

Применение антипсихотиков первой генерации в клинической практике

Э.Э. Цукарзи

РЕЗЮМЕ

В обзоре дан краткий анализ сравнительной эффективности и безопасности применения атипичных и традиционных антипсихотиков на различных этапах лечения шизофрении. Представлены данные по клиническому применению зуклопентиксола и флупентиксола – антипсихотиков первой генерации, обладающим различным спектром психотропной активности. Обзор дополняется данными сравнительных исследований этих препаратов с атипичными антипсихотиками.

Современный этап развития психофармакотерапии характеризуется, в первую очередь, появлением большого числа нейролептических препаратов нового поколения. Антипсихотики второй генерации, позиционируемые как препараты, обладающие широким спектром эффективности и лучшей переносимостью по сравнению с традиционными нейролептиками, заняли свою, значительную и заслуженную нишу в клинической психиатрии. Вместе с тем имеющийся уже длительный опыт их применения свидетельствует о том, что представление о предпочтительности назначения новых антипсихотиков не всегда согласуется с клинической реальностью. В частности, наибольшие разочарования вызывают накапливаемые ка́тамнестические данные по безопасности терапии [13, 30 и др.]. При существенно лучшей неврологической переносимости некоторые антипсихотики второго поколения нередко вызывают достаточно тяжелые эндокринные, метаболические нарушения, а также кардиотоксические побочные эффекты. Ещё одним дискуссионным аспектом являются сохраняющиеся сомнения, прежде всего у практических психиатров, о сопоставимой эффективности новых антипсихотиков в сравнении с традиционными нейролептиками при лечении острых психозов. Возможно, отчасти эти сомнения обусловлены смешением понятий антипсихотического и седативного эффекта антипсихотиков [26]. Однако однозначность преимуществ атипичных над типичными, даже при длительной антипсихотической терапии, не всегда очевидна [28, 31]. Недавняя публикация предварительных результатов исследования САТIE косвенно подтверждает неоправданность существенного снижения назначения антипсихотиков первой генерации в последнее время [32]. Применявшийся в исследовании на первой фазе в качестве единственного представителя традиционных нейролептиков перфеназин (этаперазин) значимо не уступал большинству сравниваемых атипичных антипсихотиков по показателям эффективности (динамики выбывания из исследования и числу госпитализаций в связи с обострением шизофрении).

В большинстве проведенных исследований антипсихотиков первой и второй генерации, анализируе-

мых в публикациях, в качестве препарата сравнения используется галоперидол [39 и др.]. Безусловно, галоперидол является хорошо изученным высокопотентным антипсихотиком, так называемым «золотым стандартом» нейролептической терапии, и применение его в качестве контроля является методологически корректным. Вместе с тем автоматическое распространение данных по эффективности и безопасности галоперидола, его достоинств и недостатков на другие препараты этой группы не совсем оправданно. Как известно, сравнивая между собой антипсихотические препараты первой генерации, мы часто обнаруживаем больше различий, чем сходств [1 и др.]. С одной стороны, это высокопотентные нейролептики зуклопентиксол и пипотиазин, не уступающие по антипсихотической эффективности галоперидолу при существенно лучшей неврологической переносимости, с другой – препараты, клиническое действие которых по своему спектру приближается к атипичным антипсихотикам (сульпирид, флупентиксол). Наконец, это низкопотентные препараты, клиническими мишенями для применения которых являются преимущественно проявления возбуждения и инсомнические расстройства (хлорпромазин, левомепромазин, хлорпретиксен) [1 др.]. Кроме того, немаловажным фактом является отчетливый дозозависимый эффект антипсихотиков первой генерации, достигающий часто уровня бимодальности действия. При применении низких доз происходит связывание с пресинаптическими рецепторами и парадоксальное усиление дофаминовой передачи, что клинически реализуется антинегативным, дезингибирующим эффектом, тогда как антипсихотический эффект достигается при полной блокаде дофаминовых рецепторов постсинаптической мембраны при применении средних и высоких доз препарата.

Конечно, неоднозначность сравнительных оценок по некоторым аспектам эффективности и безопасности терапии новыми и традиционными антипсихотиками не может служить посылкой для переоценки современных стандартов антипсихотической терапии и тем более для поворота назад, к старым принципам. Отсутствие «совершенных» антипсихотиков диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору препарата в каждом конкретном случае. Принятие клинического решения о выборе антипсихотика должно учитывать соотношение предполагаемой эффективности и переносимости. В этой связи представляется важным более равномерное представление в литературе данных как о новых средствах, так и о препаратах, введенных в клиническую практику раньше.

Данный обзор посвящен антипсихотикам первой генерации – тиоксантеновым производным зуклопентиксолу (клопиксолу) и флупентиксолу (флуанксолу) – пожалуй, наиболее часто применяемым нашими психиатрами наряду с галоперидолом и трифлюоперазином (трифтазином). Оба препарата достаточно хорошо изучены и имеют почти десятилетний опыт клинического применения в России. На наш взгляд, важнейшими характеристиками зуклопентиксола и флупентиксола являются прогнозируемая эффективность и достаточно хорошая переносимость. В последние годы проведено несколько новых сравнительных исследований клопиксола и флупентиксола с атипичными антипсихотиками на различных этапах антипсихотической терапии. Кроме того, к настоящему времени накоплен большой объем данных по клиническому применению этих препаратов в публикациях отечественных авторов.

Зуклопентиксол – антипсихотик из группы тиоксантенов, содержащий пиперазиновую боковую

цепь. Зуклопентиксол является цис-изомером клопентиксола и как активная молекула входит в состав всех лекарственных форм препарата Клопиксол. Основной характеристикой препарата является его мощное антипсихотическое действие. Кроме того, клопиксол может оказывать преходящий, зависимый от дозы, седативный эффект, быстрое развитие которого в начале терапии является преимуществом при терапии острых психозов, сопровождающихся возбуждением [22 и др.].

Наличие трех лекарственных форм зуклопентиксола является важным преимуществом и имеет большое практическое значение, позволяя сочетать различные пути, периодичность введения и дозы у одного и того же пациента.

Клопиксол-акуфаз используется для первого этапа терапии острого психоза и мании [14, 35]. Основным показанием к назначению данной лекарственной формы препарата является острота состояния, в т. ч. с проявлениями возбуждения и агрессии. Другим показанием является отказ психотического пациента от применения таблетированных форм антипсихотиков. Продолжительность действия однократной инъекции клопиксола-акуфаз составляет 72 часа при достижении максимальной концентрации препарата в плазме через крови через 24–48 часов [14, 16]. Длительный эффект однократной инъекции создает дополнительные практические преимущества в связи с некомплаентностью значительного числа острых больных, когда назначение каждой инъекции требует длительных уговоров либо принуждения. Седативное действие клопиксола-акуфаз отчетливо проявляется уже через два часа после инъекции, достигая максимума через 8 часов, а затем постепенно уменьшается. Считается, что по мощности седативного действия клопиксол-акуфаз превосходит галоперидол [14 и др.]. При повторных инъекциях выраженность седативного эффекта обычно снижается.

В большинстве исследований отчетливое антипсихотическое действие препарата было зарегистрировано через сутки терапии с последующим его нарастанием. У большинства пациентов наблюдавшийся терапевтический эффект можно расценить как глобальный антипсихотический, что позволяет отнести препарат к высокопотентным нейролептикам. Обращает внимание достаточно высокий уровень респондеров, варьирующий, по данным различных авторов, в диапазоне от 75 до 88 % при острых психозах [16, 25]. Во всех анализируемых работах отмечается, что вместе с редукцией психотического возбуждения также купировались проявления агрессии. Отдельные натуралистические исследования, проводившиеся в Скандинавии, сфокусированы на терапии зуклопентиксолом-ацетатом агрессивности при шизофрении. В ряде работ было обнаружено отчетливое воздействие не только на продуктивную, но и на негативную шизофреническую симптоматику [16 и др.].

В проводившихся мультицентровых исследованиях применялась терапия зуклопентиксолом-ацетатом маниакальных состояний [14, 35 и др.]. Было установлено, что антиманиакальное действие клопиксола-акуфаз проявляется в той же степени в сравнении с галоперидолом, но первые его признаки проявляются раньше. По мнению авторов, препарат может применяться в качестве стартовой терапии при маниях.

Таблетированные и пролонгированные формы зуклопентиксола являются существенно более изученными и хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике. Сравнительные исследова-

ния таблетированной формы клопиксола с галоперидолом, перфеназином, риспериδοном и другими препаратами выявили их сопоставимую эффективность [22, 25 и др.]. Терапевтическое действие таблетированной формы развивается менее быстро в сравнении с зуклопентиксолом-ацетатом, но имеет те же клинические закономерности.

Депо-форма зуклопентиксола имеет ряд преимуществ над пероральной при проведении длительной терапии шизофрении. Она позволяет избежать первичного метаболизма активного вещества в печени и обеспечивает поддержание более постоянных концентраций в плазме крови препарата. Эффективность зуклопентиксола-депо показана в многочисленных исследованиях при длительной терапии больных шизофренией. Препарат не уступал либо превосходил по эффективности другие пролонги (галоперидол-деканат, модитен-депо), а также таблетированные формы традиционных антипсихотиков [40, 42]. Клопиксол-депо и клопиксол-акуфаз могут вводиться в одном шприце в виде ко-инъекции, которая показана пациентам с менее благоприятными формами течения шизофрении и низким комплаенсом [12 и др.].

В значительной части отечественных исследований клопиксола последовательно применялись различные лекарственные формы препарата, что приближало их дизайн к натуралистическому. В частности, в работе С.Н. Мосолова с соавт. (2002) на первом этапе в течение недели пациентам с обострениями шизофрении назначался клопиксол-акуфаз с последующим переводом на таблетированную форму препарата. Препаратом сравнения являлся галоперидол, также назначавшийся парентерально в течение первой недели. В качестве ремарки следует отметить, что дозы галоперидола были достаточно высоки, достигая 60 мг/сут. На всем протяжении терапии препараты обнаруживали сопоставимую и достаточно высокую эффективность, выявляемую уже в первые дни лечения. В группе пациентов, получавших клопиксол, в достоверно большей степени редуцировалась негативная симптоматика. Авторы отмечают существенно лучшую переносимость клопиксола, проявляющуюся отсутствием заметного депримирующего влияния на психомоторную активность и существенно меньшее количество неврологических побочных эффектов.

В последние годы в сравнительных, как длительных, так и коротких, исследованиях антипсихотиков в качестве одного из значимых показателей эффективности терапии рассматривается уровень выбывания или прерывания терапии. Этот же параметр изучался в работе по сравнению клопиксола и рисперидола при купировании острых психозов [27]. Открытый дизайн исследования предполагал перекрестную замену препаратов после 14 дней в случае неэффективности или непереносимости терапии. Препараты назначались в обычных терапевтических дозировках (рисперидон – 2–6 мг/сут, клопиксол – 20–50 мг/сут), допускалось при необходимости применение лоразепама (2,5–10 мг/сут). На 14 день терапии лечащими докторами с клопиксола на рисперидон были переведены 14,8 % больных вследствие худшей переносимости, а с рисперидола на клопиксол – 12,5 % из-за низкой эффективности. Интересно, что экстрапирамидная симптоматика наблюдалась у 18,7 % больных, причем равномерно в обеих группах, корректоры достоверно чаще применялись в группе клопиксола. Таким образом, данное исследование в целом показало более высокую эффективность клопиксола при лучшей переносимости рисперидола у пациентов с острыми психозами.

Во всех исследованиях отмечается достаточно хорошая безопасность терапии. Введение парентеральных форм препарата не сопровождалось местнораздражающим либо повреждающим действием, а побочные эффекты регистрировались достаточно редко и быстро проходили [14, 22, 25 и др.]. Большинство зарубежных и отечественных авторов отмечается существенно более низкий уровень ЭПС в сравнении с галоперидолом при применении всех лекарственных форм зуклопентиксола.

Флупентиксол, также являясь производным тиоксантена, по своим фармакологическим и клиническим свойствам близок к антипсихотикам второй генерации. По уровню аффинитета к серотониновым рецепторам 5HT_{2a} и по показателю соотношения степени блокады серотониновых к дофаминовым рецепторам 2 типа (5HT_{2a}/D₂) препарат значительно ближе к атипичным антипсихотикам, чем к типичным. Клинический профиль флуанксола – эффективность при шизофрении по отношению как к позитивным, так и к негативным и аффективным расстройствам, а также безопасность терапии (невысокий уровень ЭПС) также приближают его к атипичным антипсихотикам. В современной отечественной и зарубежной литературе препарату выделяют свою особую нишу, относя его к так называемым парциальным атипичным антипсихотикам [15 и др.].

Являясь по сути уникальным, не похожим на другие антипсихотики препаратом, флупентиксол имеет особый спектр терапевтической активности. Клинические симптомы-мишени антипсихотика флуанксола выходят за границы шизофрении, что отчасти является парадоксальным и вступает в определенное противоречие с современными принципами психофармакотерапии. Речь идет о способности препарата воздействовать на нозологически самостоятельную депрессию (преимущественно на её атипичные варианты), а также об эффективности препарата в наркологической практике (терапии синдрома отмены при злоупотреблении алкоголем и психостимуляторами). Вместе с тем, как представитель своего класса, антипсихотик флупентиксол, в первую очередь, является препаратом для лечения шизофрении с широким спектром терапевтической активности.

Эффективность флупентиксола при терапии острых психозов и обострений шизофрении показана в ряде исследований в сравнении с галоперидолом, трифлуоперазином и флуфеназином [18, 23, 37, 41]. Уже в первых работах авторами была выявлена способность препарата воздействовать на негативную симптоматику и депрессию при шизофрении. Эти данные определили интерес к исследованию флупентиксола при длительной терапии шизофрении. В многочисленных публикациях представлены данные по сравнительной эффективности пролонгированной формы флупентиксола и других антипсихотиков, включая депо-препараты [23, 29, 36, 38, 41]. В не столь часто встречающихся для тех лет двойных слепых контролируемых исследованиях препарат показал высокий уровень противорецидивной эффективности (число пациентов с обострениями не превышало 25 %) [21, 23, 38 и др.]. Во всех этих работах авторами «красной нитью» выделяется несомненное преимущество флуанксола по способности снижать тяжесть негативных расстройств и депрессии у больных шизофренией, особенно при длительной терапии.

Следует отметить, что в отечественных исследованиях флупентиксола, проведенных по объективным причинам существенно позже, полученные результаты согласуются с предшествующими зару-



Сердолект

возвращенная надежда

- Эффективен без седации
- Превосходно воспринимается пациентами
- Способствует возвращению пациентов к повседневной жизни

Lundbeck



Serdolect
sertindole

Лундбек, Россия: 123007, Москва,
Хорошевское шоссе, 32А,
тел.: (495) 247 26 46,
факс: (495) 247 26 43,
e-mail: lundbeck@lurus.ru,
www.lundbeck.ru

безными. Так, при терапии обострений шизофрении флупентиксол, по крайней мере, не уступал рисперидону [3 и др.]. В 6-месячном исследовании И.Я. Гуровича с соавт. (1999) описан достаточно тяжелый контингент пациентов ПНД с неблагоприятными вариантами течения шизофрении: с нестабильным течением с частыми эксацербациями, подострой психотической симптоматикой, резистентной к предшествующему лечению, и нарастающими дефицитарными расстройствами. Флуанксол-депо назначался в дозе от 20 до 60 мг один раз в 3–4 недели, причем у 2/3 больных были низкие терапевтические дозы. Антипсихотическое действие в изучаемой группе развивалось постепенно и достигало своего максимума к 3–4 месяцу лечения. По мнению авторов, мощное антидефицитарное, антиаутистическое действие преобладало над собственно антипсихотическим и определяло клиническое улучшение у респондеров, проявлявшееся уменьшением тяжести негативной симптоматики, улучшением социального функционирования и качества жизни больных.

Близкие результаты были получены Р.Я. Вовиным с соавт. (1999). В исследование включались стационарные больные параноидной шизофренией на стадии терапевтической стабилизации. Прицельно изучалась динамика негативных расстройств, оцениваемых по шкале SANS. В течение 30 дней терапии пациенты получали пероральную форму флупентиксола в дозе от 3 до 18 мг/сут. У большинства пациентов было достигнуто «выраженное» либо «умеренное» улучшение. Безусловно, сравнительно короткая длительность исследования позволяет авторам расценивать эффект в рамках воздействия на вторичные негативные расстройства.

Безусловно, особый и закономерный интерес представляют сравнительные исследования флупентиксола и антипсихотиков второй генерации.

Сравнительное исследование эффективности и переносимости флупентиксола и оланзапина при обострениях шизофрении было проведено в знаменитой клинике Гейдельбергского Университета [17]. Исследование по дизайну являлось двойным слепым с участием параллельных групп и длительностью активной терапии 4 недели. Включались госпитализированные пациенты с тяжестью симптомов психоза не менее 18 баллов по шкале BPRS. После 5 дней плацебо-терапии проводилась рандомизация. Стартовая дозировка флуанксолола и оланзапина была одинакова – 10 мг. Интересной особенностью методики являлась её гибкость с возможностью при необходимости еженедельно «ослеплено» повышать или понижать дозу исследуемого препарата в диапазоне допустимых терапевтических дозировок (от 5 до 20 мг/сут для оланзапина и флупентиксола). Кроме того, допускались дополнительные назначения бензодиазепинов (лоразепам до 12 мг/сут) и биперидена (акинетона) также до 12 мг/сут. Всего в исследование было включено 28 пациентов (оланзапин – 15 и флуанксол – 13 больных). Один из показателей эффективности – уровень выбывания (прекращения назначенной терапии) – был выше в группе оланзапина. Среди принимавших оланзапин 4-недельный курс терапии завершили 9 больных из 15 (60 %). У одного пациента лечение было прервано из-за повышения уровня печеночных ферментов, еще в трёх случаях (20 %) лечение оказалось недостаточно эффективным. В группе флуанксолола курс терапии завершили 10 из 13 больных (77 %). В одном случае была отмечена недостаточная эффективность, выбывания по причине развития побочных эффектов зафиксировано не было. В окончательный анализ

авторы включили 13 больных в группе оланзапина и 12 пациентов в группе флуанксолола. Оба препарата показали сопоставимую эффективность при купировании обострений шизофрении. Уровень респондеров (не менее 40 % редукция симптоматики по шкале BPRS) достоверно не различался: 9 из 13 в группе оланзапина (69 %) и 9 из 12 на терапии флуанксололом (75 %). Интересно, что близкие результаты были получены при анализе динамики негативной симптоматики. Различия между препаратами касались характеристики развивавшихся побочных эффектов: прибавка веса развивалась только в группе оланзапина, а ЭПС – в группе флупентиксола. Авторы пришли к выводу о том, что оба препарата эффективны при терапии обострений шизофрении, воздействуя как на симптомы психоза, так и на негативные расстройства.

Как известно, способность редуцировать симптомы депрессии при шизофрении является свойством преимущественно антипсихотиков второй генерации. Для флупентиксола эта терапевтическая мишень характерна, пожалуй, в наибольшей степени. Эффективность препарата при депрессии у больных шизофренией была определена в большинстве зарубежных и отечественных исследований. Авторами подчеркивается, что симптомы депрессии при шизофрении, являющиеся достаточно устойчивыми и резистентными к терапии, при применении флупентиксола редуцируются примерно у 25 % больных [20, 29, 36 и др.]. В длительных проспективных исследованиях флуанксолола этот показатель был выше, а уровень редукции симптоматики достигал 67 % [20].

В целом ряде работ препарат обнаружил эффективность по отношению к нозологически самостоятельным депрессиям при его применении в невысоких дозах (до 3 мг). В сравнительных исследованиях флупентиксол не уступал по эффективности трициклическим антидепрессантам (амитриптилин и др.), препаратам СИОЗС (флувоксамин и др.) и миансерину [24, 33, 34 и др.]. Авторами был выявлен ряд преимуществ препарата в терапии депрессий. К ним, в первую очередь, следует отнести быстроту развития терапевтического эффекта, а также безопасность терапии.

В отечественных исследованиях также регистрировался антидепрессивный эффект флупентиксола, у респондеров он проявлялся быстро, уже на первой неделе терапии. По мнению авторов, клиническими мишенями для препарата являются атипичные, соматизированные депрессии с неэффективностью предшествующего лечения антидепрессантами [2 и др.].

В ряде исследований препарат применялся в наркологической практике. В зарубежных работах флупентиксол использовался преимущественно при заместительной терапии у пациентов с кокаиновой зависимостью. Наиболее интересным представляется исследование, проводившееся в США, где препарат назначался при «крэковой» зависимости у больных с неблагоприятным прогнозом [19]. В длительном исследовании у данного тяжелого контингента приём препарата субъективно достаточно хорошо воспринимался пациентами, по сравнению с предшествующими курсами лечения отмечалось значительное снижение показателя прерывания терапии и снижение потребления наркотика. В отечественных работах флупентиксол преимущественно применялся при алкогольной зависимости и при злоупотреблении психостимуляторами. Его назначение в малых дозах в абстинентном и особенно постабстинентном периодах позволяет контролировать патологическое влечение и редуцировать депрессивную симптоматику [8 и др.].

Таким образом, согласно представленным данным контролируемых исследований, а также обзорных работ зуклопентиксол и флупентиксол являются высокоэффективными антипсихотиками с благоприятными профилями безопасности. Безусловным их преимуществом является широкий спектр терапевтической активности и удобство их применения, достигаемое благодаря большому количеству лекарственных форм препаратов. Всё это обеспечивает привлекательность применения зуклопентиксола и флупентиксола в широкой клинической практике, несмотря на широкое внедрение антипсихотиков нового поколения.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: «Медицина», 1988. 528 с.
2. Андрущенко А.В. К проблеме терапии атипичных (соматизированных) депрессивных расстройств: опыт применения флуанксола // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 4. С. 118–124.
3. Вильянов В.Б., Гамбург А.Л., Резникова Т.П. Сравнительная эффективность клопиксола, флуанксола и рисперидона при лечении обострений параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. № 12. С. 61–64.
4. Винникова М.А., Русинова О.И. Возможности использования клопиксола (зуклопентиксола) и флуанксола (деканат флупентиксола) в амбулаторной психиатрической практике: клинко-социальные и экономические аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 9. С. 60–67.
5. Вовин Р.Я., Иванов М.В. с соавт. Опыт применения флуанксола в терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 9. С. 68–72.
6. Гурович И.Я., Любов Е.Б. с соавт. Дюрантные формы клопиксола (деканат зуклопентиксола) и флуанксола (деканат флупентиксола) в амбулаторной психиатрической практике: клинко-социальные и экономические аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. № 9. С. 60–67.
7. Дробижев М.Ю., Мухин А.А. Флупентиксол – назад в будущее. Ещё один атипичный нейролептик? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 1. С. 35–38.
8. Ерышев О.Ф., Фролова Н.Н. Эффективность малых доз флуанксола в наркологической практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. № 3. С. 93–96.
9. Жаркова Н.Б., Копейко Г.И., Мухин А.А. Новые возможности лечения психически больных // Психиатрия и психофармакотерапия. 1999. № 1. С. 19–24.
10. Мосолов С.Н., Молодецкий А.В. с соавт. Применение нейролептиков клопиксол и галоперидол для купирования острых психотических состояний у больных шизофренией (сравнительное рандомизированное исследование) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. проф. С.Н. Мосолова. М.: Бином, 2002. С. 188–200.
11. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Бином, 2002. С. 47–82.
12. Пантелева Г.П. с соавт. Применение ко-инъекции клопиксола при острых эндогенных психозах // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. № 14 (1). С. 58–63.
13. Allison D. et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiatry, 1999; 156: 1686–96.
14. Baastrop P. et al. A controlled Nordic multicenter study of zuclopentixol acetate in solution, haloperidol and zuclopentixol in the treatment of acute psychosis // Acta Psychiatr. Scand., 1993; 87: 48–58.
15. Bandelow B. Wirkung von Flupentixol auf Negativsymptomatik und depressive Syndrome bei schizophrenen Patienten. In: Glaser T., Soyka M. (eds) Flupentixol. Typisches oder Atypisches Wirkspektrum. Darmstadt. Germany. 1998: 67–77.
16. Chouinard G. et al. The management of acutely schizophrenic patients newly admitted from the emergency room: a double-blind clinical trial comparing zuclopentixol acetate and liquid haloperidol. In Johnston DAW (ed) Modern trends in the treatment of chronic schizophrenia. Excerpta Medica, Amsterdam, 1991: 35–43.
17. Gattas W.F. et al. Olanzapine vs flupentixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: a randomized double blind trial // Pharmacopsychiatry 2004; 37: 279–285.
18. Gottfries C., Green L. Flupentixol decanoate in treatment of out-patients. Acta Psychiatr. Scand., 1974, suppl. 255: 15–24.
19. Gravin F. et al. Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupentixol decanoate. A preliminary report // Arch.Gen.Psychiatr. 1989, 46: 322–325.
20. Gruber A., Cole J. Antidepressant effect of flupentixol // Pharmacotherapy, 1991, 11: 450–459.
21. Javed M., Chaudhry M. A double-blind comparison of flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia // Pak-istan J. Gun. Psychiatr. 1991, 1: 69–74.
22. Jeffries J. Use of the neuroleptic, zuclopentixol // Today's Therl Trends. 1996, 14: 45–54.
23. Johnson D., Malik N. A double-blind comparison of fluphenazine decanoate and flupentixol decanoate in the treatment of acute schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand., 1974, 51: 257–267.
24. Hamilton B. et al. Flupentixol and fluvoxamine in mild to moderate depression: a comparison in general practice // Pharmacotherapeutica. 1989, 5: 292–297.
25. Heikkila L. et al. Zuclopentixol and haloperidol in patients with acute psychotic states. A double-blind, multicenter study // Curr.Mod.Res.Opin. 1992; 12: 594–603.
26. Hillard R., Zitek B. Emergency psychiatry, Strauss M., McCullough K. (eds). McGraw Hill Inc., 2004: 23–41
27. Hovens J.E. et al. Oral risperidon with lorazepam vs oral zuclopentixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study // J. of psychopharmacology 2005; 19 (1): 51–57.
28. Kane J. et al. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder: introduction: methods, commentary and summary // J.Clin.Psychiatry, 2003; 64 (suppl): 5–19.
29. Kong D., Yeo S. An open clinical trial with the long-acting neuroleptics flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia // Pharmacotherapeutica. 1989, 5: 371–379.
30. Leucht S. et al. New generation antipsychotics vs low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2003; 361: 1581–9.
31. Leucht S. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotic: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials // Am. J. Psychiatry, 2003; 160: 1209–22.
32. Lieberman J.A. et al. Effectiveness of Antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N.Engl.J.Medic. 2005, 12: 1209–1223.
33. Majid I. A double-blind comparison of once-daily flupentixol and mianserin in depressed hospital outpatients // Pharmacotherapeutica. 1986, 4: 405–410.
34. Maragakis B. A double-blind comparison of oral amitriptyline and low dose intramuscular flupentixol decanoate in depression // Curr.Mod.Res.Opin. 1990, 12: 51–57.
35. Omerov M. et al. Aggressive incidence in psychiatric wards // Nord J.Psychiatry, 1991; 45 (suppl. 25): 13–16.
36. Pach J. et al. Positiv- und Negativsymptomatik bei chronic schizophrenen Patienten mit Flupentixol-Decanoat im 12-Monates-Verlauf // Fortschr.Neurol.Psychiatr., 1998, 66: 442–449.
37. Parent M., Toussaint C. Flupentixol vs haloperidol in acute psychosis // Pharmacotherapeutica, 1983, 3: 354–364.
38. Pinto R. et al. A double-blind comparison of flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand., 1979, 60: 312–322.
39. Rosenheck R. et al. Open forum: effectiveness vs efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator // Psychiatr.Serv., 2005; 56: 85–92.
40. Walker C. A double-blind comparative trial of the decanoate of clopenthixol and fluphenazine in treatment of chronic schizophrenic outpatients // Pharmacotherapeutica. 1983; 3: 289–293.
41. Wistedt B., Rantla J. Comparative double-blind study of flupentixol decanoate and fluphenazine decanoate in treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology // Acta Psychiatr. Scand., 1983, 67: 378–388.
42. Wistedt B. et al. Zuclopentixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicenter study // Acta Psychiatr. Scand. 1991; 84: 14–21.