

Применение клопиксола (зуклопентиксола) в комплексной терапии больных алкогольным делирием

ГОФМАН А.Г.

д.м.н., профессор, рук. отделения психических расстройств,

осложненных патологическими формами зависимости, Московский НИИ психиатрии, Москва

ЛОШАКОВ Е.С.

зав. отделением психиатрической больницы №4 им. П.Б. Ганнушкина, врач высшей категории, Москва

С целью установления эффективности применения клопиксола (зуклопентиксола) препарат использован для купирования алкогольного делирия у 20 больных. После однократного приема 20 мг клопиксола per os на фоне стандартной терапии (реланиум, спирт с фенобарбиталом, полионные смеси, карбамазепин) в течение первых 3 ч наступал длительный многочасовой сон, по окончании которого отсутствовали обманы восприятия. Только в одном случае понадобилось повторное назначение препарата. Длительность делирия после приема клопиксола, включая длительность многочасового сна, составила 15,8 ч, при лечении галоперидолом — 41,5 ч, при лечении оланзапином — 30,0 ч, при терапии рисперидоном — 31,5 ч. Осложнений во время лечения не наблюдалось. Постпсихотический астенический синдром наблюдался на протяжении нескольких суток. Делается вывод о том, что эффективность лечения могла бы быть большей при условии назначения клопиксола в первые сутки госпитализации на фоне проведения стандартной терапии.

Введение

Клопиксол (зуклопентиксол) давно нашел широкое применение при лечении больных эндогенными психозами. Он использовался для купирования состояний возбуждения, в том числе маниакальных состояний, начиная с 70-х годов XX столетия [1, 2, 6—15]. Эффект препарата всегда связывали с его блокирующим воздействием на центральные дофаминергические рецепторы. Клопиксол обладает и седативным, и антипсихотическим эффектами, которые проявляются достаточно быстро. Однократная инъекция препарата клопиксол-акуфаз оказывает действие в течение 72 ч. Препарат клопиксол-депо используется для проведения длительной терапии и вводится 1 раз в 10—14 дней. Клопиксол относительно редко вызывает появление нейролептического синдрома, частота различных побочных эффектов невелика. Специальное исследование, проведенное С.Н. Мосоловым с соавторами (2002 г.), показало, что при купировании острых психотических состояний у больных шизофренией клопиксол не уступает в эффективности галоперидолу. Препарат реже вызывает побочные эффекты, среди которых отмечается снижение артериального давления.

Несмотря на выраженное антипсихотическое действие и быстроту купирования различных состояний возбуждения, клопиксол не нашел применения при лечении больных алкогольным делирием. Между тем, наступающий в течение нескольких часов седативный эффект препарата позволял надеяться на успешность его применения в целях быстрого купирования алкогольного делирия. Имевшийся опыт купирования с помощью оланзапина, также обладающего мощным седативным и антипсихотическим эффектом, делал обоснованной попытку использовать клопиксол.

Материалы и методы исследования

Для установления эффективности применения клопиксола были отобраны 20 больных алкогольным делирием. Учитывая особенности действия препарата, из исследования исключались больные с тяжелыми соматическими, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и

признаками декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности, больные тяжелым органическим поражением мозга, а также больные тяжело протекающим делирием, сопровождающимся различными гиперкинезами и выраженной гипертермией.

Возраст больных колебался от 25 до 58 лет, преимущественно это были лица в возрасте от 30 до 45 лет (средний возраст — 41,55 года). Давность злоупотребления алкоголем (многодневного пьянства) измерялась сроком от 5 до 25 лет (средняя давность — 14,6 года). Давность существования алкогольного абстинентного синдрома колебалась от 1 до 15 лет (средняя давность — 6,6 года).

Характерным было многодневное пьянство с обязательным утренним опохмелением: в 15 случаях больные пили на протяжении ряда дней и затем делали кратковременные или более длительные перерывы в употреблении спиртного, в пяти наблюдениях отмечалось ежедневное потребление алкоголя на протяжении месяцев и лет.

Толерантность к алкоголю была достаточно высокой: за сутки 6 чел. употребляли 500 мл крепких спиртных напитков, 3 чел. — от 500 до 1000 мл, 6 чел. — более 1000 мл, 5 чел. — 1,5 л водки или коньяка.

Длительность периода ежедневного потребления алкоголя перед возникновением последнего алкогольного психоза оказалась следующей: 3 дня пили 2 чел., 5 дней — 14 чел., 7 дней — 6 чел., 14 дней — 2 чел., 21 день — 1 чел., 30 дней — 2 чел., более месяца — 6 чел.

В первые сутки после прекращения потребления алкоголя делирий возник у троих больных, на вторые сутки — еще у троих, на третьи сутки — у шести, на четвертые сутки — у двоих, на пятые сутки — у шести. Возникновению психоза предшествовали достаточно выраженные нарушения сна. В большинстве случаев аппетит к концу запоев отсутствовал.

У восьми больных ранее в состоянии похмелья или перед развитием последнего психоза возникали однократные или серийные генерализованные судорожные припадки с потерей сознания.

Алкогольный психоз в 16 наблюдениях протекал в форме типичного («классического») алкогольного делирия, в трех случаях на фоне глубокого помрачения сознания.

Характеристика больных основной и контрольных групп

Показатели	Основная группа (20), клопиксол	1-я контрольная группа (150), галоперидол	2-я контрольная группа (20), рисперидон	3-я контрольная группа (20), оланзапин
Средний возраст	41,55 года	36 лет	38Б5 года	44,5 года
Средняя давность существования алкоголизма	14,6 года	11 лет	13,5 года	17,55 года
Средняя давность существования ААС	6,6 года	8 лет	8,15 года	9,95 года
Частота 3-й стадии алкоголизма	10%	10%	8,5%	10%

ния с дезориентировкой и возбуждением отмечалось преобладание слуховых галлюцинаций, в одном наблюдении клиническая картина выражалась в возникновении фантастического делирия с экспансивным содержанием переживаний. В одном наблюдении после пробуждения от многочасового сна, наступившего сразу после приема 20 мг клопиксола *per os*, обнаружилась картина корсаковского психоза.

В анамнезе у четверых больных отмечались серьезные соматические заболевания (гепатиты, панкреатит), четверо больных перенесли черепно-мозговые травмы с потерей сознания (сотрясение головного мозга), 2 чел. в детстве перенесли менингит.

В первые сутки после стационарирования всем больным назначалась стандартная терапия: вводились полиионные растворы (не менее 500 мл), витамины комплекса В, назначались гипнотики в сочетании со спиртом (смесь Попова), реланиум 20—40 мг, галоперидол (не более 15 мг), карбамазепин. В тех случаях, когда после проведения стандартной терапии не наступал длительный сон с исчезновением обманов восприятия, вводили *per os* 20 мг клопиксола.

Алкогольный делирий протекал с достаточно выраженным возбуждением на фоне помрачения сознания. Больные были дезориентированы в месте и времени. Отмечались обильные обманы восприятия, преимущественно возникали зрительные галлюцинации, реже — тактильные и слуховые.

Доминировал аффект страха. Бредовые идеи носили отрывочный характер, были тесно связаны с обманами восприятия. Наряду с продуктивной психотической симптоматикой отмечались дефицитарные проявления: нарушалась способность к концентрации внимания, заметны были нарушения памяти, ассоциации становились нецеленаправленными, случайными, появлялись выраженные гностические нарушения. Грубо нарушался сон, до наступления «критического» сна чаще всего отмечалась абсолютная бессонница.

Неврологическая симптоматика была представлена генерализованным тремором, «глазными» симптомами, оживлением сухожильных и надкостничных рефлексов, появлением ладонно-подбородочного, рефлекса, выраженной атаксией, мышечной гипотонией. Вегетативные нарушения выражались в тахикардии, повышении артериального давления, потливости.

Результаты терапии сравнивались с результатами, полученными при купировании делирия с применением галоперидола (150 чел.), рисперидона (20 чел.), оланзапина (20 чел.).

Результаты и их обсуждение

Клопиксол назначался только в тех случаях, когда в результате проведения стандартной терапии не удавалось добиться наступления многочасового сна с исчезновением возбуждения и обманов восприятия. В течение первых суток после госпитализации клопиксол был назначен девяти больным, на 2-е сутки — семи больным, на третьи сутки — четырем больным. Однократно клопиксол получили 19 больных, дважды (в течение 2 дней) — один больной. В 15 наблюдениях длительный многочасовой сон, длившийся от 6 до 24 ч, наступал сразу или в течение 3 ч после приема 20 мг клопиксола. После многочасового сна обманы восприятия отсутствовали, восстанавливалась ориентировка, поведение было упорядоченным.

В четырех случаях после приема 20 мг клопиксола наступал длительный сон, но по пробуждении в течение суток сохранялась дезориентировка в месте и времени. В одном наблюдении вслед за приемом клопиксола наблюдался прерывистый сон, продолжавшийся 12 ч, после пробуждения признаков психоза не было. Только в одном наблюдении понадобилось повторное назначение 20 мг клопиксола, так как после первого приема наступил двухчасовой прерывистый сон, после окончания которого больной оставался суетливым и дезориентированным. Только после второго приема клопиксола наступил 12-часовой сон, по окончании которого еще в течение 12 ч больной был неточно ориентирован в окружающей обстановке. В этом наблюдении при отсутствии соматической патологии температура в течение суток повышалась до 37,9 С.

В одном из наблюдений перед назначением клопиксола больной в течение 2 суток находился в делириозном состоянии. Сразу после приема клопиксола наступил многочасовой сон, продолжавшийся около суток. После пробуждения выявился амнестический синдром (корсаковский психоз).

Общая длительность алкогольного делирия от момента возникновения психоза до его окончания оказалась следующей: психоз длился не более 24 ч у девяти больных, 24 ч — у шести больных, 72 ч — у трех больных, 96 ч — у двух больных.

Длительность делирия после приема клопиксола, включая продолжительность многочасового сна, оказалась следующей: психоз длился 6 ч у одного больного, 12—16 ч — у 15 больных, 24 ч — у трех больных, 48 ч — у одного больного. Средняя длительность психоза составила 15,8 ч. Длительность психоза после приема клопиксола и до наступления многочасового сна, оканчивавше-

гося исчезновением обманов восприятия и восстановлением ориентировки, оказалась совсем небольшой — в пределах 2—3 ч.

Сопоставление больных, получавших галоперидол (5), rispипепт (3), оланзапин (4) и клопиксол, показывает следующее. В группе больных, получавших клопиксол, давность существования алкоголизма была большей, чем в группах, получавших галоперидол и rispиперидон, но меньшей, чем в группе больных, лечившихся оланзапином. В то же время давность существования абстинентного синдрома в основной группе (получавших клопиксол) была наименьшей. Возраст больных основной группы был старше, чем возраст больных, получавших галоперидол и rispиперидон, но моложе, чем возраст больных, лечившихся оланзапином. Третья стадия алкоголизма диагностировалась во всех четырех группах примерно с одинаковой частотой. Обращает на себя внимание частота возникновения судорожных припадков у больных, лечившихся клопиксолом (8 чел. из 20, или 40%). Столь большая частота судорожных припадков, значительно превышающая аналогичные показатели в трех группах, свидетельствует или о тяжести абстинентного синдрома, или о наличии энцефалопатии.

Несмотря на достаточно тяжелый состав больных основной группы, эффективность применения клопиксола оказалась большей, чем эффективность назначения галоперидола, rispиперидона, оланзапина. Так, длительность делирия после приема нейролептика при назначении клопиксола составила в среднем 15,8 ч, а оланзапина и rispиперидона — соответственно 30 и 31,5 ч ($p < 0,05$).

Во время лечения клопиксолом никаких проявлений нейролептического синдрома не было зарегистрировано, отсутствовали такие осложнения, как падение артериального давления и аллергические реакции.

В то же время необходимо отметить, что астенические проявления после исчезновения психотического симптоматики могут обнаруживаться в течение нескольких суток. Возможно, что их глубина и длительность несколько большие, чем при лечении оланзапином и rispиперидоном.

Таким образом, дополнение стандартной терапии алкогольного делирия назначением 20 мг клопиксола *per os* оказалось весьма эффективным. Эффективность терапии, вероятно, была бы еще большей, если бы препарат назначался всем больным в первые сутки госпитализации одно-

временно со стандартной терапией. Назначение клопиксола показано при затяжном течении алкогольного делирия, когда с помощью транквилизаторов и седативных средств не удается добиться наступления многочасового сна с обрывом психотического состояния.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М., 1996.
2. Мосолов С.Н., Молодецких А.В., Еремин А.В. и др. Новые достижения в терапии психических заболеваний. — М., 2002. — С. 188—200.
3. Гофман А.Г., Лошаков Е.С. Опыт применения rispипепта (rispиперидона) при купировании алкогольного делирия// Социальная и клиническая психиатрия. — 2002г — № 4. — С. 36—38.
4. Гофман А.Г., Лошаков Е.С. Опыт применения оланзапина при купировании алкогольного делирия// Наркология. — 2004. — № 6. — С. 63—65.
5. Бурдаков А.В. Сравнительная эффективность комплексных методов купирования алкогольного делирия: Автореф. дисс. на соискание учен. степени к.м.н. — М., 1998.
6. Алтунин А.И. Применение нейролептиков пролонгированного действия в терапии больных шизофренией: Автореф. дисс. на соискание учен. степени к.м.н. — М., 1993.
7. Ahlfors U.G. et al. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. A double-blind Nordic multicentre trial// Acta Psychiatr Scand. — 1980. — Vol. 279. — P. 77—91.
8. Bastrup P.C. et al. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis// Acta Psychiatr Scand. — 1993. — Vol. 87(1). — P. 48—58.
9. Bhattacharyya S.N. et al. Acute functional psychoses: treatment with zuclopenthixol dihydrochloride ('Clopixol') tablets// Pharmacotherapeutica. — 1987. — Vol. 5(1). — P. 1—8.
10. Dencker S.J. et al. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. IV. Serum levels and clinical outcome// Acta Psychiatr Scand Suppl. — 1980. — Vol. 279. — P. 55—63.
11. Fagerlund B. et al. Effects of low-dose rispиперидона and low-dose zuclopenthixol on cognitive functions in first-episode drug-naïve schizophrenic patients// CNS Spectr. — 2004. — Vol. 9(5). — P. 364—374.
12. Gibson R.C. et al. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses// Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 3. — P. CD000525.
13. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia// Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 4. — P. CD005474.
14. Mann B.S. et al. A clinical assessment of zuclopenthixol dihydrochloride (Clopixol tablets) in the treatment of psychotic illness// Pharmacotherapeutica. — 1985. — Vol. 4(6). — P. 387—392.
15. Matar A.M. et al. Zuclopenthixol: a new generation of antipsychotic drugs. An open clinical trial// J. Clin. Psychopharmacol. — 1990. — Vol. 10(4). — P. 283—286.

THE USE OF CLOPIXOL (ZUCLOPENTHIXOL) IN COMPLEX TREATMENT OF DELIRIUM TREMENS

GOFMAN A.G.

M.D., professor, chief of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry

LOSHAKOV E.S.

chief of the department, psychiatric hospital N4 named after P.B. Ganushkin.

Clopixol (Zuclopenthixol) was used in 20 patients with delirium tremens in order to estimate its efficiency. Within the 3 hours after a single administration of Clopixol 20 mg per os in combination with the standard therapy (Relanium, spirit with Phenobarbital, polyionic solutions, Carbamazepine) a prolonged sound sleep occurred. After awakening hallucinations were not observed any more. Additional administration of Clopixol was required only in one case. The duration of delirium tremens (including a prolonged sleep) with use of Clopixol was — 15,8 hours, with use of Haloperidol — 41,5 hours, with use of Olanzapine — 30,0 hours, with use of Risperidone — 31,5 hours. There were no complications observed during the treatment. Postpsychotic asthenia could be observed during several days. The conclusion is that the efficiency of treatment with Clopixol could be higher if administration is made within the first 24 hours of hospitalization in combination with the standard therapy.