

Особенности антипсихотического действия клозапина (азалептина) при лечении больных с острыми психозами

Точилев В.А., Кушнир О.Н.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

РЕЗЮМЕ. В статье приведены литературные данные об эффективности клозапина (азалептина) при острых психозах с приступообразным течением. Проанализированы результаты терапии клозапином 162 аффективно-бредовых и онейроидных приступов. Описаны побочные эффекты и осложнения при применении клозапина. Обоснованы рекомендации по использованию клозапина при острых психозах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин; острые психозы; аффективные расстройства.

Сейчас клозапин (К) (азалептин) в нашей стране – один из наиболее широко применяемых препаратов, однако так было не всегда. История вхождения К в психиатрическую практику, особенности его механизма действия, побочные явления, возникающие в процессе терапии, изложены нами ранее (10, 11). Уже в начале изучения стало ясно, что К не укладывается в «нейролептическую догму», согласно которой основным показателем эффективности нейролептика было появление экстрапирамидного синдрома (ЭПС). Сразу была отмечена необычно высокая эффективность К по сравнению с другими препаратами. Указывали на принципиальные отличия действия К от «классических» нейролептиков, например – проявление эффекта там, где «классические» средства неэффективны, и трудность его замены другим препаратом при достигнутой эффективности. Последнее стало своеобразным «мифом» о том, что К сужает возможности лечения больных.

Попытки понять механизм действия К привели к расширению взглядов на патогенез шизофрении и других психических расстройств, в итоге появилось следующее поколение антипсихотиков, которые называли «атипичными».

На основании наблюдений эффективной терапии пациентов с хроническими психозами сложилось мнение, что главное показание для препарата – лечение резистентных форм шизофрении. Именно это и является главным показанием для К до настоящего времени. Его дальнейшие исследования в международных группах (6), подтвердили высокую эффективность при хронической шизофрении даже с неблагоприятным течением. Тем не менее, лучшие результаты все-таки были отмечены при острых состояниях. Большинство литературных данных указывает на эффективность К при острых психозах с приступообразным течением, характеризующихся тревогой, аффективным напряжением, психомоторным возбуждением (в том числе кататоническим и маниакальным), острым чувственным бредом, онейроидным помрачением сознания (2). Подчеркивается быстрое наступление терапевтического

действия К, что способствует ранней выписке больного из стационара и восстановлению его трудоспособности (14). Эффект может наступить столь стремительно, что производит впечатление «обрыва» психоза (1).

Еще в середине 1970-х г. было высказано мнение, что К – это средство, которое давно искали фармакологи, в котором объединены мощное антипсихотическое действие и отсутствие экстрапирамидного эффекта. Действительно, К превосходит классические нейролептики по силе седативного и общего антипсихотического действия (16). При этом собственно антипсихотический эффект рассматривается, как вторичный по отношению к действию, снимающему аффективную напряженность. Его называли синдромально неспецифическим. Препарат продемонстрировал «универсальность» эффекта. Поэтому разные выводы относительно спектра психотропной активности К, зависели от клинических особенностей больных. Наверное, примиряющим стало мнение L. Welbel (1980) о наиболее равномерном влиянии К на все психопатологические симптомы (23).

Взгляды на механизм действия К подробно изложены в нашем обзоре (10, 11). Дискуссии о том, каким же именно фармакологическим свойствам он обязан столь высокой антипсихотической активностью, идут до настоящего времени.

На наш взгляд, главной особенностью и преимуществом К является его анксиолитический эффект. При экспериментальном изучении К А.В. Вальдман и соавт (1976) обнаружили, что в условиях стрессорной ситуации препарат проявляет антистрессорное действие (3). При дальнейших исследованиях А.В. Вальдман и Ю.А. Александровский (1987) сделали вывод, что К занимает промежуточное положение между нейролептиками и транквилизаторами, обладая антистрессорным, или анксиолитическим эффектом (4). Именно с этим связывают его действие при острых состояниях (5, 7).

В США К зарегистрирован только по двум показаниям: 1. Для лечения тяжелых резистентных форм

шизофрении. 2. Для снижения риска стойкого суицидального поведения у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством.

В Европе, кроме этого, К зарегистрирован для лечения психотических расстройств при болезни Паркинсона и при неэффективности стандартной терапии (ЕМЕА).

Таким образом, если стандартная терапия при острых приступах шизофрении и шизоаффективном психозе эффективна, К, как правило, не назначается. Такой подход распространен и у нас. Между тем, данные сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществах К перед стандартным лечением острых больных.

Так было обнаружено, что К, по крайней мере, так же эффективен при острой шизофрении, как галоперидол и хлорпромазин (19), может снижать уровень враждебности и агрессии у больных шизофренией (13).

Благодаря сильному седативному эффекту К сразу хорошо зарекомендовал себя при лечении маниакальных состояний. Его действие проявляется уже в первые часы терапии: больные успокаиваются, становятся сонливыми, а затем, по меткому выражению Н. Hippus, они «просыпают свой психоз» (18).

Эти данные нашли подтверждение в работах других исследователей. Barbini et al. в 1997 году в открытом рандомизированном исследовании выяснили, что К приводил к более быстрой редукции маниакальных симптомов, чем хлорпромазин, и способствовал более быстрому наступлению ремиссии (12). Его используют в качестве дополнительной терапии при биполярном и шизоаффективном расстройствах (22), при биполярном расстройстве, резистентном к обычной терапии (17).

Об эффективности К при депрессиях с психотическими симптомами сообщают SL. McElroy et. al. (1991), R. Ranjan, H. Meltzer (21), особенно при тяжелых депрессиях, резистентных к электросудорожной терапии (ЭСТ) (15).

По нашим наблюдениям, К наиболее эффективен при психотических депрессиях, характеризующихся выраженными тревогой, страхом, тревожной ажитацией или оцепенением, кататоническими включениями, эпизодами нарушенного сознания на высоте приступа. Кроме депрессивного бреда, здесь имеются персекуторные идеи: отношения, особого значения, преследования, инсценировки, манихейские построения, ипохондрические переживания. Эффект терапии К проявляется уже в первые часы: после обязательного периода сонливости, или сна – наступает успокоение, смягчение тревоги, редуцируются сенестопатии, кататония, бредовые идеи. Происходит трансформация сложного полиморфного синдрома в простой. Чаще – депрессивно-бредовое состояние преобразуется в депрессию, что далее требует назначения антидепрессивной терапии (9).

Таким образом, высокая эффективность К при различных острых психозах, где он является препаратом выбора, не вызывает сомнений. Вероятно, поэтому в Китае в настоящее время К рекомендован для лечения острых психозов как препарат первой линии.

Результаты собственных исследований

Нами проанализированы результаты терапии К 162 острых психотических приступов у различных пациентов. Главным показанием для назначения К мы считали наличие острой психотической симптоматики, где наряду с аффективными (депрессия, мания, страх, тревога), всегда наблюдаются персекуторные бредовые идеи, обманы восприятия, психические автоматизмы, кататоническая симптоматика, эпизоды нарушенного сознания и т. п. В отечественной психиатрии такие состояния диагностируются как приступообразная или периодическая шизофрения, шизоаффективный психоз, биполярное аффективное расстройство, органические заболевания головного мозга различной этиологии с периодическим течением, наконец – атипичный аффективный психоз. Их дифференциальная диагностика из-за выраженного полиморфизма и изменчивости клинической картины бывает затруднительна. Больных с подобными, по сути – аффективными, психозами много, и они нераспознанными растворяются в общей массе. Еще А.В. Снежневский отмечал, что «неустроенность атипичного аффективного психоза создает кризисную ситуацию в современной психиатрической номенклатуре» (2). Эту ситуацию не преодолели и международные классификации.

При изучении столь сложных, многокомпонентных систем бывает очень трудно учесть, а главное – формализовать симптоматику, тем более – понять структуру изучаемого синдрома. Для этой цели невозможно использовать PANSS и другие оценочные шкалы. Поэтому, не умаляя значения «тонкого» психопатологического анализа, мы дополнили его более общей, глобальной оценкой. Развитие психотических приступов у описываемых больных всегда дебютирует аффективными нарушениями, к которым затем присоединяются бредовые, а при дальнейшем развитии – состояния нарушенного сознания (чаще – онейроидный синдром). Эти этапы (аффективный, аффективно-бредовой, онейроидный) мы рассматриваем, как три уровня развития приступа.

Исследуемую группу составляли больные с аффективно-бредовыми (97) и онейроидными (48) приступами. Перед началом терапии они часто были возбуждены или заторможены, соответственно – недоступны контакту. Об их переживаниях можно было судить по поведению или по отрывочным высказываниям. Поэтому исходное состояние нередко могло быть оценено лишь после купирования психоза, уменьшения интенсивности аффективного напряжения, то есть при смягчении симптоматики. Эффективность терапии К оценивалась следующим образом.

1. Отсутствие эффекта – отсутствие изменений симптоматики.

2. Частичный эффект – редукция острой бредовой симптоматики, возбуждения или ступора, кататонических феноменов и проч. При этом происходила трансформация сложного, полиморфного синдрома в более простой. Аффективно-бредовой синдром трансформировался в аффективный.

3. Полный эффект – характеризовался исчезновением всей психотической симптоматики, появ-

Таблица 1. Результаты применения клозапина у больных острыми психозами

Уровень приступа	Полная редукция симптоматики	Частичная редукция симптоматики	Отсутствие эффекта	Всего больных
Аффективно-бредовой	35 (36,1%)	53 (54,6%)	9 (9,3%)	97
Онейроидный	20 (41,7%)	25 (52,1%)	3 (6,2%)	48
Всего больных	55 (37,9%)	78 (53,8%)	12 (8,3%)	145

лением критики. Это можно расценить, как «обрыв» приступа.

В начале терапии К использовался всегда «в чистом виде»*. В дальнейшем, по мере возникающей необходимости – в комбинации с нормотимиками или антидепрессантами. Начальная доза К обычно составляла 50–100 мг, начальная суточная доза – 200–300 мг (при трехразовом приеме).

Постепенно, на 100–150 мг в сутки, доза увеличивалась до оптимальной терапевтической, которая обычно не превышала 600 мг. Длительность лечения продолжалась от 1 до 3-х недель. Результаты терапии К представлены в таблице № 1.

В таблице видно, что более чем у половины больных, в 53,8%, К вызвал частичную редукцию психотической симптоматики, а почти у 40% – полную редукцию. При этом у самых острых больных с помраченным сознанием – результаты были лучше.

При улучшении состояния в первую очередь проявлялся седативный эффект препарата. Больные чувствовали слабость, сонливость, отмечалось снижение артериального давления. Нередко выздоровление происходило как бы «во сне». После 2–4 дней выраженной седации и сонливости происходило полное исчезновение психотической симптоматики. По своему критическому наступлению оно напоминало «обрыв» приступа. Больные правильно анализировали перенесенное состояние, вспоминали о нем, как о «кошмарном сне». Такой выход из психоза был почти у всех больных с онейроидными приступами.

Частичное улучшение в начале терапии также сопровождалось седацией и сонливостью, но далее наблюдались следующие варианты динамики психотической симптоматики:

а. Больные успокаивались, исчезала тревога, одновременно редуцировались бредовые идеи, сенестопатии. При этом более явно выступала симптоматика эндогенной депрессии, депрессия «очищалась» от иной симптоматики, что было показанием для назначения антидепрессантов.

б. После исчезновения тревоги, страха, кататонической симптоматики и бредовых расстройств, происходило «очищение» мании. В дальнейшем маниакальное состояние требовало терапии нормотимиками.

Таким образом, при частичном улучшении в процессе терапии происходила трансформация синдрома в сторону его упрощения. При этом вы-

являлась основная, синдромообразующая симптоматика.

У больных с полной редукцией психотической симптоматики синдромообразующую роль выполняла тревога. В приступах с частичным улучшением, соответственно, эндогенная депрессия и мания, требующие различной, дифференцированной, патогенетически обусловленной терапии. В процессе терапии обнаружилась гетерогенность приступов, объединенных в «аффективно-бредовую» группу.

Таким образом, «частичная редукция симптоматики» не свидетельствует о слабости или неадекватности применения препарата. Она является лишь первым этапом в терапии аффективного приступа.

Ниже приведены клинические примеры, иллюстрирующие вышесказанное.

Наблюдение 1

Больной С., 21 года, студент. Брат и бабушка больны психически. В детстве – частые ангины, в 4-летнем возрасте – сотрясение головного мозга. Рано появились подъемы артериального давления. Замкнутый, необщительный, вспыльчивый. Заболевание дебютировало апатической депрессией (расцененной как невроз), однако вскоре настроение повысилось, почувствовал прилив сил. Ощутил себя выдающейся личностью, наместником Бога на земле. Считал, что живет вечно, победив «злые силы». Ощущал мысленное воздействие, беззвучные внутренние «голоса». Наблюдались кратковременные онейроидные эпизоды. Лечился галоперидолом и аминазином, приступ длился два месяца. После выписки продолжал учебу. Повторное обострение через год. Госпитализирован в маниакальном состоянии, сразу резко усилилось психомоторное возбуждение, мышление стало бесвязным. Не спит, постоянно в движении, слышит «голоса» в голове, говорящие о его особом происхождении. Замечает к себе особое отношение окружающих.

Назначен К, на второй день доза доведена до 200 мг. Стал менее возбужденным, несколько упорядочилось мышление. Но настроение оставалось приподнятым. Через неделю произведена попытка снижения дозы, на фоне присоединенного карбоната лития. При этом состояние сразу ухудшилось, актуализировались бредовые идеи. Повышение дозы К привело к стабилизации. Приступ длился около трех месяцев. Маниакальное состояние сменялось субдепрессивным, во время депрессии больной принимал антидепрессанты. Выписан с профилактическими дозами карбоната лития.

* В исследовании был использован Азалептин производства ОАО «Органика», г. Новокузнецк.

В дальнейшем на протяжении десяти лет состояние довольно стабильное. Окончил институт, работает инженером. Амбулаторные обострения купировались короткими курсами К на фоне постоянной профилактической терапии карбонатом лития.

РЕЗЮМЕ. При назначении К произошла редукция бредовой симптоматики, при этом «очистился» маниакальный аффект. Аффективно-бредовой приступ трансформировался в аффективный. Обнаружение мании – это показание для назначения нормотимиков. В данном случае назначение карбоната лития в качестве профилактической терапии оказалось адекватным, о чем говорит состояние ремиссии с полной социальной адаптацией, сохранившееся до настоящего времени.

Наблюдение 2

Больная З., 50 лет. Наследственность отягощена. По характеру – живая, деятельная, своенравная. В раннем детстве перенесла пневмонию, лечилась по поводу туберкулеза. С 14 лет появились сезонные биполярные колебания настроения, постепенно углубляющиеся. Впервые в возрасте 34 лет лечилась в клинике неврозов по поводу «неврастении». В дальнейшем возникали маниакальные состояния.

С 39 лет ежегодно лечилась с аффективно-бредовыми приступами, протекавшими по типу «клише». Ухудшение начиналось с подъема настроения, затем это сменялось тревогой, страхом, тоской; замечала, что окружающее таит в себе угрозу. Приобретало особый смысл поведение людей и происходящие события: «Все вокруг заколдовано и проклято». Становилась возбужденной, растерянной, недоступной контакту. Ощущала себя Марией Стюарт перед казнью, чувствовала прохождение электричества по телу.

Сразу после госпитализации начато лечение К. За три дня доза достигла 300 мг. Уже после первого приема препарата стала спокойнее, исчезли неприятные ощущения в теле. Появилась выраженная сонливость, проспала сутки. Далее жаловалась на слабость, но темп речи стал живее. Больная адаптировалась к препарату, окрепла. Далее – галлюцинационно-бредовая симптоматика исчезла. Появились нерезко выраженные идеи самообвинения, типичные суточные колебания настроения. Доза К снижена до 100 мг в день. Присоединен мелипрамин в дозе до 150 мг в день. Состояние быстро улучшилось. Выписана через месяц с поддерживающими профилактическими дозами карбоната лития. Однако лекарства принимала нерегулярно, неоднократно поступала на стационарное лечение с аналогичными приступами. В ремиссии – личность достаточно сохранна.

РЕЗЮМЕ. Приступы к началу лечения К протекают по типу «клише» с полиморфной аффективно-бредовой симптоматикой. Всегда отмечаются кататонические расстройства. Уже в первые сутки терапии К больная успокоилась, но при этом испытывает выраженную сонливость. Острый психоз прошел во сне. По его миновании на передний план выступила клиническая картина эндогенной депрессии. Таким образом, сложный синдром «очистился» от бредовой

симптоматики, обнажилась основа приступа – эндогенная депрессия, что указало направление дальнейшей терапии. При назначении антидепрессанта состояние быстро улучшилось.

Самые поразительные результаты терапии К заключались в «обрыве» психотических состояний.

Наблюдение 3

Больная А. 50 лет. Дочь перенесла послеродовой психоз. Данных за тяжелые заболевания в анамнезе нет. Впервые заболела после родов в возрасте 34 лет. Наблюдался депрессивно-параноидный синдром. Лечилась нейролептиками, прошла курс инсулинотерапии. В дальнейшем до 45 лет была здорова, работала. Психические нарушения начались в период климакса, на фоне гриппа, развились быстро. Испытывала страх за родных. Обстановка казалась подстроенной, о ней говорили по радио, среди окружающих видела знакомые лица. Была возбуждена, негативистична. Начато лечение К, и в течение четырех дней доза доведена до 400 мг. После первого приема исчезло возбуждение, испытывает сильную вялость, сонливость. Много спит. Через три дня: живая адекватная мимика, настроение ровное, улыбается. Бред не высказывает, но сохраняется небольшая растерянность, к чему относится с критикой: «Трудно собраться с мыслями». Быстро адаптировалась к препарату. О приступе вспоминает, как о «страшном сне». При преждевременной попытке снизить дозу К до 100 мг в день появилась тревога, купированная возвратом к прежней дозе. Через месяц выписана на поддерживающих дозах транквилизаторов. В дальнейшем дважды перенесла аналогичные приступы. Работает, социально адаптирована.

РЕЗЮМЕ. Выздоровление происходило «во сне», то есть на фоне выраженной сонливости, длительностью около трех суток. После пробуждения выявилось отсутствие психоза, отмечались лишь астенические расстройства. Редукция психоза при сильном анксиолитическом воздействии свидетельствует в пользу того, что в основе описываемого приступа лежит тревога (стрессорное напряжение); а бред, кататоническая симптоматика и другие расстройства, которые редуцировались вместе с тревогой – это производные от тревоги, тесно связанные с нею.

Появление онейроидной симптоматики, при маниакально-параноидных, депрессивно-параноидных и тревожно-параноидных картинах, мы рассматриваем, как «пик» аффективных приступов. Определить границу между аффективно-бредовыми состояниями и онейроидом бывает трудно, тем более, что течение приступа динамично и симптоматика изменчива. Результаты терапии показывают, что К – это препарат выбора при лечении онейроидных приступов. При его назначении наблюдалось полное исчезновение психопатологической симптоматики в 41,7% приступов, а в 52,1% – частичное улучшение. Чем острее клинические проявления, тем быстрее и полнее проявляется эффект. Именно в этих случаях после 2–3 дней терапии часто происходил «обрыв» приступа. Иногда – уже через несколько часов после первого приема препарата. Эффективность метода сравнима с ЭСТ, при очевидной его предпочтительности.

Наблюдение 4

Больная М., 45 лет. Наследственность неотягощена. В детстве хронический тонзиллит. Больше ничем серьезным не болела. Начиная с 32 лет, перенесла три приступа болезни с онейроидно-кататонической симптоматикой. Последний приступ сопровождался гипертермией, лечилась ЭСТ. В ремиссиях хорошо адаптирована, продолжала работать.

Настоящее ухудшение – за две недели до госпитализации: появились тревога, вербальные иллюзии, снизилось настроение. Постепенно нарастал страх, возбуждение. Говорила о том, что обстановка подстроена, «идут съемки скрытой камерой». Затем замкнулась, перестала разговаривать, отказывалась от еды, застывала в позах. При осмотре – больная в ступоре, мышечный тонус повышен. Мутична, определяется восковая гибкость. Зафиксированы подъемы T° тела до 38° при отсутствии соматической патологии. Учитывая прежний опыт и опасаясь развития фебрильного приступа, больную готовили к ЭСТ. В этот период было решено провести лечение К. После первого же приема препарата в дозе 300 мг снизился мышечный тонус, больная уснула. Проснулась через шесть часов – без психоза. Рассказала, что переживала иную обстановку, «восхождение на Эверест». Относилась к этому с критикой. В дальнейшем дозы К постепенно снижались – состояние оставалось стабильным, возврата психоза не было, отмечался период астении. Через 3 недели выписана с рекомендацией профилактической терапии карбонатом лития.

РЕЗЮМЕ. Однократный прием 300 мг К вызвал «обрыв» приступа. Это произошло после шестичасового периода сна, что позволяет сделать вывод: основа приступа – тревога – как проявление выраженного стрессорного напряжения.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность К при лечении больных с острыми приступами. Разумеется, эффективность обусловлена и тщательным подбором больных. К был препаратом выбора для терапии аффективно напряженных больных, находящихся в кататоническом или тревожном возбуждении, или ступоре. В этих случаях его можно считать «лекарством скорой помощи».

Таким образом, К является препаратом выбора для терапии острых приступов шизофрении, биполярного расстройства с бредом, рекуррентного расстройства с бредом, шизоаффективного психоза. Наш многолетний опыт свидетельствует о том, что эффективность препарата прямо зависит от остроты состояния, выраженности в нем тревоги, страха, психомоторного возбуждения. Использование в этих случаях парентеральной формы К (к сожалению, сейчас в России отсутствующей), приводило к наиболее драматическим результатам. Кроме того, эффективность всегда сопровождается отсутствием нейролепсии, в том числе – психической, что с удовлетворением отмечают пациенты и врачи. Однако для оптимального и безопасного использования К необходимо знать его специфические, особые, присущие только ему побочные эффекты.

Побочные эффекты

Практически у всех больных наблюдались вялость, мышечная слабость, сонливость. В начале терапии К и при увеличении дозы отмечалось снижение артериального давления, которое могло привести к ортостатическим коллапсам. Профилактическое назначение постельного режима на 2–3 дня и сердечных средств на период адаптации к препарату позволяло легче переносить этот период.

Побочные явления, характерные для К, отмечались почти у трети больных (в 32,3%). Частым побочным эффектом (в 10%) была гиперсаливация, усиливающаяся в ночное время.

В 10% приступов наблюдались ночные состояния спутанности, напоминающие делириозные. Их возникновение не зависело от дозы препарата. Чаще они наблюдались у пожилых больных. Они не требовали специального лечения, проходили при снижении дозы.

У 4% больных возникали гипертермические реакции с подъемом T° до $39-40^\circ\text{C}$, которые нормализовались также при снижении дозы.

У больного с повышенной судорожной готовностью при назначении К впервые в жизни развился судорожный припадок, кстати, вызвавший «обрыв» психотического приступа.

Побочные эффекты чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. При этом в женской группе количество случаев гиперсаливации и ночной спутанности превосходило таковые у мужчин почти в два раза.

Побочные эффекты чаще отмечены при биполярном течении приступов: состояния нарушенного сознания возникали почти у половины больных, а гиперсаливация – у 40%.

Описанные побочные эффекты быстро исчезали при снижении дозы препарата и обычно не требовали его полной отмены. Осложнений, гематологической патологии, метаболических нарушений не было, что, мы связываем с кратковременными курсами терапии.

Заключение

Эффект К проявлялся быстро, через часы–дни после начала лечения, и выражался в полной или частичной редукции психопатологической симптоматики. Значение эффективности К выходит за чисто практические рамки. Анализ результатов терапии позволяет исследовать структуру приступа. При трансформации клинической картины приступа в сторону ее упрощения выделились группы приступов, различающиеся по особенностям структуры. Основой одной группы приступов является маниакальный аффект, другой – депрессия и третьей – тревога. Соответственно особенностям механизмов синдрообразования, эти приступы нуждаются в различной терапии. Результаты использования К позволяют не только изучить структуру приступа, но и выбрать адекватную терапию: нормотимики (при мании) или антидепрессанты (при депрессии). Таким образом, сопоставление эффективности К с анализом динамики клинической картины в процессе терапии можно рассматривать как психофармакологический тест.

В психофармакологии есть понятие идеально-го антипсихотика – препарата, удовлетворяющего всем запросам врача и пациента, от идеальной эффективности и безопасности, до приемлемой цены. Естественно, что К по многим параметрам далек от идеала. Однако в настоящее время он является самым мощным антипсихотиком. Поэтому, несмотря на побочные явления, применение К при острых психозах целесообразно и полностью оправдано.

К сожалению, очень часто К используется без достаточных на то оснований и не по назначению. Его применение в качестве снотворного средства, само-

го доступного и дешевого, можно уподобить стрельбе из пушки по воробьям. Именно здесь чаще всего и проявляются побочные эффекты, поскольку больные нередко бесконтрольно, годами принимают этот препарат. В настоящее время в арсенале врачей есть множество атипичных антипсихотиков, уступающих К по силе антипсихотического действия, но превосходящих его по безопасности при длительном приеме. Поэтому, учитывая соотношение «риск-польза» применение К для длительной поддерживающей терапии на современном этапе рискованно и не всегда целесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Зайцев С.Г., Магалиф А.Ю., Гофман Д.Я. Критерии сравнительной оценки нейролептиков при изучении действия лепонекса у больных шизофренией. В кн. «О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств. Симпозиум, г. Москва, 23 апреля 1974 г.» г.49–62.
2. Барштейн Е.И., Гальперина Н.Н. Особенности терапевтического действия лепонекса при периодической шизофрении. Новые лекарственные средства в лечении психических и нервных заболеваний, Л., 1974, с. 33–36.
3. Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофармакология эмоций. М., Медицина 1976.
4. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия неврологических расстройств. М., Медицина 1987.
5. Николаенко Н.Н., Нуллер Ю.Л. Особенности действия лепонекса при лечении депрессивно-деперсонализационных состояний (клинические и электроэнцефалографические данные). В кн. «Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний». Л., 1977, с. 43–50.
6. Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Беляев Б.С. (СССР), Чешкова Е., Павловский П. (СССР), Шолти Г.(ВНР), Кетнер Л. (ПНР), Попов Г. (НРБ), Грюнес Е. (ГДР). Клиническая эффективность лепонекса по данном международного исследования. Ж. невропатол. и психиатр., 1984;3:393–401.
7. Попов М.Ю. Современные подходы к терапии острых бредовых состояний. Пособие для врачей. СПб., 2000.
8. Снежневский А.В. О нозологии психозов. Ж. невропатол. и психиатр., 1975, I, с. 138–143.
9. Точилов В.А. Клиника, механизмы синдромаобразования и терапия атипичных аффективных психозов: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Л., 1994.
10. Точилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1. Обзорение психиатр. и мед. психол.. 2010, 3: 8–10.
11. Точилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 2. Обзорение психиатр. и мед. психол.. 2011, 1: 9–13.
12. Barbini B., Scherillo P., Benedetti F. et al. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12(2):109–112.
13. Citrome L., Volavcka J., Czobor P., et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 2001;52(11): 1510–1514.
14. Ciurezu T., Ionescu R., Udangiu S.N., Niturad D. Etude clinique en « double blind » du HF 1854 (LX 100–129, Clozapine, Laponex) compare a l' Haloperidol. «Neurol. et Psychiat.» (Bud), 1976, 14, I, 29–34.
15. Dassa D., Kaladjian A., Azorin J.M. and Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. The British Journal of Psychiatry 1993; 163:822–824.
16. Gerlach J., Koppellus P., Helweg E., Monrad A. Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. Acta psychiat. scand. 1974;50(4): 410–424.
17. Green A.I., Tohen M., Patel J.K. et al: Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry 2000;157:982–986.
18. Hippus H. A historical perspective of clozapine. J Clin Psychiatry 1999;60 (suppl 12):22–23.
19. Honigfeld G., Patin J., Singer J. Antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. Adv Ther 1984;1:77–97.
20. McElroy S.L., Dessain E.C., Pope H.G. Jr. et al: Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorders, and schizophrenia. J Clin Psychiatry 1991; 52(10):411–414.
21. Ranian R., Meltzer H.Y. Acute and long-term effectiveness of treatment-resistant psychotic depression. Biol. Psychiatry 1996;40:253–258.
22. Suppes T., Paul B. et al. Clinical outcome in a randomized 10 year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. Am J Psychiatry 1999;156(8):1164–1169.
23. Welbel L. Roznice w dzialaniu niektorych neuroleptkow. «Psychiat. Pol.» 1980, 14, 2, 113–118.