**Ф**люанксол (флупентиксол), являющийся производным тиоксантена, начал применяться в отечественнойклинической практике относительно недавно. Исследования клинического действия препарата, проводившиеся в основном за рубежом, показали, что флюанксол обладаетдозозависимым действием. В дозах до 3 мг/сут он практически не проявляет собственно антипсихотического действия, которое появляется в дозах, превышающих3 мг/сут, и усиливается с увеличением дозировки. В малых дозах (до 3 мг/сут) флюанксол обнаруживает антидепрессивное, анксиолитическое и активирующеедействие. Активирующие и антидепрессивные свойства препарата с нарастанием дозировок ослабевают, анксиолитическое - сохраняется. Важной особенностьюфлюанксола являются относительная редкость и малая выраженность побочных эффектов.
По данным Р. Я. Вовина и соавт. (1999), флюанксол в дозах 3-18 мг/сут оказывал активирующее действие и был эффективен у больных шизофренией с негативным симптомокомплексом. Положительный эффект флюанксолапри этом отмечался у 82,4% больных шизофренией с негативными нарушениями и депрессивными расстройствами.
Целью нашего исследования было уточнение спектра психотропной активности и характера клинического действия флюанксола при использовании егодля лечения как продуктивных психотических расстройств различной структуры, так и негативного шизофренического симптомокомплекса.
Флюанксол получали 35 больных, среди которых было 25 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 69 лет (средний возраст составил 36,5 ± 2,1года) с длительностью заболевания от 6 мес до 32 лет (средняя длительность - 7,9 ± 3,1 года).
В соответствии с критериями МКБ-10 больные распределялись по диагнозу следующим образом (табл. 1).
У всех 24 больных, страдающих шизофренией, наблюдались негативные расстройства той или иной степени выраженности, при этом в 14случаях они были выражены умеренно, еще в 10 случаях - незначительно. При психопатологическом анализе негативных расстройств было установлено, что у 16больных преобладали астено-анергические проявления, у остальных 8 - апато-адинамические.
Синдромально больные распределялись следующим образом (табл. 2).
Все 35 больных получали предшествующую терапию другиминейролептиками, а также антидепрессантами от 3 дней до нескольких недель и были переведены на лечение флюанксолом в связи с недостаточной эффективностьюпредшествующего курса (22 больных), сформировавшейся терапевтической резистентностью (8 больных) или развитием непереносимости к применявшимсянейролептикам (5 больных).
**Таблица 1. Распределение больных по диагнозу (по МКБ-10)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Диагноз** | **Число больных** |
| Шизофрения, параноидная форма | 24  |
| В том числе: |
| - непрерывно-прогредиентный тип течения (F20.00) | 13  |
| - эпизодический тип с нарастающим дефектом личности (F20.01)  | 11  |
| Шизотипическое расстройство (псевдоневротическая шизофрения) (F21) | 1  |
| Аффективное расстройство | 7  |
| В том числе: |
| - биполярный тип течения (F31) | 2  |
| - монополярный депрессивный тип (F33) | 5  |
| Органическое бредовое (шизофреноподобное)  |  |
| расстройство (F06.2) | 3  |
| Всего … | 35  |

**Таблица 2. Распределение больных по синдромам**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Синдром**  | **Шизофрения**  | **Аффективное расстройство**  | **Органическое расстройство бредовое**  |
| Галлюцинаторно-параноидный | 12  | -  | 1  |
| Вербальный псевдогаллюциноз | 3  | -  | -  |
| Тревожно-депрессивный |  | 4  |  |
| Депрессивно- |  |  |  |
| ипохондрический | 1  |  | 1  |
| Депрессивно-бредовой | 7  | 3  | 1  |
| Апатическая депрессия | 1  | -  | -  |
| Обсессивно-депрессивный | 1  | -  | -  |
| Всего … | 25  | 7  | 3  |

**Таблица 3. Редукция депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона**

|  |  |
| --- | --- |
| **Симптом и его №** | **Редукция, %** |
| 1. Депрессивное настроение | 77,4  |
| 8. Заторможенность | 85,0  |
| 10. Тревога | 79,4  |
| 20. Параноидные симптомы | 79,2  |

**Таблица 4. Редукция (в %) негативной симптоматики (по BPRS)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Симптом и его №** | **Редукция, %** |
| 3. Эмоциональная отгороженность | 40,9  |
| 14. Неконтактность | 39,0  |
| 16. Притупление аффекта (снижение эмоционального тонуса) | 26,1  |

**Таблица 5. Оценка динамики состояния больных с помощью CGI (n=35)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Баллы** | **Критерии** | **Число больных** |
| 1 | Значительное улучшение, отсутствие побочных эффектов | 4  |
| 2 | Выраженный эффект и слабовыраженные побочные действия | 5  |
| 3 | Выраженный эффект и умеренно выраженные побочные действия | 1  |
| 5  | Умеренный эффект, отсутствие побочного действия | 2  |
| 6 | Умеренный эффект и умеренно выраженные побочные действия | 11  |
| 9 | Слабый эффект, отсутствие побочных действий | 1  |
| 10 | Слабый эффект и незначительно выраженные побочные действия | 2  |
| 11 | Слабый эффект и умеренные побочные явления | 2  |
| 13 | Отсутствие эффекта и побочных действий | 2  |
| 14  | Отсутствие эффекта и слабое побочное действие | 2  |
| 16 | Побочный эффект превосходит клиническое действие | 3  |

Флюанксол в качестве монотерапии получали 34 больных, 1 больная - в сочетании с леривоном. Не всебольные завершили полный курс лечения флюанксолом, у 4 из них прием препарата был закончен досрочно: у 3 больных - вследствие возникновения труднопереносимыхпобочных эффектов, еще у 1 больной - из-за немотивированного отказа от дальнейшего лечения новым препаратом. Длительность курса терапии флюанксоломсоставила у 23 больных в среднем 1 мес, 8 пациентов получали флюанксол 1,5 мес и более.
В итоге курсовая терапевтическая эффективность флюанксола анализировалась у 31 больного.
Больные получали флюанксол в следующих дозах: 3 мг/сут - 5 больных; в возрастающих дозах от 3 до 15 мг/сут - 10 больных; 15-30 мг/сут иболее - 20 больных, из них 8 больных переведены к концу лечения на пролонгированную форму препарата.
При оценке эффективности флюанксола использовали следующие оценочные шкалы: 1) Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS), 2) Шкалаобщей клинической оценки (CGI), 3) Шкала Гамильтона для оценки депрессий (HDS).
Терапевтический эффект флюанксола оценивали как: выраженный -если редукция баллов по оценочным шкалам происходилаболее чем на 50%, умеренный - если редукция баллов составляла от 30 до 50%, слабый - при редукциименее чем на 20%. Фиксировали также отсутствие эффекта/ ухудшение. Больные с такой оценкой были отнесены к нон-респондерам (т.е. к больным безположительного результата лечения).
При оценке выраженности побочных эффектов были выделеныследующие 4 градации: 1 - побочные эффекты отсутствуют, 2 - побочные эффекты есть, но они не оказывают заметного влияния на деятельность больного, 3 - побочныеэффекты есть и они оказывают существенное влияние на деятельность больного, 4 - влияние побочных эффектов на больного превосходит по своим последствиямтерапевтический эффект.
Как известно, при использовании шкалы общего клинического впечатления степень выраженности терапевтического и побочных эффектовоценивается совместно в баллах от 1 до 16 (1 балл - выраженный эффект при отсутствии побочного действия, 16 - отсутствие эффекта и выраженные побочныедействия), т.е. чем больше балл, тем хуже клиническое впечатление (результат) от применения препарата.

**Результаты и обсуждение**Синдромально больные были подобраны таким образом, чтобыможно было оценить антипсихотическое, стимулирующее и антидепрессивное действие флюанксола при состояниях с различной степенью остроты и выраженностипсихотической симптоматики, а также определить возможность его использования при терапевтической резистентности и непереносимости других препаратов.
Как уже было отмечено, курсовую терапевтическую эффективность флюанксола анализировали у 31 больного.
Положительный эффект лечения наблюдали у 27 (87,1%) из 31 больного, причем у 10 (32,3%) больных эффект был значительным, у 14 (45,2%) -умеренным, а у 3 (9,7%) - слабым. Терапевтический эффект отсутствовал у 3 (9,7%) больных. У одного больного шизофренией наступило ухудшение. Редукциясимптоматики в рамках разных синдромов была неравнозначной. Наиболее быстрой и отчетливой была положительная динамика депрессий, депрессивно-бредовыхсостояний и коморбидных депрессиям расстройств (в частности, обсессий) при применении малых доз флюанксола (3 -15 мг/сутки). Редукция депрессивнойсимптоматики в этой группе больных в целом составила 66%, что соответствовало “выраженному улучшению”. Значительный интерес представляют результаты,отражающие редукцию отдельных симптомов по шкале Гамильтона (табл. 3).
Как видно из приведенных данных, выраженной редукцииподверглись наряду с собственно гипотимическими нарушениями такие компоненты состояния, как заторможенность, а также проявления тревоги и связанная с нимипараноидная симптоматика. Таким образом, флюанксол проявлял не только антидепрессивные свойства, но также выраженное активирующее и анксиолитическоедействие.
Интерес представляет случай значительного улучшения состояния у больного с обсессивно-депрессивной симптоматикой. Молодой человек в течениенескольких месяцев не мог практически ничем заниматься из-за мешавших ему многочисленных идеаторных навязчивостей. Он наблюдался амбулаторно с диагнозом:"шизофрения, простая форма, апато-абулический дефект". В результате лечения флюанксолом в дозе 3 мг/сутки в течение 4 нед его состояние улучшилосьнастолько, что он смог приступить к учебе в институте.
Заметным было активирующее действие флюанксола при лечениибольных с шизофреническими негативными расстройствами. Как было отмечено выше, дефицитарные нарушения у этих больных (n = 24) характеризовалисьастено-анергической, апато-адинамической симптоматикой. В табл. 4 показана редукция симптомов, взятых из BPRS и отражающих негативную симптоматику.
Как правило, начало редукции негативной симптоматики отмечалось к концу 3-й нед лечения. Нужно подчеркнуть, что эти данные носятусредненный характер, так как отражают редукцию негативной симптоматики у всей группы больных параноидной шизофренией. При этом у некоторых из этих пациентовулучшение было настолько значительным, что его отмечали все окружающие и сами пациенты. Особенно отчетливым было действие флюанксола при астеническом типедефекта, что отмечается и в других исследованиях. Больные становились активнее, доступнее контакту, их эмоциональность выглядела более живой и адекватной. Так,один из больных, до лечения флюанксолом безразличный к окружающей обстановке и к себе самому, стал заниматься зарядкой по утрам, теплее относиться к родным,допускать ласки матери.
Активирующее действие малых доз флюанксола при применении у больных с затяжной, стертой или резистентной к терапии симптоматикой внекоторых немногих случаях приводило к обострению продуктивных расстройств. Так, у 2 больных шизофренией с затяжной апатической депрессией,сопровождавшейся стертой галлюцинаторной и бредовой симптоматикой, при применении флюанксола в дозах 3 мг/сут наступило обострение: появилась тревога,галлюцинаторные и бредовые расстройства стали более выраженными. Дозы флюанксола были увеличены до антипсихотических, т.е. до 15-30 мг/сут, послечего наступила значительная редукция всей симптоматики. В дальнейшем эти 2 пациента были переведены на депонированную форму препарата (20 мг 1 раз в 2-3нед).
Несмотря на то, что среди больных шизофренией, включенных в исследование, было достаточно много пациентов с резистентностью к нейролептикам(8 больных), флюанксол в дозах 15-30 мг/сут и более показал высокую антипсихотическую активность. Редукция симптоматики (по BPRS) составила 43,7 %.При галлюцинаторно-параноидных состояниях, в структуре которых наблюдалась и депрессивная симптоматика, флюанксол назначали после купирования инъекционныминейролептиками острых проявлений психоза (психомоторного возбуждения, ажитации) или в начальном этапе становления ремиссии. Наблюдалась быстрая, через 1-2 недпосле начала лечения флюанксолом редукция псевдогаллюцинаций, автоматизмов, выравнивалось настроение, уменьшалась тревога.
Применение шкалы CGI позволило оценить результаты лечения флюанксолом интегрированно, с учетом наблюдавшихся побочных эффектов (табл. 5).
Как видно из табл. 5, 1 балл был у 4 больных (значительное улучшение при отсутствии побочных эффектов). У 31 больного отмечались побочныеявления разной степени выраженности, в основном (у 28 пациентов) - слабой и средней степени выраженности. Значительно выраженные побочные явлениянаблюдались лишь у 3 больных (16 баллов по шкале). Этим 3 больным флюанксол пришлось отменить после нескольких дней приема. В 1 случае (15 мг флюанксола всутки) возникли нарушения мочеиспускания и дефекации в первые дни приема, в 2 других (3 мг флюанксола в сутки) - появились трудно переносимые тревога,нарушения сна, сочетавшиеся в одном случае с чувством удушья, а в другом - с суицидальными высказываниями.
У остальных 28 больных побочные явления были в основном представлены нарушениями сна, тревогой и экстрапирамидной симптоматикой.Нарушения сна отмечались у 8 больных, среди которых преобладали женщины (6 человек). Они возникали, как правило, в первые дни приема препарата, но унекоторых больных появлялись и позднее, на 7-10-е сутки лечения. В этих случаях к лечению присоединялись небольшие дозы транквилизаторов или анксиолитиков,которые устраняли указанные побочные эффекты. Экстрапирамидные побочные явления наблюдались у 20 пациентов и проявлялись в виде дискинезий, выраженных слабоили умеренно. Они отмечались, как правило, лишь в первые дни лечения флюанксолом и легко устранялись небольшими дозами циклодола (4-6 мг/сут).
Проведенное нами клиническое исследование флюанксола позволило прийти к следующим выводам:
1. По антипсихотической активности флюанксол в дозах 15-30 мг/сут оказался сопоставим с такими нейролептиками, как трифлуоперазин иклозапин, о чем свидетельствовали степень и скорость редукции психотической симптоматики на фоне приема флюанксола.
2. Флюанксол показал отчетливую дезингибирующую активность в отношении негативной шизофренической симптоматики, в особенностихарактеризующейся астено-адинамическими нарушениями.
3. У флюанксола в малых дозах подтверждено наличиеантидепрессивного действия, которое в нашем исследовании сочеталось с анксиолитическим и активирующим.
4. Побочные эффекты флюанксола во всем диапазоне применявшихся дозировок в целом были выражены слабо, являлись обратимыми илегко устранялись небольшими дозами корректоров.
5. Флюанксол, на наш взгляд, является весьма перспективнымпрепаратом в случаях сформировавшейся резистентности к нейролептикам и/или их непереносимости. Это, однако, нуждается в дальнейшем подтверждении на основеболее детального клинического изучения препарата.

Литература:
1. Вовин Р.Я., Иванов М.В. и др. "Опыт применения флюанксолав терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах". Социал. и клин. психиатр. 1999; 4: 68-72.
2. Косинский В.П., Шипилин М.Ю. "Использование препарата флюанксол-депо в терапии эндогенных психозов". Обоз. психиатр. и мед.психол. им. В.М. Бехтерева 1993; 3: 91-3.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии М. 1996; 45-9.
4. Eberhard G., Hellenborn E. "Haloperidol decanoate and flupentixol decanoate in schizophrenia". Acta Psychiatr Scand.1986;255-62.
5. Gruber A.J, Cole J.O. "Antidepressant effects of flupentixol". Pharmacotherapy 1991; 11(6): 450-9.
6. Jorgensen A., Gottifries C.G. "Pharmacokinetic studies of flupentixol decanoate in man using tritium-labelled compounds".Psychopharmacologia 1972; 27: 1-10.