источник: журнал"Социальной и клинической психиатрии" №4 - 2007

УДК 616.895.8-085

# КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТ И АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ

**Е. В. Оленева, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов**

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»*

Несмотря на появление новых антипсихотических препаратов, разработку специальных методик, призванных воздействовать на резистентность, количество больных, не реагирующих на медикаментозное лечение, остается неизменным - около 30% (5, 12, 16).

«Золотым стандартом» противорезистентного антипсихотика является клозапин. По данным разных авторов, клозапин эффективен примерно у трети резистентных больных шизофренией (9, 15). Однако очевидны определенные ограничения применения клозапина в высоких дозах и длительными курсами, в первую очередь, из-за риска возникновения агранулоцитоза и гранулоцитопении, метаболических нарушений, а также появления спонтанной судорожной активности и изменений на ЭКГ.

Сходство химической структуры, а также близкий спектр нейрохимической активности клозапина и оланзапина позволяют предположить их сходные терапевтические возможности в качестве антипсихотиков с противорезистентной активностью. К настоящему времени противорезистентная активность оланзапина, применяемого в виде монотерапии, показана во многих исследованиях (2, 6, 10, 20, 21).

Недостаточная эффективность психофармакотерапии при резистентной шизофрении является обоснованием применения методов нелекарственной терапии, способных изменять реактивность организма и усиливать терапевтический ответ (гемосорбция, плазмаферез, ВЛОК). Однако отсутствие доказательных контролируемых исследований по клиническому применению этих методов приводит к противоречивости оценок их эффективности.

Так называемые «шоковые методы» (инсулинокоматозная и электрошоковая терапия) имеют более давнюю историю применения при резистентной шизофрении. Изначально, теоретическим обоснованием применения электросудорожной терапии (ЭСТ) при шизофрении была известная концепция об антагонистическом влиянии эпилептических припадков на психотическую симптоматику и в целом на прогредиентность течения шизофрении. Однако оказалось, что эффективность ЭСТ, как монотерапии, при резистентной шизофрении невысока - эффект достигался у 5-10% резистентных больных (19). В настоящее время ЭСТ не рассматривается как метод, применяемый при лечении резистентной шизофрении. В качестве отдельных показаний к применению ЭСТ при шизофрении рассматриваются тяжелая депрессия и кататоническая симптоматика.

В последнее время в литературе обсуждается возможность комбинированного применения в случаях резистентной шизофрении ЭСТ и клозапина (8, 11, 13, 17, 18). Кроме того, рассматриваются перспективы применения ЭСТ при так называемой «ультрарезистентной» шизофрении или шизофрении, резистентной к лечению клозапином. В этих случаях предполагается присоединение ЭСТ к неэффективной терапии клозапином в качестве метода аугментации. Однако главным недостатком упомянутых выше работ являлось использование малых групп пациентов, либо имело место описание отдельных клинических наблюдений. Целью настоящего исследования является оценка клинической эффективности и переносимости комбинированной терапии оланзапином с ЭСТ и клозапином с ЭСТ у больных шизофренией, резистентной к адекватной антипсихотической терапии.

### Материал и методы исследования

В соответствии с основной целью, в исследование включались больные шизофренией, резистентные к адекватной антипсихотической фармакотерапии, находившиеся на лечении в отделениях психиатрической больницы №4, а также в отделении интенсивной терапии МНИИП Росздрава.

Критериями включения в исследование являлись: 1. Резистентность к проводимой ранее нейролептической терапии, под которой подразумевалось отсутствие терапевтического ответа на последовательно проводившееся лечение двумя нейролептиками различных химических классов. При этом суточные дозы препаратов должны были быть адекватны 700 мг/сут аминазинового эквивалента, а продолжительность курса терапии составлять не менее 6 недель каждым препаратом. 2. Суммарная выраженность симптоматики на момент включения не менее 60 баллов по шкале PANSS. 3. Оценка по шкале глобального клинического впечатления (CGI) не менее 4 баллов. 4. Отсутствие противопоказаний к ЭСТ и лечению клозапином.

После проведения скрининга и получения информированного согласия пациенты рандомизированно распределялись в 4 терапевтические группы: монотерапии оланзапином или клозапином и комбинированной клозапином с ЭСТ и оланзапином с ЭСТ. Распределение пациентов проводилось по методу простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Исследование являлось сравнительным открытым по дизайну параллельных групп. В течение первых 7 дней производилась замена ранее проводившегося лечения на исследуемый препарат. В случаях, если перед включением проводилась терапия дюрантными нейролептиками, то препараты назначались не ранее 30 дней после последней инъекции. Продолжительность периода активной терапии составила 10 недель. Оланзапин и клозапин назначались в адекватных терапевтических дозах с учетом индивидуальной переносимости: оланзапин - в диапазоне 10-20 мг, клозапин -200-900 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 нед.). Процедуры ЭСТ проводились на аппарате ЭЛИКОН-01 под общей анестезией. В качестве анестетика использовался дериван (пропофол) в дозах от 100 до 140 мг, при этом доза деприванa рассчитывалась индивидуально анестезиологом. С целью осуществления контроля судорожной активности после введения в наркоз на плечо больного накладывалась манжета и внутривенно в контрлатеральную конечность вводился миорелаксант. В качестве миорелаксанта использовался листенон (хлорид сукаметона), в стандартной дозировке 100 мг. После наступления миорелаксации дыхание пациента осуществлялось при помощи аппарата ИВЛ. Во время всей процедуры осуществлялся мониторинг артериального давления, пульса и уровня сатурации.

Оценка выраженности симптоматики производилась на скрининге, в конце 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й недели терапии по шкалам PANSS, CGI и MOSES (14). Основным критерием эффективности являлась редукция симптоматики по шкале PANSS более 20% от исходного уровня.

Всего в исследование было включено 92 больных шизофренией. В ряде случаев пациенты выбывали из исследования из-за развития побочных эффектов антипсихотиков в первые дни приема терапии. Если длительность приема терапии на момент исключения была меньше 1 -й недели, данные по этим пациентам не включались в анализ исследования (таким образом выбыли 12 больных). Показатели состояния больных, выбывших из исследования на более поздних этапах, обрабатывались методом LOCF (перенос последнего наблюдения). В окончательный анализ настоящего исследования вошли данные по 80 больным, из них
21 пациент входил в группу клозапина, 21 пациент-в группу оланзапина, 19 пациентов - в группу клоза-пин-ЭСТ, 19 - в группу оланзапин-ЭСТ

Диагноз шизофрении был выставлен в соответствии с критериями МКБ-10, подавляющее большинство пациентов (67) страдали параноидной шизофренией (F20.0), у 7 больных был выставлен диагноз простой формы (F20.6), у 2 - гебефренной (F20.1), у 2 — кататонической (F20.2), и у 2 — недифференцированной (F20.3).

Средний возраст составил 32,2±11,6 лет. По полу пациенты распределились следующим образом: 44 мужчин и 36 женщин. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 20 лет (в среднем -10,5±4,85 лет). Как правило, заболевание имело непрерывное течение (49 случаев), в 15 случаях наблюдалось эпизодическое течение с развитием дефекта, в 16 - эпизодическое со стабильным дефектом (по МКБ-10). В 35 случаях можно было говорить о так называемой негативной шизофрении или шизофрении II типа в понимании T.Crow. В первую очередь, это касается пациентов с простой формой шизофрении, а также пациентов с эпизодическим течением с нарастающим дефектом и непрерывно-текущей шизофренией.

В зависимости от длительности заболевания, все больные получали ранее нейролептическую терапию той или иной продолжительности, 73 пациента (91,25%) лечились классическими нейролептиками, 30 больных (37,5%) ранее получали атипичные нейролептики, у 43 пациентов (54%) лечение проводилось дюрантными формами традиционных нейролептиков.

В целом, группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, основные из которых представлены в табл. 1.

Обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми в медицине методами одномерной и многомерной статистики. Расчет количественных показателей с нормальным распределением проводился по стандартному t-критерию Стьюдента, расчет качественных показателей - по критерию $\chi^2$ с последующим определением коэффициента сопряженности. Обработка данных происходила с использованием программы BIOSTAT.

*Таблица 1*

**Основные клинико-демографические характеристики больных**

| Характеристика | Терапевтические группы | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Клозапин | Клозапин и ЭСТ | Оланзапин; | Оланзапин и-ЭСТ |
| Пол: муж./жен. | 11/10 | 10/9 | 11/10 | 12/7 |
| Возраст, лет: | | | | |
| 18-20 | 4 | 3 | 5 | 4 |
| 21-30 | 9 | 10 | 9 | 7 |
| 31-40 | 4 | 5 | 5 | 7 |
| 41-50 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| более 50 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Средняя длительность заболевания | 10.8±3,7 | 12,2±3,3 | 9,8±4,5 | 9,15±5,1 |
| Число больных с положительным/отрицательным композитным индексом | 14/7 | 9/10 | 12/9 | 10/9 |
| Суммарная оценка по PANSS до начала терапии | 91±7,3 | 88,7±7,56 | 88±7,6 | 92±7,61 |

*Доля респондеров в процессе терапии*

## Результаты

Общее число респондеров в группах на момент окончания терапии (10 нед.) статистически не различалось — 67% больных в группе оланзапина, 57% - в группе клозапина, 74% - в группе оланзапин-ЭСТ и 67% больных - в группе клозапин-ЭСТ. При этом все терапевтические группы показали статистически достоверную редукцию психопатологической симптоматики по шкале PANSS ($p<0,001$). Если принять за критерий эффективности редукцию симптоматики по PANSS более 30%, картина заметно меняется в пользу групп, где проводилась ЭСТ (группа клозапина - 14,2% респондеров, оланзапина -19,04%, клозапин-ЭСТ - 42,1%, оланзапин-ЭСТ -47,3%). Это соотношение сохранялось и при анализе числа пациентов, у которых редукция симптоматики по PANSS была равна или превысила 50% от исходной - 0% в группе клозапина, 21 % - в группе клозапин-ЭСТ, 9,5% - в группе оланзапина и 26,31% в группе оланзапин-ЭСТ. Таким образом, присоединение к фармакотерапии ЭСТ увеличивало глубину антипсихотического эффекта.

Достоверное снижение симптоматики во всех группах наблюдалось уже на 1 -й неделе терапии (в группе клозапина $p<0,05$, в группе клозапин-ЭСТ $p<0,01$, в остальных - $p<0,001$). Однако, если между группами клозапина и клозапин-ЭСТ различие средних баллов выявилось на первой неделе ($p<0,05$), то между группами оланзапина и оланзапин-ЭСТ различие приобрело достоверность лишь к 6-й неделе ($p<0,01$). В целом, эффект в группах комбинированной терапии нарастал быстрее и был более выраженным (табл. 2).

Прирост числа респондеров (с редукцией симптоматики по PANSS более 20%) также происходил быстрее в группах комбинированной терапии (рисунок).

На момент окончания терапии (10 нед.) в группах была получена следующая редукция общего балла по PANSS: в группе клозапина редукция составила 25,7±4,3%, клозапин-ЭСТ - 28,26±2,16% ($p<0,05$), в группе оланзапина - 26,3±2,2%, оланзапин-ЭСТ- 37,6±2,9% ($p<0,01$). Если степень редукции в группах монотерапии сопоставима, то между группами клозапин-ЭСТ и оланзапин-ЭСТ имеется достоверное различие в пользу оланзапина ($p<0,05$).

Необходимо отметить, что в той или иной мере редукции подвергались показатели всех подшкал шкалы PANSS (табл. 3).

Во всех терапевтических группах было достигнуто заметное уменьшение позитивной симптоматики. Поскольку известно, что монотерапия ЭСТ малоэффективна при резистентной шизофрении, можно предположить, что во всех группах это связано с собственно воздействием антипсихотика на продуктивную симптоматику. Обращает на себя

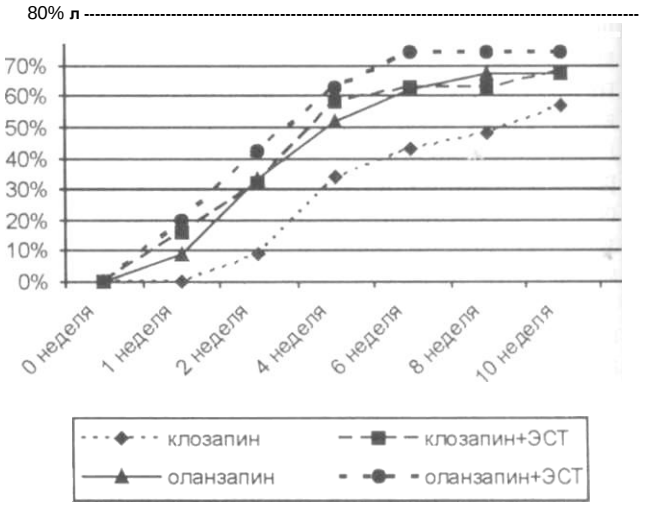



*Таблица 2*

**Динамика общего балла по шкале PANSS в терапевтических группах**

| | Фон | 1 неделя | 2 неделя | 4 неделя | 6 неделя | 8 неделя | 10 неделя |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Клозапин | 91±7,3 | 86,8±4,34* | 81,2±3,4*** | 79,3±2,8 | 75,6±2,4 | 72,1±1,6 | 69,42±1,3 |
| Клозапин-ЭСТ | 88,7±7,56 | 83,3±3,89** | 79,4±4,3 | 73±3,6 | 70,3±3,7 | 68,7±1,56 | 63,64±1,86 |
| Оланзапин | 88±7,6 | 80,3±3,4*** | 74,8±3,1 | 70,6±3,8 | 67,73±2,6 | 67±1,6 | 64,86±1,9 |
| Оланзапин-ЭСТ | 92±7,61 | 80,7±4,56*** | 75,3±3,02 | 69,8±2,9 | 65,45±2,1 | 60,3±1,61 | 57,4±2,25 |

Примечания: * - $p<0,05$ по сравнению с фоном; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

*Таблица 3*

**Динамика симптоматики по PANSS (средний балл)**

| | Клозапин | | Клозапин-ЭСТ | | Оланзапин | | Оланзапин-ЭСТ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **до** | после | **до** | после | **до** | после | **до** | после |
| Суммарная оценка по PANSS | 91±7,3 | 69,42±1,3* | 88,7±7,56 | 63,64±1,86* | 88±7,6 | 64,86±1,9* | 92±7,61 | 57,4±2,25* |
| Позитивная симптоматика | 28±7,05 | 15,2± 1,4* | 27±5,17 | 16,5±1,8* | 26±4,1 | 16±1,96* | 27±6,3 | 14,8±1,19* |
| Негативная симптоматика | 25,5± 4,55 | 24,7±0,96" | 28±3,72 | 23,6±2,96* | 27±2,25 | 18±1,12* | 28±3,2 | 17±2,88* |
| Общая психопатологическая симптоматика | 38±9,5 | 26± 1,91* | 34±4,72 | 24,5±1,76* | 35±6,95 | 29±1,93* | 37±1,06 | 27±1,7* |

*Таблица 4*

**Динамика некоторых симптомов по PANSS (средний балл)**

| | Клозапин | | Клозапин-ЭСТ | | Оланзапин | | Оланзапин-ЭСТ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **до** | после | **до** | после | до | после | до | после |
| Бред | 4,09±0,09 | 3±0,15* | 4,63±0,16 | 3,02±0,21* | 4,21±0,09 | 3,3±0,09* | 4,43±0,11 | 3,61±0,21* |
| Галлюцинаторное поведение | 3,86±0,15 | 2,8±0,09* | 3,8±0,11 | 2,94±0,1Г | 4,02±0,15 | 2,98±0,15* | 4,08±0,16 | 3,15*0,11* |
| Эмоциональная отстраненность | 4±0,15 | 3,92±0,09*** | 3,68±0,11 | 2,73±0,16* | 3,9±0,09 | 2,8±0,19* | 3,9±0,11 | 3,21±0,11** |
| Манерность и поза | 3,65±0,15 | 3,6±0,09"" | 3,8±0,16 | 3,0±0,11* | 3,4±0,09 | 3±0,15* | 3,57±0,11 | 3,02±0,11* |
| Депрессия | 3,78±0,19 | 3,6±0,15" | 3,5±0,21 | 2,8±0,11* | 3,83±0,19 | 3,2±0,15* | 3,9±0,21 | 2,5±0,11* |

Примечания: * -p<0,001; ** -p<0,01; *** -p<0,05; **** -p>0,05.

Примечания: * - p<0,001; ** - p<0,05.

внимание, что присоединение к антипсихотическои терапии ЭСТ не вызывает значимого или хотя бы закономерного увеличения воздействия на позитивную симптоматику. Так, степень редукции позитивной симптоматики в группе клозапина больше, чем в группе клозапин-ЭСТ, тогда как в группах оланзапина наблюдается обратная ситуация. При сравнении динамики негативной симптоматики определяется четкое различие между группами в порядке возрастания степени эффекта: группа клозапина, группа клозапин-ЭСТ, группа оланзапина, группа оланзапин-ЭСТ Различия между группами монотерапии и комбинированной терапии (клозапин и клозапин-ЭСТ, оланзапин и оланзапин-ЭСТ) не являются статистически достоверными, но позволяют проследить общую тенденцию — после проведения ЭСТ уровень негативной симптоматики определенно уменьшается. Особенно это показательно при сравнении группы клозапина и клозапин-ЭСТ: достоверность степени редукции в группе монотерапии меньше (p<0,05), чем в группе комбинированной терапии (p<0,001). Клинически воздействие на негативную симптоматику проявлялось в появлении у пациентов большей открытости, заинтересованности в событиях, происходящих вокруг, уменьшалась социальная отгороженность и эмоциональная холодность по отношению к близким. Полученные данные подтверждают способность атипичных антипсихотиков, в частности, оланзапина и клозапина, воздействовать на негативную симптоматику при шизофрении. В то же время, полученные результаты, свидетельствующие о дополнительной эффективности присоединения ЭСТ по отношению к негативной симптоматике, являются в определенной степени новыми. При этом отсутствует достоверная корреляция между степенью редукции негативной симптоматики и изменением выраженности симптомов позитивной подшкалы и подшкалы общих психопатологических симптомов, однако такая закономерность прослеживается при анализе динамики депрессивной симптоматики (p<0,05 в группе клозапин-ЭСТ и p<0,01 в группе оланзапин-ЭСТ).

Таким образом, основной вклад в достижение достоверного различия между группами монотерапии и комбинированной терапии вносят показатели подшкалы общей психопатологической симптоматики (клозапин - клозапин-ЭСТ: p<0,05; оланзапин - оланзапин-ЭСТ: p<0,01) (табл. 4).

Говоря о побочных эффектах, необходимо отметить, что большинство из них были связаны с терапией антипсихотиками (табл. 5). 5 пациентов из групп комбинированной терапии предъявляли жалобы на преходящие нарушения памяти, длительность подобной симптоматики не превышала нескольких дней и не требовала специальной коррекции. Клинически отчетливых когнитивных нарушений также не выявлялось. Следует оговориться, что специальных исследований когнитивных функций нами не проводилось. И оланзапин, и клозапин вызывали такие побочные эффекты как слабость, седация, головокружение, однако при приеме оланзапина их выраженность была меньше. Кроме того, в пяти случаях возникновения такой побочной симптоматики при приеме оланзапина длительность ее не превышала 1-2 дней и не требовала изменения дозировок. Еще одним общим побочным эффектом являлась прибавка веса. При приеме клозапина этот эффект развивался быстрее, но в целом был менее значительным (средняя прибавка в весе за 10 недель терапии составила 2,9±1,9 кг). При приеме оланзапина увеличение веса происходило медленнее, к завершению данного исследования средняя прибавка в весе составила 1,7±1,63 кг, однако при катамнестическом наблюдении становилось очевидным, что при продолжающемся приеме препарата продолжалось и увеличение веса. Кроме того, в двух случаях побочным эффектом при приеме оланзапина стало возникновение экстрапирамидной симптоматики, в группе клозапина - слюнотечение у 11 пациентов. Гематологических побочных явлений при приеме клозапина не наблюдалось.

*Таблица 5*

**Некоторые побочные эффекты в терапевтических группах (число случаев)**

| | Клозапин | Клозапин-ЭСТ | Оланзапин | Оланзапин-ЭСТ |
|---|---|---|---|---|
| Сонливость в течение дня | 8 | 6 | 4 | 4 |
| Слюнотечение | 5 | 6 | 0 | 0 |
| Повышение веса более 5% от исходного | 15 | 11 | 8 | 7 |
| Острые дискинезии | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Головокружение | 4 | 3 | 2 | 2 |

## Обсуждение

Результаты исследования показывают, что присоединение ЭСТ к терапии оланзапином и клозапином существенно не повышает число респондеров, то есть не оказывает влияния на конечный результат в тех случаях, когда лечение антипсихотиком неэффективно. Действие ЭСТ преимущественно проявляется в увеличении глубины и скорости развития терапевтического эффекта. Таким образом, эффект ЭСТ можно рассматривать как потенцирование эффекта антипсихотиков, что подтверждает данные об отсутствии у этого метода собственного антипсихотического эффекта. Это подтверждается тем, что ЭСТ у больных резистентной шизофренией слабо действует на позитивную, в первую очередь, на параноидную симптоматику. В наибольшей степени ЭСТ эффективна в отношении кататонической и депрессивной симптоматики, что также подтверждает данные предшествующих исследований (7).

Наиболее интересные результаты были получены при анализе воздействия комбинированного применения клозапина и оланзапина с ЭСТ на негативную симптоматику. Существенное уменьшение выраженности негативных расстройств, отчетливо выявляемое, в том числе, и клинически, позволяет выделить определенное антинегативное действие ЭСТ при резистентной шизофрении. Этот эффект отчетливо выявлялся в том числе и у пациентов, у которых отсутствовали проявления депрессии и ангедонии, хотя, в целом, редукция негативной симптоматики достоверно коррелировала с уменьшением выраженности симптоматики депрессивной. Это позволяет предположить, что, в первую очередь, воздействию подвергалась вторичная негативная симптоматика. Вместе с тем, доказательность влияния терапии на первичную негативную симптоматику требует специальной методологии проведения исследований (4), что не являлось задачей настоящей работы. Однако среди полученных результатов эти данные представляются нам особенно важными. В первую очередь потому, что они определяют существенную долю в суммарной эффективности терапии и не были описаны в литературе раньше.

Таким образом, присоединение ЭСТ к терапии клозапином и оланзапином позволяет добиться более выраженного эффекта в более короткие сроки, а также более результативно воздействовать на негативную симптоматику у больных шизофренией, резистентной к предшествующей антипсихотической фармакотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. -М: Медицина, 1988. - 528 с.
2. Зеленина Е.В. Оланзапин у больных шизофренией с признаками терапевтической резистентности // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2002. - Т. 4, № 4. - С. 145-147.
3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. - М.: «Восток», 1996.- 288 с.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств.
- М.: Новый цвет, 2001. - 238 с.
5. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2002. -Т. 4, № 4. - С. 132-136.
6. Наливкина Е.А. Преодоление терапевтической резистентности атипичными антипсихотиками у больных параноидной шизофренией // Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002. - С. 201-208.
7. Серейский *М.Я.* Судорожная терапия шизофрении // Невроп. и психиат. - 1938. - Т. 7, № 12. - С. 3-25.
8. Benatov R., Sirota P., Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT // Convulsive Ther. - 1996.
- Vol. 12. - P. 117-121.
9. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcomes and long-term response patterns // Hosp. Community Psychiatry. - 1993. - Vol. 44. - P. 1145-1149.
10. Breier A., Hamilton S. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia // Biol. Psychiatry. - 1999. - Vol. 45. - P. 403 11.
11. Chanpattana W. Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia // J. Med. Assoc. Thai. - 2000. - Vol. 83, N 6. - P. 657-662.
12.Conley R., Buchanan R. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // Schizophr. Bull. - 1997. - Vol. 23, N 4. - P. 663-674.
13. Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia//J. ECT. - 1998. -Vol. 14. - P. 223-226.
14. Kalachnik J. Medication monitoring procedures: Thou shall, here's how// Pharmacotherapy and mental retardation. - Boston: College-Hill Press, 1988. - P. 231-268.
15. Kane J., Honingfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine //Arch. Gen. Psychiatry. - 1988. - Vol. 45. - P. 789-796.
16.Kane J. Factors which can make patients difficult to treat // Br. J. Psychiatry. - 1996. - Vol. 31. - P. 10-14.
17.Kupchik M., Spivak B., Mester A. Combined ECT-clozapine therapy // J. Clin. Neuropharmacol. - 2000. - Vol. 23. - P. 14-16.
18. Landy D. Combined use of clozapine and electroconvulsive therapy // Convulsive Ther. - 1991. - Vol. 7. - P. 218-221.
19. Morrison D.P Management of treatment refractory schizophrenia // Br. J. Psychiatry. - 1996. - Vol. 169, Suppl. 31. - P. 15-20.
20.Tollefson G.D., Beasley CM.Jr., Tran P.V et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial // Am. J. Psychiatry. - 1997. - Vol. 154. - P. 457-465.
21.Volavka J., Czobor P., Sheitman B. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder // Am. J. Psychiatry. - 2002. -Vol. 159. - P. 255-262.


## COMBINED USE OF ECT AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS RESISTANTTO MEDICATION


**E. V. Oleneva, E. E. Tsoukarzi, S. N. Mosolov**



The authors compare the clinical effect and tolerability of combined therapy: olanzapine plus ECT vs. clozapine plus ECT in recurrent schizophrenia. The subjects are 80 schizophrenic patients meeting the criteria of resistance for pharmacotherapy. The patients have been divided into groups treated with olanzapine, clozapine, clozapine + ECT and olanzapine + ECT.

In groups receiving combined treatment, ECT was performed bilaterally twice a week. In groups of combined medication + ECT the response was more significant and in shorter period of time. Thus, combined use of atypica antipsychotics together with ECT allows to enhance the treatment effect schizophrenic patients resistant to pharmacotherapy.