: 28653280
12. Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989; 99 Suppl: S3-S5. DOI: 10.1007/BF00442551. PMID: 2682730
13. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988; 45 (9): 789-796. DOI: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001. PMID: 3046553
14. Meltzer H.Y., Cola P., Way L., Thompson P.A., Bastani B., Davies M.A., Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1993; 150 (11): 1630-1638. DOI: 10.1176/ajp.150.11.1630. PMID: 8105705
15. Khan A.A., Ashraf A., Baker D., Al-Omary M.S., Savage L., Ekmejian A., Singh R.S.H., Briennes S., Majeed T., Gordon T., Drinkwater V., Collins N.J. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – long term Australian experience. *Int. J. Cardiol.* 2017; 238: 136-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.013. PMID: 28343762
16. Katta N., Balla S., Aggarwal K. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis presenting as sudden cardiac death. *Autops. Case Rep.* 2016; 6 (4): 9-13. DOI: 10.4322/acr.2016.054. PMID: 28210568
17. Acciavatti T., Martinotti G., Corbo M., Cinosi E., Lupi M., Ricci F., Di Scala R., D'Ugo E., De Francesco V., De Caterina R., di Giannantonio M. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: the effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *J. Psychopharmacol.* 2017; 31 (4): 453-460. DOI: 10.1177/0269881116684337. PMID: 28071178
18. Woloszyn E., Whig N., Trigoboff E., Grace J.J. Cardiac arrest with clozapine and olanzapine: revealing long QT syndrome. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2016; Dec. 20. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.WOWH.112316. PMID: 27996317
19. Grande I., Pons A., Baeza I., Torras Á., Bernardo M. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment. *Hum. Psychopharmacol.* 2011; 26 (6): 397-403. DOI: 10.1002/hup.1221. PMID: 21826738
20. Lee S.Y., Kim Y.J., Kim K.T., Choe H., Jo S.H. Blockade of HERG human K⁺ channels and IKr of guinea-pig cardiomyocytes by the antipsychotic drug clozapine. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148 (4): 499-509. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706744. PMID: 16633353
21. Shulman M., Jennifer Njoku I., Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med.* 2013; 104 (2): 175-184. PMID: 23514994
22. Hu Q., Zhang C., Zhu S. Fatal multisystem venous thrombosis associated with clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (2): 256-258. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318285683b. PMID: 23422385
23. Allenet B., Schmidlin S., Genty C., Bosson J.L. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2012; 21 (1): 42-48. DOI: 10.1002/pds.2210. PMID: 22052683
24. Werring D., Hacking D., Losseff N., Jäger H.R., Walsh M., Foong J. Cerebral venous sinus thrombosis may be associated with clozapine. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 21 (3): 343-345. DOI: 10.1176/jnp.2009.21.3.343a. PMID: 19776318
25. Axelsson S., Hägg S., Eriksson A.C., Lindahl T.L., Whiss P.A. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34 (8): 775-780. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04650.x. PMID: 17600556
26. Swart L.E., Koster K., Torn M., Budde R.P.J., Uijlings R. Clozapine-induced myocarditis. *Schizophr. Res.* 2016; 174 (1-3): 161-164. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.016. PMID: 27112636
27. Barry A.R., Windram J.D., Graham M.M. Clozapine-associated myocarditis: case report and literature review. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2015; 68 (5): 427-429. DOI: 10.4212/cjhp.v68i5.1493. PMID: 26478592
28. Longhi S., Heres S. Clozapine-induced, dilated cardiomyopathy: a case report. *BMC Res. Notes*. 2017; 10 (1): 338. DOI: 10.1186/s13104-017-2679-5. PMID: 28750684
29. West S., Jeffery-Smith A., Brownlee W., Kenedi C. Covert clozapine overdose: Clozapine toxicity in a naive patient. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*. 2013; 47 (12): 1208-1209. DOI: 10.1177/0004867413495926. PMID: 23817859
30. McElroy S.L., Dessain E.C., Pope H.G.Jr., Cole J.O., Keck P.E.Jr., Frankenberg F.R., Aizley H.G., O'Brien S. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. 1991; 52 (10): 411-414. PMID: 1938976
31. Seeman P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (1): 24-29. DOI: 10.1021/cn400189s. PMID: 24219174

32. *Dziewczapolski G., Menalled L.B., Savino M.T., Mora M., Stefano F.J., Gershanik O.* Mechanism of action of clozapine-induced modification of motor behavior in an animal model of the «super-off» phenomenon. *Mov. Disord.* 1997; 12 (2): 159-166. DOI: 10.1002/mds.870120205. PMID: 9087973
33. *Hermann B., Wetzel C.H., Pestel E., Zieglgänsberger W., Holsboer F., Rupprecht R.* Functional antagonistic properties of clozapine at the 5-HT₃ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225 (3): 957-960. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1278. PMID: 8780717
34. *Schmid C.L., Streicher J.M., Meltzer H.Y., Bohn L.M.* Clozapine acts as an agonist at serotonin 2A receptors to counter MK-801-induced behaviors through a arrestin2-independent activation of akt. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (8): 1902-1913. DOI: 10.1038/npp.2014.38. PMID: 24531562
35. *Козлова С.Н.* Коморбидность депрессии, тревоги и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Часть II. *Психические расстройства в общей медицине.* 2012; 3: 44-52.
36. *Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M.* Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment *in vitro* and *in vivo*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2012; 220 (1): 225-241. DOI: 10.1007/s00213-011-2471-5. PMID: 21912901
37. *Лужников Е.А.* Медицинская токсикология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 528–530.
38. *Бонитенко Ю.Ю., Бонитенко Е.Ю., Батоцыренов Б.В.* Отравления азалептином. Клиника, диагностика, лечение. *Токсикология.* 2006; 7 (2): 29–37.
39. *Guidotti A., Dong E., Tueting P., Grayson D.R.* Modeling the molecular epigenetic profile of psychosis in prenatally stressed mice. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 128: 89-101. DOI: 10.1016/B978-0-12-800977-2.00004-8. PMID: 25410542
40. *Dong E., Nelson M., Grayson D.R., Costa E., Guidotti A.* Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (36): 13614-13619. DOI: 10.1073/pnas.0805493105. PMID: 18757738
41. *Dragovic S., Gunness P., Ingelman-Sundberg M., Vermeulen N.P., Commandeur J.N.* Characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of clozapine. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41 (3): 651-658. DOI: 10.1124/dmd.112.050484. PMID: 23297297
42. *Leung J.G., Nelson S., Takala C.R., Gören J.L.* Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48 (6): 801-805. DOI: 10.1177/1060028014526701. PMID: 24619948
43. *Fang J.* Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109-114. DOI: 10.1007/BF03190076. PMID: 11112091
44. *Fang J., Coutts R.T., McKenna K.F., Baker G.B.* Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998; 358 (5): 592-599. DOI: 10.1007/PL00005298. PMID: 9840430
45. *Urichuk L., Prior T.I., Dursun S., Baker G.* Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr. Drug Metab.* 2008; 9 (5): 410-418. DOI: 10.2174/138920008784746373. PMID: 18537577
46. *Regen F., Herzog I., Hahn E., Ruehl C., Le Bret N., Dettling M., Heuser I., Hellmann-Regen J.* Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific *in vitro* approach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017; 316: 10-16. DOI: 10.1016/j.taap.2016.12.003. PMID: 27939987
47. *Williams D.P., O'Donnell C.J., Maggs J.L., Leeder J.S., Utrecht J., Pirmohamed M., Park B.K.* Bioactivation of clozapine by murine cardiac tissue *in vivo* and *in vitro*. *Chem. Res. Toxicol.* 2003; 16 (10): 1359-1364. DOI: 10.1021/tx034035z. PMID: 14565776
48. *Shad M.U.* Clozapine toxicity: a discussion of pharmacokinetic factors. *Asian J. Psychiatr.* 2008; 1 (2): 47-49. DOI: 10.1016/j.ajp.2008.09.001. PMID: 23050996
49. *Krivoy A., Gaughran F., Weizman A., Breen G., MacCabe J.* Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 31 (4): 179-184. DOI: 10.1097/YIC.000000000000065. PMID: 25563806
50. *Khaldi S., Komreich C., Choubani Z., Gourevitch R.* Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale.* 2008; 34 (6): 618-624. DOI: 10.1016/j.encep.2007.11.007. PMID: 19081460
51. *Farver D.* Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2003; 2 (1): 21-35. DOI: 10.1517/14740338.2.1.21. PMID: 12904122
52. *Elmorsy E., Smith P.A.* Bioenergetic disruption of human micro-vascular endothelial cells by antipsychotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 460 (3): 857-862. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.122. PMID: 25824037
53. *Pirmohamed M., Park K.* Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs.* 1997; 7 (2): 139-158. DOI: 10.2165/00023210-199707020-00005. PMID: 23338132
54. *Girardin F.R., Poncet A., Perrier A., Vernaz N., Pletscher M., Samer C., Lieberman J.A., Villard J.* Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine. *Pharmacogenomics J.* 2018 Jan. 3; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41397-017-0004-2. PMID: 29298994
55. *Youssef D.L., Narayanan P., Gill N.* Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas. Psychiatry.* 2016; 24 (2): 176-180. DOI: 10.1177/1039856215604480. PMID: 26400457
32. *Dziewczapolski G., Menalled L.B., Savino M.T., Mora M., Stefano F.J., Gershanik O.* Mechanism of action of clozapine-induced modification of motor behavior in an animal model of the «super-off» phenomenon. *Mov. Disord.* 1997; 12 (2): 159-166. DOI: 10.1002/mds.870120205. PMID: 9087973
33. *Hermann B., Wetzel C.H., Pestel E., Zieglgänsberger W., Holsboer F., Rupprecht R.* Functional antagonistic properties of clozapine at the 5-HT₃ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225 (3): 957-960. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1278. PMID: 8780717
34. *Schmid C.L., Streicher J.M., Meltzer H.Y., Bohn L.M.* Clozapine acts as an agonist at serotonin 2A receptors to counter MK-801-induced behaviors through a arrestin2-independent activation of akt. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (8): 1902-1913. DOI: 10.1038/npp.2014.38. PMID: 24531562
35. *Kozlova S.N.* Comorbidity of depression, anxiety and ischemic heart disease (literature review). Part II. *Psikhicheskie Rasstroistva v Obshchei Meditsine.* 2012; 3: 44-52. [In Russ.]
36. *Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M.* Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment *in vitro* and *in vivo*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2012; 220 (1): 225-241. DOI: 10.1007/s00213-011-2471-5. PMID: 21912901
37. *Luzhnikov E.A.* Medical toxicology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 528 – 530. [In Russ.]
38. *Bonitenko Yu.Yu., Bonitenko E.Yu., Batotsyrenov B.V.* Poisoning with aza-leptin. Clinic, diagnosis, treatment. *Toksikologiya.* 2006; 7 (2): 29–37. [In Russ.]
39. *Guidotti A., Dong E., Tueting P., Grayson D.R.* Modeling the molecular epigenetic profile of psychosis in prenatally stressed mice. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 128: 89-101. DOI: 10.1016/B978-0-12-800977-2.00004-8. PMID: 25410542
40. *Dong E., Nelson M., Grayson D.R., Costa E., Guidotti A.* Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (36): 13614-13619. DOI: 10.1073/pnas.0805493105. PMID: 18757738
41. *Dragovic S., Gunness P., Ingelman-Sundberg M., Vermeulen N.P., Commandeur J.N.* Characterization of human cytochrome P450s involved in the bioactivation of clozapine. *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41 (3): 651-658. DOI: 10.1124/dmd.112.050484. PMID: 23297297
42. *Leung J.G., Nelson S., Takala C.R., Gören J.L.* Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann. Pharmacother.* 2014; 48 (6): 801-805. DOI: 10.1177/1060028014526701. PMID: 24619948
43. *Fang J.* Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109-114. DOI: 10.1007/BF03190076. PMID: 11112091
44. *Fang J., Coutts R.T., McKenna K.F., Baker G.B.* Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1998; 358 (5): 592-599. DOI: 10.1007/PL00005298. PMID: 9840430
45. *Urichuk L., Prior T.I., Dursun S., Baker G.* Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr. Drug Metab.* 2008; 9 (5): 410-418. DOI: 10.2174/138920008784746373. PMID: 18537577
46. *Regen F., Herzog I., Hahn E., Ruehl C., Le Bret N., Dettling M., Heuser I., Hellmann-Regen J.* Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific *in vitro* approach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017; 316: 10-16. DOI: 10.1016/j.taap.2016.12.003. PMID: 27939987
47. *Williams D.P., O'Donnell C.J., Maggs J.L., Leeder J.S., Utrecht J., Pirmohamed M., Park B.K.* Bioactivation of clozapine by murine cardiac tissue *in vivo* and *in vitro*. *Chem. Res. Toxicol.* 2003; 16 (10): 1359-1364. DOI: 10.1021/tx034035z. PMID: 14565776
48. *Shad M.U.* Clozapine toxicity: a discussion of pharmacokinetic factors. *Asian J. Psychiatr.* 2008; 1 (2): 47-49. DOI: 10.1016/j.ajp.2008.09.001. PMID: 23050996
49. *Krivoy A., Gaughran F., Weizman A., Breen G., MacCabe J.* Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 31 (4): 179-184. DOI: 10.1097/YIC.000000000000065. PMID: 25563806
50. *Khaldi S., Komreich C., Choubani Z., Gourevitch R.* Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale.* 2008; 34 (6): 618-624. DOI: 10.1016/j.encep.2007.11.007. PMID: 19081460
51. *Farver D.* Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2003; 2 (1): 21-35. DOI: 10.1517/14740338.2.1.21. PMID: 12904122
52. *Elmorsy E., Smith P.A.* Bioenergetic disruption of human micro-vascular endothelial cells by antipsychotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 460 (3): 857-862. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.122. PMID: 25824037
53. *Pirmohamed M., Park K.* Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs.* 1997; 7 (2): 139-158. DOI: 10.2165/00023210-199707020-00005. PMID: 23338132
54. *Girardin F.R., Poncet A., Perrier A., Vernaz N., Pletscher M., Samer C., Lieberman J.A., Villard J.* Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine. *Pharmacogenomics J.* 2018 Jan. 3; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41397-017-0004-2. PMID: 29298994
55. *Youssef D.L., Narayanan P., Gill N.* Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas. Psychiatry.* 2016; 24 (2): 176-180. DOI: 10.1177/1039856215604480. PMID: 26400457

- service in Australia. *Australas. Psychiatry*. 2016; 24 (2): 176-180. DOI: 10.1177/1039856215604480. PMID: 26400457
56. Hatton J.L., Bhat P.K., Gandhi S. Clozapine-induced myocarditis: recognizing a potentially fatal adverse reaction. *Tex. Heart Inst. J.* 2015; 42 (2): 155-157. DOI: 10.14503/THIJ-13-3633. PMID: 25873829
 57. Nemani K.L., Greene M.C., Ulloa M., Vincenzi B., Copeland P.M., Al-Khadari S., Henderson D.C. Clozapine, diabetes mellitus, cardiovascular risk and mortality: results of a 21-year naturalistic study in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2017; Nov. 22. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.KNMG.111717. PMID: 29164928
 58. Hyde N., Dodd S., Venugopal K., Purdie C., Berk M., O'Neil A. Prevalence of cardiovascular and metabolic events in patients prescribed clozapine: a retrospective observational, clinical cohort study. *Curr. Drug Saf.* 2015; 10 (2): 125-131. DOI: 10.2174/157488631002150515120209. PMID: 25986036
 59. Haas S.J., Hill R., Krum H., Liew D., Tonkin A., Demos L., Stephan K., McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf.* 2007; 30 (1): 47-57. PMID: 17194170
 60. Markovic J., Momcilov-Popin T., Mitrovic D., Ivanovic-Kovacevic S., Sekuli S., Stojic-Milosavljevic A. Clozapine-induced pericarditis. *Afr. J. Psychiatry (Johannesbg)*. 2011; 14 (3): 236-238. DOI: 10.4314/ajpsy.v14i3.7. PMID: 21863209
 61. Wehmeier P.M., Heiser P., Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2005; 30 (1): 91-96. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2004.00616_1.x. PMID: 15659009
 62. Kelly D.L., McMahon R.P., Liu F., Love R.C., Wehring H.J., Shim J.C., Warren K.R., Conley R.R. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71 (3): 304-311. DOI: 10.4088/JCP.08m04718yel. PMID: 20079332
 63. Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ*. 2002; 166 (9): 1185-1186. PMID: 12000254
 64. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20 (3): 325-327. DOI: 10.1097/00004714-200006000-00006. PMID: 10831019
 65. Gioda C.R., de Oliveira Barreto T., Primola-Gomes T.N., de Lima D.C., Campos P.P., CapetiniLdos S., Lauton-Santos S., Vasconcelos A.C., Coimbra C.C., Lemos V.S., Pesquero J.L., Cruz J.S. Cardiac oxidative stress is involved in heart failure induced by thiamine deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298 (6): H2039-H2045. DOI: 10.1152/ajpheart.00820.2009. PMID: 20304817
 66. Pollmächer T., Hinze-Selch D., Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16 (5): 403-409. DOI: 10.1097/00004714-199610000-00011. PMID: 8889915
 67. Ronaldson K.J. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: evidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2017; 31 (9): 777-795. DOI: 10.1007/s40263-017-0461-9. PMID: 28808933
 68. Wang J.F., Min J.Y., Hampton T.G., Amende I., Yan X., Malek S., Abelman W.H., Green A.I., Zeind J., Morgan J.P. Clozapine-induced myocarditis: role of catecholamines in a murine model. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 592 (1-3): 123-127. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.088. PMID: 18627770
 69. Elman I., Goldstein D.S., Eisenhofer G., Folio J., Malhotra A.K., Adler C.M., Pickar D., Breier A. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20 (1): 29-34. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00047-5. PMID: 9885782
 70. Simons M., Downing S.E. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1985; 109 (2): 297-304. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90597-6. PMID: 3966346
 71. Ishiyama S., Hiroe M., Nishikawa T., Abe S., Shimojo T., Ito H., Ozasa S., Yamakawa K., Matsuzaki M., Mohammed M.U., Nakazawa H., Kasajima T., Marumo F. Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation*. 1997; 95 (2): 489-496. DOI: 10.1161/01.CIR.95.2.489. PMID: 9008468
 72. Patel J.J., Lisi P.A., Lathara Z., Lipchik R.J. Clozapine-induced peripheral and pleural fluid eosinophilia. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46 (2): e4. DOI: 10.1345/aph.1Q642. PMID: 22274140
 73. Krämer I., Rauber-Lüthy C., Kupferschmidt H., Krähenbühl S., Ceschi A. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33 (5): 230-234. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181f0ec55. PMID: 20689404
 74. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation. *J. Psychiatry Neurosci.* 2018; 43 (1):71-72. PMID: 29252168
 75. Hägg S., Jönsson A.K., Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2009; 8 (5): 537-547. DOI: 10.1517/14740330903117271. PMID: 19569978
 76. Kortepeter C., Chen M., Knudsen J.F., Dubitsky G.M., Ahmad S.R., Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159 (5): 876-877. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.5.876. PMID: 11986154
 77. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Буркина И.А., Биткова Е.Е., Лужников Е.А., Хватов В.В. Влияние окислительного стресса на показатели гемореологии у больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (4): 22 - 25. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-4-22
 56. Hatton J.L., Bhat P.K., Gandhi S. Clozapine-induced myocarditis: recognizing a potentially fatal adverse reaction. *Tex. Heart Inst. J.* 2015; 42 (2): 155-157. DOI: 10.14503/THIJ-13-3633. PMID: 25873829
 57. Nemani K.L., Greene M.C., Ulloa M., Vincenzi B., Copeland P.M., Al-Khadari S., Henderson D.C. Clozapine, diabetes mellitus, cardiovascular risk and mortality: results of a 21-year naturalistic study in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2017; Nov. 22. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3371/CSRP.KNMG.111717. PMID: 29164928
 58. Hyde N., Dodd S., Venugopal K., Purdie C., Berk M., O'Neil A. Prevalence of cardiovascular and metabolic events in patients prescribed clozapine: a retrospective observational, clinical cohort study. *Curr. Drug Saf.* 2015; 10 (2): 125-131. DOI: 10.2174/157488631002150515120209. PMID: 25986036
 59. Haas S.J., Hill R., Krum H., Liew D., Tonkin A., Demos L., Stephan K., McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf.* 2007; 30 (1): 47-57. PMID: 17194170
 60. Markovic J., Momcilov-Popin T., Mitrovic D., Ivanovic-Kovacevic S., Sekuli S., Stojic-Milosavljevic A. Clozapine-induced pericarditis. *Afr. J. Psychiatry (Johannesbg)*. 2011; 14 (3): 236-238. DOI: 10.4314/ajpsy.v14i3.7. PMID: 21863209
 61. Wehmeier P.M., Heiser P., Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2005; 30 (1): 91-96. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2004.00616_1.x. PMID: 15659009
 62. Kelly D.L., McMahon R.P., Liu F., Love R.C., Wehring H.J., Shim J.C., Warren K.R., Conley R.R. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71 (3): 304-311. DOI: 10.4088/JCP.08m04718yel. PMID: 20079332
 63. Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ*. 2002; 166 (9): 1185-1186. PMID: 12000254
 64. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20 (3): 325-327. DOI: 10.1097/00004714-200006000-00006. PMID: 10831019
 65. Gioda C.R., de Oliveira Barreto T., Primola-Gomes T.N., de Lima D.C., Campos P.P., CapetiniLdos S., Lauton-Santos S., Vasconcelos A.C., Coimbra C.C., Lemos V.S., Pesquero J.L., Cruz J.S. Cardiac oxidative stress is involved in heart failure induced by thiamine deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298 (6): H2039-H2045. DOI: 10.1152/ajpheart.00820.2009. PMID: 20304817
 66. Pollmächer T., Hinze-Selch D., Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16 (5): 403-409. DOI: 10.1097/00004714-199610000-00011. PMID: 8889915
 67. Ronaldson K.J. Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: evidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2017; 31 (9): 777-795. DOI: 10.1007/s40263-017-0461-9. PMID: 28808933
 68. Wang J.F., Min J.Y., Hampton T.G., Amende I., Yan X., Malek S., Abelman W.H., Green A.I., Zeind J., Morgan J.P. Clozapine-induced myocarditis: role of catecholamines in a murine model. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 592 (1-3): 123-127. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.088. PMID: 18627770
 69. Elman I., Goldstein D.S., Eisenhofer G., Folio J., Malhotra A.K., Adler C.M., Pickar D., Breier A. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20 (1): 29-34. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00047-5. PMID: 9885782
 70. Simons M., Downing S.E. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1985; 109 (2): 297-304. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90597-6. PMID: 3966346
 71. Ishiyama S., Hiroe M., Nishikawa T., Abe S., Shimojo T., Ito H., Ozasa S., Yamakawa K., Matsuzaki M., Mohammed M.U., Nakazawa H., Kasajima T., Marumo F. Nitric oxide contributes to the progression of myocardial damage in experimental autoimmune myocarditis in rats. *Circulation*. 1997; 95 (2): 489-496. DOI: 10.1161/01.CIR.95.2.489. PMID: 9008468
 72. Patel J.J., Lisi P.A., Lathara Z., Lipchik R.J. Clozapine-induced peripheral and pleural fluid eosinophilia. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46 (2): e4. DOI: 10.1345/aph.1Q642. PMID: 22274140
 73. Krämer I., Rauber-Lüthy C., Kupferschmidt H., Krähenbühl S., Ceschi A. Minimal dose for severe poisoning and influencing factors in acute human clozapine intoxication: a 13-year retrospective study. *Clin. Neuropharmacol.* 2010; 33 (5): 230-234. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181f0ec55. PMID: 20689404
 74. Kim D.D., White R.F., Barr A.M., Honer W.G., Procyshyn R.M. Clozapine, elevated heart rate and QTc prolongation. *J. Psychiatry Neurosci.* 2018; 43 (1):71-72. PMID: 29252168
 75. Hägg S., Jönsson A.K., Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2009; 8 (5): 537-547. DOI: 10.1517/14740330903117271. PMID: 19569978
 76. Kortepeter C., Chen M., Knudsen J.F., Dubitsky G.M., Ahmad S.R., Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159 (5): 876-877. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.5.876. PMID: 11986154
 77. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Burykina I.A., Bitkova Y.Y., Luzhnikov Y.A., Khvatov V.B. Impact of oxidative stress on hemorheological parameters in patients with acute poisonings by psychopharmacological agents. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (4): 22 - 25. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-4-22. [In Russ., In Engl.]

Поступила 22.01.18

Received 22.01.18