

Psychiatria i Psychoterapia 2013; tom 9, numer 3: strony 3-23

wersja pierwotna - elektroniczna

Ryszard Kujawski

## POCZĄTKI LECZENIA CHLORPROMAZYNĄ W POLSKIEJ PSYCHIATRII

### THE BEGINNINGS OF TREATMENT WITH CHLORPROMAZINE IN POLISH PSYCHIATRY

Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Świeciu

Dyrektor: mgr W. Kiełbasiński

#### Streszczenie

Artykuł przedstawia zarys historii powstania chlorpromazyny oraz atmosferę wprowadzenia tego leku w Polsce w latach pięćdziesiątych XX wieku. Henryk Zajączkowski (1898-1963) był pierwszym lekarzem, który leczył pacjentów chlorpromazyną w Polsce (1954). Pod koniec 1954 roku stosowano chlorpromazynę w kilku ośrodkach psychiatrycznych. W dniu 24.07.1955 roku odbyło się w Świeciu Nadzwyczajne Posiedzenie Naukowe oddziału gdańsko-bydgoskiego Polskiego Towarzystwa Neurologów, Neurochirurgów i Psychiatrów. W trakcie obrad rozpoczęto rozliczenie z okresem stalinizmu w polskiej psychiatrii na rok przed „oficjalną odwilżą” zapoczątkowaną na Zjeździe Naukowym Neurologów, Neurochirurgów i Psychiatrów Polskich w Poznaniu w 1956 roku oraz omawiano wczesne doświadczenia ze stosowaniem chlorpromazyny w psychiatrii. W latach 1955-1956 w trakcie wielu zebrań naukowych psychiatrów omawiano leczenie chlorpromazyną. Pierwszą polską wieloośrodkową ocenę wyników leczenia chorób psychicznych za pomocą chlorpromazyny w latach 1954-55 opublikowano w 1958 roku. Wynikało z niej, że chlorpromazyna jest lekiem skuteczniejszym od wcześniej stosowanych metod (insulina, elektrowstrząsy).

#### Summary

The article outlines the history of chlorpromazine and the atmosphere of its introduction in Poland in the fifties of the twentieth century. Henryk Zajączkowski (1898-1963) was the first doctor who treated patients with chlorpromazine in Poland (1954). Chlorpromazine was used in a few of psychiatric institutions in Poland at the end of 1954. The Extraordinary Scientific Meeting of the Polish Association of Neurologists, Neurosurgeons and Psychiatrists (Gdańsk - Bydgoszcz Branch) held place in Świecie on 07/24/1955. During its deliberations settlement with the period of Stalinism in Polish psychiatry a year before the "official thaw" launched in Poznan in 1956 began and early experience with the use of chlorpromazine in psychiatry was discussed. In the years 1955 - 1956 many scientific psychiatric meetings were related to the treatment with chlorpromazine. The first Polish multicenter evaluation of the results of treatment of mental illness by chlorpromazine in the years 1954-1955 was published in 1958. It stated that chlorpromazine was more effective than previously used methods (insulin, electroshock).

Słowa klucze: chlorpromazyna, psychofarmakologia, historia polskiej psychiatrii

Key words: chlorpromazine, psychopharmacology, history of Polish psychiatry

**Skróty użyte w pracy:** BP – ciśnienie tętnicze krwi; CPZ – chlorpromazyna; EW – elektrowstrząsy; PTNNiP – Polskie Towarzystwo Neurologów Neurochirurgów i Psychiatrów

## Wstęp

Minęło sześćdziesiąt lat od czasu wprowadzenia CPZ do lecznictwa w psychiatrii. CPZ została zsyntetyzowana 11 grudnia 1950 roku przez Paula Charpentiera w laboratoriach firmy Rhône-Poulenc. Odkrycie CPZ ma związek z obserwacją, że wcześniej zsyntezowana prometazyna, stosowana jako lek przeciwhistaminowy, wykazuje również działanie uspokajające. Charpentier, poszukując związków o podobnej budowie chemicznej i silniejszym działaniu uspokajającym, zsyntetyzował CPZ (RP 4560). Henri-Marie Laborit (1914-1995) zastosował CPZ w hibernacji (nazywając lek „stabilizatorem wegetacyjnym” [1]) latem 1951 roku. W ciągu kolejnych trzech lat ogłoszono przeszło 500 prac na temat CPZ [2]. W klinice psychiatrycznej CPZ znalazła zastosowanie po sukcesie hibernacji. Dwudziestego ósmego grudnia 1951 roku J. Singwald rozpoczął leczenie CPZ w monoterapii 57-letniej pacjentki, Madame Gob, cierpiącej na schizofrenię przewlekłą [3]. Początkowo jednak stosowano CPZ w mieszance zawierającej prometazynę i leki nasenne, co nawiązywało do leczenia „snem narkotycznym” [4]. W 1951 roku rozpoczęto prowadzenie badań klinicznych w Wojskowej Klinice Psychiatrycznej w Paryżu. Jean Delay (1907-1987) i Pierre Deniker (1917-1998) wykazali w 1952 roku, że CPZ stosowana dłużej, przez kilka tygodni, znosi omamy, urojenia i pobudzenie [5], czyli ma działanie przeciwpsychotyczne i przeciwmaniakalne [6]. Rozpoczęli oni badania w lutym 1952 roku, nie wiedząc o doświadczeniach Singwalda i Laborita. Dawki CPZ w ich badaniach osiągały 100 mg dziennie w leczeniu doustnym i 25 mg w iniekcjach domięśniowych. Pierwsze doniesienie przedstawili w maju 1952 roku [3]. W listopadzie 1952 roku CPZ wprowadzono do lecznictwa pod nazwą handlową Largactil. Pierwszym krajem w którym zaczęto stosować Largactil była Francja. Pierwsza publikacja w bazie Pub-Med dotycząca zastosowania Largactilu w psychiatrii pochodzi z czerwca 1953 roku [7]. Tadeusz Bilikiewicz (1901-1980) wyliczał nazwiska badaczy francuskich (Hamon, Paraire, Velluz, Deschamos, Delay, Deniker, Ey) i szwajcarskich (Stachelin, Kielholz, Lehardt), którzy w latach 1952-1953 wprowadzili CPZ do lecznictwa psychiatrycznego. W listopadzie 1953 roku odbył się w Klinice Psychiatrii w Bazylei zjazd psychiatrów poświęcony wyłącznie omówieniu wyników leczniczych CPZ [8]. Dwudziestego szóstego marca 1954 roku FDA zarejestrowało preparat CPZ (Thorazine). W 1954 roku Steck opisał zespół pozapiramidowy i diencefaliczny, powodowany zarówno przez CPZ, jak i rezerpinę. Przypadkiem wykazano, że dwie różne chemiczne substancje wykazują podobne działania kliniczne (przeciwpsychotyczne) i uboczne (pozapiramidowe). Działanie to Delay i Deniker określili jako „neuroleptyczne” [5]. Wskazywano również, że CPZ działa stosunkowo najsilniej ośrodkowo na podwzgórze, blokuje układ mimowolny, nie pozwala na uruchomienie mechanizmów obronnych ustroju, tworzy przerwę synaptyczną między korą a śródmózgowiem, realizuje „lobotomię farmakologiczną” (Lassner) [2].

## CPZ w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku w Polsce – ujęcie historyczne

W piśmiennictwie polskim połowy lat pięćdziesiątych XX wieku na określenie CPZ używano miana largaktyl. „Largaktyl” pojawiał się w tytułach i w tekstach artykułów oraz w skorowidzach, stopniowo wypierany przez „chloropromazynę”. We wrześniu 1954 roku odbyła się pierwsza w Polsce „żywa wymiana zdań” pomiędzy „kierownikami niektórych klinik”, dotycząca wyników leczenia za granicą za pomocą CPZ. Wówczas „powstała sprawa urzędowego sprowadzenia leku z zagranicy”. Jednak „urzędowe sprowadzenie” CPZ do Polski zostało wyprzedzone przez inicjatywę rodzin chorych. Ministerstwo Zdrowia „zajęło bardzo czynne stanowisko i leczenie largaktylem szybko się rozwijało” [9]. Henryk Zajączkowski (1898-1963) jako pierwszy zastosował CPZ w Polsce w 1954 roku [4]. CPZ stosowano na klinikach i szpitalach psychiatrycznych od końca 1954 roku (październik 1954 – Gdańsk, Kraków; listopad – Pruszków; grudzień 1954 - Łódź i Drewnica). Pozostałe ośrodki (m.in. Świecie, Lubliniec) rozpoczęły leczenie CPZ od początku 1955 roku. CPZ była dostępna na wstępie jako środek importowany, w okresie oczekiwania na produkcję CPZ w Polsce. Produkt polski pod nazwą Fenactil, był początkowo tabletkowaną w Polsce substancją dostarczaną przez paryską firmę Specia. W 1954 roku Borkowski dokonał w Politechnice Gdańskiej samodzielnie syntezy CPZ, uzyskując ją w czystszej postaci, wolnej od izomerów [10-11]. W sprawozdaniu Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z dnia 13 listopada 1954 roku, obejmującego okres 25.10.1953-13.11.1954 roku nie wspomina się o leczeniu CPZ [12] Ministerstwo Zdrowia udostępniło szpitalom „w krótkim, jak na nasze warunki, czasie”, taką ilość CPZ, że w latach 1955-1956 można było leczyć tym lekiem około 7000 chorych. Ministerstwo Zdrowia oczekiwało od psychiatrów odpowiedzi na pytanie dotyczące skuteczności leczenia za pomocą CPZ, z uwagi na konieczność zabiegania o dewizy na zakup CPZ [13].

Na początku 1955 roku ukazała się pierwsza polska publikacja dotycząca zastosowania CPZ w psychiatrii, której autorem był Tadeusz Bilikiewicz (1901-1980) pt. *Leczenie largaktylem w psychiatrii*). Autor przekazał dostępną wiedzę na temat CPZ z piśmiennictwa, gdyż „własne doświadczenie w kraju na razie jest niewystarczające”. Oparł się głównie na informacjach ze zjazdu w Bazylei (listopad 1953), gdzie omawiano wyniki leczenia CPZ 394 chorych w okresie od stycznia do października 1953 roku. Bilikiewicz wyniki oceniał jako „rewelacyjne”, chociaż CPZ „nie jest jakimś panaceum”. W odniesieniu do leczenia psychoz (w ujęciu teorii etioepigenetycznej) podczas leczenia CPZ przytłumieniu lub usunięciu ulegać miały zjawiska czynnościowe, podczas gdy objawy organiczne nie cofają się [8]. Waldemar Sulestrowski opublikował doświadczenia z CPZ w 1955 roku [14]. W styczniu 1955 roku wpłynęła do redakcji „Neurologii, Neurochirurgii i Psychiatrii Polskiej” praca Adama Bukowczyka (ur. 1923) pt. *Szkic postępowania podczas leczenia largaktylem w Klinice Psychiatrycznej A. M. w Łodzi*, opublikowana w numerze 4 (lipcowo-

sierpniowym) w 1955 roku. Bukowczyk oparł się na doniesieniach Kielholza, Labharda i Staehelina. Instrukcję leczenia CPZ przygotował również Instytut Psychoneurologiczny [15]. Dnia 5 marca 1955 roku wpłynął do redakcji „Polskiego Tygodnika Lekarskiego”, a 6 czerwca 1955 roku ukazał się, artykuł Janiny Wołowskiej i Antoniego Pytla pt. *Largaktyl (chloropromazyna)*, w którym przedstawiono stan wiedzy o właściwościach i mechanizmie działania CPZ i jej zastosowaniu w różnych dziedzinach medycyny, w tym psychiatrii. Autorzy, opierając się na piśmiennictwie zagranicznym, opisali wskazania psychiatryczne do stosowania CPZ. Stany maniakalne miały ustępować szybciej niż po leczeniu wstrząsami. Ostre psychozy z pobudzeniem ruchowym leczono wstrzyknięciami domięśniowymi i doustnie pomiędzy wstrzyknięciami, po czym zredukowano dawkę leku i podawano CPZ tylko doustnie, a okres leczenia trwał 20-30 dni. „Stany zamroczeniowe i obłądne”, „nerwice różnego rodzaju” miały poprawiać się w 65 % przypadków. W schizofrenii „najlepiej oddziałują na lek lekkie stany paranoidalne i katatoniczne, mniej zadowalające wyniki uzyskano w przewlekłej hebefrenii i schizofrenii”. Jednak poprawę obserwowano we wszystkich postaciach schizofrenii, nawet u chorych opornych na inne leczenie (Labhardt). Stany depresji lękowej, starczej „uspokajają się szybko i skutecznie”, a depresje klimakteryczne i involucyjne nawracały po odstawieniu CPZ. Donoszono, że dobre wyniki dawało połączenie EW z CPZ (Kielholz). Melancholie poprawiać się miały po dawce 75-150 mg/db po 20-30 dniach (Sigwald i Bouttier) [2]. W „Przeglądzie Lekarskim” ukazała się wiosną 1955 roku praca Zdzisława Falickiego (1929-2000), Pawła Gałuszko (1924-1996), Wojciecha Kozłowskiego (1924-1997) oraz Waldemara Sulestrowskiego pt. *Dotychczasowe spostrzeżenia kliniczne nad działaniem largaktylu w chorobach psychicznych* [11]. W trakcie posiedzenia oddziału poznańskiego PTNNiP w dniu 26 czerwca 1955 roku, M. Szubertowa wygłosiła referat pt. *Leczenie largaktylem chorób psychicznych*. Analizowała 25 przypadków leczonych CPZ w Klinice Psychiatrycznej w Poznaniu. Sierczek zwracał uwagę na małą toksyczność CPZ, a leczenie CPZ uznawał za bezpieczniejsze niż leczenie insuliną. Wender postulował badanie na zwierzętach zmian histopatologicznych w mózgu wskutek działania CPZ, co wniosłoby wiedzę o patofizjologii zespołu parkinsonowskiego i ruchów mimowolnych. Schrammowa przytoczyła dane z piśmiennictwa amerykańskiego, gdzie autorzy stosowali znacznie wyższe dawki dobowe CPZ, nie stwierdzając na ogół żółtaczkę, a zespoły pozapiramidowe miały charakter przemijający. Oskar Bielawski (1891-1973) omówił system leczenia CPZ w Państwowym Sanatorium w Kościanie, zalecając unikanie zbyt szerokiego stosowania leku. Czesław Tracewski referował leczenie CPZ w Dziekance. Ryszard Dreszer (1897-1968) spostrzegał w Klinice Psychiatrii w Poznaniu zespoły pozapiramidowe po stosunkowo niedużych dawkach CPZ. Jaske ostrożnie podchodził do oceny wyników, wskazując na możliwość nawrotów przy dłuższym czasie obserwacji [16]. W dniu 24 lipca 1955 roku w Świeciu w trakcie Nadzwyczajnego Posiedzenia

Naukowego Sekcji Psychiatrycznej oddziału gdańsko-bydgoskiego PTNNiP, zorganizowanego w stulecie istnienia Szpitala Psychiatrycznego w Świeciu, dwa z sześciu wykładów dotyczyły leczenia CPZ [17]. Autorami referatu *Próba oceny wartości leczniczej largaktylu na podstawie dotychczasowych spostrzeżeń w Klinice Chorób Psychiczych AMG* byli Zdzisław Falicki, Paweł Gałuszko, Irena Jaworska, Lucyna Kielak oraz Waldemar Sulestrowski [18]. Ryszard Krasilewicz (1925-1991) z ośrodka łódzkiego przedstawił *Doświadczenia nad terapią largaktylem w Kochanówce*, obejmujące 101 pacjentów. Praca Krasilewicza (Klinika Psychiatryczna, Wojewódzki Szpital Kochanówka), będąca poszerzoną wersją wykładu wygłoszonego w Świeciu została opublikowana na początku 1957 roku [19]. W dyskusji nad referatami Feliks Kaczanowski (1904 - 1976) przedstawił dane dotyczące 81 przypadków leczonych CPZ w szpitalu w Pruszkowie. Kaczanowski uważał, że „świeże psychozy należy leczyć przede wszystkim metodami wstrząsowymi wg dotychczasowych wskazań i dopiero w razie braku wyników przechodzić na leczenie largaktylem”. Wyjątek stanowiłyby „świeże psychozy przebiegające ze znacznym i uporczywym pobudzeniem psychoruchowym, które od razu należy leczyć largaktylem”. Franciszek Szumigaj (1906 -1978) zwracał uwagę na możliwość zastosowania CPZ do skutecznej i celowej walki z podnieceniem wśród psychicznie chorych: „Gdy largaktyl stanie się dostępniejszy, po uruchomieniu krajowej produkcji, winno się przeprowadzić masowe leczenie podnieconych chroniczków. Należy z oddziałów podnieconych chroniczków wyłączyć tych chorych, u których będą przeciwwskazania do leczenia CPZ . Podniecone i uciążliwe oddziały zmieniają się wówczas na spokojne sale sypialne”. Lubomir Sedlaczek-Komorowski (1903-1972) widział w CPZ „potężny środek leczniczy, skuteczny w tak mało podatnych na leczenie jednostkach chorobowych jak schizofrenia paranoidalna, parafrenia i paranoia”. Przeciwnie niż Kaczanowski „za jedynie słuszne rozwiązanie” uważał stosowanie CPZ od pierwszej chwili – niezależnie od tego, czy były już one leczone innymi metodami aktywnymi. Wojciech Kozłowski wypowiadał się na temat powikłań wątrobowych w leczeniu CPZ, które uznawał za najczęstsze. Długołęcki opisał wyniki leczenia CPZ pierwszych pacjentów w szpitalu „Drewnica”, które rozpoczęto w dniu 6.12.1954 roku: „Leczono 62 chorych. Ze względu na specyficzność kuracji wskazane jest zorganizowanie w szpitalach prowadzących leczenie CPZ stałej 24-godzinnej opieki lekarskiej specjalnie dla chorych largaktylizowanych, co się łączy z psychoterapią”. Krasilewicz zauważał, że chorzy wypisani z poprawą, którym zalecono przyjmowanie podtrzymującej dawki, „napotykały na duże trudności w zdobyciu largaktylu” [17]. W Gdańsku 8 października 1955 roku w trakcie posiedzenia oddziału gdańsko-bydgoskiego PTNNiP, Waldemar Sulestrowski wygłosił referat pt. *Dwa przypadki parafrenii wyleczonej largaktylem* [20]. W Łodzi w dniu 23 października 1955 roku odbyło się w Kochanówce zebranie lekarzy szpitala im. Babińskiego oraz Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Łodzi. Jedną z okazji było 40 lecie pracy zawodowej nestora neurologii Leona

Prusaka (1889-1968). W trakcie zebrania Ryszard Krasilewicz przedstawił referat pt. *Przypadek długotrwałej schizofrenii paranoidalnej wyleczonej largaktylem*. Referent streścił przypadek pacjenta cierpiącego od 5 lat na schizofrenię z wybitnymi urojeniami prześladowczymi i licznymi próbami samobójczymi, u którego uzyskano pełną remisję po kuracji CPZ. W rozmowie z pacjentem i dyskusji wzięli udział Eufemiusz Herman (1892-1985), Eugeniusz Wilczkowski (1895-1957), Zdzisław Jaroszewski (1906-2000), dr Pieskow, dr Pogorzelski, dr Krasilewicz. „Pacjent wyraził serdeczne podziękowanie całemu gronu lekarzy, którzy pomogli mu odzyskać zdrowie” [21]. Dnia 24 listopada 1955 roku na posiedzeniu oddziału łódzkiego PTNNiP Władysław Stein (1906-1966) wygłosił referat pt. *Próba leczenia largaktylem zespołów bólowych* [22]. A. Piekarska opublikowała w 5 numerze Neurologii Neurochirurgii i Psychiatrii Polskiej w 1955 roku pracę pt. *W sprawie stosowania largaktylu w leczeniu chorób psychicznych* [23]. W dniach 26-27 listopada 1955 roku odbyło się w Toruniu posiedzenie naukowe Sekcji Psychiatrycznej oddziału gdańsko-bydgoskiego PTNNiP, wspólnie z oddziałem toruńskim Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Wygłoszono referat, którego autorami byli Zdzisław Falicki, M. Sielicka, M. Tyszkiewicz pt. *Leczenie ambulatoryjne largaktylem* [24]. Leczenie CPZ nie znalazło się natomiast w temacie referatów odbytej w dniach 10-11 grudnia 1955 w Pruszkowie Krajowej Narady w sprawie otwartego lecznictwa psychiatrycznego. Jednak w dyskusji zwrócono się do szpitali o terminowe przesyłanie kart wypisowych i podawanie zastosowanego leczenia. Zwrócono uwagę, że dla kontynuowania kuracji CPZ po opuszczeniu szpitala konieczne jest zaopatrzenie w ten lek przychodni (Sedlaczek-Komorowski, Kostkiewicz). Andrzej Jus (1914-1992) podsumowując dyskusję, podkreślił, że znaczenie otwartego lecznictwa „poważnie wzrośnie”, wobec wprowadzenia nowych metod leczenia (largaktyl) i konieczności długoterminowego stosowania leków (largaktyl, serpasil) po zakończeniu leczenia szpitalnego (tzw. dawki podtrzymujące) Jus uznał za konieczne zacieśnienie współpracy szpitali z przychodniami, zarówno przez udział w lecznictwie otwartym lekarzy szpitali (poradnie dojazdowe) jak i przez usprawnienie przekazywania sobie informacji o chorych [25]. W dniu 12 grudnia 1955 roku na posiedzeniu naukowym oddziału szczecińskiego PTNNiP Franciszek Piątkowski wygłosił referat pt. *Leczenie largaktylem w psychiatrii*. Wykład o tym samym tytule ten sam autor wygłosił w dniu 29 marca 1956 roku. Również w dniu 12 grudnia 1955 roku Halina Ulatowska wygłosiła referat pt. *Dotychczasowe wyniki leczenia largaktylem w Klinice Psychiatrycznej oraz pokazy leczonych chorych* [26].

Kolejne posiedzenia różnych oddziałów PTNNiP również poświęcone były CPZ. 11 lutego 1956 roku w trakcie posiedzenia oddziału gdańsko-bydgoskiego Mieczysław Petelski (1924-1999) ze szpitala psychiatrycznego w Świeciu wygłosił referat pt. *Wyniki leczenia largaktylem 109 chorych na schizofrenię* (opublikowany 30 lipca 1956 roku w „Polskim Tygodniku Lekarskim”).

Jerzy Przybysz ze Świecia przedstawił referat pt. *3 przypadki powiktań psychotycznych w przebiegu leczenia largaktylem* [27]. Opublikowana w 1956 roku praca Tadeusza Bilikiewicza, Waldemara Sulestrowskiego i Leonarda Wdowiaka (1920-1976) pt. *Wyniki leczenia largaktylem paranoi i parafrenii* omawiała leczenie CPZ określonych jednostek chorobowych oraz możliwości różnicowania w kontekście teorii etioepigenezy [28]. W 1956 roku Zofia Demel-Zdybek, Antoni Kępiński i Boguchwał Winid opublikowali w „Przeglądzie Lekarskim” pracę pt. *Ocena leczenia largaktylem w psychozach i nerwicach* [29]. Szóstego listopada 1956 roku wpłynęła do redakcji „Polskiego Tygodnika Lekarskiego” praca Stanisława Cwynara pt. *Wpływ largaktylu na skuteczność leczenia chorób psychicznych* będącą podsumowaniem leczenia CPZ w Lublińcu w okresie od 1 stycznia 1955 do 20 kwietnia 1956 roku oraz porównaniem z innymi wówczas stosowanymi metodami na podstawie analizy 1150 historii chorób, w tym 872 przypadków schizofrenii [30]. Na Zjeździe Naukowym PTNNiP, który odbył się w Poznaniu w dniach 29 listopada-1 grudnia 1956 roku wygłoszono kilka prac poświęconych CPZ (F. Zakrzewska: *Wpływ chloropromazyny na odruchy naczyniowo ruchowe i oddechowe na bodźce termiczne, dźwiękowe i słowne u ludzi zdrowych*; J. Flatau (1928-1999), H. Piątkowska, A. Piekarska: *Dotychczasowe wyniki leczenia schizofrenii largaktylem*; J. Jaroszyński, K. Gerard, T. Kołakowska: *W sprawie leczenia chloropromazyną katatonicznej postaci schizofrenii.*; H. Grabowska, J. Grykałowska, P. Gałuszko, W. Sulestrowski: *Wyniki trzech lat leczenia schizofrenii largaktylem.*; Z. Jaroszewski: *Wyniki leczenia largaktylem i insuliną w polskich szpitalach psychiatrycznych w 1954 i 1955r. – z ankiety Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie*; T. Dziduszko: *Wpływ chloropromazyny na reakcje naczynioruchowe i na oddychanie w osłupieniu katatonicznym*; H. Ekiert, E. Bigo: *Obserwacja zmian elektroencefalograficznych w przebiegu leczenia largaktylem i serpasilem schizofrenii paranoidalnej i analiza tych zmian z dynamiką obrazu klinicznego* (referat nie nadesłany); F. Piątkowski, J. Zieliński: *Poziom eozynocytów we krwi schizofreników leczonych largaktylem i jego znaczenie dla oceny wyników leczenia*) [31]. W dyskusji nad referatami Berezowska zabrała głos w sprawie statystyki CPZ, podanej przez Jaroszyńskiego, dotyczącej wyższego procenta przypadków świeżych wyleczonych CPZ. W jej ocenie przypadki przewlekłe leczone CPZ są to już przypadki, w których nie zadziała insulina, EW, czy też leczenie gorączkowe. W przypadkach świeżych nie zawsze konieczne jest leczenie largaktylem „sprowadzającym z dużym nakładem dewiz”, być może przypadki te równie dobrze nie zareagowałyby na insulinę, wytwarzaną w kraju. Largaktyl uznała jako „szczególnie zbawienny” w przypadkach przewlekłych, które „na nic innego dotychczas nie zareagowały”. Ryszard Dreszer podsumowując obrady Zjazdu w Poznaniu mówił, że „najbardziej optymistyczną częścią naszych obrad były referaty poświęcone leczeniu schizofrenii”. Referowano wyniki i dane statystyczne leczenia CPZ z licznych ośrodków psychiatrycznych z Kliniką Gdańską na czele, jako posiadającą największy materiał i najdłuższe

doświadczenie. Nie ograniczono się tylko do statystyki – były próby bliższego poznania mechanizmu działania danego środka leczniczego, znalezienia jego punktu uchwytu dla uzyskania możliwości bardziej precyzyjnego jego zastosowania [32].

Z zadowoleniem przyjmowano dobre wyniki leczenia CPZ w chorobach psychicznych, lecz próbowano wydzielić populacje chorych, które jeszcze lepiej zareagują na leczenie. Pod koniec grudnia 1956 roku wpłynęła do „Polskiego Tygodnika Lekarskiego” praca Eugeniusza Wilczkowskiego pt. *Leczenie psychicznie chorych chloropromazyną i rezerpiną*. Oprócz refleksji związanych z wprowadzeniem farmakoterapii CPZ i rezerpiną chorób psychicznych oraz leczeniem insuliną, opisano próby tworzenia grup klinicznych chorych, niezależnych od rozpoznań psychiatrycznych, w oparciu o zjawiska patofizjologiczne zachodzące w odpowiedzi na leczenie [9].

Na lekturę podsumowania wyników pierwszego okresu stosowania CPZ w psychiatrii w Polsce trzeba było długo czekać. Ponad rok zajęło Działowi Organizacyjno-Metodycznemu Instytutu Psychoneurologicznego pod kierunkiem Zdzisława Jaroszewskiego zebranie i opracowanie wyników. I mimo, że praca 20 maja 1957 roku dotarła do „Polskiego Tygodnika Lekarskiego” (*Wyniki leczenia largaktylem i insuliną w szpitalach psychiatrycznych w latach 1954-1955*), to oczekiwała na publikację aż 10 miesięcy (do 17 marca 1958, nr 11 PTL z 1958 roku). Było to pierwsze tak duże opracowanie dotyczące oceny skuteczności leczenia farmakologicznego w psychiatrii w Polsce [13].

## **CPZ w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku w Polsce – przegląd kliniczny**

### Dostępność leku

Do końca lat pięćdziesiątych leczenie CPZ w Polsce prowadzono preparatami sprowadzonymi z zagranicy. Wskazują na to słowa Tadeusza Bilikiewicza, pisane w 1959 roku, że „przemysł krajowy ma wkrótce przystąpić do przemysłowej produkcji tego leku” [10].

Początkowo leczenie CPZ odbywało się w warunkach szpitalnych. Lek pochodził albo z importu prywatnego bądź z zakupów dokonywanych przez Ministerstwo Zdrowia. W okresie wstępnym przeważająca liczba chorych była leczona CPZ sprowadzaną przez rodziny z zagranicy. Ta prywatna dystrybucja CPZ skutkowałą brakiem możliwości doboru przypadków, gdyż lek dostarczała rodzina dla konkretnego chorego krewnego [18]. W tej grupie spory był odsetek chorych przewlekle, którym lek dostarczała rodzina „zasadniczo bez nadziei osiągnięcia poprawy”. W przypadku CPZ dostarczanej przez ministerstwo, kwalifikowanie pacjentów odbywało się przez komisję na wniosek ordynatora, a głównym kryterium były słabe wyniki poprzednio prowadzonych terapii. Stosowano preparaty: amerykański - Thorazine (Smith, Kline i French), argentyński -

Ampliacil, (Rhodia), angielski - Largactil (May et Baker), francuski – Largactil (Specia) [19] oraz zachodnioniemiecki – Megaphen.

### Prowadzenie leczenia

Początkowo stosowano ścisły reżim leczenia CPZ, z tworzeniem oddziałów largaktylowych, często w oddzielnym pawilonie. W pierwszym okresie leczenia CPZ ciężej chorzy pacjenci przebywali w warunkach zaciemnienia, w małych pokojach izolowanych od bodźców zewnętrznych. Chorzy z mniejszym nasileniem objawów, przebywali na sali ogólnej, choć ich łóżka oddzielano parawanem od innych pacjentów. Przez pierwsze dwa tygodnie nie zezwalano na odwiedzanie pacjentów przez rodziny. W tym okresie chorzy spali 11-15 godzin dziennie, potem ok. 9-10 godzin dziennie. W pierwszym okresie leczenia pozostawali w łóżkach, a na wstawanie zezwalano w 10-15 dniu po uzyskaniu dobrych wyników prób ortostatycznych. W przeciwnym wypadku przedłużano pobyt w łóżku, ograniczając się do siadania, opuszczania nóg z łóżka, w końcu chodzenia przy pomocy drugiej osoby. Szczególną uwagę na pomiar BP zwracano w pierwszych dniach wstawania pacjenta z łóżka, wcześniej pomiary wykonywano 2-3 razy dziennie. Wszystkie zabiegi, łącznie z wstrzykiwaniem leku, przez kilka pierwszych miesięcy nabywania doświadczeń z CPZ były przeprowadzane przez lekarza. Później wykonywała je upoważniona pielęgniarka w obecności lekarza [19]. W niektórych ośrodkach chorym leczonym CPZ pozwalano wstać z łóżka, lecz dopiero po 2 ½ godziny po przyjęciu leku. Dużą wagę przykładano do oddziaływania psychoterapeutycznego, zwłaszcza gdy poprawiał się kontakt z chorym a w końcowym czasie leczenia CPZ aktywizowano chorych lekturą i robótkami ręcznymi [27]. W szpitalach prowadzących leczenie CPZ organizowano dla pacjentów stałą 24-godziną opiekę lekarską. Uznano, że leczenie CPZ jest lepiej znoszone przez chorych niż wcześniejsze metody, „nie powodując w nich lęku przed brutalnością zabiegów”, może „korzystnie wpłynąć na zmianę dotychczasowego profilu oddziałów psychiatrycznych”, a jej ryzyko „nie przewyższa ryzyka dotychczasowych metod” [19].

### Pierwsze grupy pacjentów leczonych CPZ i wstępne wyniki terapii

W Klinice Chorób Psychiczych w Gdańsku pierwsze próby leczenia CPZ od października 1954 roku objęły 67 chorych [18]. W Klinice Psychiatrycznej w Poznaniu pierwsze 25 pacjentów leczonych CPZ to 17 przypadków schizofrenii; 2 - psychozy objawowej, 2 - o rozpoznaniu niepewnym oraz po 1 - psychozy miażdżycowej, inwolucyjnej, psychozy maniako-depresyjnej oraz hysterii. Pełną remisję uzyskano w 6 przypadkach, wyraźną poprawę, bez zdolności do życia społecznego – w 6 przypadkach; przejściowa poprawa w 3 przypadkach i brak poprawy w pozostałych [16]. W Krakowie pierwsza ocena obejmowała 70 chorych (37 kobiet i 33 mężczyzn) [29]. Od listopada 1954 roku leczono 81 przypadków za pomocą CPZ w szpitalu w Pruszkowie. W

„Drewnicy ”, leczenie rozpoczęto w dniu 6 grudnia 1954 roku. Leczone 62 chorych, z tego 28 kobiet i 34 mężczyzn, z tego wypisano 43 osoby, co stanowi 70 % ogólnej liczby leczonych. Statystyka przedstawiała się następująco: 33 przypadki schizofrenii paranoidalnej (wyleczenia i znaczne poprawy – 11 przypadków); 3 przypadki schizofrenii katatonicznej (3 wyleczenia); 8 przypadków schizofrenii prostej (2 znaczna poprawa, 4 poprawa); hebefrenia - 1 przypadek poprawy. Poza tym przypadki psychozy inwolucyjnej, miażdżycowej, maniakalno-depresyjnej, paranoi. W sumie: wyleczenie i znaczna poprawa w 23 przypadkach, poprawa w 29 przypadkach, brak poprawy w 10 przypadkach (przeważnie przewlekłych) [17]. W Kochanówce leczenie CPZ prowadzono od 9 grudnia 1954 roku; początkowo podsumowano wyniki leczenia 101 pacjentów „których kuracja została całkowicie zakończona i posiada pewną katamnezę” [19].

### Dawki leku i czas leczenia

W szpitalu w Tworkach w większości przypadków prowadzono „duże kuracje” CPZ (100 ampulek a 25 mg i 1000 tabletek na kurację); w mniejszej liczbie - „kuracje średnie” (75 ampulek i 750 tabletek na kurację), a w najmniejszej - „kuracje małe” (50 ampulek, 500 tabletek na kurację). W dawce dobowej przekraczano górną granicę 300 mg CPZ ustalonych w „Wytocznych” Instytutu Psychoneurologicznego w Warszawie, stosując dobowe dawki CPZ: duże: 800-900 mg, średnie ok. 600 mg oraz małe ok. 450 mg. Czas trwania „kuracji ostrej” określono na 40 do 50 dni; czas „kuracji podtrzymującej” – na ok. 3 miesiące. Przekraczanie górnych granic czasu kuracji i dawek dobowych dawało lepsze rezultaty [17]. W Klinice w Poznaniu okres leczenia trwał około 30 dni. Najwyższe dawki CPZ domięśniowe 300-400 mg/db; doustne 500 mg/db [16]. W Klinice w Gdańsku leczenie „typowe” CPZ polegało na wstrzykiwaniu w pierwszych 8-14 dniach domięśniowo 200-300 mg leku na dobę, a następnie zależnie od stanu klinicznego, dawkę stopniowo obniżano co 3 dni o 25-50 mg. Dawkę początkową CPZ uzależniano od ciężaru ciała, a końcową od stanu psychicznego. Następnie przez kilka tygodni podawano drażetki CPZ po 50-150 mg/db, zalecając po wypisie przyjmowanie niższych dawek przez 4-6 tygodni. Początkowo pacjenci otrzymywali co 5-6 godzin 50 mg CPZ domięśniowo, do którego dodawano 8 cm roztworu fizjologicznego i 2 ml 1% prokainy lub tylko 2 ml prokainy. Po 50 wstrzyknięciach przechodzono na podawanie drażetek, uzależniając dawkę od stopnia poprawy. „Leczenie nietypowe” CPZ polegało na naprzemiennym podawaniu iniekcji i drażetek, wczesnego obniżania dawki, skracaniu kuracji. Postępowano tak w razie: 1) powikłań internistycznych (uszkodzenie wątroby); 2) uzyskaniu bardzo szybkiej poprawy; 3) dostarczeniu przez rodziny mniejszych ilości leku. Nie stanowiły przeciwwskazania do leczenia „typowego”: 1) podwyższenie temperatury ciała; 2) podwyższenie opadania krwinek; 3) odczyny uczuleniowe. Najczęściej w 2-5 dniu leczenia CPZ powłoki większości chorych przybierały barwę szaroziemistą. Z objawów psychotycznych,

najszybciej ustępowały lęki oraz pobudzenie a urojenia i omamy stopniowo zmniejszały się, by w razie korzystnego wyniku leczenia ustąpić całkowicie. Autorzy pisali o tzw. krzywej Schellonga w kontekście zatrucia CPZ: w pozycji pionowej gwałtowny spadek ciśnienia skurczowego przy niezmiennym rozkurczowym. Po ponownym ułożeniu chorego – podwyższenie ciśnienia rozkurczowego ponad wartość początkową oraz wyższą ciśnienia skurczowego. Zaburzenia w zakresie krążenia obwodowego występowały częściej u młodych osób „labilnych wegetatywnie” oraz w przypadkach z nadczynnością tarczycy [18]. W szpitalu Kochanówka rozpoczynano podawanie CPZ drogą pozajelitową od dawki 25 mg pierwszego dnia, podnosząc codziennie dawki o 25 lub 50 mg, nie przekraczając dawki dobowej 150 mg. Podawano równocześnie doustnie witaminę C oraz witaminy z grupy B. W dalszym okresie dodawano CPZ w tabletkach, stopniowo zmniejszając ilość wstrzyknięć, ustalając dawkę w tabletkach najczęściej 300 mg/db, maksymalnie do 450 mg/db. CPZ w ampułkach 2,5% a 2 ccm oraz 1% a 5 ccm rozcieńczano roztworem soli fizjologicznej aby otrzymać roztwór 0,5 %, który stosowano z nowokainą. W przypadku większego pobudzenia psychoruchowego stosowano dodatkowo luminal 60-100 mg/db, niekiedy skopolaminę. Autorzy zauważyli, że podanie adrenaliny a przypadkach nagłego spadku BP, dało efekt odwrotny, obniżając dodatkowo BP. Wydłużano czas podawania dużej dawki terapeutycznej – kosztem obniżenia dawki maksymalnej. Sumaryczna ilość CPZ potrzebna do leczenia wydawała się być wyższa niż 500 tbl a 25 mg i 50 ampulek [19]. W szpitalu w Drewnicy - przeciętna długość kuracji (bez okresu leczenia dawką podtrzymującą) wynosiła ok. 53 dni, iniekcje podawano przeciętnie przez 20 dni, przeciętna ogólna dawka largaktylu wynosiła 16 625 mg. Maksymalna dawka dzienna 650 mg [17]. W Klinice Psychiatrii w Łodzi terapia dzieliła się na leczenie zasadnicze i podtrzymujące. Podczas leczenia zasadniczego stwierdzono, że dawka dzienna CPZ nie powinna przekraczać 200 mg. „Konieczność stosowania wyższych dawek CPZ ze względu na stan psychiczny chorego uzależniano od decyzji kilku lekarzy. Do czasu zebrania doświadczeń winno się unikać podawania CPZ dożylnie. Dawkę dzienną dzieli się na 3 porcje, a po podaniu leku doustnie chory otrzymuje dobrze słodzony napój, celem poprawy smaku. Wstępne dawki nie powinny przekraczać 25 mg trzy razy dziennie (zarówno domięśniowo jak i doustnie); potem stopniowy wzrost dawek. Leczenie zasadnicze trwa 20-60 dni, w ostatnich 5 dniach powoli obniża się dawkę, aby zakończyć w ogóle podawanie CPZ albo przejść na leczenie podtrzymujące. Leczenie podtrzymujące „stosuje się w wybranych przypadkach”, przede wszystkim w schizofrenii. Dawkę zasadniczą obniża się do 100 mg lub jeszcze niżej. Dotychczas stosowano kilkumiesięczny okres leczenia podtrzymującego. Leczenia nie wolno rozpoczynać bez zapasu dostatecznej ilości leku – „orientacyjnie 50 ampulek po 25 mg i 500 tabletek po 25 mg. Przerwanie leczenia może pogłębić i utrwalić objawy psychozy. Leczenie winno trwać do ustalenia się poprawy stanu psychicznego [15]. W szpitalu w Świeciu w większości wypadków na całe leczenie zużywano 50

amp. po 50 mg i 500 tbl po 25 mg. Część chorych otrzymała 50 amp. po 25 mg i 500 tbl a 25 mg. Sposób leczenia był we wszystkich przypadkach na ogół podobny, choć najwyższe dawki dobowe nie we wszystkich przypadkach były podobne. Leczenie zaczynano od wstrzyknięć domięśniowych, od 25-75 mg/db aż do dawki 200-350 mg/db u kobiet oraz 300-450 mg/db u mężczyzn. Dawkę dobową 450 mg przekroczone w kilku przypadkach (w jednym przypadku stosowano 800 mg/db, a w dwóch 750 mg/db). Lek podawano zawsze z 1-2 ml 2% polokainy. Stopniowo przechodzono na leczenie doustne, podwyższając wówczas dawkę dobową CPZ o 50-100 mg. Za dawkę średnią uznawano – u kobiet: 200 mg/db; u mężczyzn 300 mg/db. Leczenie trwało aż do wyczerpania leku przeznaczonego na kurację, lecz zawsze stopniowo zmniejszano dawkę. Czas trwania leczenia – od 18 do 123 dni [27].

### Objawy uboczne somatyczne

Mimo istnienia objawów ubocznych, zwracano uwagę ogólnie na małą toksyczność leku, a leczenie CPZ uznawano za bezpieczniejsze niż leczenie insuliną. Z objawów ubocznych spostrzegano pokrzywkę alergiczną, obrzęk twarzy, obrzęki kończyn górnych, ropień płuca, szczękoscisk, załamanie krążenia, zapaść ortostatyczną. Przedawkowanie mogło nieraz prowadzić do podniecenia psychoruchowego o charakterze zamroczeniowym. Wzrost wagi u mężczyzn – 2,7 kg, u kobiet ok. 3-4 kg [17]. Bukowczyk za powikłania uważał: bóle anginoidalne, bicie serca, duszność, oczopląs, drżenia mięśniowe, niedowład nerwu twarzewego, osutki uczuleniowe, a za poważne powikłanie - żółtaczkę, „której pochodzenie jest dotąd sporne”, będącą wskazaniem do przerwania leczenia CPZ. Zaburzenia krążenia były „wskazaniem do podawania odpowiednich środków”. Zaburzenia ze strony OUN zalecał leczyć „dużymi dawkami witaminy B1”. Osutki uczuleniowe ustępowały po stosowaniu wapnia lub leków antyhistaminowych (antystyna) [15].

### Objawy uboczne neurologiczne

Obserwowano „pełny zespół pozapiramidowy” oraz częściowy zespół pozapiramidowy. Chorzy u których wystąpiły zaburzenia pozapiramidowe, wykazywali szybką i wydatną poprawę stanu psychicznego. Omawiano dane z piśmiennictwa amerykańskiego, gdzie stosowano znacznie wyższe dawki dobowe CPZ, a zespoły pozapiramidowe miały charakter przemijający. Zalecano unikanie zbyt szerokiego stosowania tego leku. Obserwowano zespoły pozapiramidowe po stosunkowo niedużych dawkach CPZ [16].

### Objawy uboczne hepatologiczne

Powikłania wątrobowe oceniano jako najczęstsze. Opisywano przypadki śmiertelne. Trudno było wykluczyć pierwotne uszkodzenie wątroby - niezupełnie znano mechanizm i obraz

histopatologiczny uszkodzeń wątroby po CPZ. Uznano za wskazane wdrożenie badań bioptycznych wątroby w toku leczenia, „co nie jest ani trudne, ani dla chorego niebezpieczne”. Obserwowano, że nawet cięższe postaci uszkodzenia wątroby mogą przebiegać bez żółtaczk. Seryjność iniekcji CPZ kazały pamiętać o żółtaczce wszczepiennej. Podkreślano małą wartość odczynów białkowych w polargaktylowych uszkodzeniach wątroby, a za czulsze uznawano oznaczanie fosfatazy alkalicznej i cholesterolu oraz próby protrombinowej wg Quicka. Naruszenie czynności wątroby w trakcie leczenia CPZ spotykano u pacjentów z pierwotnym schorzeniem wątroby lub dróg żółciowych [15].

#### Objawy uboczne ze strony układu krążenia

Zaburzenia w zakresie krążenia obwodowego występowały częściej u młodych osób „labilnych wegetatywnie” oraz w przypadkach z nadczynnością tarczycy. Opisywano tzw. krzywą Schellonga w kontekście zatrucia CPZ: w pozycji pionowej gwałtowny spadek ciśnienia skurczowego przy niezmiennym rozkurczowym. Po ponownym ułożeniu chorego – podwyższenie ciśnienia rozkurczowego ponad wartość początkową oraz zwyżkę ciśnienia skurczowego [18].

#### Objawy uboczne psychiatryczne

Już we wczesnych obserwacjach wskazywano na możliwość pogarszania się przebiegu chorób psychicznych po leczeniu CPZ, np. chora po wyleczeniu stanu maniakalnego wróciła w stanie depresji. W innych ośrodkach nie stwierdzano pogorszenia stanu psychicznego po leczeniu CPZ [18]. W Świeciu opisano 3 przypadki powikłań psychiatrycznych: 1 przypadek zespołu maniakalnego i omamów wzrokowych; stan lękowy o dużym nasileniu; oraz przypadek znacznego podniecenia ruchowego, które utrzymywało się w czasie całego leczenia [18].

#### Monitorowanie

Stosowano następujące postępowanie przed leczeniem: a) pełne badanie kliniczne, zwłaszcza u przewlekle chorych; b) badania laboratoryjne (OB, morfologia krwi, moczu, próby wątrobowe), c) mierzenie BP i tętna i temperatury ciała 5 dni przed rozpoczęciem leczenia; d) próba ortostatyczna Schellonga (u leżącego chorego pomiar BP i tętna w ciągu 3 minut 1 raz na minutę; chory staje obok łóżka; trzykrotne powtórzenie pomiarów w postawie stojącej a następnie powtórzenie czynności po ponownym położeniu się chorego; przed wykonaniem próby chory leży 1 godzinę; wyniki nanosi się na papier milimetrowy: krzywe przebiegają niemal poziomo u ludzi z wydolnym krążeniem); e) próby czynnościowe układu wegetatywnego: 1) próba adrenalinowa – chory leży, pobrać krew na morfologię, po 30 minutach pomiar BP, tętna i częstości oddechu; wstrzyknięcie domięśniowe 1 mg adrenaliny; po 3, 10 i 20 minutach pomiar w/w, w 30 minut po wstrzyknięciu pobrać krew na morfologię; zwracać uwagę na eozynofilię; 2) dermografizm –

pomiar czasu utrzymywania się reakcji naczyniowej, pomiar linijką szerokości pręgi; 3) odruch Bumkego – klucie szpilką skóry i obserwacja źrenic; 4) odruch oko-sercowy – u leżącego mierzy się BP i tętno i następnie uciska się przez zamknięte powieki gałki oczne chorego przez 20-40 sekund; liczenie tętna co 5 sekund przez cały czas trwania ucisku i BP po 30 sekundach; 5) badanie odruchowo-warunkowe metodyką Iwanowa-Smolenskigo i metodyką obronną.

Postępowanie podczas leczenia obejmowało następujące elementy – ścisła obserwacja, pomiar BP, tętna, ciepłoty ciała 2 x dziennie; po 6 dniach leczenia – próba Schellonga i próby wątrobowe. Przynajmniej raz w tygodniu badania odruchowo-warunkowe lub przy każdej zmiany w obrazie klinicznym. Co 10 dni: OB., morfologia krwi i badanie moczu [33]. Dokładną opiekę internistyczną opisywano w trakcie leczenia CPZ w Gdańsku. Przeprowadzano szereg badań dodatkowych, które miały na celu: 1) wyrobienie własnego sądu o toksyczności dawek leczniczych CPZ; 2) sprawdzenie dotychczasowych danych z piśmiennictwa; 3) ustalenie minimum badań kontrolnych. Wykonywano - opadanie krwinek, czas krwawienia, czas krzepnięcia, odczyny kiłowe w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego, analizę moczu, przemianę spoczynkową, EKG, RTG klatki piersiowej, próbę sercowo-wodną Fejgina, czas protrombinowy, poziom bilirubiny i kwasu moczowego w surowicy krwi, próby Mac Lagana i Takata-Ary oraz tolerancję na prokainę. U niektórych chorych badano w surowicy poziom Ca, Na, K, C. Badania powtarzano w odstępach kilkudniowych oraz przed wypisem. W innych ośrodkach zalecano rutynowe wykonywanie badań: morfologia krwi, opadanie krwinek, EKG, RTG klatki piersiowej, a w razie potrzeby: analizę moczu, poziom bilirubiny, próbę Takata-Ary [15].

### Wskazania do stosowania CPZ

Ze wskazań psychiatrycznych Bukowczyk (1955) wymieniał przede wszystkim schizofrenię urojeniową i katatoniczną, a „na drugim miejscu dopiero” schizofrenię prostą i hebefrenię; „z dobrymi wynikami” stosowano CPZ w stanach podniecenia ruchowego w różnych psychozach i w stanach zamroczeniowo-majaczeniowych różnego pochodzenia. Leczono stany lękowe i lękowo-depresyjne oraz nerwice [18]. W Gdańsku najłatwiej poddawały się leczeniu CPZ „najtrudniejsze dotąd do wyleczenia psychozy, jakimi są parafrenia i paranoja”. W nerwicy natręctw objawy na pewien czas zniknęły, bądź stały się mniej przykre dla chorego. CPZ nie wywierała skutecznego wpływu na przebieg psychozy maniakalno-depresyjnej: nie skracała czasu trwania faz i nie całkowicie likwidowała objawy depresyjne. W schizofrenii obserwowano poprawę lub wyleczenie w odsetku nie przewyższającym wyników „dotychczas stosowanych metod terapii aktywnej”. Wyraźniejszej poprawy nie stwierdzano w schizofrenii prostej oraz w psychopatii. „Largaktyl nie stanowił panaceum”, choć dawał istotne wyniki w psychozach przewlekłych, zwłaszcza w parafrenii i paranoi, na ogół szybko likwidując ostre zaburzenia psychiczne, stanowiąc skuteczny

środek w zwalczaniu podniecenia psychoruchowego. Nie stwierdzono pogorszenia stanu zdrowia psychicznego po leczeniu CPZ [15]. Bilikiewicz i wsp. w 8 przypadkach leczenia parafrenii uzyskali „stan bezobjawowy”. Wyniki leczenia 9 przypadków paranoi wskazywały na gorszy efekt leczenia CPZ obłądu zazdrości w porównaniu do innych typów paranoi. Najlepszy wynik uzyskano w obłądzie prześladowczym i ksobnym. W dwóch przypadkach reakcji paranoicznej typu obłądu zazdrości, gdzie nie usunięto czynników reaktywnych, leczeniem CPZ osiągnięto tylko złagodzenie urojeń i napięcia afektywnego. Stwierdzano, że CPZ nie jest środkiem uniwersalnym, na niektóre objawy i zespoły działa „wprost niezwykle”, na inne nie, jest środkiem „zasadniczo objawowym”, „jak mówią francuscy autorzy <zawiesza> omamy i urojenia”. Działanie CPZ na „inne objawy psychotyczne” zdaje się nie być tak rewelacyjne, inne środki nie ustępują CPZ w skuteczności pod tym względem. W obrazie klinicznym dwóch jednostek nozologicznych występują „wyłącznie lub niemal wyłącznie” urojenia (paranoja) lub urojenia i omamy ( parafrenia). „Usunięcie lub <zawieszenie> tych osiowych objawów równa się praktycznie wyleczeniu”. Wybitna poprawa uzyskana za pomocą CPZ w schizofrenii nigdy nie jest tak skuteczna, gdyż środek ten „nie jest zdolny usunąć następczych ubytków”. Od czasu wprowadzenia CPZ łatwiej przerwać nie uleczalną dawniej paranoję endogenną niż reaktywną, jeżeli usunięcie czynników reaktywnych nie leży w mocy lekarza. Paranoja i parafrenia reagują na CPZ „bez pozostawienia ubytków” a nie reagują na leczenie wstrząsowe, podczas gdy schizofrenia reaguje dość dobrze na leczenie wstrząsowe, a po leczeniu CPZ pozostają nadal „ubytki charakterologiczne, intelektualne i afektywne”. Wynik leczenia CPZ najczęściej nie jest trwały i po odstawieniu leku dochodzi „niemal zawsze” do nawrotu, podkreślając trafność francuskiego określenia „zawieszenia” psychozy przez CPZ [28]. W ośrodku łódzkim z grupy psychoz schizofrenicznych najlepiej rokowały psychozy z zespołem paranooidalnym i katatonicznym. Podawano, że kliniczny obraz defektu schizofrenicznego może okazać się w świetle kuracji CPZ „defektem pozornym”. Przypadki typu paranoicznego wymagały stosowania leku przez czas dłuższy: obserwowano poprawę, która wystąpiła po kilku miesiącach” [28]. W Tworkach nie zauważono związku między czasem trwania choroby a wynikami leczenia CPZ; niektóre wyniki w przypadkach chronicznych oceniano jako „wprost rewelacyjne”. Niektórzy psychiatrzy (Kaczanowski) uważali że świeże psychozy należy leczyć przede wszystkim metodami wstrząsowymi i dopiero w razie braku wyników przechodzić na leczenie largaktylem. Wyjątek stanowiłyby świeże psychozy przebiegające ze znacznym i uporczywym pobudzeniem psychoruchowym, które od razu należy leczyć largaktylem. Kaczanowski wypowiadał się za niedopuszczeniem do leczenia CPZ psychoz w warunkach domowych i ambulatoryjnych (z wyjątkiem kuracji podtrzymującej) i przeciwko obyczajowi imiennych przydziałów CPZ przez Ministerstwo Zdrowia. Zalecał prowadzenie „udokumentowanej i ścisłej kontroli formalnej i merytorycznej” leczenia CPZ [19]. W szpitalu w Świeciu opisywano znacznie lepszą skuteczność u

kobiet niż u mężczyzn, wskazując, że „nie możemy się jeszcze kusić o wyjaśnienie powodów tej różnicy” [17]. Petelski podawał inne prace (Dupont i wsp.; Demel-Zbybek i wsp.) gdzie również obserwowano gorsze wyniki leczenia CPZ u mężczyzn w stosunku do kobiet, choć w pracy z ośrodka krakowskiego stwierdzano, że „nie można mówić o statystycznie sprawdzonej zależności wyników leczenia lergaktylem od płci” [29]. Najlepsze wyniki uzyskano w schizofrenii paranoidalnej i katatonicznej, nawet w przypadkach przewlekłych. Niemal wszystkich chorych leczonych CPZ leczono uprzednio innymi metodami [27]. W Krakowie najlepiej leczyły się zespoły oneiroidalne, a dobre wyniki uzyskiwano w urojeniach odnoszenia w zespołach apatyczno-abulicznych, zespołach katatonicznych hipokinetycznych i hebefrenicznych z dominującym rozkojarzeniem i podnieceniem ruchowym. Najgorzej leczyły się zespoły usystematyzowanych urojeń i przypadki z otępieniem uczuciowym lub innymi objawami rozpadu osobowości oraz zespoły omamowo-urojeniowe bez napięcia urojeniowego. O ile ocena wyników leczenia oparta na podziale według jednostek chorobowych nie dawała wyników znamienych statystycznie, to przy podziale według zespołów objawowych otrzymano dane statystycznie istotne. Świeże psychozy schizofreniczne leczyły się lepiej CPZ niż przewlekłe. Obniżenie nastroju nie reagowało na leczenie CPZ, a większych efektów leczenia nie osiągnęto również w nerwicach i psychopatiach [29].

#### Przeciwwskazania dla stosowania CPZ

Bukowczyk(1955) jako przeciwwskazania dla stosowania CZP podawał zatrucie alkoholem i barbituranami, niewyrównaną niewydolność krążenia, gruźlicę płuc oraz choroby zakaźne. Nie zgadzał się z oceną Lehardta, że choroby nerek i wątroby stanowią tylko względne przeciwwskazanie: „zdaniem naszym należałoby je włączyć do przeciwwskazań bezwzględnych” [15].

#### Porównanie CPZ z innymi metodami

Piśmiennictwo omawianego okresu wskazuje, że najlepsze wyniki leczenia chorób psychicznych dawało połączenie CPZ i EW, na drugim miejscu leczenie insuliną, na trzecim – połączenie insuliny i CPZ, a dopiero na czwartym tylko CPZ. W grupie chorób psychicznych trwających 1-3 lata najbardziej skuteczne było również połączenie CPZ z EW, lecz na drugim - CPZ. W grupie psychoz trwających ponad 3 lata – najlepsze wyniki dawało połączenie insuliny z CPZ, a na drugim miejscu – CPZ. Metody, w których uwzględniano CPZ, były w porównaniu z innymi znacznie skuteczniejsze, zwłaszcza w leczeniu przewlekłych chorób psychicznych. Porównywano leczenie CPZ i insuliną. W grupie świeżych psychoz ilość wyleczeń lub znacznej poprawy – po CPZ wyniosła 71 % a po insulinie – 62 %. W leczeniu przypadków 1-3 letnich – CPZ – 62 %, a insulina – 21%. W grupie przypadków przewlekłych (ponad 3 lata) CPZ – 41%, insulina

25 %, jednak przewaga CPZ nad insuliną nie była trwała. Ilość nawrotów po upływie 6 miesięcy po insulinie wynosiła tylko 11 % a po CPZ aż 24 %. W grupie 872 przypadków schizofrenii największy łączny odsetek korzystnych wyników zaobserwowano przy połączeniu CPZ i insuliny (58 %), a na drugim miejscu – CPZ (51 %). W świeżych przypadkach najlepsze wyniki po połączeniu CPZ i insuliny (76 %), W przypadkach z wywiadem 1-3 lat najlepsze wyniki CPZ z EW (71 %), a w grupie schizofrenii przewlekłej (ponad 3 lata) – podobne wyniki (38 %) dawało zarówno połączenie CPZ z insuliną i sama CPZ [30]. Wprowadzano pojęcia pacjentów „insulino-dodatnich” (wyzdrowienia i poprawy po insulinie) , „largaktylo-dodatnich” (brak poprawy po insulinie, poprawy po CPZ) oraz „insulino-ujemni”, „largaktylo-ujemni” (brak popraw po zastosowaniu obu środków). Pisał Wilczkowski (1957), że „poza klasycznymi postaciami schizofrenii należałoby doszukiwać się innych objawów, które pozwoliłyby na odróżnienie chorych insulino-dodatnich i largaktylo-dodatnich”, zwracając uwagę na odrębne procesy patofizjologiczne poszczególnych grup, mogące być oceniane za pomocą badań w zakresie wyższych czynności nerwowych, szczegółowego badania klinicznego somatycznego oraz badań laboratoryjnych. Grupą najlepiej reagującą na CPZ byli chorzy, u których po zastosowaniu CPZ ulegało najbardziej obniżeniu ciśnienie żyłne, które wracało do normy dopiero po kilku tygodniach [9].

#### Ocena skuteczności leczenia w pierwszych latach stosowania CPZ w Polsce

Największe polskie opracowanie dotyczące początków leczenia (1954-1955) za pomocą CPZ i insuliny ukazało się w 1958 roku. Celem uproszczenia procedury, Jaroszewski zebrał ankietowe wyniki leczenia za pomocą CPZ (20 szpitali) oraz insuliny (12 szpitali) w formie dwóch tabel. W pierwszej tabeli zebrano przypadki wg rozpoznań, niezależnie do czasu trwania choroby, a w drugiej - wyniki leczenia samej schizofrenii wg czasu trwania choroby. Ogółem zebrano wyniki leczenia za pomocą CPZ 1797 chorych z różnymi rozpoznaniemiami (w tym 1637 chorych na schizofrenię) i wyniki leczenia insuliną 3261 chorych z różnymi rozpoznaniemiami (w tym 2965 chorych na schizofrenię). Zaostrzono kryteria dla chorych z „dodatnim wynikiem leczenia”, które dotyczyło tylko chorych wyleczonych i ze znaczną poprawą. Średnia długość leczenia CPZ trwała 48-57 dni, wzrastając z czasem trwania choroby. Przy insulinie nie stwierdzano tego zjawiska, prawdopodobnie z tego powodu, że powszechnie stosowane leczenie za jej pomocą było ujęte „w pewne sztywne ramy”. Pozytywne wyniki leczenia CPZ we wstępnym okresie choroby (do 1 miesiąca) wynosiły 68 %, zmniejszając się do 24 % w przypadkach przewlekłych (po 5 latach choroby). Najlepsze wyniki leczenia insuliną były gorsze niemal o połowę (odpowiednio 37 % i 7 %). Niespodziewanie liczby wypisanych ze szpitala były podobne po leczeniu obu środkami (63 %). Przyczyna tej pozornej sprzeczności, w stosunku do obserwacji praktycznych, wynikała z tego, że wśród leczonych CPZ był znaczny odsetek przewlekle chorych. Nawroty w okresie jednego roku

po leczeniu CPZ wynosiły 14 %, po insulinie 17 %. Największą liczbę chorych leczonych CPZ stanowili chorzy z rozpoznaniem schizofrenia paranoidalna (57 % ogółu leczonych, wypisano 67%). Chorzy na schizofrenię katatoniczną stanowili 17 % leczonych CPZ; wypisano ze szpitala 54 %. Chorzy na schizofrenię katatoniczną wymagali najniższych dawek leków. Odnośnie wyników leczenia w schizofrenii prostej Jaroszyński miał wątpliwości co do ścisłości rozpoznania. Do grupy „innych postaci schizofrenii” zaliczano głównie jej przewlekłe postaci, gdzie wyleczenia i znaczne poprawy po CPZ wynosiły 25 % a po insulinie 22 %. Ankieta obejmowała niewielu chorych z innymi rozpoznaniem. Leczenie zespołu maniakalnego w przebiegu psychozy maniakalno-depresyjnej za pomocą CPZ dawało wyleczenie w 45 % i poprawę w 45 %, zaś po insulinie wyniki były znacząco gorsze – wyleczenie w 15 %, poprawa w 67 %. W fazie depresyjnej stosowano wyższe dawki CPZ i insuliny, uzyskując gorsze wyniki – po CPZ – wyleczenie w 24 %, poprawę w 56 %, a po insulinie – wyleczenie w 20 %, a poprawę w 47 %. Jaroszewski uznał leczenie CPZ za metodę bardziej skuteczną niż „dominująca dotychczas metoda leczenia insuliną”, zwłaszcza w leczeniu różnych postaci schizofrenii, a głównie schizofrenii paranoidalnej, nie tylko we wczesnym okresie choroby, ale również w przypadkach przewlekłych [13].

#### Leczenie ambulatoryjne

Od 1955 roku Ministerstwo Zdrowia umożliwiło kontynuację leczenia CPZ w warunkach ambulatoryjnych. Jednak chorzy wypisani z poprawą ze szpitala, którym zalecono przyjmowanie podtrzymującej dawki CPZ, napotykali na duże trudności w zdobyciu leku [28]. Pacjentom wypisywanym po leczeniu szpitalnym proponowano w przychodni średnio nie więcej niż 100 tabletek CPZ, po zużyciu których pozostawali bez dalszych dawek podtrzymujących. Powodowało to szybki nawrót choroby i powrót do szpitala [30]. Za bezpieczne uznawano podawanie CPZ w dawce nie przekraczającej 100-150 mg na dobę. Zalecano rutynowe wykonywanie badań: morfologia krwi, opadanie krwinek, EKG, RTG klatki piersiowej, a w razie potrzeby: analizę moczu, poziom bilirubiny [18].

#### Fałszowanie CPZ

Pisano o możliwości nadużyć związanych z prywatnym importem CPZ, zalecając sprawdzanie wartości preparatu metodą opracowaną w Zakładzie Technologii Środków Leczniczych Politechniki Gdańskiej. Za pomocą kolejnych kroków otrzymywano ciemnopomarańczowe kryształy pikrynianu largaktylu, którego temperatura topnienia winna wynosić 174 stopnie C. Niższa temperatura topnienia mogła świadczyć o niskiej czystości CPZ [18].

## **Podsumowanie**

W Polsce leczenie CPZ wdrażano w szpitalach psychiatrycznych od jesieni 1954 roku. Mimo zarejestrowania w 1954 roku Thorazine przez FDA, pierwsi pacjenci leczeni CPZ w Polsce byli szczegółowo badani pod kątem objawów ubocznych. Poszczególne polskie ośrodki psychiatryczne dość szybko publikowały pierwsze rezultaty leczenia CPZ. Wskazywano na skuteczność i objawy uboczne CPZ. Leczenie CPZ w polskich ośrodkach psychiatrycznych, choć w ogólnych zarysach podobne, różniło się szczegółami. W pierwszym okresie leczenia CPZ dokładnie prowadzono monitoring stanu somatycznego pacjentów w trakcie leczenia, tworzone osobne oddziały bądź sale dla osób leczonych CPZ. Entuzjastycznie odnoszono się do nowej metody leczenia CPZ, uznając, że zmieni ona obraz oddziałów psychiatrycznych. Zwracano uwagę na możliwość zastosowania CPZ do skutecznej i celowej walki z podnieceniem wśród psychicznie chorych. Pierwsza „metaanaliza” wyników leczenia CPZ w kilkunastu polskich ośrodkach, obejmująca lata 1954-1955 ukazała się w 1958 roku. Podsumowanie to wskazywało na skuteczność tej metody leczenia w chorobach psychicznych. Mimo polskiej syntezy CPZ w 1954 roku, do roku 1959 nie było jej w masowej produkcji. Miało to swoje odbicie w niewielkiej ilości CPZ, którą dostarczano do leczenia ambulatoryjnego, co skutkowało szybkimi nawrotami i powrotem do szpitala.

Z dzisiejszego punktu widzenia budzi szacunek metoda podawania CPZ, z dużą dbałością o stan somatyczny i psychiczny leczonych chorych. Klinika Chorób Psychiczych w Gdańsku nawiązała współpracę z Kliniką Chorób Wewnętrznych, celem dokładnej diagnostyki somatycznej pacjentów leczonych CPZ. Stosowano z jednej strony dość często wysokie dawki w leczeniu szpitalnym a z drugiej – niskie (lub odstępowano od leczenia z uwagi brak leku) w leczeniu ambulatoryjnym. Podejmowano w tym czasie pierwsze próby selekcji odrębnych grup pacjentów z uwagi na reakcję na leczenie CPZ (w ujęciu etioepigenetycznym w Gdańsku, patofizjologicznym w Łodzi). Obserwowano brak istotnego wpływu terapeutycznego CPZ w leczeniu zespołów depresyjnych. Dostrzegano objawy uboczne po CPZ: neurologiczne, hepatologiczne, skórne oraz krążeniowe.

W Polsce w połowie lat pięćdziesiątych XX wieku wraz z falą pojawiających się nowych metod farmakoterapii (CPZ, rezerpina), opadała siła presji ideologicznych (pseudopawłowizm) na środowisko psychiatryczne.

### **Adres autora:**

Ryszard Kujawski,

Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych

86-100 Świecie, e-mail: rykuj@op.pl

## **Piśmiennictwo:**

1. Laborit H i wsp. Un nouveau stabilisateur végétatif, le 4560 RP. *Presse Med.* 1952; 60: 206-208.
2. Wołowska J, Pytel A. Largaktyl (chloropromazyna). *Pol. Tyg. Lek.* 1955; 23: 772-779.
3. Murawiec S. Subiektywne aspekty farmakoterapii schizofrenii w okresie wprowadzania chloropromazyny do praktyki psychiatrycznej w Polsce – przegląd piśmiennictwa. *Psych. Pol.* 2003; 4: 657-667.
4. Jaroszyński J, Pużyński S. *Psychofarmakologia w zarysie historycznym* [w] red. Kostowski W, Pużyński S. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. Wydanie 3.* Warszawa: PZWL; 1996, s. 22.
5. Rzewuska M. *Leki przeciwpsychotyczne* [w] red. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, *Psychiatria – tom 3*, Wrocław; Urban & Partner: 2003, s. 2
6. Rzewuska M, *Leczenie farmakologiczne w psychiatrii.* Warszawa: PZWL; 1997, s. 89
7. Staehelin JE, Kielholz P. Largactil, a new vegetative damping agent in mental disorders. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1953; 83 (25): 581-586.
8. Bilikiewicz T. Leczenie largaktylem w psychiatrii. *Wiad. Lek.* 1955; 2: 82-88.
9. Wilczkowski E. Leczenie psychicznie chorych chloropromazyną i rezerpiną. *Pol. Tyg. Lek.* 1957; 34: 1301-1302.
10. Bilikiewicz T. *Psychiatria kliniczna.* Warszawa: PZWL; 1960, s.758.
11. Falicki Z, Gałuszko P, Kozłowski W, Sulestrowski W. Dotychczasowe spostrzeżenia kliniczne nad działaniem largaktylu w chorobach psychicznych. *Przeł. Lek.* 1955; 8: 232-238.
12. Kaczanowski F. Sprawozdanie z działalności Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego za czas od 25 października 1953 do 13 listopada 1954 r. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1955; 3: 331-337.
13. Jaroszewski Z. Wyniki leczenia largaktylem i insuliną w szpitalach psychiatrycznych w latach 1954-1955. *Pol. Tyg. Lek.* 1958; 11: 381-387.
14. Sulestrowski W. Przypadki psychoz wyleczonych largaktylem. *Wiad. Lek.* 1955; 8: 369-373.
15. Bukowczyk A. Szkic postępowania podczas leczenia largaktylem w Klinice Psychiatrycznej A.M. w Łodzi, *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1955;5(4): 431-434.
16. Sprawozdanie z posiedzeń poznańskiego oddziału PTNNiP za rok 1955. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1957; 7(2): 288-301.
17. Sprawozdanie z Nadzwyczajnego Posiedzenia Naukowego Sekcji Psychiatrycznej Oddziału Gdańsko-Bydgoskiego PTNNiP, które odbyło się w dniu 24.VII.1955 w Świeciu nad Wisłą. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1956; 6(3): 372-379.
18. Falicki Z, Gałuszko P, Jaworska I, Kielak L, Sulestrowski W. Próba oceny wartości leczniczej largaktylu na podstawie dotychczasowych spostrzeżeń w Klinice Chorób Psychiczych AMG. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1956; 6(3): 313-320.
19. Krasilewicz R. Leczenie largaktylem (chloropromazyna) w Kochanówce. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1957; 7(1): 29-39.
20. Dobrzyńska L. Protokół z posiedzenia Polskiego Towarzystwa Neurologów, Neurochirurgów i Psychiatrów Oddziału Gdańsko-Bydgoskiego z dn. 8.10.1955. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1956; 6(4): 515-518.
21. Janiak L. Zebranie kliniczne lekarzy Szpitala im. Babińskiego oraz Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Łodzi odbytego dnia 23.X.1955 w Kochanówce. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1957; 7(1): 150-151.
22. Sprawozdania z posiedzeń Łódzkiego Oddziału PTNNiP. *Neurol. Neurochirur. Psychiatr. Pol.* 1958; 8(1): 136.

23. Piekarska A. W sprawie stosowania largaktylu w leczeniu chorób psychicznych Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1955; 5(5): 623.
24. Sprawozdanie z posiedzenia naukowego sekcji psychiatrycznej PTNNiP Oddział Gdańsko-Bydgoski, które odbyło się w dniach 26 i 27 XI 1955 w Toruniu wspólnie z Oddziałem Toruńskim Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1958; 8(1): 136.
25. Krajowa narada w sprawie otwartego lecznictwa psychiatrycznego. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1956; 6(2): 251-257.
26. Sprawozdanie z działalności Szczecińskiego Oddziału TNNiP za okres od 1 V 1955 do 8 VI 1957. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1958; 8(6): 1013-1015.
27. Petelski M. Wyniki leczenia largaktylem 109 chorych na schizofrenię (67 kobiet i 42 mężczyzn). Polski Tygodnik Lekarski 1956; 33: 1366-1370.
28. Bilikiewicz T, Sulestrowski W, Wdowiak L. Wyniki leczenia largaktylem paranoi i parafrenii. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1956; 6(6): 655-667.
29. Demel-Zdybek Z, Kępiński A, Winid B. Ocena leczenia largaktylem w psychozach i nerwicach. Przegl. Lek. 1956; 1: 13-19.
30. Cwynar S, Wpływ largaktylu na skuteczność leczenia chorób psychicznych. Pol. Tyg. Lek. 1957; 29: 1111-1112.
31. Materiały Zjazdu Naukowego Neurologów Neurochirurgów i Psychiatrów Polskich Poznań 29 XI – 1 XII 1956. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1957; 7(4) (dod): 521-522.
32. Materiały Zjazdu Naukowego Neurologów Neurochirurgów i Psychiatrów Polskich Poznań 29 XI – 1 XII 1956. Neurol. Neurochirurg. Psychiatr. Pol. 1957; 7(4) (dod): 677-679.
33. Przybysz J, 3 przypadki powikłań psychotycznych w przebiegu leczenia largaktylem. Referat na zabranii oddziału gdańsko-bydgoskiego PTNNiP w dniu 11.02.1956 (niepubl), cyt. za: Petelski M. Wyniki leczenia largaktylem 109 chorych na schizofrenię (67 kobiet i 42 mężczyzn). Polski Tygodnik Lekarski 1956; 33: 1366-1370.