

Сочетанное применение антипсихотиков и электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении

Сизов С.В., Барыльник Ю.Б.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России

Резюме. В статье представлен обзор литературных данных, посвящённых комбинированному применению электросудорожной терапии (ЭСТ) и антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении. ЭСТ, проводимая с наркозом и миорелаксантами, является достаточно безопасным методом. Комбинация ЭСТ и антипсихотиков, по мнению многих авторов, позволяет облегчить симптомы шизофрении, резистентные к монотерапии антипсихотиками. Имеются данные об успешных комбинациях ЭСТ как с традиционными, так и атипичными антипсихотиками. На сегодняшний день основное средство, имеющее доказанную эффективность при терапевтически резистентной шизофрении — клозапин. Применение ЭСТ с клозапином при терапевтически резистентной шизофрении позволяет добиться более глубокой редукции симптоматики, приводит к более быстрому наступлению терапевтического эффекта. Имеются данные о целесообразности применения поддерживающей ЭСТ совместно с антипсихотиками для сохранения достигнутого эффекта терапии.

Ключевые слова: клозапин; электросудорожная терапия; шизофрения; терапевтическая резистентность

Combined use of antipsychotics and electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia

Sizov S.V., Barylnik Y.B.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Summary. The article provides an overview of data in the literature devoted to the combined use of electroconvulsive therapy (ECT) and antipsychotics in treatment of resistant schizophrenia. ECT with anesthesia and muscle relaxants is a fairly safe method. The combination of ECT and antipsychotics, in the opinion of many authors, may reduce the symptoms of schizophrenia resistant to antipsychotic monotherapy. There is evidence of the successful combination of ECT with both conventional and atypical antipsychotics. Today the main drug having proven efficacy in treatment-resistant schizophrenia is clozapine. ECT&clozapine in treatment-resistant schizophrenia allows to achieve deeper reduction of symptoms and more rapid onset of therapeutic effect. There is evidence of the appropriateness of maintenance ECT in conjunction with antipsychotic therapy to preserve the achieved effect.

Key words: clozapine; electroconvulsive therapy; schizophrenia; treatment resistance

Электросудорожная терапия: развитие метода и его современное состояние

Пережив периоды ярких взлётов и стремительных падений, электросудорожная терапия (ЭСТ) в настоящее время является универсальным и высокоэффективным методом лечения тяжёлых психических расстройств и при этом, пожалуй, наиболее стигматизированной методикой из существующих в медицине. Ещё один парадокс — острая необходимость ЭСТ для многих пациентов при одновременной её малодоступности. Несмотря на это, метод в течение многих лет развивался, что позволило к настоящему времени значительно повысить его эффективность и безопасность. Крайне важным достижением явилось введение понятия дозы ЭСТ и её градация. Современные принципы применения ЭСТ предполагают применение различных уровней доз, их индивидуальное титрование, а также использование современных аппаратов с ультракороткими элек-

трическими токами и ЭЭГ-мониторингом, осуществление процедуры с наркозом и миорелаксацией [9].

ЭСТ впервые была применена У. Черлетти и Л. Бини (Италия) 11 апреля 1938 г. пациенту с острым приступом шизофрении. Была опубликована статья о положительном результате ЭСТ [4], и методика стала приобретать популярность. Например, в Австралии уже в 1941 г. ЭСТ использовалась в медицинской практике [51].

Пионером использования ЭСТ с миорелаксантами в СССР стал профессор М.Я. Серейский, выпустивший в 1948 г. руководство «Терапия психических заболеваний», содержащее подробную статью о показаниях, технике ЭСТ и уходе за пациентом в постприпадочном периоде [6]. Появление миорелаксантов и отработка техник кратковременного наркоза в начале 1950-х годов позволили существенно улучшить переносимость сеансов ЭСТ [10].

Доступность антипсихотических препаратов начиная с 1953 г., а также рост настроений про-

тив метода привели к постепенному снижению активности проведения ЭСТ в 1960-1970-х гг. [58]

Охлаждение интереса к ЭСТ сменилось новым всплеском активности её применения в 1980-х гг. Это было связано со стремлением усилить эффект лекарственной терапии в случаях шизофрении, резистентных к нейролептикам. Затем появление атипичных нейролептиков, которые стали использовать для терапии резистентных случаев шизофрении, в частности, клозапина, вновь ослабило энтузиазм в отношении ЭСТ. Однако в последнее десятилетие наблюдается рост интереса к электросудорожной терапии (ЭСТ), проводимой в дополнение к приёму атипичного нейролептика пациентам, страдающим шизофренией, которые оказались устойчивы к лечению как традиционными препаратами, так и клозапином [58]. Национальное руководство по психиатрии [8] со ссылкой на рекомендацию Министерства здравоохранения РФ предлагает применять ЭСТ при параноидной шизофрении в случае отсутствия эффекта от терапии пероральными или парентеральными психотропными средствами в течение 3-4 недель (когда была проведена 3-кратная смена нейролептика: «традиционный» нейролептик, нейролептик другой химической структуры, атипичный нейролептик); при неэффективности противорезистентных мероприятий (полная или частичная депривация сна, плазмаферез, нормобарическая гипоксия, рефлексотерапия, лазеротерапия, разгрузочно-диетическая терапия, одномоментная отмена психотропных средств).

Показания к ЭСТ, согласно современным британским рекомендациям [52, 58], следующие:

1. Тяжёлая депрессия, ассоциированная с
 - b. попыткой суицида
 - c. выраженными суицидальными мыслями и планами
 - d. жизнеугрожающим состоянием в результате отказа от пищи и воды
 - e. ступором
 - f. выраженной психомоторной заторможенностью
 - g. депрессивным бредом и галлюцинациями
2. Тяжёлая мания, ассоциированная с
 - h. жизнеугрожающим физическим истощением
 - i. резистентностью к терапии
3. Острый приступ шизофрении. Терапией выбора считаются антипсихотики. ЭСТ может использоваться как терапия четвёртой линии, в частности, в случае неэффективности или непереносимости клозапина.
4. Кататония. Терапией выбора считаются бензодиазепины, в частности, лоразепам. ЭСТ может быть рекомендована при неэффективности бензодиазепинов.

Противопоказания к ЭСТ при условии применения современных методов процедуры (с наркозом и миорелаксантами) немногочисленны. А.И. Нельсон утверждает, что абсолютных противопоказаний к ЭСТ не существует, а единственным относительным противопоказанием является

наличие большой нестабильной внутричерепной опухоли (или другого объемного процесса) с выраженным повышением внутричерепного давления и высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие [4]. Британское руководство по ЭСТ [58] также отмечает сравнительно малое число противопоказаний к ЭСТ и связывает их с проведением общей анестезии:

1. неконтролируемая сердечная недостаточность
2. тромбоз глубоких вен, когда пациент не получал лечения антикоагулянтами
3. острая респираторная инфекция
4. недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение 3 месяцев и в зависимости от степени тяжести)
5. недавно перенесенный инсульт (в течение 1 месяца и в зависимости от степени тяжести)
6. повышенное внутричерепное давление или не излеченная аневризма сосудов головного мозга
7. несросшийся перелом крупных костей
8. феохромоцитомы, по поводу которой пациент не получал лечения.

Одновременно с этим авторы руководства отмечают, что в случаях, когда ЭСТ требуется для спасения жизни, может вовсе не быть абсолютных противопоказаний к её применению.

Комбинации ЭСТ и антипсихотиков при шизофрении: спектр мнений

Если ранее ЭСТ применялась в виде монотерапии, то в настоящее время рассматривается возможность расширить показания для неё за счет формирования терапевтического альянса с психофармакотерапией. Однако до настоящего времени имеется дефицит тщательно организованных исследований по этому вопросу, например, с рандомизацией, двойным слепым контролем, достаточным размером выборки и т.д., о чём постоянно напоминает в литературе, посвящённой ЭСТ. Например, авторы британского руководства по применению ЭСТ [52] вынуждены констатировать, что современный уровень доказательности не позволяет рекомендовать рутинное применение ЭСТ при шизофрении. Данные имеющихся исследований и мнения учёных существенно разнятся, и в связи с этим пока затруднительно принять и утвердить подробные рекомендации по совместному применению ЭСТ и антипсихотиков при шизофрении.

Christison с соавт. [25] считает, что имеется мало доказательств того, что монотерапия ЭСТ даёт улучшение при хронической шизофрении. Эффективность ЭСТ как монотерапии при резистентной шизофрении невысока и эффект достигается примерно у 5-10% резистентных больных, что в настоящее время не позволяет рассматривать монотерапию ЭСТ как метод преодоления терапевтической резистентности при шизофрении [7].

В исследовании Sarita с соавт. [55] с довольно подробно разработанным дизайном 36 пациентов были разделены на 3 группы, участники каждой из которых получали галоперидол одновременно с ЭСТ. ЭСТ проводилась трижды в неделю: в 1 группе билатеральная, во 2 группе унилатеральная с воздействием на недоминантное полушарие, в 3 группе пациенты получали «фальш-ЭСТ» без электрического воздействия. Для оценки состояния пациентов использовались психометрические шкалы BPRS, CGI и шкалы экстрапирамидных побочных эффектов EPSE. Ни для одного из вариантов комбинаций не было выявлено терапевтического преимущества. При этом пациенты, получавшие ЭСТ, продемонстрировали худшие результаты в тестах памяти, нежели пациенты из группы «фальш-ЭСТ», через 4 недели после завершения исследуемой схемы терапии.

По мнению А.И. Нельсона [4], после появления терапевтического эффекта от первых сеансов ЭСТ продолжение психофармакотерапии становится обычно ненужным. Он отмечает, что не выявлено каких-либо корреляций между приемом различных психофармпрепаратов во время курса ЭСТ и эффективностью этого курса. При сочетании ЭСТ с нейролептиками фенотиазинового и бутирофенонового рядов следует иметь в виду, что при наркозе они могут привести к угнетению гемодинамики. В сочетании с барбитуратами они углубляют депрессию дыхания, а с кетамином — снижают судорожный порог.

Результаты других исследований говорят в пользу применения ЭСТ тем пациентам, кто демонстрирует неполный ответ на терапию антипсихотиками [57].

В 8 статьях, рассмотренных в работе Krueger и Sackeim [41], сообщается, что некоторые пациенты с хроническим, резистентным к терапии течением шизофрении могут продемонстрировать «драматическое» улучшение на фоне применения ЭСТ. Это более вероятно в случаях выраженного аффективного компонента заболевания. При этом осталось не до конца выясненным, происходит ли это улучшение благодаря купированию сопутствующей депрессии, «растворённой» в негативной симптоматике (вторичные негативные симптомы), или же происходит облегчение непосредственно шизофренической симптоматики.

Chanpattana с соавт. [23] провели открытое исследование с участием 59 больных с острым приступом шизофрении и терапевтической резистентностью, где ЭСТ проводилась в сочетании с приёмом флупентиксола 12-24 мг/сут. Пациенты должны были получить по крайней мере 20 процедур ЭСТ перед тем, как будут признаны невосприимчивыми к ней. 31 из 59 пациентов были респондерами, 19 были нон-респондерами, и 9 были из исследования. В группе пациентов, ответивших на терапию, было больше пациентов мужского пола, молодого возраста, с преимущественно параноидной симптоматикой, более короткой продолжительностью болезни и меньшей продолжительностью текущего эпизода, менее отягощён-

ным по шизофрении семейным анамнезом, более высокими результатами по шкале GAF перед началом исследования. Респондеры получали меньшее число сеансов ЭСТ, меньшие дозы электрического воздействия, а также более низкие дозы флупентиксола. Облегчалась как продуктивная, так и негативная симптоматика шизофрении, но продуктивные симптомы подвергались редукции в большей степени. Это исследование, с точки зрения авторов, подтверждает эффективность комбинированного лечения с применением ЭСТ и нейролептиков.

В другом, двойном слепом рандомизированном, исследовании Chanpattana [24] у пациентов с резистентной шизофренией сравнивалась эффективность: а) монотерапии флупентиксолом; б) монотерапии ЭСТ; в) сочетания ЭСТ и флупентиксола. На первом этапе пациенты получали «острый» курс ЭСТ в сочетании с флупентиксолом 12-24 мг/сут. Пациенты, у которых установилась ремиссия, переходили на второй, 6-месячный этап исследования. Среди пациентов, завершивших 6-месячный курс терапии в группе флюанксол+ЭСТ, рецидив наступил у 6 из 15 (40%) больных. В группах монотерапии флюанксолом и ЭСТ рецидив наступил у 14 из 15 (93%) пациентов каждой группы. Анализ результатов продемонстрировал значительное преимущество комбинированного лечения для профилактики рецидива. Кроме того, у всех 8 пациентов, которые продолжали терапию ЭСТ в сочетании с нейролептиком на протяжении 3-17 месяцев (3-й этап исследования), терапевтический эффект сохранялся. Таким образом, для пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, которые отвечают на «острый» курс комбинированной терапии ЭСТ и нейролептиками, продолжение использования этой комбинации является более эффективным в предотвращении рецидивов, чем ЭСТ или нейролептики по отдельности.

Также Chanpattana провёл двухфазное проспективное исследование с участием 21 пациента, посвящённое *поддерживающей* ЭСТ в сочетании с флюанксолом 18-24 мг/сут [22]. Пациенты получали терапию на протяжении 1 года. Обострений заболевания за этот период в группе исследуемых пациентов зафиксировано не было. Было зафиксировано улучшение по шкале BPRS: на 1 этапе исследования до 73%, на 2 этапе до 70%. Также отмечался рост показателей шкалы GAF: 68% на 1 этапе и 91% на 2 этапе исследования. Результаты исследования позволяют предположить долгосрочный эффект ЭСТ в сочетании с поддерживающей терапией нейролептиками у пациентов, страдающих шизофренией.

Результаты метаанализа, выполненного в Индии [53], свидетельствуют о преимуществе комбинации ЭСТ и антипсихотиков при лечении шизофрении в сравнении с монотерапией антипсихотиками, по крайней мере, в первые недели терапии. Анализу подверглись 11 исследований, где из антипсихотиков использовались хлорпромазин, галоперидол и трифлуоперазин в дозе 300-1200

мг аминазинового эквивалента в сутки. Длительность анализируемых исследований составляла не менее 3 недель. Комбинация ЭСТ и антипсихотика давала более выраженное улучшение по сравнению с монотерапией антипсихотиком на 4-5 неделях терапии: присоединение ЭСТ давало разницу в 5 баллов по шкале BPRS в сравнении с монотерапией антипсихотическими препаратами.

В диссертационном исследовании А.Г. Комиссарова (2006) [3] проводилась клинико-динамическая оценка эффективности комбинированного применения ЭСТ и психофармакотерапии при разных синдромальных проявлениях терапевтически резистентной шизофрении. Для электростимуляции применялся электроконвульсор ЭЛИКОН-01. При галлюциаторно-бредовых состояниях с проявлениями агрессии и аутоагрессии применялись высокопотентные нейролептики с выраженным инцизивным действием (галоперидол, трифлуоперазин, пипотиазин, тиопроперазин), а также соли лития. При астено-анергических состояниях использовались преимущественно атипичные нейролептики (оланзапин, рисперидон), а также сульпирид, флупентиксол. В наиболее негомогенной подгруппе пациентов, состоящих на активном диспансерном наблюдении, где ведущей клинической характеристикой являлись негативно-личностные расстройства, проявляющиеся в основном психопатоподобными нарушениями поведения, для коррекции этих расстройств применялись нейролептики с седативным профилем действия (хлорпромазин, левомепромазин, перициазин).

Клинические проявления, где применение сочетания ЭСТ и психофармакологической терапии было наиболее эффективным, были следующими: терапевтически резистентные состояния с галлюциаторно-бредовыми (с агрессивным и аутоагрессивным поведением), астено-анергическими, психопатоподобными и бредовыми (с отказами от пищи) синдромами. Установлено, что комплексное применение ЭСТ и психофармакотерапии при терапевтически резистентной шизофрении в сравнении с чисто психофармакологическим лечением эффективнее по клиническим показателям («значительное улучшение» преобладало более чем на 30%) и по психометрическим данным (снижение общего рейтинга шкалы PANSS на 17%). Выявлено, что сочетание ЭСТ и психофармакотерапии характеризуется минимальным риском и относительно безопасно для пациентов, а осложнения легко устранимы в ходе лечения и не представляют угрозы для жизни. Риск осложнений при применении исключительно психофармакотерапии (27,7%) и при использовании психофармакотерапии в сочетании с ЭСТ (31,11%) не имеет статистически достоверных различий. В исследовании была доказана экономическая эффективность комплексного применения ЭСТ и психофармакологического лечения за счет снижения повторных госпитализаций в году на 52,29% и уменьшения среднего койко-дня на 16%.

С появлением атипичных нейролептиков наблюдалось снижение интереса к поиску преимуществ добавления ЭСТ к терапии *традиционными* нейролептиками. Имеется сообщение Hirose с соавт. [32] на основании серии случаев, где рисперидон комбинировался с ЭСТ для терапии агрессии в рамках шизофрении. 10 пациентов мужского пола получали рисперидон 5-9 мг/сут наряду с 1-2-недельным курсом ЭСТ 5 раз в неделю. Авторы сообщали об эффективности данной комбинации на основании данных по шкале BPRS, однако достоверность полученных данных ограничивается небольшим размером выборки.

Исследование, проведенное в СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева [7], включало применение ЭСТ совместно с атипичными антипсихотиками: рисперидон — от 4 до 8 мг/сут., оланзапин — до 30 мг/сут., инвега — $8,3 \pm 4,41$ мг/сут, в сравнении с монотерапией атипичными нейролептиками. В исследовании участвовали 30 пациентов. Согласно полученным данным, присоединение ЭСТ к психотропной терапии атипичными антипсихотиками не приводит к нарастанию степени выраженности побочных эффектов терапии. У больных, получавших ЭСТ на фоне приема атипичных антипсихотиков, редукция неврологических и «автономных» побочных эффектов более выражена и наступает в более короткие сроки, чем у больных, получавших только атипичные антипсихотики в качестве монотерапии. Применение ЭСТ не усиливало степени выраженности психических побочных эффектов, напротив, отмечалась тенденция к более быстрой редукции психических побочных эффектов (по шкале UKU) при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией атипичными нейролептиками.

Кокрейновский обзор литературы [57] заключает, что ЭСТ в сочетании с антипсихотиками может рассматриваться в качестве метода выбора при шизофрении, особенно когда необходимо быстрое облегчение симптоматики. Кроме того, это может быть пригодно для пациентов, у которых имеется лишь ограниченный эффект антипсихотической терапии.

В целом можно отметить, что нейромедиаторное и нейрогуморальное действие ЭСТ и нейролептиков во многом сходно, но за счет различий воздействия в определенных зонах мозга ЭСТ способна минимизировать ряд нежелательных явлений, связанных с приемом нейролептиков (паркинсонизм, депрессия, когнитивные нарушения). Полученные к настоящему времени клинические данные, подтвержденные результатами исследований биологических маркеров, указывают на эффективность ЭСТ как при истинной (первичной), так и при отрицательной резистентности, которая связана с развитием побочных эффектов в процессе использования психотропных средств. Вместе с тем результаты работ указывают на достаточную безопасность этого вида лечения [2].

Терапевтически резистентная шизофрения: перспективы совместного применения ЭСТ и клозапина

Существует некоторое сходство воздействия ЭСТ и атипичных нейролептиков на диэнцефальную область, которую ЭСТ затрагивает при ее билатеральном проведении [2]. Исследовательская база продолжает расширяться, но даже спустя более полувека клинического применения ЭСТ остается много вопросов, касающихся ее роли в ведении пациентов с шизофренией [57]. Всплеск интереса к ЭСТ в 1980-е гг. был нивелирован появлением атипичных нейролептиков, в частности, клозапина, для медикаментозного лечения резистентной шизофрении. Тот факт, что часть больных имеют симптомы, которые не реагируют на клозапин, вызвал необходимость проведения исследований сочетанного применения этого препарата с ЭСТ [58].

Клозапин является «золотым стандартом» противорезистентного антипсихотика для терапии шизофрении. По данным разных авторов, он эффективен примерно у трети резистентных больных шизофренией [20, 35]. Большинство алгоритмов терапии предусматривают применение клозапина в случае неэффективности адекватных курсов антипсихотиков двух различных классов [44].

Однако очевидны определенные ограничения применения клозапина в высоких дозах и длительными курсами, в первую очередь, из-за риска возникновения гранулоцитопении и агранулоцитоза, метаболических нарушений, а также появления спонтанной судорожной активности и изменений на ЭКГ [5].

В последнее время в литературе обсуждается возможность комбинированного применения в случаях резистентной шизофрении ЭСТ и клозапина [15, 22, 27, 42, 43]. Кроме того, рассматриваются перспективы применения ЭСТ при так называемой «ультрарезистентной» шизофрении, или шизофрении, резистентной к лечению клозапином. В этих случаях предполагается присоединение ЭСТ к терапии клозапином в качестве метода аугментации [5].

Обычно у части пациентов терапевтическая реакция на клозапин запаздывает [50]. Meltzer пришел к заключению, что 30% пациентов будут реагировать на лечение к шестой неделе, еще 20% — через три месяца и еще 10-20% — через шесть месяцев. Поэтому, по-видимому, целесообразно проводить лечение только клозапином в течение шести месяцев. Остается 30% пациентов, в отношении которых необходимо принимать решение, продолжать ли лечение клозапином, рассмотреть варианты добавления других лекарственных средств или прекратить лечение этим препаратом. При лечении больных шизофренией, резистентной к клозапину, часто назначают специальные препараты-«усилители», которые подходят для дополнительной терапии. Обоснованы методы добавления сульпирида [56], амисульприда [36, 59].

Примерно у трети пациентов, страдающих шизофренией, имеются симптомы, устойчивые ко всем нейролептикам, включая клозапин [48], и в этой группе ЭСТ может стать методом выбора, притом достаточно безопасным. ЭСТ может рассматриваться как вариант четвертой линии для пациентов, страдающих шизофренией, для которых клозапин уже доказал свою неэффективность или имела место его непереносимость [58].

Комбинация ЭСТ с клозапином была предложена и испытана в качестве отдельной стратегии терапии уже несколько десятилетий назад [26, 38, 39, 49] и зарекомендовала себя как достаточно безопасная. ЭСТ была впервые признана в качестве возможного дополнения к лечению клозапином в 1991 году, после сообщения о применении ЭСТ пациенту с шизофренией, который был невосприимчив к 800 мг клозапина в сутки [46, 58]. На относительно небольшой выборке пациентов были получены доказательства, что присоединение ЭСТ может быть полезным при шизофрении, когда эффект монотерапии клозапином недостаточен [16, 18, 31, 34, 37]. Сочетание ЭСТ с клозапином считается более эффективным, чем ЭСТ или клозапин по отдельности [42, 47].

Однако затем два обзора не обнаружили доказательств того, что ЭСТ усиливает или ускоряет реакцию на клозапин [14, 41]; ещё один обзор констатировал положительные результаты [27]. Сообщения о случаях применения схемы «ЭСТ и клозапин» продолжают появляться, большинство из них являются положительными [15, 16, 34]. Обзор Kurchik с соавт. [42] включал сведения в общей сложности о 36 пациентах, получавших комбинированную терапию ЭСТ и клозапином в связи с резистентной шизофренией. Из них 24 (67%) ответили на терапию; в 16,6% случаев имели место побочные эффекты, такие как пролонгированные судорожные припадки при проведении процедуры ЭСТ, преходящая артериальная гипертензия, синусовая тахикардия, а также наджелудочковая тахикардия у пациента, которому проводилась индукция судорожной активности кофеином [58].

Эпилептические припадки могут быть побочным эффектом клозапина. Доказана его способность вызывать судорожную активность на ЭЭГ как у людей, так и у животных [29]. Также показано, что появление пароксизмальной активности во время лечения клозапином связано с достижением наибольшего клинического результата, в сравнении с теми случаями, когда изменений на ЭЭГ не выявляется [3, 54]. Имели место сообщения о случаях пролонгированных и отсроченных судорог, связанных с одновременным применением клозапина и ЭСТ [17]. Например, имелось сообщение о значительно пролонгированном судорожном припадке длительностью 6 минут после проведения ЭСТ пациенту, получавшему клозапин [30].

Однако в настоящее время имеется существенно больше сообщений, которые позволяют предположить, что клозапин можно безопасно комби-

нирывать с ЭСТ. Производитель клозапина в Великобритании заявляет, что препарат следует употреблять не менее чем за 12 часов перед любым наркозом; следующая доза после общей анестезии может быть дана в обычное запланированное время и в обычной дозе, если жизненно важные функции пациента стабильны. В связи с тем, что клозапин способен понижать судорожный порог, целесообразно начинать курс ЭСТ с небольших доз электрического воздействия (25-50 милликулон) [58].

По данным Venatov с соавт., при наличии в анамнезе злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), вызванного приёмом традиционных нейролептиков, применение клозапина и ЭСТ не вызывало осложнений [15]. В другой работе [21] были исследованы истории болезней 7 пациентов, получавших ЭСТ одновременно с клозапином. Пациенты без осложнений перенесли ЭСТ. Клинический результат оценивался по «Краткой шкале психиатрической оценки» (BPRS): общее улучшение — 26,9%; улучшение в отношении позитивных симптомов шизофрении — 25,3%; в отношении негативных симптомов — 21,3%. Существенно снизились поведенческие признаки галлюцинаций (41,7%) и дезорганизация поведения в целом (45,5%). Был сделан вывод, что сочетание ЭСТ с клозапином представляется настолько же безопасным, как и сочетание с другими нейролептиками [3].

Применение ЭСТ в сочетании с клозапином при острой шизофрении описано James и Gray (1999) [33], которые проводили 6-ти пациентам с резистентной к терапии шизофренией по 12 сеансов на фоне приёма клозапина. Улучшение на 32% по краткой оценочной психиатрической шкале (BPRS) к 6-й неделе наблюдения было интерпретировано как быстрый ответ на терапию [58]. В исследовании M. Fink [27] было показано, что после безуспешного применения хлорпромазина и клозапина терапия оказалась эффективной после присоединения ЭСТ.

В Кокрейновском метаанализе [57], охватившем 26 исследований и 50 научных сообщений, делается вывод, что «ЭСТ в сочетании с терапией антипсихотическими препаратами может рассматриваться для пациентов, страдающих шизофренией, особенно когда необходимо быстрое глобальное улучшение и уменьшение симптомов, или в тех случаях, когда имеет место недостаточный ответ на медикаментозную терапию». Рандомизированное проспективное исследование показало улучшение результатов лечения у пациентов, страдающих шизофренией и не ответивших на монотерапию клозапином, с помощью комбинации клозапина и ЭСТ. В частности, курс ЭСТ с клозапином показал ответ на терапию у 50% пациентов по сравнению с 0% в случае монотерапии клозапином. Кроме того, когда пациенты, получавшие монотерапию клозапином, были переведены на комбинированное лечение клозапином и ЭСТ, 47% ответили на терапию.

На основании данных 25 РКИ Руководство по применению электросудорожной терапии Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) [52] сообщает, что вопрос о доказательствах для общего применения ЭСТ в лечении шизофрении не решён окончательно; но в нём признаётся, что ЭСТ может быть эффективна при острых приступах некоторых форм шизофрении и способна уменьшить число рецидивов, а также что сочетание ЭСТ и фармакотерапии может быть более эффективными, чем одна только фармакотерапия.

Braga и Petrides (2005) [19] и Haskett и Loo (2010) [30] пришли к следующему заключению: сочетание ЭСТ и антипсихотических препаратов может оказаться полезным для пациентов, страдающих шизофренией, которые оказались невосприимчивы к одной лишь фармакотерапии. Профиль безопасности сочетанной терапии ЭСТ и антипсихотиками, по их мнению, существенно не отличается от изолированного применения ЭСТ.

Метаанализ Lally с соавт. [11] посвящён оценке доли пациентов, которые реагируют клиническим улучшением на присоединение ЭСТ к терапии клозапином. Авторами были проанализированы базы данных с 1980 по 2015 гг. По результатам анализа 4 открытых и 1 рандомизированного клинического исследования средняя доля положительных реакций на комбинацию ЭСТ и клозапина составила 54% (при этом авторы признают существенный разброс данных в разных исследованиях). Анализ ретроспективных исследований, сообщений об отдельных случаях и сериях случаев применения комбинации ЭСТ и клозапина выявил средний показатель положительного ответа на терапию на уровне 66%. Среднее число сеансов ЭСТ в течение курса лечения равнялось 11,3. Наблюдение за пациентами после лечения комбинацией ЭСТ и клозапина выявило частоту рецидивирования симптоматики на уровне 32%. Побочные эффекты отмечались в 14% случаев. Авторы приходят к заключению, что ЭСТ может быть эффективным и безопасным способом augmentation терапии клозапином при терапевтически резистентной шизофрении, однако отмечают имеющийся до сих пор недостаток контролируемых исследований в этой области.

С другой стороны, сравнительное исследование комбинированной терапии клозапином и ЭСТ и монотерапии клозапином у 10 больных с резистентными к клозапину шизофренией и шизоаффективным расстройством, выполненное специалистами из ЮАР, не обнаружило статистически значимых различий в клинических исходах между двумя этими группами [40]. Пациенты были разделены на 2 группы, одна из которых получала клозапин, а другая — комбинацию клозапина и ЭСТ. Исследование с применением шкалы PANSS проводилось перед началом терапии, на 21-й и на 42-й день терапии. К моменту окончания срока исследования в группе пациентов, получавших ЭСТ, был зафиксирован меньший прирост дозирок клозапина и меньшие сроки госпитализа-

ции. Хотя при этом статистически значимых различий между группами зафиксировано не было.

По данным греческого исследования [31], включавшего одно открытое исследование и 6 клинических случаев, комбинированная терапия ЭСТ и клозапином может быть эффективной у большинства пациентов, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Исследование включало 21 случай шизофрении и 1 случай шизоаффективного расстройства. Доза клозапина во время курса ЭСТ составляла от 200 до 900 мг/сут, в среднем 518,2 мг/сут. Число сеансов ЭСТ составляло от 2 до 20 на курс, в среднем 11,5. У 16 пациентов (72,7%) было отмечено существенное улучшение. Побочные эффекты были отмечены у 5 пациентов (22,7%): тошнота, тахикардия, артериальная гипертензия, нарушение памяти, спутанность сознания. При этом достигнутое улучшение психического состояния сохранялось на протяжении 4 месяцев лишь у 5 пациентов (22,7%), в то время как рецидив заболевания за время наблюдения возник у 10 пациентов (45,4%). Результаты исследования свидетельствуют о достаточной безопасности и краткосрочной эффективности одновременного применения клозапина и ЭСТ у пациентов с резистентными к фармакотерапии шизофренией и шизоаффективным расстройством.

В исследовании Московского НИИ психиатрии (2007) [5], включавшем 80 больных шизофренией, пациенты рандомизированно распределялись в группы оланзапина, клозапина, комбинированной клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ терапии. Оланзапин и клозапин назначались в адекватных терапевтических дозах с учетом индивидуальной переносимости: оланзапин — в диапазоне 15-20 мг, клозапин — 300-900 мг в сутки. Суточные дозы исследуемых препаратов в группах комбинированной терапии во время всего курса оставались неизменными. В группах комбинированной терапии пациентам проводился курс из 8-18 сеансов ЭСТ с билатеральным наложением электродов (2 сеанса в неделю). Процедуры ЭСТ проводились на аппарате ЭЛИКОН-01 под общей анестезией. К 10-й неделе терапии редукция по PANSS > 20% была достигнута у 67% больных в группе оланзапина, 57% — в группе клозапина, 74% в группе комбинированной оланзапин+ЭСТ терапии и 67% больных в группе клозапин+ЭСТ терапии. В группах комбинированной терапии эффект достигался в более короткие сроки и был более глубоким, при сопоставимом количестве респондеров. Результаты корреляционного и множественного регрессионного анализа показали, что предиктивное значение для достижения эффекта в группах комбинированной терапии имеет депрессивная, негативная и кататоническая симптоматика. Вывод российских исследователей: присоединение ЭСТ повышает эффективность терапии антипсихотиками дибензодиазепинового ряда в случаях терапевтически резистентной шизофрении.

Имеется мнение, что всякое улучшение, достигнутое при помощи комбинации клозапина и ЭСТ, является кратковременным и не может под-

держиваться после завершения курса ЭСТ [34, 40], в то время как риски и преимущества поддерживающей ЭСТ остаются неизвестными. Однако, несмотря на это, ЭСТ может обеспечить некоторую стабилизацию состояния пациента с терапевтически резистентной шизофренией и даёт возможность повторного назначения клозапина [28, 33], что особенно оправдано в ситуациях, когда есть сведения о хорошем терапевтическом ответе на препарат в прошлом. Высказывалось предположение, что в таких случаях быстрый, хотя и кратковременный, терапевтический ответ на ЭСТ может обеспечить продуктивный контакт с пациентом, необходимый для соблюдения режима приёма клозапина [12, 13].

При этом есть и некоторые данные, свидетельствующие в пользу применения *поддерживающей* ЭСТ в качестве дополнения к терапии нейролептиками с целью профилактики [58]. Метаанализ литературы Lally с соавт. [11] демонстрирует ответ на терапию на уровне 66% в случае применения клозапина в сочетании с ЭСТ у пациентов, страдающих шизофренией, которые ранее не ответили на монотерапию клозапином. В случае, когда у пациентов с резистентной шизофренией имеется положительный результат применения комбинации ЭСТ с антипсихотическими препаратами, стойкий эффект часто может быть достигнут с помощью продолжения курса ЭСТ и перехода к поддерживающей ЭСТ. В рандомизированном контролируемом исследовании терапии пациентов с резистентной шизофренией сочетание антипсихотиков с ЭСТ было значительно эффективнее терапии ЭСТ или антипсихотиками по отдельности для предотвращения рецидивов в течение 6 месяцев. Учитывая данные преимущества ЭСТ, рекомендуется рассматривать ЭСТ как возможный вариант терапии для пациентов, страдающих шизофренией и не получивших эффекта от применения антипсихотических средств, в частности, когда симптомы заболевания включают кататонию, тяжёлое и длительное психотическое состояние, а также суицидальные мысли и поведение [45].

Возможности минимизации нежелательных эффектов комбинации ЭСТ и антипсихотиков

К методам, способным уменьшить риск нежелательных когнитивных эффектов ЭСТ, британское руководство по ЭСТ [58] относит следующие:

- применение короткоимпульсной стимуляции
- использование унилатерального положения электродов
- уменьшение интенсивности электрической стимуляции с учётом индивидуального суточного порога
- увеличение интервала между процедурами
- минимизация сопутствующей медикаментозной терапии

- уменьшение (по возможности) доз анестетиков

У больных с органической или сосудистой патологией ЦНС целесообразно провести или, по крайней мере, начать курс лечения ноотропами (пирацетам, гопантенная кислота, глутаминовая кислота, пиритинол, церебролизин и пр.) и/или церебральными вазопротекторами (пентоксифиллин, винпоцетин, ницерголин, никотиновая кислота и пр.) ещё до начала курса ЭСТ [4].

Учитывая стрессовое влияние ЭСТ и общей анестезии на головной мозг, а также ситуации, когда пациент получает большие дозы психотропных препаратов (например, в случае терапевтически резистентной шизофрении), представляет интерес возможность комбинирования ЭСТ с препаратами, обладающими комплексным нейропротекторным действием. В частности, эффективным в этом отношении считается применение пирацетама. Препарат обладает ноотропным, антигипоксическим эффектом, улучшает микроциркуляцию в сосудах головного мозга, что является патогенетически значимым непосредственно после судорожного припадка и выхода из наркоза. Также пирацетам обладает антигипоксическим действием и способствует уменьшению выраженности нежелательных эффектов нейролептиков и других психотропных средств [1].

Другим препаратом, потенциально способным оптимизировать лечебный процесс с применением ЭСТ, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). Он обладает свойствами антиоксиданта, антигипоксанта, мембранопротектора, повышая жизнеспособность клеток в условиях неблагоприятных воздействий; способен уменьшать влияние стрессовых факторов, действующих на головной мозг, одним из которых является судорожный приступ при ЭСТ. Активация синаптических процессов под влиянием ЭМГПС обуславливает ноотропный эффект и потенциально способна обеспечить сохранность и восстановление когнитивных функций. Имеющиеся данные об анксиолитическом, антиастеническом, антидепрессивном эффекте ЭМГПС и потенцировании им эффектов антипсихотиков позволяют рассчитывать на улучшение результатов лечения в случаях сочетанного применения ЭСТ и психофармакотерапии. Кроме того, в исследованиях отмечены противопаркинсонический и вегетотропный эффекты ЭМГПС, посредством которых обеспечивается купирование нежелательных эффектов нейролептиков, что также представляет интерес при комбинировании ЭСТ и антипсихотиков в

высоких дозировках. Сбалансированное действие ЭМГПС на поведение и отсутствие выраженного психостимулирующего действия позволяет рассчитывать на его безопасность в случаях склонности пациентов к возбуждению (например, при выходе из наркоза) [1].

Согласно описанию действующего вещества, для пирацетама и ЭМГПС в интернет-версии «Регистра лекарственных средств России РЛС» [<http://www.rlsnet.ru/>], применение при электросудорожном воздействии соответствует профилю их фармакологического действия. Существуют как пероральной формы (таблетки, капсулы), так и формы для парентерального введения (растворы для внутримышечного и внутривенного введения). Таким образом, имеется возможность обеспечить быстрый эффект препаратов непосредственно после процедуры и стабильную концентрацию действующего вещества в организме в промежутке между сеансами ЭСТ [1].

Заключение

К настоящему времени накоплены некоторые данные, свидетельствующие об эффективности комбинации ЭСТ и антипсихотиков, в частности, клозапина при параноидной шизофрении, в особенности при явлениях терапевтической резистентности. Вместе с тем эффект такой терапии может быть недостаточно стойким, а в части исследований не получено статистически достоверных свидетельств большей эффективности сочетания антипсихотиков и ЭСТ. Указанные различия требуют дополнительного изучения эффективности комбинаций антипсихотиков и ЭСТ при параноидной шизофрении.

Дальнейшее изучение комбинированной терапии ЭСТ с клозапином при резистентной шизофрении представляется целесообразным, так как на сегодняшний день клозапин — единственное средство с доказанной эффективностью у резистентных больных. Являются по-прежнему актуальными вопросы изучения безопасности ЭСТ, а также усовершенствование методики применения ЭСТ при данном психическом расстройстве.

Практически и научно доказанная эффективность и безопасность электросудорожной терапии для преодоления терапевтической резистентности определяет необходимость включения этого метода в федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных шизофренией, с четко определенными показаниями и противопоказаниями для его применения [1].

Литература

9. С.В. Сизов, Ю.Б. Барыльник, О.В. Воронцов, О.А. Олевская, М.А. Деева, Н.В. Филиппова. Влияние электросудорожной терапии на состояние когнитивных функций и возможности оптимизации терапии психических расстройств с применением ЭСТ // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. — 2014. — №6. — С. 17-25.
10. Иванов М.В., Зубов Д.С. Патогенетические аспекты электросудорожной терапии: гипотезы и доказательства // *Российский психиатрический журнал*. — 2014. — № 1. — С. 57-61.
11. Комиссаров А.Г. Клиническая оценка эффективности комплексного лечения больных шизофренией с использованием фармакологической

- и электросудорожной терапии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.18. — Казань. — 2006. — 134 с.
12. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2005. — 368 с.
 13. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренией, резистентных к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — Т. 17, №4. — с. 28-32.
 14. Плотицер А.И. Материалы к вопросу о развитии ремиссий и профилактике рецидивов при шизофрении: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков. — 1959. — 30 с.
 15. Показатели переносимости и безопасности сочетанного применения электросудорожной терапии и антипсихотиков (второй генерации) при стационарном лечении обострений шизофрении / Н.Н. Петрова, М.В. Иванов, Д.С. Зубов, М.А. Калева, В.М. Чомская // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. — 2014. — № 2. — С.44-53.
 16. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Сёмке, А.С. Тиганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2014. — 1000 с.
 17. Цукарзи Э.Э. Применение ЭСТ в отечественной психиатрии: проблемы и перспективы // Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным: материалы науч. конф. — М.: 2011. — с. 269.
 18. Электросудорожная терапия: история и современная практика / М.В. Иванов, Н.Н. Петрова, А.Е. Королева, В.М. Чомская, М.А. Калева // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. — 2013. — №3. — С. 18-23.
 19. J. Lally, J. Tully, D. Robertson, B. Stubbs, F. Gaughran, J.H. MacCabe. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Res.* — 2016. — Vol.171. — P. 215-224
 20. Barnes T.R.E. Commentary: The risks of enforcing clozapine therapy // *Psychiatric Bulletin.* — 1999. — Vol. 23. — P. 656-657.
 21. Barnes T.R.E. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 25, No 5. — P. 567-620. doi: 10.1177/0269881110391123. Epub. — 2011. — Feb 3.
 22. Barnes T.R.E., McEvedy C.J.B., Nelson H.E. Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine // *British Journal of Psychiatry.* — 1996. — Vol. 169, suppl. 31. — P. 31-40.
 23. Benatov R., Sirota P., Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT // *Convuls Ther.* — 1996. — Vol. 12, No 2. — P. 117-21
 24. Bhatia S.C., Bhatia S.K., Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful treatment strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia // *Journal of ECT.* — 1998. — Vol. 14. — P. 280-283.
 25. Bloch Y., Mor I., Pollack M. Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? // *British Journal of Psychiatry.* — 1996. — Vol. 169. — P. 253-254. [PubMed: 8871811]
 26. Bonator R., Sirota P., Megged S. Neuroleptic-resistance schizophrenia treated with clozapine and ECT // *Convuls Ther.* — 1996. — Vol. 12. — P. 117-121
 27. Braga R.J., Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia // *Journal of ECT.* — 2005. — Vol. 21. — P. 75-83
 28. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcomes and long-term response patterns // *Hosp. Community Psychiatry.* — 1993. — Vol. 44. — P. 1145-1149.
 29. Cardwell B.A., Nakai B. Seizure activity in combined clozapine and ECT: a retrospective view // *Convuls Ther.* — 1995. — Vol. 11, No 2. — P. 110-3.
 30. Chanpattana W. Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2000. — Vol. 83, No 6. — P. 657-662.
 31. Chanpattana W., Chakrabhand M.L.S., Kongsakon R. Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia // *Journal of ECT* — 1999. — No 15. — P. 129-139
 32. Chanpattana W., Chakrabhand M.L., Sackeim H.A. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study // *Journal of ECT* — 1999. — No 15. — P. 178-192.
 33. Christison G.W., Kirch D.G., Wyatt R.J. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin.* — 1991. — Vol. 17. — P. 217-245
 34. Fink M. Clozapine and electroconvulsive therapy // *Arch Gen Psychiatry.* — 1990. — Vol. 47. — P. 290-291.
 35. Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // *Journal of ECT.* — 1998. — Vol. 14. — P. 223-226.
 36. Green A.I. et. al. Clozapine following ECT: A two-step treatment / A.I. Green, A. Zalma, I. Berman, C.J. DuRand, C Salzman // *J Clin Psychiatry.* — 1994. — Vol. 55. — P. 388-390
 37. Gunther W. et al. EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients / Gunther W., Baghai T., Naber B et al // *Pharmacopsychiatry.* — 1993. — Vol. 26 — P. 69-74.
 38. Haskett R.F., Loo C. Role of adjunctive psychotropic medications during ECT in the treatment of depression, mania and schizophrenia // *Journal of ECT.* — 2010. — Vol.26, No3. — P. 196-201. doi:10.1097/YCT.0b013e3181ee13f.
 39. Havaki-Kontaxaki B.J. et. al., Ferentinos P.P., Kontaxakis V.P., Paplos K.G., Soldatos C.R. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine resistant schizophrenia /

- B.J. Havaki-Kontaxaki, P.P. Ferentinos, V.P. Kontaxakis, K.G. Paplos, C.R. Soldatos // *Clin Neuropharmacol.* — 2006. — Vol. 29. — P. 52–56
40. Hirose S., Ashby C.R., Mills M.J. The effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia // *Journal of ECT.* — 2001. — Vol. 17. — P. 22–26.
 41. James D.V., Gray N.S. Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy // *International Clinical Psychopharmacology.* — 1999. — Vol. 14. — P. 69–72.
 42. Kales H.C., Dequardo J.R., Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* — 1999. — Vol. 23 — P. 547–556.
 43. Kane J., Honingfeld G., Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1988. — Vol. 45. — P. 789–796.
 44. Kerwin R.W., Bolonna A. Management of clozapine-resistant schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment.* — 2005. — Vol. 11. — P. 101–106
 45. Kho K.H. et. al. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia-an open label study. K.H. Kho, B.A. Blansjaar, S. de Vries, D. Babuskova, A.H. Zwinderman, D.H. Linszen // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* — 2004. — Vol. 254. — P. 372–379.
 46. Klapheke M.M. Clozapine, ECT, and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type // *Convuls Ther.* — 1991. — No 7. — P. 36–39.
 47. Klapheke M.M. Combining ECT and antipsychotic agents benefits and risks // *Convuls Ther.* — 1993. — No 9. — P. 241–255.
 48. Koen L, van den Berg C.E., Niehaus D.J.H. Combining ECT and clozapine in the treatment of clozapine-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder — a pilot study // *South African J Psychiatry.* — 2008. — Vol. 14. — P. 131–135
 49. Krueger R.B., Sackeim H.A. Electroconvulsive therapy and schizophrenia. In *Schizophrenia* (eds S. R. Hirsch & D. R. Weinberger), 1995: pp. 503–545. Oxford: Blackwell.
 50. Kupchik M., Spivak B., Mester A. Combined ECT-clozapine therapy // *J. Clin. Neuropharmacol.* — 2000. — Vol. 23. — P. 14–16.
 51. Landy D. Combined use of clozapine and electroconvulsive therapy // *Convulsive Ther.* — 1991. — Vol. 7. — P. 218–221.
 52. Lehman A.F., Steinwachs D.M., Dixon L.B. et al Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations // *Schizophrenia Bulletin.* — 1998. — Vol. 24. — P. 1–10.
 53. Letter to Robert M. Califf, M.D., Commissioner, U.S. Food and Drug Administration, from the American Psychiatric Association, March 10, 2016. — URL:<https://psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Advocacy/Federal/APA-FDA-ECT-reclassification-comments-03102016.pdf>
 54. Masiar S.J., Johns C.A. ECT following clozapine (letter) // *British Journal of Psychiatry.* — 1991. — Vol. 158. — P. 135–136.
 55. Masoudzadeh A., Khalilian A.R. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients // *Pak J Biol Sci.* — 2007. — Vol. 10, No 23. — P. 4287–4290.
 56. Meltzer H.Y. Atypical antipsychotic drug therapy for treatment-resistant schizophrenia. In *Schizophrenia* (eds S. R. Hirsch & D. R. Weinberger), 1995: pp. 485–502. Oxford: Blackwell.
 57. Meltzer H.Y. Clozapine and electroconvulsive therapy // *Arch Gen Psychiatry/* — 1990. — Vol. 47. — P. 291
 58. Meltzer H.Y. Treatment of the neuroleptic-non-responsive schizophrenic patient // *Schizophrenia Bulletin.* — 1992. — Vol. 18. — P. 515–542.
 59. Mitchell P.B., Sengoz A. The early history of convulsive therapies in Australia. // *Med J Austral.* — 1995. — No 163 (11–12). — P. 624–627.
 60. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy // *National Institute for Clinical Excellence. — Technology Appraisal 59.* — 2003. — April. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59/chapter/2-Clinical-need-and-practice>
 61. Painuly N.; Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: The Indian evidence. A review and a meta-analysis // *Journal of ECT.* — 2006. — Vol. 22, No 1 — P. 59–66.
 62. Risby E.D. et.al. Clozapine-induced EEG abnormalities and clinical response to clozapine / Risby E.D., Epstein C.M., Jewart R. et.al. // *J Neuropsych clin Neurosci.* — 1995. — Vol. 7 — P. 466–470.
 63. Sarita E.P., Janakiramaiah N., Gangadhar B.N. Efficacy of combined ECT after two weeks of neuroleptics in schizophrenia: a double blind controlled study // *National Institute of Mental Health and Neurosciences Journal.* — 1998. — No 16. — P. 243–251.
 64. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D., et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // *British Journal of Psychiatry.* — 1997. — Vol. 171. — P. 569–573.
 65. Tharyan P, Adams C.E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Rev//Cochrane.* — 2005. — URL: http://www.cochrane.org/CD000076/SCHIZ_electroconvulsive-therapy-for-schizophrenia 2005; 2: CD000076.
 66. The ECT Handbook. — London: The Royal College of Psychiatrists. — 2005 — 244 p.
 67. Zink M., Knopf U., Henn F.A. et al. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia: case reports and review of the literature // *Pharmacopsychiatry.* — 2004. — Vol. 37. — P. 26–31.

References

1. Sizov S.V., Baryl'nik Y.B., Vorontsov O.V., Olevskaya O.A., Deeva M.A., Filippova N.V. Efficacy of electroconvulsive therapy on state of cognitive functions and possibilities for optimization of mental disorders treatment using ECT // *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neirohirurgii* [Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry] — 2014. — №6. — P. 17-25 (In Rus.)
2. Ivanov M.V., Zubov D.S. Pathogenetic aspects of electroconvulsive therapy: hypothesis and evidence // *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal* [Russian journal of psychiatry]. — 2014. — № 1. — P. 57-61. (In Rus.)
3. Komissarov A.G. Clinical evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with schizophrenia, using pharmacological and electroconvulsive therapy: dissertation for the degree of candidate of medical sciences: 14.00.18. — Kazan, 2006. — 134 p. (In Rus.)
4. Nelson A.I. *Electroconvulsive therapy in psychiatry, neurology, and addictive medicine*. — Moscow: BINOM. Laboratory of knowledge, 2005. — 368 p. (In Rus.)
5. Oleneva E.V., Tsoukarzi E.E., Mosolov S.N. Combined use of ECT and atypical antipsychotics in schizophrenic patients resistant to medication // *Sotsial'naya i klinicheskaya psichiatriya* [Social and clinical psychiatry] — 2007. — Vol. 17, №4. — p. 28-32 (In Rus.)
6. Ploticher A.I. *Materials to a question about the development of remission and relapse prevention in schizophrenia: abstract of dissertation for the degree of doctor of medicine*. — Kharkiv, 1959. — 30 p. (In Rus.)
7. Petrova N.N., Ivanov M.V., Caleva M.A., Chomskaya V.M., Zubov D.S. Tolerability and safety in combined use of ECT and modern generation antipsychotics (second generation) in schizophrenia exacerbation therapy // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 11. Medicina*. [Series 11 "Medicine" of the Journal "Vestnik SPbGU"] — 2014. — № 2. — P. 44-53 (In Rus.)
8. *Psichiatriya: nacional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national manual] / edited by T.B. Dmitrieva, V.N. Krasnov, N.G. Neznakov, V.Y. Syomke, A.S. Tiganov — Moscow: GEOTAR-Media, 2014 — 1000 p. (In Rus.)
9. Tsoukarzi E.E. *The use of ECT in the domestic psychiatry: problems and perspectives // Povyshenie effektivnosti lechebno-reabilitacionnoj pomoshchi psichicheski bol'nym* [Improving the efficiency of treatment and rehabilitative care for mentally ill]: materials of scientific conference — Moscow: 2011. — p. 269 (In Rus.)
10. Ivanov M.V., Petrova N.N., Koroleva A.E., Chomskaya V.M., Caleva M.A. *Electroconvulsive therapy: history and modern practice // Psichiatriya i psichofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina* [Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin] — 2013. — №3. — P. 18-23 (In Rus.)

Сведения об авторах

Сергей Владимирович Сизов — аспирант кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского по специальности 14.01.06 — психиатрия. E-mail: sizovsv@yahoo.com

Юлия Борисовна Барыльник — зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, доцент, доктор медицинских наук. E-mail: juljab@yandex.ru