

УДК 616.89–085:615.4

КЛОЗАПИН – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ПСИХОЗАМИ

В. А. Точилов, О. Н. Кушнир

*Государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург*

Препарат клозапин (лепонекс, клозарил, азалептин) синтезирован в 1958 году в Швейцарии и к клиническим испытаниям был предложен в 1962 году. Сейчас клозапин (К) в нашей стране – один из наиболее широко применяемых препаратов, однако так было не всегда. Сразу же была отмечена необычно высокая эффективность К по сравнению с другими препаратами. Учитывая необычность свойств и его уникальный профиль, пытались пересмотреть само понятие «нейролептик». Уже в начале изучения стало ясно, что К не укладывается в «нейролептическую догму», согласно которой основным показателем эффективности нейролептика было появление экстрапирамидного синдрома (ЭПС). Кроме того, появились сообщения о развитии агранулоцитоза у 13 больных на лечении К [20]. При его отмене у части пациентов состояние значительно ухудшилось, и нейролептики не помогали [21]. Это стало основанием для возобновления терапии К под контролем уровня лейкоцитов, и привело к выводу, что клозапин-индуцированный агранулоцитоз обратим, причем риск агранулоцитоза не связан с возрастом, полом или дозой препарата. Риск же «доброкачественной» нейтропении не представляется более высоким, чем в отношении других нейролептиков [8].

На основании наблюдений эффективной терапии пациентов с хроническими психозами, резистентными к терапии нейролептиками, сложилось мнение, что главное показание для препарата – лечение резистентных больных шизофренией. Именно это и являлось главным показанием для К до настоящего времени. Его дальнейшие исследования в международных группах [9] подтвердили высокую эффективность при хронической шизофрении 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 и восстановлению трудоспособности [15]. Эффект может наступить столь стремительно, что производит впечатление «обрыва» психоза [1]. В 1976 году G.L.Stimmel [28] высказал мнение, что К – это средство, которое давно искали фармакологи, в котором объединены мощное антипсихотическое действие и отсутствие экстрапирамидного эффекта. Говорили о том, что К превосходит классические нейролептики по силе седативного и общего антипсихотического действия [18]. Его действие названо синдромально неспецифическим, включающим в себя анксиолитический или седативный эффекты. При этом собственно антипсихотическое действие рассматривается как вторичное по отношению к действию, снимающему аффективную напряженность. Таким образом, препарат продемонстрировал «универсальность» эффекта. Поэтому относительно спектра психотропной активности К делали разные выводы, в зависимости от клинических особенностей больных. Наверное, примиряющим является мнение L.Welbel [30] о наиболее равномерном влиянии К на все психопатологические симптомы.

Есть указания 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, и в итоге появилось следующее поколение антипсихотиков, которые назвали «атипичными».

Механизм действия клозапина. К модулирует активность целого ряда нейромедиаторных систем [24]. Он – антагонист как D_1 -, так и D_2 - дофаминовых рецепторов. В отличие от нейролептиков, К имеет наибольшее родство к D_4 - рецепторам, а его родство к D_1 - рецепторам выше, чем к D_2 . Главное:

он оказался мощным блокатором почти всех серотониновых рецепторов, а его сродство к 5-HT_{2a}-рецепторам выше, чем к любым типам дофаминовых. К блокирует также: α₁- и α₂-адренорецепторы, холинорецепторы (как никотиновые, так и мускариновые), а также гистаминовые (H₁) рецепторы, почему и получил название «мультирецепторного» препарата. Он не вызывает катаlepsию у мышей, не блокирует вызванные апоморфином или амфетаминами стереотипии, не повышает уровень пролактина в сыворотке и чувствительность дофаминовых рецепторов [13]. Но до настоящего времени идут дискуссии о том, каким же именно фармакологическим свойствам К обязан столь высокой антипсихотической активностью. Подробно это изложено в нашем обзоре [12].

Кроме перечисленных, особенностью и преимуществом К является его анксиолитический эффект. При экспериментальном изучении К А.В.Вальдман и соавт. [3] обнаружили, что в условиях стрессорной ситуации К проявляет антистрессорное действие. При дальнейших исследованиях А.В.Вальдман, Ю.А.Александровский [4] сделали вывод, что К занимает промежуточное положение между нейролептиками и транквилизаторами, обладая антистрессорным или анксиолитическим эффектом. Именно с этим связывают его эффективное действие при острых состояниях [6, 10].

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 шизоаффективными расстройствами. Н.Мeltzer и G.Окаули [25] отметили не только снижение числа серьезных суицидных попыток, а также уменьшение интенсивности депрессии и чувства безнадежности у этих пациентов. Новое показание к применению – снижение риска повторного суицидного поведения у больных с шизофренией, он приобрел в результате сравнения эффективности К и оланзапина у 980 больных шизофренией с высоким риском суицида [26].

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

Таким образом, если стандартная терапия острых приступов шизофрении и шизоаффективных психозов эффективна, К, как правило, не назначается. Такой подход распространен и у нас. Между тем, данные сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществах К при лечении этих больных.

При многих сравнениях его эффективности с эталонными галоперидолом и хлорпромазином было обнаружено, что К, по крайней мере, так же эффективен при острой шизофрении, как нейролептики [22]. Существует множество исследований, доказывающих, что К может снижать уровень враждебности и агрессии у больных шизофренией [14].

Благодаря явно выраженному седативному эффекту, К сразу хорошо зарекомендовал себя при лечении маниакальных состояний. Его действие при маниях проявляется быстро, уже в первые часы терапии. Больные быстро успокаиваются, становятся сонливыми. В дальнейшем, по меткому выражению Н.Нирпиус [21], они «просыпают свой психоз».

В 1991 году S.L.McElroy и соавт. [23], исследуя эффективность К у больных с биполярными расстройствами (БАР), подтвердили, что препарат с успехом может использоваться как в качестве монотерапии маний, так и в качестве дополнительного препарата. В дальнейшем эти данные нашли подтверждение в работах других исследователей. В.Barbini и соавт. [13] в 1997 году в открытом рандомизированном исследовании выяснили, что К оказался эффективнее хлорпромазина при лечении маний. Он приводил к более быстрой редукции маниакальных симптомов и способствовал более быстрому наступлению ремиссии. Эффективность К в качестве дополнительной терапии при биполярных и шизоаффективных расстройствах показана в исследовании T.Suppes и соавт. [29]. A.Green и соавт. [19] в 2000 году описали эффективность К при биполярных расстройствах, резистентных к обычной терапии.

К давно показал свою эффективность при тяжелых депрессиях с психотическими симптомами в рамках БАР, шизоаффективного расстройства, рекуррентной депрессии. Эффективность К при тяжелых депрессиях, сопровождающихся психотическими симптомами, подтверждают S.L.McElroy и соавт. [23]. R.Ranjan, Н.Мeltzer [27] считают, что К действует как на депрессивную, так и на психотическую симптоматику. При этом подчеркивают, что в большинстве случаев терапевтический эффект сопровождается хорошей переносимостью. С.Zarate и соавт. [31] также отметили хорошую эффективность и переносимость К при тяжелых депрессивных расстройствах как при кратковременном применении, так и при поддерживающей терапии. По данным D.Dassa [16] К оказался эффективен при тяжелых депрессиях, резистентных к ЭСТ. J.M.Davis, R.C.Casper [17] рекомендуют его при атипичных депрессиях, резистентных к трициклическим антидепрессантам.

По нашим наблюдениям, К наиболее эффективен там, где депрессии характеризуются выраженными тревогой, страхом, тревожной ажитацией или оценением, кататоническими включениями, эпизодами нарушенного сознания на высоте приступа. Бред, кроме депрессивного, представлен персекуторными идеями отношения, особого значения, преследования, инсценировки, манихейскими построениями, ипохондрическими переживаниями. Эффективность терапии К проявляется уже в первые дни: после обязательного периода сонливости или сна наступает успокоение, смягчение тревоги, редуцируются сенестопатии, кататония, бредовые идеи. Происходит трансформация сложного поли-

морфного синдрома в простой. Чаще – депрессивно-бредовое состояние преобразуется в депрессию, что далее требует антидепрессивной терапии.

Высокая эффективность К при терапии депрессий с деперсонализацией и бредом Котара требует отдельного описания. Этому посвящено множество работ, выполненных Ю.Л.Нуллером с соавт. [7].

Таким образом, высокая эффективность К при острых психозах не вызывает сомнений. Он является препаратом выбора для терапии острых приступов шизофрении, биполярного расстройства с бредом, рекуррентного расстройства с бредом, шизоаффективного психоза. 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. Больных с аффективными психозами много – в отечественной психиатрии их чаще всего диагностируют как БАР, приступообразная шизофрения, шизоаффективный психоз, органические заболевания головного мозга различной этиологии с периодическим течением и прочее, и их распознавание затруднительно из-за выраженного полиморфизма клинической картины. Еще А.В.Снежневский [11] отмечал, что «неустроенность атипичного аффективного психоза создает кризисную ситуацию в современной психиатрической нозографии». Эту ситуацию не преодолели и международные классификации. Поэтому главным показанием для назначения К мы считали наличие острой психотической симптоматики, где наряду с аффективными (депрессия, мания, страх, тревога) всегда наблюдаются «атипичные» феномены: бредовые идеи, обманы восприятия, психические автоматизмы, кататоническая симптоматика, эпизоды нарушенного сознания и прочее.

При изучении столь сложных, многокомпонентных систем невозможно учесть, а главное – формализовать симптоматику, тем более – структуру 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. Симптоматика всегда дебютирует аффективными нарушениями, к которым затем присоединяются бредовые, а при дальнейшем развитии – состояния нарушенного сознания (чаще – онейроидный синдром), как три уровня развития приступа.

В исследуемой группе были больные с аффективными (17), аффективно-бредовыми (97) и онейроидными (48) приступами. Они часто были недоступны контакту, об их переживаниях можно было судить по отрывочным высказываниям или по поведению. Состояние в целом нередко могло быть оценено лишь после купирования возбуждения, уменьшения интенсивности аффективного напряжения, то есть при смягчении симптоматики.

Эффективность терапии оценивалась следующим образом.

1. Отсутствие эффекта – отсутствие изменений симптоматики.

2. Частичный эффект – редукция острой бредовой симптоматики, возбуждения или ступора, кататонических феноменов. Трансформация сложного синдрома в более простой, аффективно-бредового в аффективный.

3. Полный эффект – исчезновение всей психотической симптоматики, «обрыв» приступа.

К использовался вначале «в чистом виде»¹. В дальнейшем, по мере необходимости – в комбинации с нормотимиками или с антидепрессантами. Начальная доза обычно составляла 50–100 мг, начальная суточная доза – 200–300 мг при трехразовом приеме с постепенным увеличением на 100–150 мг в сутки до оптимальной терапевтической, которая обычно не превышала 600 мг в день. Длительность лечения продолжалась от одной до трех недель. В процессе лечения проводился контроль соматического состояния больного, дважды в день измерялось артериальное давление. Исследования формулы крови проводилось раз в неделю.

Результаты лечения представлены в трех диаграммах (рис. 1–3). Видно, что К был наиболее эффективен при лечении приступов онейроидного и аффективно-бредового уровней, где полная редукция симптоматики отмечена соответственно в 52,9% и 41,7%.

Меньшая эффективность наблюдалась при лечении аффективных приступов (рис. 2). Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев применение К приводило к полному или частичному улучшению (36,1% и 54,6% соответственно). В первую



Рис. 1. Лечение аффективно-бредовых приступов

¹ В исследовании был использован азалеπτин ОАО «Органика» г. Новокузнецк.



Рис. 2. Лечение аффективных приступов



Рис. 3. Лечение онейроидных приступов

очередь проявлялся седативный эффект препарата. Больные чувствовали слабость, отмечались снижение артериального давления, сонливость. 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 аффективными и онейроидными приступами. Частичное улучшение также в начале терапии сопровождалось седацией и сонливостью, но далее наблюдались следующие варианты динамики психотической симптоматики.

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

2. 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 выявлялась 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 неадекват-

ности применения препарата. Она является лишь первым этапом в терапии аффективного приступа.

Самые поразительные результаты терапии К больных с аффективными приступами заключались в «обрыве» психотических состояний.

Появление онейроидной симптоматики, отмеченное при маниакально-параноидных, депрессивно-параноидных и тревожно-параноидных картинах, является «пиком» аффективных приступов. Онейроид нередко сопровождается кататоническим возбуждением или ступором. 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 52,9% приступов, а в 41,2% – частичное улучшение. Чем острее клинические проявления, тем быстрее и полнее появляется 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.

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

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 мания, другой – депрессия и третьей – тревога. Соответственно особенностям механизмов синдрообразования, эти приступы нуждаются в различной терапии. Результаты использования К можно рассматривать как психофармакологический тест, позволяющий не только изучить структуру приступа, но и выбрать адекватную терапию: соли лития (при мании) или антидепрессанты (при депрессии). Таким образом, сопоставление эффективности К с анализом динамики клинической картины в процессе терапии можно рассматривать как психофармакологический тест.

Таким образом, К является препаратом выбора для терапии острых приступов шизофрении, биполярного расстройства с бредом, рекуррентного расстройства с бредом, шизоаффективного психоза. Многолетний опыт свидетельствует о том, что эффективность препарата прямо зависит от остроты состояния, выраженности в нем тревоги, страха, психомоторного возбуждения. Кроме того, эффективность всегда сопровождается отсутствием нейролепсии, в том числе – психической, что с удовлетворением отмечают пациенты. 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 в ряде случаев приводило к ортостатическим коллапсам. Профилактическое назначение постельного режима на 2–3 дня и сердечных средств (кордиамин, кофеин) 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 с явлениями церебральной несостоятельности (атеросклероз мозговых сосудов, последствия черепно-мозговой травмы и проч.). Они не требовали специального лечения, проходили при снижении дозы.

В процессе лечения в 4% приступов возникали гипертермические реакции с подъемом температуры до 39–40°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.

При рассмотрении побочных эффектов по возрастным группам можно отметить следующее. Частота появлений гиперсаливации по всем группам остается примерно одинаковой. У больных старше 45 лет почти в два раза реже возникают гипертермические реакции, что можно объяснить их снижающейся реактивностью. Зато у пожилых больных гораздо чаще возникают состояния спутанности: почти в четыре раза, по сравнению с молодой группой.

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

Представляет интерес то, что появление побочных эффектов несколько связано с эффектом терапии. Например, у больных с гиперсаливацией и гипертермическими реакциями положительный эффект терапии оказался немного выше, чем во всей группе, а при возникновении состояний спутанности эффективность терапии была ниже общей.

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

Заключение

В психофармакологии есть понятие идеального 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. Врач, серьезно ознакомившийся с приведенными данными, должен тщательно взвесить все «за» и «против» при назначении препарата.

К сожалению, очень часто К используется без достаточных на то оснований и не по назначению. Его использование в качестве снотворного средства, самого 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. и соавт. Критерии сравнительной оценки нейролептиков при изучении действия лепонекса у больных шизофренией // О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств: Симпозиум. М., 1974. С. 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 невротических расстройств. М.: Медицина, 1987.
5. Невзорова Т.А., Гальперина Л.Е., Орбачевская В.Д., Верховская Т.Е. Лечение больных шизофренией препаратом лепонекс // О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств: Симпозиум. М., 1974. С. 101–107.
6. Николаенко Н.Н., Нуллер Ю.Л. Особенности действия лепонекса при лечении депрессивно-деперсонализационных состояний (клинические и электроэнцефалографические данные) // Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний. Л., 1977. С. 43–50.
7. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988.
8. Пантелеева Г.П., Филип В. Гематологические побочные эффекты клозапина // Сандоз ревью. 1993. Т. I. С. 45–49.
9. Пантелеева Г.П., Цупульковская М.Я., Беляев Б.С. (СССР), Чешкова Е., Павловский П. (ЧССР), Шолти Г. (ВНР), Кетнер Л. (ПНР), Попов Г. (НРБ), Грюнес Е. (ГДР). Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования // Журн. невропатол. и психиатр. 1984. № 3. С. 393–401.
10. Попов М.Ю. Современные подходы к терапии острых бредовых состояний: Пособие для врачей. СПб., 2000.
11. Снежневский А.В. О нозологии психозов // Журн. невропатол. и психиатр. 1975. № 1. С. 138–143.
12. Точиллов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1 // Обзорение психиатр. и мед. психол. 2010. № 3. С. 8–10.
13. 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. Vol. 12, N 2. P. 109–112.
14. Citrome L., Volavcka J., Czobor P. et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2001. Vol. 52, N 11. P. 1510–1514.
15. Ciurezu T., Ionescu R., Udangiu S.N., Niturad D. Etude clinique en «double blind» du HF 1854 (LX 100-I29, Clozapine, Leronex) comparé à l'Haloperidol // Neurol. Psychiatr. 1976. Vol. 14, N 1. P. 29–34.
16. Dassa D., Kaladjian A., Azorin J.M., Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression // Br. J. Psychiatry. 1993. Vol. 163. P. 822–824.
17. Davis J.M., Casper R.G. General principles of the clinical use of neuroleptics // Principles of psychopharmacology. 2nd edition / W.G. Clark del Giudice (Eds.). NY-San-Francisco-London: Acad. Press, 1978. Vol. 29. P. 511–536.
18. Gerlach J., Koppelhus 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 Psychiatr. Scand. 1974. Vol. 50, N 4. P. 410–424.
19. Green A.I., Tohen M., Patel J.K. et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 982–986.
20. Griffith R.W., Saamerli K. Clozapine and agranulocytosis // Lancet. 1975. Vol. 2. P. 657.
21. Hippus H. A historical perspective of clozapine // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60, Suppl. 12. P. 22–23.
22. Honigfeld G., Patin J., Singer J. Antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics // Adv. Ther. 1984. Vol. 1. P. 77–97.
23. 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. Vol. 52, N 10. P. 411–414.
24. Meltzer H.Y., Bastani B., Yound Kwon K. et al. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report // Psychopharmacology. 1989. Vol. 99. P. 68–72.
25. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152, N 2. P. 183–190.
26. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 82–91.
27. Rania R., Meltzer H.Y. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression // Biol. Psychiatry. 1996. Vol. 40. P. 253–258.
28. Stimmel G.L. Neuroleptics and the corpus striatum: clinical implications // Dis. Nerv. Syst. 1976. Vol. 37, N 4. P. 219–228.
29. 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. Vol. 156, N 8. P. 1164–1169.
30. Welbel L. Roznice w działaniu niektórych neuroleptyków // Psychiatr. Pol. 1980. Vol. 14, N 2. P. 113–118.
31. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in severe mood disorders // J. Clin. Psychiatry. 1995. Vol. 56. P. 411–417.

КЛОЗАПИН – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ПСИХОЗАМИ

В. А. Точиллов, О. Н. Кушнир

В статье рассматривается значение в современной психиатрии первого препарата из группы атипичных антипсихотиков – клозапина. Описаны механизмы его действия, данные по эффективности при различных психических расстройствах. Приведены результаты собственных исследований эффективности клозапина при аффективных,

аффективно-бредовых и онейроидных приступах. Дана характеристика побочным эффектам и осложнениям в процессе терапии. Обоснованы рекомендации по использованию клозапина при острых психозах.

Ключевые слова: клозапин, атипичные антипсихотики, аффективные психозы, шизоаффективное расстройство.

CLOZAPINE AS A FIRST-CHOICE MEDICATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PSYCHOSES

V. A. Tochilov, O. N. Koushnir

This article considers the importance for modern psychiatry of the first atypical antipsychotic clozapine. The authors describe the mechanism of action and efficacy of this medication in different mental disorders. They also refer to their own investigations of efficacy of clozapine in affective, affective-delusional and oneiroid episodes and present respective clinical

cases. Special attention is paid to side effects and complications in the course of treatment. The authors give recommendations concerning using clozapine in acute psychoses.

Key words: clozapine, atypical antipsychotics, affective psychoses, schizoaffective disorder.

Точиллов Владимир Антонович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова; e-mail: tochilov@bk.ru
Кушнир Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова; e-mail: knam@rambler.ru