

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии

Быков Ю.В.¹, Беккер Р.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия); ² Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль)

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: rbekker1@gmail.com

Резюме

Открытие в 1950-х годах первых типичных антипсихотиков революционизировало лечение многих тяжёлых психических заболеваний и создало предпосылки к радикальной гуманизации и деинституционализации психиатрии. Оно также послужило толчком к зарождению новой науки – психофармакологии, и к началу эры широкого применения психофармакотерапии в психиатрии. Однако с применением их было связано множество побочных эффектов, в том числе тяжёлых, таких, как выраженный экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, когнитивные нарушения, злокачественный нейролептический синдром. Это вызвало необходимость в разработке методов коррекции или лечения указанных побочных эффектов.

За последние десятилетия создан ряд новых антипсихотиков, которые причисляют к группе так называемых «атипичных антипсихотиков». Эти препараты обладают улучшенным профилем переносимости и безопасности по сравнению с предыдущим поколением. В частности, они вызывают меньше именно вышеупомянутых побочных эффектов. Тем не менее, проблема коррекции побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками, ещё весьма далека от своего разрешения. Части пациентов, испытывающих эти побочные эффекты, не помогают стандартные средства фармакологической их коррекции. Это и вызвало наш интерес к исследованию возможностей применения электросудорожной терапии (ЭСТ) для коррекции ряда побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками. В данной статье мы рассматриваем доказательную базу по эффективности и безопасности применения ЭСТ в качестве корректора тех или иных побочных эффектов, возникающих при терапии антипсихотиками.

Ключевые слова: антипсихотик, экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, акатизия, лекарственный паркинсонизм, когнитивные нарушения, электросудорожная терапия

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 55-82. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

Electroconvulsive Therapy as a Corrector for Certain Side Effects of Antipsychotic Therapy

Bykov Yu.V.¹, Bekker R.A.²

¹ Stavropol State Medical University (Mira str. 310, Stavropol 355017, Russian Federation); ² Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: rbekker1@gmail.com

Abstract

The discovery of the first typical antipsychotics in the 1950s had revolutionized the treatment of many severe mental illnesses. This discovery opened the door for radical humanization and deinstitutionalization of the whole psychiatry. It also served as an impetus for the emergence of a new science, called psychopharmacology. This signaled the beginning of an era of widespread use of psychopharmacotherapy in psychiatry. However, the use of typical antipsychotics has been associated with many side effects, including severe ones, such as severe extrapyramidal syndrome, neuroleptic-induced deficit syndrome, cognitive impairment, and neuroleptic malignant syndrome. This necessitated the development of methods for correction or treatment of such side effects.

Over the past decades, a number of new antipsychotics have been synthesised and approved for clinical use. Those new drugs are considered to belong to the group of so-called «atypical antipsychotics». This group, as a whole, has an improved tolerance and safety profile compared to older, conventional antipsychotics. In particular, these new drugs less often cause exactly the aforementioned side effects. Nevertheless, the problem of antipsychotic side effects and their correction is still far from being resolved. Some patients experiencing certain side effects from antipsychotic therapy do not get adequate relief from the standard pharmacological correction of those side effects.

This fact stimulated our interest in the study of the possibilities of using electroconvulsive therapy as an alternative or adjuvant method for the correction of some side effects that can arise during antipsychotic therapy. In this article, we thoroughly discuss the existing evidence base regarding the effectiveness and safety of the use of electroconvulsive therapy as a corrector for certain side effects that can occur during antipsychotic therapy.

Key words: antipsychotic, extrapyramidal syndrome, neuroleptic-induced deficit syndrome, akathisia, drug-induced parkinsonism, cognitive impairment, electroconvulsive therapy

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Electroconvulsive therapy as a corrector for certain side effects of antipsychotic therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(2): 55-82. doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.9

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Электросудорожная терапия (ЭСТ), которая была впервые предложена профессором Уго Черлетти и его учеником и ассистентом Лючио Бини в 1938 г. в качестве более безопасной и более гуманной альтернативы для изобретённой ранее Ласло Медуной «коразоловой судорожной терапии», стала, наряду с изобретённой Манфредом Закелем инсулинокоматозной терапией и с предложенной Юлиусом Вагнер-Яуреггом пиротерапией (первоначально – маляриотерапией, затем сульфозинотерапией), а также наряду с лечением пролонгированным сном по Якобу Клоэзи, одним из исторически первых действительно эффективных методов биологической терапии целого ряда тяжёлых психических, неврологических и наркологических заболеваний [1].

До открытия Жаном Деле и Пьером Деникером специфического антипсихотического эффекта хлорпромазина (аминазина), ставшего исторически первым известным антипсихотиком, и до начавшейся именно после этого открытия эры широкого применения психофармакотерапии в психиатрии, ЭСТ, инсулиновые комы, пиротерапия и лечение пролонгированным сном были, по существу, единственными доступными в то время методами биологической терапии в психиатрии [1].

С технической точки зрения сама процедура ЭСТ представляет собой вызывание генерализованного судорожного припадка с помощью импульсной электрической стимуляции одного или обоих полушарий головного мозга. По сей день, спустя 82 года после открытия У. Черлетти и Л. Бини, ЭСТ остаётся весьма ценным терапевтическим методом, широко используемым в повседневной клинической практике в психиатрии и неврологии [1, 2].

В психиатрии ЭСТ сегодня используется прежде всего при лечении больших депрессивных эпизодов, как в рамках униполярного большого депрессивного расстройства, так и в рамках биполярного аффективного расстройства и других аффективных расстройств, особенно при психотической или меланхолической форме депрессии, при отказе от еды и/или питья, при выраженной суицидальности, или при полной или частичной резистентности депрессии к антидепрессантам и другим психотропным препаратам, либо при непереносимости или плохой переносимости психотропных препаратов (то есть при так называемой терапевтически резистентной депрессии), а также при лечении острых кататонических состояний различного генеза, особенно при так называемой фебрильной кататонии (она же злокачественная кататония) [3, 4, 5].

Несколько реже ЭСТ в психиатрии сегодня используется для лечения острых маниакальных или смешанных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстрой-

ства или других аффективных расстройств, для лечения различных острых и хронических расстройств психотического спектра, в том числе для лечения шизофрении и шизоаффективного расстройства (прежде всего при полной или частичной резистентности к антипсихотикам и/или при непереносимости или плохой переносимости антипсихотиков, то есть при так называемой терапевтически резистентной шизофрении), и для лечения обсессивно-компульсивного расстройства, особенно, опять-таки, при резистентности симптоматики этого расстройства к стандартному медикаментозному лечению [3, 4, 5].

В неврологии ЭСТ ныне используется для лечения болезни Паркинсона и других заболеваний, протекающих с паркинсоноподобной симптоматикой, в частности, деменции телец Леви, особенно для купирования акинетических кризов, а также для лечения резистентных форм эпилепсии, особенно для обрыва резистентного эпилептического статуса, и для лечения некоторых хронических болевых синдромов [6].

В наркологии ЭСТ сегодня используется, наряду с психотропными лекарствами и психотерапией, в качестве адъювантного средства для стабилизации ремиссии, купирования постабстинентной депрессии, уменьшения выраженности патологического влечения к психоактивным веществам и снижения вероятности рецидивов их употребления при различных химических зависимостях, в том числе при опиоидной зависимости [6] и при алкогольной зависимости [7, 8, 9].

Весьма важно то, что при применении ЭСТ терапевтический эффект обычно наступает быстрее, чем при лекарственной терапии. Кроме того, эффект от ЭСТ может наблюдаться – и часто наблюдается – также при полной или частичной резистентности к стандартной лекарственной терапии. Это положение справедливо для применения ЭСТ как в психиатрии, так и в неврологии и в наркологии. Именно это позволяет применять ЭСТ в urgentных ситуациях, когда необходимость достижения быстрого клинического улучшения диктуется интересами спасения жизни и здоровья пациента, или социальными показаниями (например, риском потери работы или прекращения учёбы из-за депрессии, психоза и т. п.) или личными предпочтениями пациента, а также при состояниях, резистентных к стандартной лекарственной терапии [6, 10, 11].

Документированы также редкие случаи успешного использования ЭСТ в некоторых областях соматической медицины. Так, в частности, в литературе описаны редкие интересные случаи, в которых хроническая фибрилляция предсердий не поддавалась ни применению антиаритмических препаратов, ни электрической кардиоверсии. Однако после курса ЭСТ у этих пациентов наблюдалось восстановление нормального сердечного ритма. Это явление приписали хорошо известному вегетостабилизи-

рующему воздействию ЭСТ, в частности, уменьшению после курса ЭСТ симпатической стимуляции миокарда со стороны ЦНС. Описаны также случаи, в которых хроническая ортостатическая гипотензия или ортостатическая тахикардия и другие признаки соматоформной вегетативной дисфункции или вегетативной дисфункции, вызванной другими причинами, не поддавались стандартной терапии, а после курса ЭСТ наступало значительное улучшение. Описано положительное воздействие ЭСТ и на некоторые нейроэндокринные нарушения [12].

Таким образом, ЭСТ обладает весьма широким спектром психотропных и нейротропных эффектов – антидепрессивным, антиманиакальным, нормотимическим, антипсихотическим, антикататоническим, антиобсессивным, анальгетическим, противосудорожным, антипаркинсоническим, антиакатизивным, антидискинетическим, антиаритмическим, вегетостабилизирующим [12].

Столь широкий спектр клинически наблюдаемых психотропных и нейротропных эффектов ЭСТ, а также то, что нам сегодня известно о нейрохимических механизмах её лечебного действия, заставляет предполагать, что ЭСТ также может быть эффективным средством коррекции некоторых побочных эффектов, вызываемых применением психотропных лекарств, и прежде всего – некоторых побочных эффектов, вызываемых именно приёмом антипсихотиков. С другой же стороны, то, что нам сегодня известно о спектре клинической эффективности ЭСТ и о нейрохимических механизмах её терапевтического действия, также заставляет априорно предположить, что ЭСТ в принципе не может быть способной положительно влиять на любые побочные эффекты, которые могут возникнуть при применении антипсихотиков, а только лишь на некоторые из них.

Ниже мы обсудим историческую эволюцию антипсихотиков от хлорпромазина к современным препаратам. Затем мы покажем, почему применение ЭСТ в качестве корректора некоторых побочных эффектов, вызываемых антипсихотиками, всё ещё актуально на современном этапе, несмотря на доступность в наше время различных методов фармакологической коррекции этих побочных эффектов, и на доступность современных антипсихотиков, обладающих более низким уровнем некоторых побочных эффектов и улучшенными профилями переносимости и безопасности [12].

ЭВОЛЮЦИЯ АНТИПСИХОТИКОВ

Открытие Жаном Деле и Пьером Деникером в 1950-х годах специфического антипсихотического действия хлорпромазина, который позднее стал родоначальником целого класса антипсихотиков, быстро привело к настоящей революции в лечении многих психических заболеваний, в том числе тяжёлых и инвалидизирующих, считавшихся до этого открытия не просто неизлечимыми, а принципиально недоступными какому-либо терапевтическому воздействию (даже симптоматическому облегчению). Кроме того, это открытие также создало предпосылки для радикальной гуманизации и деинституционализации в психиатрии. Оно способствовало зарождению новой науки – психофармакологии. Именно с хлорпромазина началась эра широкого применения психотропных препаратов в психиатрии [13, 14].

Однако антипсихотики первого поколения, названные впоследствии «типичными антипсихотиками», обладали

целым рядом специфических побочных эффектов, нередко тяжёлых, инвалидизирующих или даже опасных для жизни пациентов. К таким специфическим побочным эффектам, свойственным в разной степени всему классу антипсихотиков, относится, например, так называемый экстрапирамидный синдром, который может проявляться острыми дистониями или острыми дискинезиями, лекарственным паркинсонизмом, акатизией, поздними дистониями или поздними дискинезиями, нейролептик-индуцированной кататонией и самой тяжёлой её формой – злокачественным нейролептическим синдромом [13].

Другими хорошо известными побочными эффектами, также в разной степени свойственными всем антипсихотикам как классу, являются нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, по своим симптомам очень напоминающий негативную симптоматику шизофрении, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, нейролептические депрессии, первичная нейролептическая дисфория, повышение уровня пролактина в плазме крови (гиперпролактинемия) [13, 15, 16].

С целью добиться уменьшения именно вышеупомянутых побочных эффектов, которые в разной степени свойственны всем антипсихотикам как классу, были созданы и внедрены в клиническую практику так называемые антипсихотики второго поколения, или атипичные антипсихотики. Первым представителем этого подкласса антипсихотиков был рисперидон [13, 15, 16].

Задача уменьшения частоты возникновения и тяжести проявлений таких побочных эффектов от терапии антипсихотиками, как экстрапирамидный синдром, нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, нейролептические депрессии, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, действительно была во многом решена с созданием атипичных антипсихотиков, таких, как рисперидон, оланзапин, кветиапин. Это позволило значительно улучшить социальное, эмоциональное и когнитивное функционирование и качество жизни пациентов с различными расстройствами психотического спектра, прежде всего с шизофренией, и повысить их приверженность к терапии (комплаентность). Это также позволило значительно уменьшить степень социальной стигматизации и дискриминации пациентов с указанными расстройствами, так как их стигматизация и дискриминация отчасти связана либо с видимыми проявлениями побочных эффектов от терапии антипсихотиками (в том числе с видимыми проявлениями экстрапирамидного синдрома), либо с недостаточной эффективностью или полной неэффективностью терапии антипсихотиками, либо с недостаточной комплаентностью или полной некомплаентностью к терапии [14, 17].

Однако, несмотря на то, что антипсихотики второго поколения, по сравнению с предыдущим поколением, действительно характеризуются меньшим риском возникновения экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, достаточно быстро обнаружилось, что эти препараты зато обладают более высоким, по сравнению со многими антипсихотиками первого поколения, риском возникновения неблагоприятных метаболических побочных эффектов, таких, как нарушение толерантности к глюкозе, развитие инсулинорезистентности тканей, прибавка массы тела вплоть

до ожирения, гиперхолестеринемия, дислипидемия, развитие сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как атеросклероз сосудов, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Весь этот симптомокомплекс ныне известен под названием метаболического синдрома [17, 18].

Это вызвало необходимость в создании так называемых антипсихотиков третьего поколения. Эти препараты, сохраняя все преимущества антипсихотиков второго поколения перед препаратами первого поколения в плане меньшего риска возникновения экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, в то же время обладают и меньшим риском развития метаболических побочных эффектов, свойственных антипсихотикам второго поколения. К третьему поколению антипсихотиков относят, в частности, такие препараты, как зипрасидон, луразидон, арипипразол, брекспипразол, карипразин, азенапин [15, 16, 19].

Кроме уже упоминавшихся нами ранее побочных эффектов, различные антипсихотики в разной степени также могут вызывать сонливость и седацию, антихолинергические побочные эффекты (в диапазоне от сухости во рту, мидриаза, пареза аккомодации глаз, запоров, задержки мочи, ночных кошмаров, галлюцинаций, нарушений памяти, до паралитической острой кишечной непроходимости или холинолитического делирия), ортостатическую гипотензию и/или ортостатическую тахикардию, снижение судорожного порога, изменения интервала QT на электрокардиограмме, сердечные аритмии, в том числе пируэтную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, а также синдром внезапной сердечной смерти [15, 16, 20].

Менее распространёнными – и непредсказуемыми – побочными эффектами при лечении антипсихотиками любых поколений являются аллергические реакции (в диапазоне от кожного зуда и сыпи, до токсического буллёзного эпидермолиза (синдрома Лайелла) или анафилактического шока), проявления гепатотоксичности (холестатическая желтуха, токсический лекарственный гепатит и даже молниеносный острый гепатонекроз), проявления гематотоксичности (лейкопения, агранулоцитоз) [15, 16, 20].

За последние десятилетия было создано и выведено на мировой фармацевтический рынок более 20 новых антипсихотиков. Это позволило значительно улучшить функционирование и качество жизни пациентов с шизофренией и другими психическими расстройствами, и сдвинуть в более благоприятную для пациента сторону соотношение «риск/польза» от лечения антипсихотиками. На сегодняшний день антипсихотики, как класс, и прежде всего препараты второго и третьего поколений, остаются одной из основных групп психотропных препаратов, применяемых для лечения различных психических заболеваний, прежде всего шизофрении и других расстройств психотического спектра [14, 19].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В НАШИ ДНИ

Несмотря на успехи в расширении доступного специалистам арсенала антипсихотиков и в уменьшении

частоты возникновения и тяжести проявлений некоторых побочных эффектов, возникающих при лечении антипсихотиками (например, экстрапирамидного синдрома, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, нейролептических депрессий, нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, или метаболических побочных эффектов) – успехи, связанные именно с созданием и внедрением в клиническую практику антипсихотиков второго и третьего поколений – проблема частого возникновения различных побочных эффектов при лечении антипсихотиками продолжает оставаться весьма острой проблемой современной психиатрии [15, 16, 20].

Между тем хорошо известно, что из-за частого возникновения тех или иных побочных эффектов при лечении антипсихотиками, пациенты с различными психическими заболеваниями, прежде всего с шизофренией и другими расстройствами психотического спектра, нередко либо полностью прекращают или прерывают лечение, либо не в полной мере соблюдают режим их приёма и предписанные врачом дозы лекарств. Это может привести – и часто приводит – к рецидивам тех психических расстройств, по поводу которых изначально и были назначены антипсихотики. В свою очередь, это может привести к потере работы, к прерыванию или прекращению учёбы, к потере жилья, к многообразным семейным и социальным проблемам, к повышению риска агрессивного, аутоагрессивного или суицидального поведения и риска успешных, завершённых суицидов [21, 22].

Кроме того, повторные рецидивы психоза ухудшают и утяжеляют течение расстройств психотического спектра, ускоряют их прогрессирование, способствуют развитию резистентности к лекарствам, нарастанию выраженности негативной симптоматики, обладают кумулятивной когнитивной токсичностью (способствуют нарастанию выраженности специфических когнитивных нарушений) [21, 22].

В свете всего вышесказанного, эффективная профилактика ряда побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, а также своевременная и эффективная коррекция этих побочных эффектов в случае их возникновения, имеют очень важное значение для улучшения психического и соматического состояния пациентов с различными психическими заболеваниями, повышения их комплаентности (приверженности) к лечению, улучшения общего качества их жизни, их социальной адаптированности, трудоспособности и, вероятно, также для улучшения долгосрочного прогноза заболевания и конечного результата лечения [23, 24].

Для коррекции некоторых побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, разработаны или предлагаются разными авторами различные фармакологические подходы. Так, например, для коррекции экстрапирамидного синдрома и акатизии обычно предлагаются такие методы, как снижение, по возможности, дозы антипсихотика или замена его на антипсихотик с меньшим потенциалом вызывания именно этого побочного эффекта, и/или добавление антихолинергических корректоров (тригексифенидил, бипериден и др.), липофильных β-блокаторов (например, пропранолола), бензодиазепиновых транквилизаторов и т. д. Для коррекции метаболических побочных эффектов, кроме снижения дозы антипсихотика или замены его на препарат с меньшим потенциалом вызывания

метаболических осложнений, а также диеты и физических упражнений, предложены такие методы, как адъювантное применение метформина, флуоксетина, налтрексона, бупропиона и т. д. [25].

Аналогично, для коррекции гиперпролактинемии, кроме снижения дозы антипсихотика или его замены на препарат с меньшим потенциалом вызывания именно этого побочного эффекта, предложено осторожное адъювантное применение D_2 дофаминергических агонистов (например, каберголина или бромокриптина). Для коррекции проблем с интервалом QT на электрокардиограмме предложено адъювантное назначение препаратов калия и магния. А для коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии, кроме снижения дозы антипсихотика или его замены на препарат с меньшей α_1 адреноблокирующей активностью, предложены такие, например, методы, как увеличение потребления воды и поваренной соли, адъювантное применение синтетического минералокортикоида флудрокортизона, α_1 адренергических агонистов мидодрина или фенилэфрина и т. п. [13].

Однако, несмотря на все усилия специалистов, занимающихся лечением психических заболеваний, применение вышеописанных методов фармакологической коррекции побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, достаточно часто оказывается либо совершенно неэффективным, либо недостаточно эффективным, даже в комбинациях. Часть пациентов плохо переносит или совсем не переносит те лекарства, которые предлагаются в качестве фармакологических корректоров тех или иных побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, и получает от этих лекарств, в свою очередь, выраженные побочные эффекты [25].

Кроме того, занявшись фармакологической коррекцией побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками, на каком-то этапе мы можем обнаружить для себя, что для успешной коррекции или хотя бы снижения до терпимого уровня всех проявлений, скажем, экстрапирамидного синдрома и акатизии, какому-то конкретному пациенту требуется применение, кроме собственно антипсихотика, ещё трёх препаратов, а для уменьшения прожорливости, предотвращения прибавки массы тела и снижения риска развития ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома – ещё двух. Это не только нерационально, но и создаёт большой риск путаницы в приёме лекарств пациентом, риск снижения комплаентности к лечению антипсихотиками и сопутствующими корректорами, риск нежелательных межлекарственных взаимодействий, аллергических реакций, а также риск возникновения дополнительных побочных эффектов, уже не от самого антипсихотика, а от препаратов, назначенных в качестве корректоров тех или иных побочных эффектов, вызванных лечением антипсихотиками [25].

Всё вышесказанное вызвало у специалистов интерес к поиску альтернативных или адъювантных нефармакологических методов коррекции побочных эффектов, которые могут возникнуть при лечении антипсихотиками. Как мы уже упоминали выше, одним из давно и хорошо известных методов коррекции некоторых (но не всех и не любых!) побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками, является одновременное, параллельное с приёмом антипсихотиков, применение ЭСТ [11].

Ниже мы проанализируем и обсудим имеющуюся на сегодняшний день доказательную базу для применения ЭСТ именно в качестве корректора некоторых побочных эффектов, часто возникающих при лечении антипсихотиками.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ КАК КОРРЕКТОР ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Лекарственный паркинсонизм

Сегодня мы знаем, что лекарственный паркинсонизм – вторая по частоте встречаемости, после болезни Паркинсона, причина возникновения паркинсонической симптоматики у пожилых людей, и первая по частоте встречаемости причина развития такой симптоматики у молодых людей. Причиной развития лекарственного паркинсонизма чаще всего бывает применение именно антипсихотиков, реже – применение других лекарственных препаратов с прямой или косвенной антидофаминергической активностью (например, метоклопрамида, циннаризина, прометазина, гидроксизина, резерпина, метилдофы, амоксапина и некоторых других антидепрессантов, прокаидамида и др.) [12].

Точные эпидемиологические данные о распространённости лекарственного паркинсонизма в популяции в настоящее время отсутствуют. Связано это с тем, что прицельному выявлению данной патологии нередко либо вообще не уделяется достаточного внимания, либо степень её тяжести недооценивается. О том, что проявления лекарственного паркинсонизма способны вызывать далеко не только антипсихотики, но и некоторые другие препараты, в том числе – препараты, часто принимаемые именно пожилыми людьми – осведомлены не все врачи. Недостаточная выявляемость лекарственного паркинсонизма, а также игнорирование или недооценка степени тяжести имеющегося лекарственного паркинсонизма нередко имеют место даже в отношении тех пациентов, которые получают препараты, заведомо способные вызывать выраженные проявления паркинсонизма (например, высокие дозы антипсихотиков) [12].

Кроме того, у пожилых пациентов, принимающих лекарства, потенциально способные вызывать лекарственный паркинсонизм, эту патологию нередко неправильно диагностируют как болезнь Паркинсона, как деменцию телец Леви, или как «сосудистый/атеросклеротический паркинсонизм». Аналогичным образом, у молодых пациентов, принимающих эти же лекарства, но имеющих отягощённый наркологический анамнез, или какие-либо токсические или органические поражения ЦНС, проявления лекарственного паркинсонизма нередко неправильно диагностируют как «последствия злоупотребления психоактивными веществами», или как «марганцевую энцефалопатию», «последствия отравления марганцем», или как «последствия органического поражения ЦНС» [12].

Традиционно принято считать, что клиническая симптоматика лекарственного паркинсонизма обычно характеризуется двусторонней, симметричной паркинсонической симптоматикой (в отличие от истинной болезни Паркинсона, для которой характерна асимметрия клинических проявлений паркинсонизма – на одной половине тела тремор, гипертонус мышц и мышечная ригидность выражены больше, на другой – меньше). Однако на самом

деле у 30–50 % пациентов с лекарственным паркинсонизмом наблюдается асимметричный паркинсонизм и/или асимметрия тремора. Поэтому асимметричность проявлений паркинсонизма или тремора сами по себе не должны служить единственным критерием для того, чтобы отвергнуть диагноз лекарственного паркинсонизма в пользу, например, болезни Паркинсона [12].

С другой же стороны, подобная асимметрия проявлений паркинсонизма или тремора при достоверно установленном диагнозе лекарственного паркинсонизма может служить указанием на некую скрытую, ранее не выявленную, органическую патологию ЦНС, которая и обуславливает эту асимметрию, или же может указывать на возможность развития у этого пациента в будущем истинной болезни Паркинсона. Поэтому такая асимметрия проявлений паркинсонизма или тремора при лекарственном паркинсонизме всегда должна настораживать врача и должна служить поводом для тщательного неврологического, медико-генетического и нейровизуализационного обследования пациента, в целях выявления или исключения органической патологии ЦНС и определения генетического риска развития болезни Паркинсона [12].

Также для лекарственного паркинсонизма в среднем характерны более выраженная брадикинезия, более выраженный гипертонус мышц и более выраженная мышечная ригидность, чем у пациентов с болезнью Паркинсона со сходной на первый взгляд степенью тяжести клинических проявлений паркинсонизма (сходной степенью выраженности тремора). Однако это тоже не может служить дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим надёжно отличить лекарственный паркинсонизм от, например, болезни Паркинсона. Единственным надёжным критерием, позволяющим достоверно отличить лекарственный паркинсонизм от паркинсонизма, вызванного какими-либо другими причинами (например, от болезни Паркинсона), является обратимость (обычно – полная, реже – частичная) проявлений паркинсонизма через некоторое время после отмены лекарственного препарата, предположительно вызвавшего развитие симптомов паркинсонизма [12].

При оценке состояния пациентов следует также иметь в виду, что во многих случаях проявления лекарственного паркинсонизма после отмены или прекращения приёма антипсихотиков или других лекарств, способных вызывать лекарственный паркинсонизм, уменьшаются или исчезают далеко не сразу после выведения остатков лекарственного препарата из организма. Обычные сроки для исчезновения или значительного уменьшения проявлений лекарственного паркинсонизма после отмены обычных, не пролонгированных форм антипсихотиков измеряются несколькими днями или, реже, несколькими неделями, а после отмены пролонгированных форм антипсихотиков – несколькими неделями или несколькими месяцами, в зависимости от дозы пролонгированного антипсихотика, от длительности его применения и от его периода полувыведения [25, 26, 27].

Однако в литературе описаны случаи затяжного (до 6 месяцев) течения лекарственного паркинсонизма даже после отмены обычных, не пролонгированных пероральных форм антипсихотиков, особенно у пожилых пациентов, у пациентов с депрессивными расстройствами, и у пациентов с предшествовавшими до назначения антипсихотиков органическими поражениями ЦНС, спо-

собными ухудшать переносимость антипсихотиков и усиливать проявления экстрапирамидного синдрома при их применении. Подобные случаи «затяжного течения лекарственного паркинсонизма» после отмены антипсихотика всегда требуют тщательного сбора анамнеза и тщательного неврологического и нейровизуализационного обследования пациента для исключения или подтверждения наличия органической патологии ЦНС (например, последствий перенесённой черепно-мозговой травмы, инсульта или энцефалита), которая может обуславливать или усугублять паркинсоническую симптоматику, а также для исключения или подтверждения таких альтернативных диагнозов, как болезнь Паркинсона, деменция телец Леви или сосудистый паркинсонизм [13, 26, 27].

Вместе с тем, в подобных сомнительных случаях, при отсутствии достоверных анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных в пользу иной этиологии паркинсонизма, также не следует и спешить ставить диагноз болезни Паркинсона, деменции телец Леви, или диагноз сосудистого, постэнцефалитического, посттравматического или какого-либо другого симптоматического паркинсонизма. Вся наблюдаемая паркинсоническая симптоматика, если она длится менее 6 месяцев после отмены антипсихотика и затем спонтанно проходит, может быть обусловлена вышеописанным «затяжным течением лекарственного паркинсонизма» [13, 26, 27].

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании лекарственного паркинсонизма

В 1994 году были опубликованы данные открытого проспективного исследования, посвящённого изучению эффективности и безопасности применения ЭСТ для купирования симптомов лекарственного паркинсонизма, возникающих на фоне лечения антипсихотиками у пациентов с шизофренией. В это исследование вошли 35 пациентов с шизофренией, у которых на фоне приёма антипсихотиков развились выраженные проявления лекарственного паркинсонизма, не устранявшиеся или в недостаточной мере устранявшиеся применением стандартных средств коррекции этого побочного эффекта (холинолитических корректоров типа тригексифенидила, биперидена, бензтропина, а также амантадина и др.). Всем этим пациентам был назначен курс ЭСТ с двусторонним наложением электродов, на фоне продолжения приёма антипсихотиков и корректоров [28].

У всех 35 вошедших в это исследование пациентов в ходе курса ЭСТ и в первые недели после него была отмечена значительная регрессия симптомов лекарственного паркинсонизма. Улучшение двигательных функций пациентов развёртывалось по ходу курса ЭСТ от сеанса к сеансу, вплоть до полного исчезновения симптомов лекарственного паркинсонизма. Только у 2 из 35 участников исследования после окончания курса ЭСТ сохранялся небольшой тремор рук. Этот тремор авторы цитируемого нами исследования расценили не как проявление лекарственного паркинсонизма, а как лёгкую форму поздней дискинезии [28].

Авторы данного исследования сделали вывод, что, по аналогии с давно установленной эффективностью и безопасностью ЭСТ при лечении болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний, протекающих с паркинсонической симптоматикой, применение ЭСТ также может быть эффективным и безопасным средством

коррекции проявлений лекарственного паркинсонизма, возникающих на фоне лечения антипсихотиками, в том числе и в тех случаях, когда стандартные средства фармакологической коррекции этого побочного эффекта оказались неэффективными или недостаточно эффективными, либо плохо переносятся пациентом [28].

Как известно, клозапин является единственным антипсихотиком, практически никогда не вызывающим симптомов лекарственного паркинсонизма или каких-либо других проявлений экстрапирамидного синдрома (кроме, может быть, акатизии) во всём диапазоне клинически применяемых доз. Все остальные антипсихотики, включая самые современные препараты из второго и третьего поколений, и даже «наименее экстрапирамидный» из них кветиапин, в различной степени склонны к вызыванию этих побочных эффектов, особенно при высоких дозах, когда атипичные антипсихотики утрачивают свою «атипичность». По этой причине достаточно давно было предложено переводить пациентов с шизофренией или с другими расстройствами психотического спектра, которые испытывают выраженные симптомы лекарственного паркинсонизма или иные выраженные проявления экстрапирамидного синдрома при применении других антипсихотиков, в том числе при применении современных препаратов второго и третьего поколений, именно на клозапин [29].

По этой же причине (наименьший потенциал вызывания экстрапирамидного синдрома) именно малые дозы клозапина или кветиапина считаются единственными безопасными антипсихотиками для лечения психозов, возникающих на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви (и являются единственными антипсихотиками, официально утверждёнными FDA для этой цели) [29].

В то же время именно клозапин по сей день остаётся абсолютным чемпионом по антипсихотической активности, и «золотым стандартом» лечения тяжёлых и резистентных психозов. Однако значительная часть пациентов с тяжёлыми и резистентными психозами вообще не реагирует или в недостаточной степени реагирует даже на монотерапию клозапином. Это вызывает необходимость в поиске методов потенцирования (аугментации) антипсихотического эффекта клозапина и преодоления полной или частичной резистентности к нему в подобных случаях. Одним из таких методов потенцирования антипсихотического действия клозапина и преодоления полной или частичной резистентности к нему – методов, имеющих доказанную эффективность и безопасность – как раз и является комбинирование клозапина с ЭСТ [29].

С другой же стороны, значительная часть пациентов с психозами, которые были переведены на монотерапию клозапином не из-за полной или частичной резистентности к другим антипсихотикам, а из-за развития при лечении другими антипсихотиками тяжёлых проявлений лекарственного паркинсонизма или вообще экстрапирамидного синдрома (например, акатизии, поздних дискинезий), не получают достаточного облегчения всей имеющейся экстрапирамидной симптоматики (паркинсонической, акатизивной, дискинетической) от одного лишь перевода на монотерапию клозапином [29].

Дело в том, что вызванная предшествующим применением других антипсихотиков (до перевода на монотерапию клозапином) экстрапирамидная симптоматика

порой бывает весьма стойкой во времени (как в случае «затяжного течения лекарственного паркинсонизма»), и довольно часто даже бывает необратимой или трудно обратимой (как в случае поздних дискинезий или, например, поздней акатизии). Это вызывает необходимость в применении, наряду с переводом на монотерапию клозапином, каких-либо дополнительных средств для коррекции этих стойких, длительное время сохраняющихся и после перевода на клозапин, проявлений экстрапирамидного синдрома [29].

Опять-таки, одним из весьма эффективных и безопасных методов для коррекции вышеуказанных стойких проявлений экстрапирамидного синдрома (в том числе для коррекции «затяжного лекарственного паркинсонизма», длительно сохраняющегося и после перевода на клозапин), является комбинирование клозапина с применением ЭСТ [29].

Полное отсутствие антипсихотического эффекта или недостаточная эффективность в отношении симптомов психоза, при одновременном сохранении на прежнем уровне или даже иногда ухудшении паркинсонической симптоматики (несмотря на очень низкий потенциал вызывания экстрапирамидного синдрома у клозапина и у кветиапина) нередко наблюдается и при лечении клозапином или кветиапином психозов на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви. Ухудшение паркинсонической симптоматики также бывает связано с тем, что в качестве первоочередной меры, которую следует предпринять при возникновении симптомов психоза на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви, обычно рассматривается снижение дозы леводопы и/или снижение дозы других дофаминергических агентов, и только при неэффективности или недостаточной эффективности этой меры – добавление малых доз клозапина или кветиапина [29].

С другой же стороны, сохранение в этой ситуации доз дофаминергических агентов на прежнем уровне, или даже их увеличение с целью уменьшения паркинсонической симптоматики – может усугублять психоз, развившийся на фоне прогрессирования болезни Паркинсона или деменции телец Леви, или мешать его лечению, ослаблять антипсихотическое действие клозапина или кветиапина [29].

Успешно выйти из этой трудной терапевтической дилеммы, часто возникающей при лечении психозов на фоне болезни Паркинсона или деменции телец Леви, пройдя в узком коридоре между Сциллой усиления проявлений психоза и Харибдой ухудшения симптомов паркинсонизма, и во многих случаях избежать необходимости в снижении доз леводопы и других дофаминергических препаратов, нередко помогает, опять-таки, комбинирование клозапина или кветиапина с применением ЭСТ. При этом важно, что ЭСТ не только усиливает антипсихотическое действие клозапина или кветиапина, но также одновременно уменьшает паркинсоническую и депрессивную симптоматику [29].

В 2006 г. был описан любопытный клинический случай, в котором назначение небольшой дозы оланзапина в качестве одновременно и антипсихотика, и средства для потенцирования антидепрессанта, у пациента с психотической формой депрессии привело к развитию у этого пациента выраженного лекарственного паркинсонизма, проявлявшегося прежде всего камптокормией, а также

к парадоксальному усугублению симптомов депрессии, вместо ожидавшегося лечащим врачом улучшения её симптоматики (вероятно, по механизму нейролептической депрессии) [30].

В связи с развитием вышеописанных побочных эффектов, оланзапин у данного пациента был отменен, а вместо него была назначена леводопа. Однако при такой смене терапии психическое состояние пациента, вместо ожидавшегося лечащим врачом улучшения, опять-таки резко ухудшилось, причём как по линии собственно депрессивной симптоматики, так и по линии сопутствующего (конгруэнтного депрессии) психоза. Кроме того, эффекта в отношении купирования симптомов лекарственного паркинсонизма, и в том числе проявлений камптокормии, от отмены оланзапина и назначения леводопы у этого пациента не наблюдалось. В итоге этому пациенту был назначен курс ЭСТ, который привёл к полному купированию всех симптомов как собственно депрессии, так и сопутствующего психоза, а также к купированию всех симптомов лекарственного паркинсонизма, включая камптокормию [30].

В 2011 г. описан другой интересный клинический случай затяжного многомесячного течения лекарственного паркинсонизма, осложнившегося развитием столь же затяжной нейролептической депрессии, у пожилой женщины (67 лет), после назначения рисперидона. Ни отмена рисперидона, ни длительный многомесячный приём (уже после отмены рисперидона) бензтропина, леводопы, прамипексола и различных антидепрессантов в комбинациях не оказали какого-либо положительного воздействия ни на паркинсоническую, ни на депрессивную симптоматику у этой пациентки. В связи с этим врачи даже подозревали, что данная пациентка, возможно, на самом деле страдает начальной стадией болезни Паркинсона, а назначение рисперидона всего лишь привело к манифестации или усугублению клинических проявлений этой болезни, которые ранее могли быть не столь клинически очевидными (и поэтому долгое время оставались незамеченными и самой пациенткой, и врачами), или даже могли быть скрытыми, латентными [31].

В связи с тотальной резистентностью как депрессивной, так и паркинсонической симптоматики и к антидепрессантам, и к антипаркинсоническим препаратам, этой пациентке был назначен курс ЭСТ. После проведения 19 сеансов ЭСТ у пациентки полностью купировалась вся имевшаяся на момент начала курса ЭСТ депрессивная симптоматика, а из имевшейся на момент начала курса ЭСТ симптоматики лекарственного паркинсонизма, к его окончанию сохранилась только умеренная брадикинезия. В последующие недели произошло спонтанное исчезновение остаточной брадикинезии [31].

Дальнейшее катamnестическое наблюдение за этой пациенткой подтвердило, что состояние, которое развилось у неё после назначения рисперидона, действительно было обусловлено затяжным течением лекарственного паркинсонизма и затяжной нейролептической депрессией, а не манифестацией клинических проявлений болезни Паркинсона или иного заболевания с паркинсонической симптоматикой под воздействием рисперидона [31].

Акатизия

Акатизия является одним из наиболее распространённых побочных эффектов, наблюдаемых при приёме

антипсихотиков или других лекарств с прямым или косвенным антидофаминергическим действием (например, метоклопрамида, циннаризина, прометазина, резерпина, тетрабеназина, метилдопы, многих антидепрессантов). Этот побочный эффект, его эпидемиологическая распространённость, факторы риска его возникновения, теории об его этиологии и патогенезе, осложнения, к которым он может приводить, а также методы его профилактики и лечения уже были предметом подробного рассмотрения в одной из наших предыдущих статей [14, 32].

Парадоксальным образом, акатизия также может наблюдаться и при отмене или снижении доз антипсихотиков, особенно при резкой их отмене или резком снижении доз («акатизия отмены»), а также при приёме леводопы или дофаминергических агонистов, при употреблении некоторых психоактивных веществ или, наоборот, при их синдроме отмены [14, 32].

Несмотря на то, что акатизию обычно группируют и рассматривают вместе с другими проявлениями экстрапирамидного синдрома, такими, как острые дискинезии, лекарственный паркинсонизм, в действительности акатизия не является в чистом виде экстрапирамидным симптомом – её этиология и патогенез более сложны, чем этиология и патогенез острых дискинезий или лекарственного паркинсонизма. Например, в отличие от проявлений лекарственного паркинсонизма, проявления акатизии не обнаруживают строгой корреляции со степенью блокады D_2 рецепторов в nigrostriарной системе. Поэтому акатизия может наблюдаться (и нередко наблюдается) даже при малых дозах антипсихотиков, хотя обычно она более выражена при их средних и высоких дозах. По этой же причине акатизию нередко вызывают даже те антипсихотики, которые обладают весьма низким потенциалом вызывания других проявлений экстрапирамидного синдрома (например, лекарственного паркинсонизма или острых дискинезий), такие, как клозапин, кветиапин или арипипразол [14, 32].

Вызванную приёмом антипсихотиков акатизию подразделяют на острую, или раннюю, проявляющуюся в первые дни и недели, а иногда даже часы или десятки минут после начала лечения антипсихотиками, и позднюю, проявляющуюся спустя месяцы и годы, а иногда и десятилетия приёма антипсихотиков. Поздняя акатизия классифицируется как вариант поздней дискинезии. Подобно другим вариантам поздней дискинезии, поздняя акатизия поддается лечению гораздо хуже, чем острая или подострая акатизия [14, 32].

Обычно акатизию описывают как неясное чувство тревоги и внутреннего беспокойства («психический компонент акатизии»), сопровождающееся специфическими сенсорными ощущениями в мышцах и суставах («сенсорный компонент акатизии», часто описываемый как «выкручивание суставов», «покалывание», «ползание мурашек глубоко под кожей, в мышцах»), а также настойчивой потребностью в движении и трудностью или невозможностью спокойно сидеть или стоять на одном месте («моторный компонент акатизии»). Акатизия является чрезвычайно мучительным для пациента состоянием. Некоторые пациенты даже описывают мучения, вызываемые акатизией, как «вызывающие желание выпрыгнуть из собственной кожи» [14, 32].

Чаще всего моторные проявления акатизии вовлекают нижние конечности и тазовый пояс. Однако они

могут затрагивать и верхнюю часть тела или даже всё тело, особенно при тяжёлых формах акатизии. Наиболее распространёнными и типичными моторными проявлениями акатизии являются потребность в смещении веса тела с одной ноги на другую при стоянии («переминание с ноги на ногу»), потребность в покачивании или размахивании ногами или в повторяющемся скрещивании и раскрещивании ног, в ёрзании на стуле при сидении, а также внешне бесцельная ходьба по кругу или из угла в угол комнаты. Однако проявления акатизии могут быть атипичными. Например, в ряде случаев внешние моторные проявления акатизии могут быть минимальными или даже вовсе отсутствовать, при наличии типичных сенсорного и психического компонентов, или наоборот. Или же акатизия может изолированно вовлекать одну половину тела, или нетипичные мышцы верхней половины тела. Например, описана изолированная акатизия затылочных мышц, проявляющаяся упорным стремлением сгибать и разгибать шею, качать головой, изолированная акатизия век в виде очень частого мигания и т. п. [14, 32].

Для купирования акатизии предложены и широко используются в клинической практике различные лекарства, в диапазоне от достаточно хорошо известных средств первой линии (липофильных β -блокаторов типа пропранолола, бензодиазепиновых транквилизаторов и других ГАМКергиков, таких, как вальпроаты, габапентин, прегабалин или баклофен, холинолитических корректоров типа тригексифенидила, биперидена, бензтропина, 5-НТ_{2А} антагонистов типа ципрогептадина, мirtазапина или миансерина, тразодона и др.), до таких достаточно экзотических средств, как применение слабых опиоидов (например, кодеина), α_1 адреноблокаторов (празозин, доксазозин), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, нимодипин), клонидина или никотинового пластыря [14, 32].

В контексте данной статьи важно то, что, несмотря на все усилия врачей, лекарственное лечение акатизии, даже с применением комбинаций из нескольких вышеупомянутых лекарств, довольно часто оказывается неэффективным или недостаточно эффективным. Кроме того, сложные схемы, содержащие комбинации из нескольких антиакатизивных лекарств, создают повышенный риск возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий, аллергических реакций, путаницы в приёме лекарств, снижения комплаентности пациентов к приёму лекарств, а также повышенный риск возникновения дополнительных побочных эффектов, уже не от антипсихотиков, а от самих по себе антиакатизивных лекарств. Это закономерно вызывает интерес и потребность в изучении антиакатизивного потенциала ЭСТ [14, 32].

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании акатизии

Одной группой авторов в 1992 г. описан интересный клинический случай тяжёлой лекарственно резистентной акатизии, вызванной лечением антипсихотиками у пациента с шизофренией. В описанном случае упорная акатизия у пациента сохранялась, несмотря на снижение дозы антипсихотика и назначение антихолинергических корректоров (последовательно были испробованы два разных препарата этой группы, с заменой первого на второй по причине неэффективности), затем на добавление липофильного β -блокатора (пропранолола), затем

на добавление также вальпроата и бензодиазепинового транквилизатора (клоназепам), затем на замену ранее применявшегося антипсихотика на препарат с более низким потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома и акатизии на фоне продолжения приёма комбинации антиакатизивных средств [33].

Более того, упорная акатизия у этого пациента сохранялась в течение 3 месяцев даже после вынужденной полной отмены антипсихотиков, несмотря на продолжение приёма им комбинации антиакатизивных средств. Дестабилизация психического состояния с рецидивом психотической симптоматики, которая закономерно наступила вследствие вынужденной полной отмены антипсихотиков, в сочетании с резистентностью акатизии у этого пациента к лекарственной терапии, вынудила врачей назначить этому пациенту курс ЭСТ. Лечение ЭСТ привело к успешному купированию как рецидива психоза, так и симптомов акатизии [33].

Годом позже, в 1993 г., другими авторами описан другой интересный клинический случай тяжёлой акатизии, также у пациента с шизофренией. В этом случае акатизия также была вызвана приёмом антипсихотиков, и тоже оказалась резистентной к традиционно применяемым для купирования акатизии лекарственным средствам, даже в комбинации. Кроме того, в случае этого пациента акатизия, по-видимому, вызвала также резистентность к различным антипсихотикам – получаемый от лечения ими антипсихотический эффект был минимальным или вовсе отсутствовал [34].

В случае этого пациента назначение курса ЭСТ привело не только к успешному купированию симптомов акатизии, но и позволило преодолеть резистентность к антипсихотикам, избежать вынужденной их отмены из-за их плохой переносимости и недостаточной эффективности, а также избежать необходимости в переводе пациента на клозапин (который, при всей его привлекательности как для случаев резистентных психозов, так и для случаев плохой переносимости других антипсихотиков именно из-за выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или акатизии на них, имеет зато большое количество других опасных побочных эффектов, в том числе метаболических, гематологических, сердечно-сосудистых) [34].

В обоих описанных выше случаях авторы сделали вывод, что применение ЭСТ, по-видимому, является эффективным и безопасным средством купирования акатизии, вызванной приёмом антипсихотиков, в том числе и в тех случаях, когда акатизия оказывается резистентной к стандартному лекарственному лечению. Кроме того, важно и то, что применение ЭСТ также позволяет, наряду с купированием акатизии, улучшить психическое состояние пациентов, купировать психоз, депрессивное или маниакальное состояние, преодолеть резистентность к антипсихотикам и/или антидепрессантам [33, 34].

Поздние дистонии и поздние дискинезии

Поздние дистонии и поздние дискинезии являются тяжёлым, болезненным и мучительным, нередко инвалидирующим и социально стигматизирующим пациента, осложнением длительного лечения антипсихотиками. Они могут вовлекать любую часть тела, но чаще всего – мышцы лица и шеи, кисти, ступни [35, 36].

Поздние дискинезии представляют собой аномальные, стереотипно повторяющиеся непроизвольные (не за-

висящие от воли пациента) движения. Наиболее часто поздние дискинезии проявляются медленными «скручивающими» или «покачивающими» хореоформными или атетоидными движениями кистей рук, ступней, а также орофациальной дискинезией в форме своеобразного тремора околоушных мышц («кроличий рот») или в форме постоянного стереотипного облизывания, кусания, выворачивания губ, высовывания языка, гримасничанья, или же в форме окулогирных дискинезий (вращение или закатывание глаз вверх или в сторону), дискинезий шеи (стереотипное покачивание головой, качание ею из стороны в сторону), дискинезий верхней половины туловища (стереотипное раскачивание вперёд и назад или из стороны в сторону), реже дискинезий таза (стереотипное выпячивание зада, покачивание им) и т. п. [14, 35, 36].

Поздние дистонии представляют собой стойкие сокращения или спазмы мышц, приводящие к их фиксации в одном и том же положении в течение длительного периода времени, измеряемого десятками секунд, минутами или десятками минут, а в крайних случаях – даже часами или днями. Они могут проявляться, например, стойким блефароспазмом, длительным окулогирным кризом (закатыванием глаз), стойкой гримасой (например, сардонической улыбкой), стойкой кривошеей, стойким принятием пациентом каких-то аномальных поз и т. п. [14, 35, 36].

Согласно общепринятому определению, в качестве поздних дискинезий можно рассматривать только те нарушения двигательных функций, которые возникают у пациентов после трёх и более месяцев приёма антипсихотиков (не обязательно подряд, а в сумме), и имеют стойкий характер (то есть, не просто сохраняются некоторое время и после отмены антипсихотиков, а сохраняются на протяжении длительного времени, более 6 месяцев, и, таким образом, не могут быть отнесены к «дискинезиям отмены антипсихотиков»). Однако описаны редкие идиосинкразические случаи развития стойких поздних дискинезий даже после всего двух недель лечения антипсихотиками, в основном у пожилых пациентов [37, 38, 39].

Оценки распространённости поздних дискинезий среди пациентов, получающих антипсихотики, у разных авторов значительно различаются. Тем не менее, не вызывает сомнений то, что риск развития поздних дискинезий значительно выше при применении антипсихотиков первого поколения, чем при применении препаратов второго и третьего поколений, выше при высоких среднесуточных дозах антипсихотиков, а также при комбинировании антипсихотиков друг с другом (то есть при полинейролепсии). Риск развития поздних дискинезий также повышается при применении пролонгированных форм антипсихотиков, по сравнению с применением их пероральных форм, с учётом возможности организации при приёме последних т. н. «лекарственных каникул». Он также выше при непрерывном поддерживающем лечении антипсихотиками, чем при прерывистом лечении (например, при использовании антипсихотиков только для купирования психотических или аффективных эпизодов). Поэтому соотношение «возможный риск/ожидаемая польза» от длительного поддерживающего лечения антипсихотиками должно оцениваться в каждом случае индивидуально, с учётом как риска рецидива психотического или аффективного эпизода, так и риска развития при длительном лечении антипсихотиками различных

поздних побочных эффектов, в том числе и поздних дискинезий [37, 38, 39].

Известно также, что риск развития поздних дискинезий носит кумулятивный характер (этот риск возрастает с увеличением суммарной длительности лечения за жизнь и длительности текущего эпизода непрерывного лечения, а также с увеличением кумулятивной дозы антипсихотиков за жизнь). При применении типичных антипсихотиков в среднем добавляется по 5 % новых случаев поздней дискинезии на каждый год лечения. После 20 лет непрерывного лечения типичными антипсихотиками признаки поздней дискинезии наблюдаются у не менее чем 50–60 % пациентов. В среднем у пациентов, длительно получающих типичные антипсихотики, распространённость поздних дискинезий составляет около 15–20 %, а у пациентов, длительно получающих антипсихотики второго и третьего поколений – от 0,5 до 5,6 % [37, 38, 39].

Наряду с применением антипсихотиков первого поколения, а не современных препаратов из второго и третьего поколений, общей длительностью лечения антипсихотиками и длительностью текущего эпизода непрерывного лечения, высокой текущей и кумулятивной за жизнь дозой антипсихотиков, к рискам развития поздней дискинезии относят также плохую переносимость антипсихотиков, наличие выраженных признаков экстрапирамидного синдрома (лекарственный паркинсонизм, акатизия) в ходе лечения ими, особенно наличие острых дискинезий на ранних стадиях лечения антипсихотиками, пожилой возраст, наличие существующей органической или сосудистой патологии ЦНС, наличие коморбидного сахарного диабета. К развитию поздних дискинезий при лечении антипсихотиками более предрасположены пациенты с аффективными расстройствами (биполярное аффективное расстройство, униполярные депрессии и др.), чем пациенты с шизофренией [40, 41].

Все формы поздних дискинезий являются трудно обратимыми, и даже чаще всего – потенциально необратимыми – осложнениями длительного лечения антипсихотиками. Показатель спонтанных ремиссий после длительного, многолетнего воздержания от дальнейшего приёма антипсихотиков при поздних дискинезиях составляет всего около 10 % [14, 36, 42].

Для лечения поздних дискинезий предложено множество различных лекарственных средств и методов, в частности, полная отмена антипсихотиков, перевод пациента на клозапин или на кветиапин (а если это невозможно, то, хотя бы, перевод с текущего антипсихотика на другой препарат с меньшим потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома, или хотя бы снижение дозы текущего антипсихотика с целью недопущения дальнейшего прогрессирования поздних дискинезий), применение резерпина, тетрабеназина, различных ГАМКергиков (вальпроатов, клоназепама, габапентина, прегабалина, баклофена и др.), витамина Е и других антиоксидантов, инъекции ботулинического токсина в поражённые спазмом мышцы и др. Тем не менее, несмотря на все усилия врачей, лечение поздних дискинезий часто оказывается малоэффективным или вовсе неэффективным [14, 35, 36].

В психиатрическом контексте важно также то, что развитие поздних дискинезий является маркером развития компенсаторной гиперчувствительности D₂ рецепторов при лечении антипсихотиками, а также маркером

развития или усиления под влиянием антипсихотиков оксидативного стресса, процессов нейровоспаления и нейродегенерации, и что поздние дискинезии часто сочетаются или сопровождаются развитием так называемых «поздних психозов гиперчувствительности» и появлением выраженной резистентности к лечебному действию антипсихотиков [14, 35, 36].

В свете всего вышесказанного, большой интерес вызывает исследование эффективности и безопасности применения ЭСТ при купировании поздних дискинезий.

Эффективность и безопасность ЭСТ при купировании поздних дистоний и поздних дискинезий

Ещё в 1983 г. Р. Чако и Л. Рутон было опубликовано описание серии из двух интересных клинических случаев эффективности ЭСТ в отношении симптомов поздней дискинезии из их собственной практики. В обоих описанных ими случаях пациенты изначально получали курсы ЭСТ с целью лечения основного психического расстройства, которое проявляло значительную степень резистентности к антипсихотикам. Таким образом, цель уменьшения или полного купирования проявлений поздней дискинезии с помощью применения ЭСТ первоначально вообще не ставилась авторами этой статьи в качестве терапевтической задачи. Тем не менее, они отметили, что у обоих пациентов применение ЭСТ, одновременно с лечебным эффектом в отношении симптомов психоза и депрессии, привело также и к значительному уменьшению выраженности проявлений поздней дискинезии. Положительный эффект в отношении симптоматики поздних дискинезий у обоих пациентов сохранялся и после прекращения курса ЭСТ в течение 1 года наблюдения [43].

Заинтересовавшись этим явлением, авторы цитируемой статьи, параллельно с представлением вышеупомянутых двух клинических случаев из их собственной практики, также провели краткий систематический обзор всей опубликованной по состоянию на 1983 г. литературы, посвящённой эффективности и безопасности применения ЭСТ для лечения поздних дискинезий. В результате составления этого обзора они пришли к выводу, что применение ЭСТ, действительно, является эффективным и безопасным методом лечения поздних дискинезий, в том числе и в лекарственно резистентных случаях, и что терапевтический эффект ЭСТ в отношении уменьшения или полного купирования симптоматики поздних дискинезий может сохраняться длительно после прекращения курса ЭСТ. Кроме того, они отметили также, что применение ЭСТ для купирования поздних дискинезий позволяет одновременно улучшить психическое состояние пациентов, купировать симптомы психоза и депрессии либо мании [43].

В 1988 г. Е. Госеком и Р. Веллером был описан клинический случай 54-летней женщины с биполярным аффективным расстройством 1-го типа, у которой после всего нескольких месяцев приёма антипсихотиков, назначенных для купирования маниакальной фазы её болезни, развилась стойкая и тяжёлая, лекарственно резистентная поздняя дискинезия. Несмотря на полную отмену антипсихотиков и запрет дальнейшего их назначения и использования (во избежание усугубления симптоматики поздней дискинезии), и на предпринимавшиеся врачами различные попытки лекарственного лечения поздней

дискинезии, в том числе с использованием комбинаций лекарств, степень выраженности симптомов поздней дискинезии у этой пациентки практически не уменьшалась в течение последующих 5 лет наблюдения. Однако, когда этой пациентке был назначен курс ЭСТ по поводу очередного рецидива аффективного расстройства, проведение ЭСТ привело не только к резкому улучшению её психического состояния и к купированию аффективного эпизода, но и к резкому уменьшению выраженности симптоматики поздней дискинезии [44].

Авторы, описавшие этот клинический случай, констатировали, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом не только для купирования аффективных эпизодов, но и для уменьшения или купирования симптомов поздней дискинезии, вызванных предшествующим лечением антипсихотиками. Кроме того, они также напомнили о том, что пациенты с аффективными расстройствами, согласно статистике, более предрасположены к развитию выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома, а затем и к развитию стойкой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками, чем пациенты с шизофренией, а пациенты пожилого или старческого возраста (в данном случае – женщина 54 лет) ещё более предрасположены к развитию этого осложнения, чем пациенты более молодого возраста [44].

Для ЭСТ же, напротив, эффективность лечения выше при аффективных расстройствах, чем при шизофрении. Кроме того, показана высокая эффективность и безопасность применения ЭСТ именно у пациентов пожилого возраста. В связи с этим авторы цитируемой статьи призвали к большей осторожности и умеренности в применении антипсихотиков для купирования аффективных эпизодов, или для потенцирования антидепрессантов при униполярных депрессиях, особенно у пожилых пациентов с их повышенным риском развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и/или стойкой поздней дискинезии, и к более широкому применению ЭСТ и нормотимиков, которые не имеют таких рисков, у данных категорий пациентов [44].

В том же 1988 г. П. Малек-Ахмади и Р. Веддиг опубликовали другой сходный клинический случай. В этом случае у пожилой пациентки с психотической формой депрессии, у которой уже имелись выраженные симптомы поздней дискинезии из-за предшествующего лечения антипсихотиками, назначение курса ЭСТ привело к успешному купированию не только симптомов собственно депрессии и сопутствующего ей психоза, но и клиники поздней дискинезии. Авторы этой статьи, подобно ранее процитированным нами Госеку и Веллеру, тоже напомнили о повышенном риске развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой и необратимой поздней дискинезии именно у пациентов с аффективными расстройствами (по сравнению с пациентами с шизофренией), и у пожилых пациентов (по сравнению с пациентами более молодого возраста), а также о том, что ЭСТ, наравне с комбинацией антидепрессанта и антипсихотика, может и должна рассматриваться в качестве одного из средств первой линии при лечении психотической формы депрессии (а у пожилых пациентов, возможно, даже в качестве средства более предпочтительного, чем комбинация антидепрессанта и антипсихотика). Кроме того, они, так же как и Госек с Веллером, пришли к выводу, что ЭСТ является эффектив-

ным и безопасным методом не только для купирования психотической депрессии, но и для лечения поздней дискинезии [45].

Также в 1988 г. другая группа авторов представила описание клинического случая пациента с биполярным аффективным расстройством, у которого применение ЭСТ привело не только к успешному купированию маниакального эпизода, но и к резкому уменьшению выраженности симптоматики поздней дискинезии, имевшейся у этого пациента из-за предшествующего применения антипсихотиков (не только в этом эпизоде). Опять-таки, авторы этой статьи, наряду с констатацией эффективности и безопасности ЭСТ в купировании поздних дискинезий, тоже не упустили случая напомнить читателю о нежелательности чрезмерного увлечения лечением антипсихотиками именно при аффективных расстройствах (как раз из-за повышенного риска выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой поздней дискинезии), и о том, что ЭСТ эффективна и безопасна при купировании аффективных эпизодов любого знака, но применяется при аффективных расстройствах незаслуженно редко, реже, чем следовало бы [46].

В 1990 г. ещё одна группа авторов опубликовала описание серии из трёх клинических случаев депрессии у пожилых пациентов, осложнившейся развитием поздних дискинезий из-за предшествующего применения антипсихотиков. Во всех трёх случаях применение ЭСТ привело не только к эффективному и безопасному купированию депрессии, но и к значительному уменьшению выраженности симптомов поздних дискинезий. Кроме того, авторы этой статьи также напомнили, что ЭСТ является одним из методов первой линии при лечении депрессий позднего возраста (особенно протекающих с меланхолической или психотической симптоматикой), и что её применение именно при депрессиях позднего возраста многими экспертами рассматривается как более предпочтительное, по сравнению с применением комбинации антидепрессанта и антипсихотика [47].

В том же 1990 г. Р. Сандик решил изучить вопрос о том, имеется ли какая-то статистическая корреляция между терапевтическим эффектом ЭСТ в отношении симптомов аффективной патологии, и её эффективностью в отношении симптомов поздних дискинезий у тех же пациентов. Несмотря на маленький размер выборки (в этом исследовании приняло участие всего 18 пациентов с аффективными расстройствами), результаты этого исследования оказались очень интересными. А именно, автором было показано, что между статусом респондера или нон-респондера на применение ЭСТ для лечения аффективных эпизодов, и уменьшением выраженности симптомов поздней дискинезии под влиянием ЭСТ у этого же пациента, существует значительная статистическая корреляция ($p \leq 0,005$) [48].

В 1995 г. Б. Ханин с соавторами представили описание клинического случая пациента с шизоаффективным расстройством, страдавшего поздними дискинезиями из-за предшествующего многолетнего лечения антипсихотиками. Кроме того, у этого пациента также имелись выраженные проявления экстрапирамидного синдрома при лечении антипсихотиками текущего эпизода (резистентный к применению антихолинергических корректоров лекарственный паркинсонизм, а также резистентная к добавлению β -блокаторов, бензодиазепинов и вальпро-

атов акатизия). Применение ЭСТ в описываемом данными авторами случае привело не только к эффективному и безопасному купированию симптомов текущего эпизода шизоаффективного расстройства, но и к заметному уменьшению проявлений лекарственного паркинсонизма, акатизии и поздних дискинезий у этого пациента [49].

Одновременно с представлением вышеупомянутого клинического случая и констатацией эффективности и безопасности ЭСТ в купировании как симптомов шизоаффективного расстройства, так и проявлений экстрапирамидного синдрома (лекарственного паркинсонизма, акатизии и поздних дискинезий), данные авторы напомнили о том, что шизоаффективное расстройство является, в некотором смысле, «промежуточным» состоянием между «чистой» шизофренией и «чистым» биполярным аффективным расстройством не только в отношении клинической симптоматики, течения и прогноза, но и в отношении вероятности развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и/или стойкой и необратимой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками, а также в отношении вероятности получения положительного терапевтического ответа (респонса) при применении ЭСТ и/или нормотимиков. В этой связи они указали, что ЭСТ при лечении шизоаффективного расстройства используется ещё реже, чем при лечении биполярного аффективного расстройства или униполярных депрессий, и в обоих случаях незаслуженно редко – реже, чем следовало бы [49].

В 1996 г. турецкие авторы описали клинический случай 44-летнего мужчины с 14-летним стажем заболевания кататонической формой шизофрении и 2-летним стажем страдания поздними дискинезиями из-за предшествующего многолетнего лечения антипсихотиками. Ухудшение психического состояния пациента в последние месяцы перед назначением курса ЭСТ характеризовалось нарастающей резистентностью к антипсихотикам. Это привело к четырём кратковременным госпитализациям подряд за всего семь месяцев из-за ранних рецидивов [50].

В связи с нарастающей резистентностью к антипсихотикам и частыми рецидивами кататонической и параноидной симптоматики, которые приводили к частым повторным госпитализациям, вышеупомянутому пациенту был назначен амбулаторный курс ЭСТ. Амбулаторное проведение острого курса ЭСТ привело не только к эффективному и безопасному купированию кататонии и психоза без дополнительного применения антипсихотиков, но и к попутному купированию симптомов поздней дискинезии. В результате лечения ЭСТ этот пациент вышел в полную клиническую ремиссию и по линии психоза, и по линии поздней дискинезии. В дальнейшем он не нуждался ни в дополнительном назначении антипсихотиков, ни в медикаментозном лечении поздних дискинезий, ни в повторных госпитализациях на протяжении всех 9 месяцев наблюдения, до публикации ими материалов этой статьи. В течение этих 9 месяцев данный пациент продолжал получать ЭСТ в поддерживающем режиме [50].

Авторы этой статьи напомнили, что ЭСТ особенно эффективна при лечении кататонии различного генеза, в том числе при лечении кататонической формы шизофрении, и что ЭСТ является одним из средств первой линии именно при этой форме шизофрении. Кроме того, они также напомнили, что развитие поздних дискинезий

статистически ассоциируется с развитием так называемых поздних психозов гиперчувствительности, и с резистентностью к антипсихотикам. В этой связи они указали, что применение ЭСТ на более раннем этапе болезни у описываемого ими пациента, скорее всего, позволило бы избежать развития у него как поздних дискинезий, так и выраженной резистентности к антипсихотикам [50].

В 2004 г. японские авторы опубликовали описание клинического случая пациента с униполярным терапевтически резистентным депрессивным расстройством, у которого имелась поздняя дискинезия из-за предшествующего многомесячного применения различных антипсихотиков для потенцирования антидепрессантов, в целях преодоления резистентности. Применение ЭСТ у этого пациента привело не только к эффективному и безопасному купированию депрессии, но и к значительному уменьшению симптоматики поздних дискинезий. Наряду с констатацией эффективности и безопасности ЭСТ как в лечении депрессий (в том числе терапевтически резистентных форм депрессий), так и в уменьшении или устранении симптомов поздней дискинезии, авторы этой публикации в очередной раз указали на целесообразность применения ЭСТ на более ранних этапах формирования терапевтической резистентности при депрессиях, и на более высокую подверженность пациентов с аффективными расстройствами (особенно в депрессии) риску развития выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома или стойкой поздней дискинезии при лечении антипсихотиками [51].

В 2005 г. другие авторы представили описание клинического случая пациента с хронической параноидной шизофренией, у которого на фоне лечения антипсихотиками развилась поздняя дискинезия в виде блефароспазма. Проведение курса ЭСТ привело не только к улучшению психического состояния пациента, но и к купированию блефароспазма. Ремиссия как по линии психоза, так и по линии поздней дискинезии поддерживалась на протяжении трёх месяцев наблюдения после окончания поддерживающего курса ЭСТ до публикации авторами этой статьи [52].

В 2007 г. А. Шарма с соавторами описали другой сходный клинический случай, в котором поздняя дискинезия, вызванная длительным лечением антипсихотиками, у пациента с шизофренией проявлялась в виде блефароспазма и дистонических движений глазных яблок. Применение ЭСТ и в этом случае привело, одновременно с улучшением психического состояния пациента, также и к значительному уменьшению выраженности симптомов поздних дискинезий. Авторы констатировали, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом лечения при различных лекарственно индуцированных двигательных нарушениях (*drug-induced movement disorders*), особенно при поздних дискинезиях [53].

Наконец, в 2014 г. были опубликованы результаты небольшого (18 пациентов) пилотного открытого исследования, посвящённого изучению эффективности и безопасности применения ЭСТ для лечения поздней дискинезии, вызванной длительным лечением антипсихотиками. Выраженность симптоматики поздней дискинезии в этом исследовании оценивалась с помощью стандартной Шкалы аномальных непроизвольных движений (AIMS) до начала курса ЭСТ и после его окончания. Пациенты, у которых после окончания курса ЭСТ пока-

затели выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS снижались более чем на 50 % от исходного уровня, классифицировались как респондеры. Пациенты, у которых снижение выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS после окончания курса ЭСТ было менее чем на 50 % или вовсе отсутствовало, классифицировались как не-респондеры. Среди 18 пациентов оказалось 7 респондеров, что даёт оценку *response rate* в 39 %. Средняя оценка выраженности симптомов поздней дискинезии по шкале AIMS по всей группе из 18 пациентов уменьшилась с исходных $19,1 \pm 4,7$ балла на момент начала курса ЭСТ до $9,6 \pm 4,2$ балла на момент его окончания [42].

Авторы этого исследования заключили, что ЭСТ является эффективным и безопасным методом лечения поздней дискинезии, в том числе в лекарственно резистентных случаях. Они также констатировали, что, несмотря на относительно умеренный *response rate* (39 %), полученный ими в этом исследовании, в свете того, что поздняя дискинезия вообще является трудно поддающимся лечению состоянием, такую величину *response rate* следует расценивать как значительную. А в свете ограниченности имеющихся у нас сегодня терапевтических опций для лечения поздних дискинезий, особенно в тяжёлых и лекарственно резистентных случаях, ЭСТ является весьма полезным и перспективным методом лечения этого тяжёлого, нередко инвалидизирующего и социально стигматизирующего пациентов осложнения от длительного лечения антипсихотиками [42].

Ятрогенная кататония

и злокачественный нейролептический синдром

Давно и хорошо известно, что антипсихотики (за исключением, возможно, клозапина), обладая высокой эффективностью в отношении галлюцинаторно-бредовой симптоматики, в то же время обладают весьма скромной или малой, а иногда и вовсе нулевой (отсутствующей) эффективностью в отношении симптомов кататонии. Более того, применение антипсихотиков иногда приводит даже к усугублению уже имеющихся симптомов кататонии, или к проявлению симптомов кататонии *de novo* у пациента, у которого этих симптомов раньше не наблюдалось. Это явление называют ятрогенной кататонией (в случае кататонии, вызванной применением антипсихотиков – фармакогенной, или нейролептик-индуцированной кататонией) [54].

В историческом плане интересно отметить, что способность антипсихотиков вызывать кататонические явления *de novo* была впервые отмечена задолго до начала их клинического применения. Это случилось, когда Симона Курвуазье, главный фармаколог фирмы Рон-Пуленк Рорер, исследуя эффекты, которые оказывало введение хлорпромазина на экспериментальных мышей и крыс, отметила, что большие дозы хлорпромазина вызывают у животных состояние каталепсии. Сегодня мы знаем, что вызываемая большими дозами антипсихотиков у животных каталепсия является эквивалентом экстрапирамидного синдрома при терапевтических дозах антипсихотиков у человека. Мы также знаем сегодня, что возникновение под влиянием антипсихотиков *de novo* симптомов кататонии у человека также возможно, особенно при больших дозах антипсихотиков [55].

На основании того, что антипсихотики, так же как и серотонинергические галлюциногены типа ме-

скалина, псилоцибина, ЛСД, и появившийся позднее кетамин, легко вызывают у экспериментальных животных каталепсию (эквивалент кататонии у человека), знаменитый французский психиатр-долгожитель Анри Барюк в своё время даже отрицал полезность антипсихотиков для лечения шизофрении в принципе, считая, что антипсихотики не лечат, а, наоборот, усугубляют шизофрению, подобно галлюциногенам и кетамину. Лишь позднее, в 1970-х годах, Анри Барюк признал свою ошибку [55].

В то же время ЭСТ, в противоположность антипсихотикам, напротив, высокоэффективна в устранении именно кататонической и аффективной симптоматики (в том числе и в устранении нейролептических депрессий, и в устранении *de novo* ятрогенной кататонии, вызванной предшествующим применением антипсихотиков), и относительно менее эффективна в отношении галлюцинозоподобной симптоматики [56].

Подобно тому, как фебрильная кататония рассматривается как редкая, но наиболее злокачественная и неблагоприятно протекающая, наиболее опасная для жизни разновидность кататонической формы шизофрении, так же и злокачественный нейролептический синдром можно рассматривать как крайнюю, наиболее злокачественную и наиболее яркую по своим клиническим проявлениям, «фебрильную» степень нейролептик-индуцированной кататонии, а также как крайнее, экстремальное проявление «обычного», не злокачественного «нейролептического синдрома», или, говоря современным языком, как крайнее проявление экстрапирамидного синдрома, крайнюю степень его тяжести [54].

Однако многие современные авторы избегают использования термина «нейролептик-индуцированная кататония», а также термина «нейролептический синдром» без прилагательного «злокачественный». Вместо этого они пользуются иным определением злокачественного нейролептического синдрома. Согласно этому определению, злокачественный нейролептический синдром вовсе не обязательно протекает в такой тяжёлой, максимально развёрнутой форме, как это подразумевалось во времена первых описаний его симптоматики Жаном Деле и Пьером Деникером [56].

По современным представлениям, в картине злокачественного нейролептического синдрома вовсе не обязательно должны присутствовать все его классические симптомы. На самом деле, злокачественный нейролептический синдром может представлять собой спектр или континуум различных по тяжести форм, от сравнительно лёгких и стёртых (скажем, сочетание появления у пациента, получающего антипсихотики, всего лишь субфебрильной температуры, с усилением у него мышечной ригидности, уже должно настораживать врача в отношении возможности текущего наличия или возможности скорого развития у пациента злокачественного нейролептического синдрома, и уже может само по себе считаться лёгкой формой злокачественного нейролептического синдрома, даже если других классических симптомов этого синдрома у этого пациента нет, и даже если состояние пациента не прогрессирует далее в сторону ухудшения при продолжении приёма антипсихотиков, но при этом иного, чем злокачественный нейролептический синдром, объяснения появлению этих симптомов у пациента найти не удаётся), до крайне тяжёлых, полномасштабно развёрнутых, «классических»

форм злокачественного нейролептического синдрома, впервые описанных Деле и Деникером [56].

Так или иначе, развитие злокачественного нейролептического синдрома (даже в вышеописанных сравнительно лёгких и стёртых случаях) является хотя и редким, но крайне опасным и потенциально летальным побочным эффектом, иногда наблюдающимся при лечении антипсихотиками или другими средствами, прямо или косвенно угнетающими дофаминергическую нейротрансдукцию (например, метоклопрамидом, циннаризином и т. п.). Развитие злокачественного нейролептического синдрома также может наблюдаться при резкой отмене или резком снижении доз антихолинергических средств или амантадина на фоне приёма стабильной, ранее хорошо переносимой дозы антипсихотиков. У пациентов с болезнью Паркинсона, деменцией телец Леви или другими заболеваниями с паркинсонической симптоматикой развитие состояния, напоминающего злокачественный нейролептический синдром, может также наблюдаться при резкой отмене или резком снижении доз леводопы и/или других дофаминергических агентов [57].

В своей наиболее развёрнутой, «классической», форме злокачественный нейролептический синдром проявляется резким усилением проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, в том числе выраженной мышечной ригидностью и тремором, фебрильной лихорадкой, выраженной вегетативной неустойчивостью, изменениями в психическом состоянии (резкое усиление исходно имевшейся психотической и/или аффективной симптоматики, спутанность сознания, возбуждение, делирий, кататонический ступор или, наоборот, сопор и даже кома), а также значительными изменениями лабораторных показателей (повышение уровней мышечных и печёночных ферментов, в частности, креатинфосфокиназы, альдолазы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, снижение уровня сывороточного железа, метаболический ацидоз, лейкоцитоз) [54, 58].

Развитие злокачественного нейролептического синдрома может наблюдаться при лечении практически любым антипсихотиком, как из первого, так и из второго и третьего поколений. Однако мощные, высокопотентные типичные антипсихотики вызывают злокачественный нейролептический синдром гораздо чаще, чем препараты второго и третьего поколений. Риск развития злокачественного нейролептического синдрома также повышается при высоких начальных и конечных суточных дозах антипсихотиков, при быстром наращивании доз антипсихотиков, при полинейролепсии (комбинировании антипсихотиков), при сочетании антипсихотиков с другими прямо или косвенно антидофаминергическими агентами (например, литием или некоторыми антидепрессантами), при плохой переносимости пациентом антипсихотиков, при развитии у него выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома на фоне лечения антипсихотиками, и/или при недостаточной лекарственной коррекции проявлений экстрапирамидного синдрома [59, 60, 61].

Наиболее часто злокачественный нейролептический синдром возникает в первые 30 дней после начала лечения антипсихотиками, после добавления ещё одного антипсихотика или после резкого повышения дозы антипсихотика, либо после резкого снижения дозы или отмены антихолинергических корректоров, амантадина. Однако он может возникнуть на любом этапе лечения [59, 60, 61].

Описаны редкие казуистические случаи возникновения злокачественного нейролептического синдрома даже при лечении клозапином и кветиапином (которые, как известно, среди всех антипсихотиков обладают наименьшим потенциалом вызывания экстрапирамидного синдрома, особенно это относится к клозапину). Но во всех описанных в литературе случаях злокачественного нейролептического синдрома, возникших на фоне приёма клозапина или кветиапина, до перевода на эти антипсихотики пациенты получали другие антипсихотики, причём в достаточно высоких дозах. Поэтому некоторые специалисты считают спорным и недоказанным тот факт, что клозапин и кветиапин, подобно прочим антипсихотикам, тоже могут вызывать злокачественный нейролептический синдром [59, 60, 61].

Риск развития злокачественного нейролептического синдрома также выше у пожилых пациентов, у пациентов с органическими поражениями ЦНС, с дефицитом железа, у ослабленных пациентов с плохим соматическим состоянием, с интеркуррентными инфекциями. Этот риск повышается при обезвоживании, в жару (при высокой температуре внешней среды). У пациентов с кататонией или с аффективными расстройствами риск развития злокачественного нейролептического синдрома выше, чем у пациентов с шизофренией (кроме кататонической формы) [59, 60, 61].

Благодаря повышению осведомлённости практических врачей о злокачественном нейролептическом синдроме, в том числе о существовании его сравнительно лёгких и стёртых форм, благодаря более ранней диагностике этого опасного осложнения от лечения антипсихотиками, а также благодаря отказу от применения полинейролепсии, от использования чрезмерно завышенных доз антипсихотиков, от быстрого наращивания доз антипсихотиков в пользу более консервативных их дозировок и более осторожных и плавных схем их наращивания, и особенно – благодаря отказу от применения некогда популярных тактик «быстрой нейролептизации», «галоперидоловых или мажептиловых химишоков», «галоперидоловых наркозов», и от чрезмерного увлечения пролонгированными формами типичных антипсихотиков, заболеваемость злокачественным нейролептическим синдромом в западных странах ещё в 1970-е годы снизилась с 3 до 0,1 % [62].

Последующий массовый переход от использования антипсихотиков первого поколения к препаратам второго и третьего поколений (особенно у первичных, ранее не леченых, пациентов), произошедший в период с 1980-х годов по настоящее время, ещё больше снизил заболеваемость злокачественным нейролептическим синдромом – с типичных для начала 1980-х годов 0,1 % до нынешних 0,01–0,02 % [62].

Тем не менее, несмотря на это резкое снижение частоты встречаемости, злокачественный нейролептический синдром по сей день остаётся одной из важных причин заболеваемости и смертности среди пациентов, получающих антипсихотики [58].

Между тем, в России адекватной статистики частоты развития злокачественного нейролептического синдрома не ведётся, а полинейролепсия, злоупотребление чрезмерно завышенными дозами антипсихотиков, быстрым наращиванием их доз, всё ещё продолжающееся массовое употребление типичных антипсихотиков в каче-

стве средств первой линии терапии, даже для пациентов с первым эпизодом, так же как и недостаточное внимание к коррекции экстрапирамидного синдрома и акатизии при применении антипсихотиков, и скученность пациентов, плохие санитарные условия, жара, недостаточная вентиляция, недостаточное внимание к питанию и снабжению водой пациентов, гораздо более актуальны, чем на Западе. Это заставляет предполагать, что для России проблема злокачественного нейролептического синдрома ещё более актуальна, чем для западных стран.

Эффективность и безопасность применения ЭСТ для лечения ятрогенной кататонии и злокачественного нейролептического синдрома

Ещё в 1987 г. группой авторов во главе с известным исследователем природы злокачественного нейролептического синдрома С. Кароффом описан клинический случай тяжёлого и затяжного течения злокачественного нейролептического синдрома, осложнившегося присоединением вторичной бактериальной инфекции, развитием гипокалиемии и анемии. Стандартное лекарственное лечение злокачественного нейролептического синдрома (немедленная отмена антипсихотиков, назначение бромкриптина, амантадина, дантролена, бензодиазепинов, холинолитических корректоров, β-блокаторов, инфузионная терапия, поддержание жизненно важных функций организма) оказалось неэффективным [63].

В качестве жизнеспасающей меры для лечения злокачественного нейролептического синдрома этому пациенту был назначен курс ЭСТ. Несмотря на исходно большую тяжесть соматического состояния пациента и наличие у него к моменту начала курса ЭСТ осложнений злокачественного нейролептического синдрома, курс ЭСТ прошёл без каких-либо осложнений и привёл к быстрому и полному купированию сначала симптоматики злокачественного нейролептического синдрома, а затем и психотической симптоматики, по поводу которой первоначально и были назначены антипсихотики [63].

Немногим позднее, в 1990 г., С. Харланд с соавторами описали похожий случай тяжёлого, затяжного и лекарственно резистентного течения злокачественного нейролептического синдрома. В этом случае курс ЭСТ, состоявший из 8 сеансов, проведённых на протяжении 6 недель, также привёл к быстрому и полному купированию сначала симптоматики злокачественного нейролептического синдрома, а затем аффективной и психотической симптоматики, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики [64].

В 1994 г. группа датских авторов сообщила об успешном применении ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома у беременной женщины. В данном случае применение ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома позволило избежать назначения таких не рекомендованных при беременности лекарств для лечения злокачественного нейролептического синдрома, как бромкриптин и дантролен, и тем самым избежать потенциального риска нанесения вреда развивающемуся плоду [65].

Другая группа авторов в 1997 г. описала клинический случай развития тяжёлого, затяжного и лекарственно резистентного злокачественного нейролептического синдрома у 19-летней девушки. В описанном этими авторами случае резкая отмена антипсихотиков, ин-

фузионная терапия и лечение бензодиазепинами, β -блокаторами и холинолитическими корректорами, бромкриптином, амантадином и дантроленом были начаты со значительным опозданием – не при первых же признаках злокачественного нейролептического синдрома, или даже при подозрениях на начинающийся злокачественный нейролептический синдром, как это рекомендуется во всех современных руководствах по психиатрии и психофармакотерапии, а уже на фоне полностью развёрнутой клиники злокачественного нейролептического синдрома [66].

В описываемом выше случае стандартное лекарственное лечение злокачественного нейролептического синдрома оказалось неэффективным, возможно, как раз из-за промедления с его началом. В связи с этим, в качестве жизнеспасающей меры, данной пациентке были проведены два сеанса множественной мониторируемой ЭСТ, по 3 конвульсивных стимуляции за одну анестезию. Несмотря на то, что лечение ЭСТ в данном случае было начато с ещё большим опозданием, чем это рекомендуется современными руководствами по психиатрии и по психофармакотерапии (опять-таки, не при первых же признаках злокачественного нейролептического синдрома и не параллельно с лекарственной терапией, а на фоне уже полностью развёрнутой клиники злокачественного нейролептического синдрома, да ещё и после потери нескольких дней на неэффективные попытки чисто лекарственного лечения), оно привело к быстрому и полному купированию всей симптоматики злокачественного нейролептического синдрома [66].

В 1999 г. Дж. Троллор и П. Сачдев представили подробное описание и детальный клинический разбор серии из девяти последовательных клинических случаев, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность ЭСТ при лечении злокачественного нейролептического синдрома (в том числе при неэффективности стандартной лекарственной терапии, при тяжёлом и/или затяжном течении злокачественного нейролептического синдрома, при развитии его осложнений), которые наблюдались в их собственной практике. Одновременно с этим они провели тщательный систематический обзор и мета-анализ 45 ранее опубликованных к тому времени научных работ о применении ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома [67].

В результате проведения этого мета-анализа, а также на основании собственной клинической практики (описанных ими девяти случаев) вышеупомянутые авторы пришли к выводу, что ЭСТ является высокоэффективным и безопасным методом лечения злокачественного нейролептического синдрома, в том числе при неэффективности или недостаточной эффективности стандартной лекарственной терапии, при тяжёлом и/или затяжном течении злокачественного нейролептического синдрома, при развитии его осложнений [67].

Как по данным литературы, обобщённым в мета-анализе Дж. Троллора и П. Сачдева, так и по их собственным клиническим наблюдениям, первые признаки терапевтического эффекта от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома, в виде уменьшения его клинической симптоматики, обычно проявляются уже после первых нескольких сеансов ЭСТ, а иногда уже после первого же сеанса, особенно в тех случаях, когда применялась множественная монитори-

руемая ЭСТ. В среднем для полного развёртывания терапевтического эффекта ЭСТ при злокачественном нейролептическом синдроме требуется 3–5 сеансов ЭСТ (иногда до 6 сеансов) [67].

Поскольку же применение ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома позволяет, одновременно с купированием симптоматики собственно этого осложнения, оказать положительное терапевтическое влияние также и на ту психическую патологию, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики (будь то психотический, маниакальный или депрессивный эпизод, или, например, тяжёлое обсессивно-компульсивное расстройство), и избежать необходимости в повторном назначении антипсихотиков в ближайшее после курса ЭСТ время (а значит, и риска повторения злокачественного нейролептического синдрома), то курс ЭСТ после полного купирования симптомов злокачественного нейролептического синдрома обычно продлевали до 10–12 сеансов, а иногда и более. Именно такая тактика применения ЭСТ при злокачественном нейролептическом синдроме и рекомендуется данными авторами [67].

Авторы цитируемого нами мета-анализа указывают, что, как по данным литературы, так и по их собственному клиническому опыту, наличие или отсутствие положительного терапевтического эффекта от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома в каждом конкретном случае невозможно заранее предсказать, исходя из таких характеристик пациента, как возраст, пол, характер психической или неврологической патологии, по поводу которой исходно назначались антипсихотики (основной психиатрический или неврологический диагноз), стаж основного заболевания, особенности его симптоматики и течения, наличие или отсутствие каких-либо соматических или неврологических коморбидностей, типы и дозировки применявшихся антипсихотиков, или какие-либо особенности симптоматики и течения самого этого осложнения (например, общая тяжесть симптоматики, или наличие либо отсутствие в клинической картине злокачественного нейролептического синдрома каких-то конкретных его симптомов, таких, как помрачение сознания или кататония), наличие или отсутствие осложнений злокачественного нейролептического синдрома, таких, как пневмония или пролежни, и т. п. [67].

В том же 1999 г., когда опубликовали свой мета-анализ и представление серии из девяти клинических случаев эффективного и безопасного применения ЭСТ при лечении злокачественного нейролептического синдрома Дж. Троллор и П. Сачдев, двое японских авторов – К. Нишиджима и Т. Ишигуро – опубликовали сообщение о другой серии из пяти клинических случаев злокачественного нейролептического синдрома, которые протекали с выраженной психотической и кататонической симптоматикой и со спутанностью сознания. В каждом из пяти описанных этими авторами случаев применение ЭСТ также оказалось высокоэффективным и безопасным методом купирования злокачественного нейролептического синдрома [68].

В каждом из описанных вышеупомянутыми авторами случаев выраженный положительный клинический эффект от применения ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома, в виде значительного

уменьшения тяжести его симптоматики, наступал уже после 1–2 сеансов ЭСТ. Полное купирование всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома наблюдалось уже после 3-го или 4-го сеанса ЭСТ. Среднее время от начала курса ЭСТ до полного купирования всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома составляло около 6 дней. Несмотря на исходно большую тяжесть психического и соматического состояния описываемых японскими авторами пациентов, никаких побочных эффектов от применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома у них отмечено не было [68].

В 2005 г. польские авторы представили описание клинического случая 28-летнего пациента с диагнозом кататонической формы шизофрении, у которого на фоне госпитализации и начатого лечения антипсихотиками развился тяжёлый злокачественный нейролептический синдром, не поддававшийся стандартной лекарственной терапии (назначению бромкриптина, амантадина, дантролена, бензодиазепинов, холинолитических корректоров). Течение злокачественного нейролептического синдрома в описываемом ими случае оказалось настолько тяжёлым и затяжным, что из-за необходимости в длительной искусственной вентиляции лёгких и в кислородной терапии, пациенту была произведена трахеотомия. Затем было предпринято лечение ЭСТ. После 5-го сеанса ЭСТ симптомы злокачественного нейролептического синдрома у данного пациента полностью купировались. В дальнейшем, при продолжении курса ЭСТ, к 12-му сеансу было зафиксировано постепенное купирование симптомов психоза и депрессии, с которыми этот пациент первоначально поступил в стационар, и постепенное восстановление до абсолютно нормального психического состояния [69].

Ещё одна группа авторов в 2007 г. описала клинический случай пациента с параноидной формой шизофрении, у которого злокачественный нейролептический синдром развился при попытке добавления к уже принимавшемуся пациентом рисперидону второго антипсихотика – перфеназина. Течение злокачественного нейролептического синдрома у этого пациента также было тяжёлым, затяжным и лекарственно резистентным, и осложнилось развитием тромбоэмболии мелких ветвей лёгочной артерии [70].

В описываемом вышеупомянутыми авторами случае назначение ЭСТ тоже привело к быстрому купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома, причём без каких-либо дополнительных осложнений или побочных эффектов от применения ЭСТ, несмотря на тяжесть соматического состояния пациента. Продолжение курса ЭСТ привело также к купированию всех симптомов психоза, с которым этот пациент первоначально поступил в стационар. Авторы, представившие данный клинический случай, подчеркнули, наряду с эффективностью и безопасностью ЭСТ при купировании злокачественного нейролептического синдрома, также научную обоснованность и практическую целесообразность полинейролепсии (комбинирования двух и более антипсихотиков), как это имело место в описываемом ими случае (в данном конкретном случае это было необоснованное комбинирование рисперидона с перфеназином) [70].

В 2008 г. группа индийских авторов представила описание клинического случая 20-летней девушки

с шизофренией, у которой при попытке лечения галоперидолом развился тяжёлый лекарственно резистентный злокачественный нейролептический синдром. В этом случае назначение ЭСТ также привело к быстрому купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома, а затем и к купированию симптомов психоза, с которым эта пациентка изначально поступила в стационар [71].

В 2012 г. ещё одна группа польских авторов опубликовала обзор собственной практики применения ЭСТ для лечения злокачественного нейролептического синдрома. По их мнению, пациенты с злокачественным нейролептическим синдромом характеризуются необычно высоким судорожным порогом при проведении ЭСТ. В их практике, в большинстве случаев длительность генерализованных судорожных припадков при проведении ЭСТ у пациентов с злокачественным нейролептическим синдромом составляла менее 30 секунд, несмотря на отмену бензодиазепинов и на увеличение суммарной дозы тока, в том числе увеличение амплитуды тока. Тем не менее, эти авторы отметили, что, несмотря на нередко недостаточную длительность припадков при ЭСТ и на низкие значения индексов терапевтического качества припадков при ЭСТ у пациентов с злокачественным нейролептическим синдромом, применение ЭСТ в их практике приводило к быстрому, эффективному и безопасному купированию злокачественного нейролептического синдрома, а затем и к купированию исходной психической патологии, по поводу которой первоначально и назначались антипсихотики [57].

В 2015 г. другая группа авторов опубликовала описание клинического случая пациента среднего возраста с хроническим течением шизоаффективного расстройства. У этого пациента лечение антипсихотиками привело к развитию тяжёлого лекарственно резистентного злокачественного нейролептического синдрома, быстро осложнившегося развитием рабдомиолиза, миоглобинурии и гиперкалиемии, с последующим присоединением острой почечной недостаточности, вызвавшей необходимость в экстренном гемодиализе. Экстренное проведение ЭСТ привело к быстрому и полному купированию симптомов злокачественного нейролептического синдрома, к прекращению дальнейшего рабдомиолиза и нарастания уровней калия, свободного миоглобина и мышечных ферментов в плазме крови, к разрешению острой почечной недостаточности и восстановлению функции почек, и позволило спасти этому пациенту жизнь. Продолжение курса ЭСТ привело и к купированию психотической и аффективной симптоматики у этого пациента [72].

Наконец, в 2018 г. опубликован самый свежий на данный момент клинический случай успешного применения ЭСТ для купирования злокачественного нейролептического синдрома. В этом конкретном случае речь идёт о пожилой (67 лет) женщине с тяжёлой психотической депрессией. Этой пациентке была назначена стандартная и рекомендуемая для лечения психотической формы депрессии комбинация из одного антидепрессанта и одного антипсихотика. В качестве антипсихотика для этой пациентки был первоначально выбран оланзапин, который затем был заменён из-за его неэффективности на рисперидон [73].

В процессе перевода с оланзапина на рисперидон, который, из-за опасений ухудшения симптомов психоза

у пациентки, проводился не одномоментно, а «крест-накрест» (то есть наложением нового препарата на предыдущий, с последующим плавным снижением дозы первого препарата, вплоть до его полной отмены), в момент, когда женщина принимала оба антипсихотика одновременно, у неё развился злокачественный нейролептический синдром. Немедленная отмена обоих антипсихотиков и назначение ЭСТ в комбинации со стандартным лечением злокачественного нейролептического синдрома (бромокриптином, амантадином, корректорами) и с дофаминергическим антидепрессантом бупропионом в дозе 300 мг/сут. (бупропион здесь был выбран авторами специально из-за его дофаминергического действия, которое тоже может быть предположительно полезным при купировании злокачественного нейролептического синдрома, а также из-за его способности снижать судорожный порог, что может повысить терапевтическую эффективность ЭСТ) привели к быстрому и полному купированию всех симптомов злокачественного нейролептического синдрома у этой пациентки.

Продление курса ЭСТ до 25 сеансов в сочетании с продолжением приёма бупропиона в дозе 300 мг/сут. привело и к полному купированию всех симптомов психоза и депрессии у этой пациентки, причём без каких-либо побочных эффектов. Авторы, описавшие данный клинический случай, подчеркнули, что ЭСТ является не только высокоэффективным и безопасным методом купирования злокачественного нейролептического синдрома, но также, наряду с комбинацией антидепрессанта и антипсихотика, одним из рекомендуемых всеми современными гайдами вариантов терапии первого выбора именно при психотической форме депрессии, особенно у пожилых пациентов. Об этом часто забывают. По их мнению, терапию психотической депрессии у этой пациентки вполне можно было сразу начинать именно с применения ЭСТ, не подвергая пациентку мучительному и долгому ожиданию эффекта от лекарств, риску затягивания лечения депрессии и психоза, риску его неэффективности или недостаточной эффективности, а также риску развития побочных эффектов от применения психотропных лекарств (в том числе риску развития злокачественного нейролептического синдрома), который особенно высок именно у пожилых пациентов [73].

Кроме того, эти авторы также в очередной раз подчеркнули нежелательность полинейролепсии, даже как временной меры в процессе перехода с одного антипсихотика на другой (как в данном случае, при переводе пациентки с оланзапина на рисперидон), и желательность выбора в качестве средств первой линии для лечения пожилых пациентов и пациентов с депрессивными расстройствами антипсихотиков с наименьшим экстрапирамидным и депрессогенным потенциалом, таких, как кветиапин (но не оланзапин и тем более не рисперидон) [73].

Электросудорожная терапия как корректор когнитивных побочных эффектов психофармакотерапии

Достаточно давно и хорошо известно, что одним из типичных побочных эффектов, часто наблюдаемых при применении ЭСТ, является развитие непосредственно в ходе курса ЭСТ или вскоре после его окончания тех или иных когнитивных нарушений, в частности, нарушений памяти по типу ретроградной и, в меньшей мере, фиксационной амнезии. В типичных случаях лёгкие когнитивные нарушения могут наблюдаться уже после

первых сеансов ЭСТ. В дальнейшем, в типичных случаях выраженность когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ, постепенно нарастает от сеанса к сеансу к середине и концу курса ЭСТ [12].

Может наблюдаться кумулятивный характер когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ. То есть, выраженность когнитивных нарушений может зависеть не только от количества и частоты проведения сеансов ЭСТ в данном конкретном курсе, но и от общего количества сеансов и курсов ЭСТ за жизнь, от длительности временных интервалов между ранее проводившимися курсами ЭСТ у данного пациента и т. п. [12].

Кроме того, степень выраженности когнитивных нарушений, вызванных применением ЭСТ, зависит от многих других параметров, таких, как возраст и пол пациента, вид общей анестезии, применяемой при ЭСТ (кетамин и/или пропофол способствуют уменьшению когнитивных нарушений), особенности премедикации (например, присутствие в ней центральных М-холиноблокаторов, таких, как атропин или скополамин, увеличивает выраженность когнитивных нарушений), особенности параллельно принимаемой лекарственной схемы (присутствие в ней препаратов лития, бензодиазепинов, антиконвульсантов или препаратов с выраженными М-холиноблокирующими свойствами, таких, как трициклические антидепрессанты или низкопотентные антипсихотики, увеличивает выраженность когнитивных нарушений), способ наложения электродов (при унилатеральной стимуляции, особенно на недоминантное полушарие, выраженность когнитивных нарушений меньше, чем при билатеральной стимуляции), а также различные параметры электровоздействия, такие, как общая доза тока в кулонах (при меньшей дозе тока – меньше и выраженность когнитивных нарушений), амплитуда тока (при меньшей амплитуде тока – меньше и выраженность когнитивных нарушений), длительность единичного импульса (короткоимпульсная ЭСТ вызывает меньше когнитивных нарушений, чем ЭСТ с более длинными импульсами), форма сигнала тока (прямоугольные импульсы вызывают меньше когнитивных нарушений, чем синусоидальный ток, причём тем меньше, чем ближе форма фронтов и спадов сигнала к идеально прямоугольной) [12].

Все эти аспекты практического применения ЭСТ уже были предметом подробного рассмотрения в нескольких других наших статьях, посвящённых минимизации когнитивных нарушений при ЭСТ.

Так или иначе, когнитивные нарушения, вызванные применением ЭСТ, обычно носят кратковременный, преходящий и обратимый (чаще всего – полностью обратимый, но, по крайней мере, почти всегда – в клинически удовлетворительной степени обратимый) характер. Описаны единичные случаи развития полностью необратимых или в значительной мере необратимых когнитивных нарушений после курса ЭСТ, или даже после одного сеанса ЭСТ. Однако такие случаи при применении ЭСТ являются редчайшей казуистикой, а не повседневной практикой ЭСТ [12].

Известный ЭСТолог, часто называемый «патриархом ЭСТ», профессор Макс Финк, считает, что ЭСТ в принципе не может вызывать необратимых когнитивных нарушений. По его мнению, все подобные случаи, описанные в литературе, могут быть обусловлены не истинными когнитивными нарушениями, развившимися вследствие

применения ЭСТ, а конверсионными, соматоформными или соматизационными расстройствами, триггером для проявления которых именно в такой форме послужил сам факт прохождения сеанса или курса ЭСТ, или же ипохондрической фиксацией на наличии когнитивных нарушений (действительных или мнимых) и преувеличением их клинической выраженности и личностной значимости (аггравацией), или же могут быть обусловлены нелечеными и прогрессирующими когнитивными нарушениями, свойственными самому психическому заболеванию (например, свойственными самой по себе депрессии или шизофрении) и отказом от дальнейшего лечения, в том числе – как раз отказом от дальнейшего прохождения курса ЭСТ [12].

С другой же стороны, также давно известно, что применение ЭСТ, несмотря на общеизвестную способность самой ЭСТ вызывать преходящие когнитивные нарушения, приводит к эффективному устранению или, по крайней мере, к значительному уменьшению выраженности когнитивных нарушений, вызванных самим психическим заболеванием (например, вызванных самой депрессией или шизофренией), к торможению прогрессирования этих когнитивных нарушений, и к значительному улучшению когнитивного функционирования пациентов с этими заболеваниями после терапевтически успешного курса ЭСТ [12].

Этот «когнитивно-сберегающий» эффект ЭСТ выражен тем сильнее, чем на более раннем этапе течения психического заболевания у данного пациента была применена ЭСТ. После многочисленных безуспешных проб различных неэффективных или недостаточно эффективных лекарств, когнитивно-сберегающий эффект ЭСТ выражен значительно меньше. Это не должно вызывать удивления, так как давно известно, что не пролеченные или неадекватно, недостаточно эффективно пролеченные психотические или аффективные эпизоды любого знака обладают кумулятивной когнитивной токсичностью, зависящей как от длительности и тяжести текущего психотического или аффективного эпизода, так и от количества, длительности и тяжести ранее перенесённых психотических или аффективных эпизодов [12].

Известно также, что не только ЭСТ, но и многие психотропные препараты обладают собственными когнитивными побочными эффектами, и способны вызывать в различной степени выраженные когнитивные нарушения. Так, например, все без исключения антипсихотики могут оказывать в разной степени выраженное неблагоприятное воздействие на когнитивное функционирование пациентов, причём как раз из-за того же самого рецепторного свойства, которое обеспечивает им саму возможность реализации их антипсихотического действия – а именно, из-за их антагонизма к D_2 подтипу дофаминовых рецепторов [13, 74].

В самом деле, известно, что достаточная степень блокады D_2 рецепторов в мезолимбической системе обеспечивает саму возможность реализации антипсихотического эффекта. Однако антипсихотики не избирательны к D_2 рецепторам разных областей головного мозга. Введение антипсихотиков приводит к неселективной блокаде D_2 рецепторов по всему головному мозгу, в том числе и там, где это не только не нужно, но и нежелательно. Именно это и приводит к развитию целого ряда типичных побочных эффектов, наблюдаемых при лечении антипсихотиками [13, 74].

Так, например, блокада D_2 рецепторов в нигростриарной системе приводит к развитию экстрапирамидного синдрома и акатизии. Блокада D_2 рецепторов в эмоциональных центрах лимбической системы приводит к притуплению чувств и эмоций, к развитию ангедонии и нейрорептической депрессии. Блокада D_2 рецепторов гипоталамуса и гипофиза приводит к развитию гиперпролактинемии. А блокада D_2 рецепторов мезокортикальной системы и, в частности, префронтальной коры – приводит к развитию нейрорептик-индуцированного дефицитарного синдрома и нейрорептик-индуцированных когнитивных нарушений [13, 74].

Неблагоприятное воздействие тех или иных конкретных антипсихотиков на когнитивное функционирование пациентов также бывает связано с наличием у данного конкретного антипсихотика таких нежелательных – и неблагоприятных для сохранности когнитивной функции – рецепторных свойств, как H_1 гистаминоблокирующая, α_1 адреноблокирующая, М-холиноблокирующая активность. По аналогичным причинам могут оказывать неблагоприятное воздействие на когнитивные функции пациентов, например, трициклические антидепрессанты. А достаточно часто наблюдаемое в клинической практике неблагоприятное воздействие антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на когнитивное функционирование пациентов, а также вызываемые ими притупление эмоций, апатию и ангедонию, связывают с ограниченностью спектра нейрорептического действия антидепрессантов этой группы только серотонинергической системой, и с реципрокным снижением уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре и в эмоциональных центрах лимбической системы [13, 74].

Именно с целью уменьшения вышеописанных проблем, в разной степени свойственных всем антипсихотикам как классу, и были синтезированы и внедрены в клиническую практику различные антипсихотики второго и третьего поколений. Они действительно обладают меньшими когнитивными побочными эффектами, чем антипсихотики первого поколения. Они минимизируют нежелательное для сохранности когнитивной функции, а также для сохранности энергии и мотивации угнетение дофаминергической активности в префронтальной коре благодаря блокаде серотониновых $5-HT_{2A/C}$ рецепторов и вызываемому ею реципрокному повышению уровня дофамина (как, например, в случае оланзапина, азенапина или кветиапина), либо благодаря тому, что они являются не полными антагонистами, а парциальными агонистами D_2 дофаминовых рецепторов, в сочетании с парциальным агонизмом к $5-HT_{1A}$ серотониновым рецепторам (как, например, в случае арипипразола, брекспипразола и карипразина) [13, 74].

При поиске и синтезе новых перспективных антипсихотиков третьего поколения, в некоторых случаях препарату целенаправленно придавались свойства блокатора $5-HT_6$ и/или $5-HT_7$ серотониновых рецепторов, поскольку известно, что блокада именно этих двух подтипов серотониновых рецепторов способствует улучшению когнитив-

ного функционирования пациентов, а также проявлению антидепрессивного действия. Такой подход был применён, в частности, при создании луразидона. При поиске и синтезе новых перспективных антидепрессантов, такой же подход (с целенаправленным приданием препарату 5-HT₆ и 5-HT₇ блокирующих свойств) был применён при создании вортиоксетина [13].

Тем не менее, несмотря на создание всё новых и новых антипсихотиков и антидепрессантов с прокогнитивными свойствами или, как минимум, с меньшими когнитивными побочными эффектами, по сравнению с ранее созданными препаратами – как проблема фармакогенных когнитивных нарушений, которые всё ещё могут возникать при терапии различными психотропными препаратами (даже самыми современными), так и проблема недостаточной эффективности существующих лекарств в отношении уменьшения выраженности когнитивных нарушений, свойственных самому психическому заболеванию (будь то депрессия или шизофрения) – продолжает оставаться весьма острой проблемой современной психиатрии [13, 74].

В свете того, что ЭСТ обладает выраженными продофаминергическими свойствами, проявляющимися, в частности, в уменьшении под её влиянием проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии (что описывалось выше в соответствующих разделах), а также в свете того, что ЭСТ, наряду с антипсихотическим, антиманиакальным и антидепрессивным действием, проявляет также «когнитивно-сберегающие свойства», устраняет или уменьшает вызванные болезнью когнитивные нарушения и улучшает когнитивное функционирование пациентов с соответствующими психическими заболеваниями, причём тем в большей мере, чем на более раннем этапе психического заболевания была применена ЭСТ, большой интерес учёных и специалистов-практиков вызвало изучение вопроса о том, может ли ЭСТ также служить эффективным корректором фармакогенных когнитивных нарушений, вызванных применением антипсихотиков [13, 74].

Эффективность и безопасность ЭСТ как корректора когнитивных побочных эффектов психофармакотерапии

В 2011 г. было опубликовано описание клинического случая терапевтически резистентной шизофрении, частично резистентной даже к монотерапии клозапином (300 мг/сут.). Терапевтическая ситуация осложнялась тем, что поднимать дозу клозапина далее мешала плохая переносимость этим пациентом седативных (H₁ гистаминоблокирующих) и антихолинергических побочных эффектов клозапина. В том числе отмечалось неблагоприятное влияние этих рецепторных свойств клозапина на память у данного пациента. В то же время другие антипсихотики у этого пациента ранее были неэффективны и/или плохо переносились из-за выраженных проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии. Это делало нецелесообразной или невозможной в данном конкретном случае общепринятую стратегию комбинирования клозапина с каким-либо другим антипсихотиком с целью преодоления частичной резистентности к клозапину [75].

В качестве выхода из этой трудной терапевтической ситуации вышеупомянутому пациенту был назначен курс ЭСТ на фоне продолжения приёма 300 мг/сут. клозапина. Всего данному пациенту было проведено 12 сеансов унилатеральной ЭСТ с правосторонним наложением

электродов, на фоне продолжения лечения клозапином. Такое комбинированное лечение привело не только к значительному снижению показателей позитивной и негативной симптоматики шизофрении по шкале PANSS и показателей депрессии по шкале HAM-D, но и к улучшению параметров когнитивного функционирования пациента во всех исследованных субдоменах [75].

Авторы, описавшие данный клинический случай, предположили, что ЭСТ в комбинации с клозапином может быть эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, в том числе в случаях, частично резистентных даже к монотерапии клозапином, а также в случаях плохой переносимости высоких доз клозапина и/или в случаях невозможности или нецелесообразности комбинирования клозапина с другими антипсихотиками. Кроме того, они отметили, что в подобных случаях ЭСТ, возможно, способна уменьшить не только когнитивные нарушения, свойственные самой по себе шизофрении, но и те когнитивные нарушения, которые вызваны применением клозапина, и сыграть для клозапина роль своеобразного корректора [75].

В 2017 г. был описан другой интересный клинический случай пациента с терапевтически резистентной шизофренией, частично резистентной не только к монотерапии клозапином, но и к комбинации клозапина с арипипразолом. У этого пациента адьювантное применение ЭСТ (5 сеансов унилатеральной ЭСТ с правосторонним наложением электродов) в сочетании с продолжением приёма клозапина и арипипразола, привело не только к заметному уменьшению позитивных и негативных симптомов шизофрении, к снижению выраженности сопутствующей депрессивной симптоматики, но и к купированию вызванной арипипразолом акатизии, а также к значительному улучшению когнитивного функционирования пациента [76].

В 2015 г. были опубликованы результаты одного открытого проспективного исследования, в котором ставилась задача изучить, как влияет адьювантное назначение ЭСТ в дополнение к различным антипсихотикам на показатели оперативной памяти, концентрации внимания и исполнительные функции у пациентов с шизофренией. В это исследование вошли в общей сложности 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин), в возрасте от 21 года до 55 лет. Средний возраст участников исследования составил 32,8 года, а средняя продолжительность заболевания до включения в исследование – 8,5 лет [77].

Авторы этого исследования сумели показать, что после проведённого курса ЭСТ на фоне продолжения приёма антипсихотиков у большинства принявших участие в исследовании пациентов с шизофренией наблюдается улучшение показателей концентрации внимания, рабочей памяти и исполнительных функций, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ. У меньшей части пациентов с этим заболеванием после окончания курса ЭСТ не наблюдалось никакой существенной разницы в показателях рабочей памяти, концентрации внимания или исполнительных функций, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ. Ни у одного из принявших участие в исследовании пациентов после окончания курса ЭСТ не было зарегистрировано ухудшения этих параметров когнитивного функционирования, по сравнению с состоянием до начала курса ЭСТ [77].

Авторы данного исследования сделали вывод, что, вопреки традиционным опасениям о том, что ЭСТ сама может вызывать или усугублять когнитивные нарушения, в действительности адъювантное применение ЭСТ в дополнении к лечению антипсихотиками в большинстве случаев приводит к улучшению нейропсихологических параметров когнитивного функционирования пациентов с шизофренией. Более того, даже при отсутствии положительного влияния проведённого курса ЭСТ на когнитивную функцию у этих пациентов применение ЭСТ, во всяком случае, не оказывает негативного влияния на их когнитивное функционирование [77].

В 2018 г. были опубликованы результаты ещё одного открытого проспективного исследования, в котором тоже ставилась цель изучить, как влияет адъювантное применение ЭСТ в дополнении к различным антипсихотикам на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией. При этом оценивалось влияние ЭСТ как на когнитивные нарушения, свойственные самой шизофрении, так и на фармакогенные когнитивные нарушения, связанные с применением антипсихотиков. В этом исследовании принял участие в общей сложности 31 пациент с шизофренией (из них 16 мужчин и 15 женщин). Средний возраст участников исследования составил 34,1 года, а средняя продолжительность заболевания до включения в данное исследование – 11,1 года [78].

Авторы данного исследования оценивали динамику позитивных и негативных симптомов шизофрении (по шкале PANSS), динамику сопутствующей депрессии (по шкале HAM-D), общее клиническое впечатление (по шкале CGI), а также когнитивное функционирование пациентов (в частности, такие его параметры, как словесная память, зрительная память, рабочая память, скорость психомоторных реакций, беглость речи, исполнительные функции) до начала курса ЭСТ и после его завершения [78].

В результате проведения этого исследования авторам удалось показать, что адъювантное применение ЭСТ в дополнении к антипсихотикам у пациентов с шизофренией не только приводит к снижению показателей позитивной и негативной симптоматики шизофрении, измеренных по шкале PANSS, и показателей депрессии, измеренных по шкале HAM-D, но и к улучшению общего клинического впечатления, к уменьшению симптоматики экстрапирамидного синдрома и акатизии, а также к улучшению показателей в нескольких субдоменах когнитивного функционирования (хотя и не во всех). При этом наряду с уменьшением когнитивных нарушений, свойственных шизофрении как таковой, уменьшились также когнитивные нарушения, связанные именно с применением антипсихотиков, такие, как брадипсихизм. Какого-либо ухудшения когнитивных функций, связанного с применением ЭСТ, ни у одного из пациентов зафиксировано не было [78].

Авторы данного исследования заключили, что адъювантное применение ЭСТ в дополнении к антипсихотикам является эффективным и безопасным методом не только для потенцирования антипсихотического, антинегативного и антидепрессивного действия антипсихотиков и для преодоления резистентности к ним, с одновременным уменьшением вызванных применением антипсихотиков проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, но также и для улучшения когнитивного функциониро-

вания пациентов с шизофренией, причём не только для уменьшения когнитивных нарушений, свойственных самой по себе шизофрении, но и для уменьшения фармакогенных когнитивных нарушений, вызванных применением антипсихотиков, а также для уменьшения нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома [78].

Электросудорожная терапия как корректор сердечно-сосудистых побочных эффектов психофармакотерапии

Различные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающиеся на фоне лечения антипсихотиками, являются достаточно распространённой подгруппой побочных эффектов, наблюдаемых при лечении этим классом психотропных препаратов. Среди частых сердечно-сосудистых побочных эффектов, в разной степени свойственных различным антипсихотикам, наблюдаются такие, как ортостатическая гипотензия и/или тахикардия, бессимптомное удлинение интервала QT на электрокардиограмме, различные неопасные для жизни сердечные аритмии [79].

К более редким, но также возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам, иногда наблюдаемым при лечении антипсихотиками, относятся жизнеугрожающие сердечные аритмии, включая эпизоды пируэтной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, случаи внезапной сердечной смерти, а также развитие эозинофильного миокардита или кардиомиопатии [79].

Несмотря на то, что ЭСТ является известным фактором риска развития сердечных аритмий непосредственно во время проведения самого сеанса ЭСТ, в литературе документировано антиаритмическое действие курса ЭСТ. Мы уже упоминали ранее о том, что в литературе документировано, в частности, спонтанное восстановление после курса ЭСТ нормального сердечного ритма при фибрилляции предсердий, ранее не подававшейся ни воздействию антиаритмических препаратов, ни электрической кардиоверсии [12].

Точно так же, несмотря на то, что ЭСТ является известным фактором риска развития постсеансовой ортостатической гипотензии и/или тахикардии непосредственно в первые минуты или часы после сеанса, в литературе документирован положительный терапевтический эффект от проведения курса ЭСТ на проявления резистентной ортостатической гипотензии и тахикардии, а также на другие признаки соматоформной вегетативной дисфункции или вегетативных дисфункций иной природы [12].

Эти антиаритмические и вегетостабилизирующие свойства ЭСТ, постепенно развивающиеся в ходе курса ЭСТ, возможно, связаны с уменьшением под её влиянием гиперкатехоламинемии и гиперкортизолемии, со стабилизацией работы оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и с нормализацией центральной регуляции работы сердца и тонуса сосудов под влиянием ЭСТ [12].

Наличие у ЭСТ антиаритмической и вегетостабилизирующей активности логически привело учёных к мысли о целесообразности изучения вопроса о том, как влияет одновременное с лечением антипсихотиками проведение курса ЭСТ на величину интервала QT, на риск сердечных аритмий при применении антипсихотиков, а также на проявления ортостатической гипотензии и тахикардии и другие признаки вегетативных дисфункций, вызываемых приёмом антипсихотиков [80].

Эффективность и безопасность ЭСТ в качестве корректора сердечно-сосудистых побочных эффектов антипсихотической терапии

Хорошо известно, что бессимптомное удлинение интервала QT, нередко наблюдаемое при различных заболеваниях сердца или при приёме некоторых лекарственных препаратов (не только антипсихотиков, и даже не только психотропных препаратов), отражает возможную нестабильность сердечного ритма и повышенный риск развития эпизодов жизнеопасных сердечных аритмий, в том числе эпизодов пируэтной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, а также повышенный риск внезапной сердечной смерти [80].

Действительно, исследования показывают попарную статистическую корреляцию между дозой и длительностью приёма антипсихотиков, особенно тех, которые, согласно исследованиям, в наибольшей мере склонны удлинять интервал QT, клинически зафиксированными на электрокардиограмме аномалиями сердечного ритма (в первую очередь удлинением интервала QT) и повышением риска жизнеопасных сердечных аритмий и частоты внезапной сердечной смерти [80].

В свете того, что ЭСТ обладает документированными в литературе антиаритмическими свойствами, одна группа авторов в 2004 г. предприняла пилотное открытое проспективное исследование, посвящённое изучению вопроса о том, как влияет одновременное с лечением антипсихотиками проведение курса ЭСТ на величину интервала QT и на степень удлинения интервала QT под влиянием антипсихотиков [80].

В этом исследовании приняли участие 20 стационарных пациентов с шизофренией, уже получавших различные антипсихотики к моменту начала исследования. У всех 20 пациентов на момент начала исследования (до получения первого сеанса ЭСТ) уже имелось вызванное приёмом антипсихотиков бессимптомное аномальное удлинение как интервала QT, так и скорригированного интервала QT (QT_c) [80].

Через три дня после окончания курса ЭСТ, одновременно с оценкой психического состояния пациентов (выраженности симптомов шизофрении по шкале BPRS), авторами данного исследования был проведён повторный замер интервала QT на электрокардиограмме и повторный расчёт величины скорригированного интервала QT (QT_c). При этом авторам исследования удалось показать, что адьювантное к лечению антипсихотиками применение ЭСТ приводит не только к улучшению психического состояния пациентов, к уменьшению выраженности позитивной и негативной симптоматики шизофрении, но и к стабилизации сердечного ритма, к уменьшению тахикардии, и к значительному сокращению или нормализации патологически удлинённого интервала QT и, в меньшей мере, скорригированного интервала QT (QT_c) [80].

Авторы этого исследования сделали вывод, что адьювантное применение ЭСТ может быть эффективным и безопасным методом не только для потенцирования терапевтического эффекта антипсихотиков и для улучшения психического состояния пациентов с шизофренией, но и для повышения сердечно-сосудистой безопасности при лечении антипсихотиками и для коррекции некоторых сердечно-сосудистых побочных эффектов, свойственных этой группе психотропных препаратов, в частности, для коррекции чрезмерного удлинения ин-

тервала QT. По их мнению, ЭСТ заслуживает дальнейшего изучения в этом качестве [80].

В 2014 г. описан интересный клинический случай 60-летнего мужчины с шизофренией, который ранее на протяжении более чем 20 лет хорошо переносил высокие дозы типичных антипсихотиков (200 мг/мес. галоперидола деканоата). Однако при попытке перевода его, из-за развития на пролонге галоперидола выраженных поздних дискинезий, на рисперидон (2–3 мг/сут.), а затем, при неудаче этого перевода, на палиперидон (3 мг/сут.), у этого пациента развилась тяжёлая, полирезистентная ортостатическая гипотензия [81].

Несмотря на то, что назначенная этому пациенту доза палиперидона была низкой (всего 3 мг/сут.), а сам палиперидон не отличается мощным α_1 адренблокадирующим действием, особенно в сопоставлении с такими антипсихотиками, как кветиапин или клозапин, ортостатическая гипотензия, развившаяся у этого пациента при применении палиперидона, оказалась настолько тяжёлой и полирезистентной, что потребовала поэтапного применения целого комплекса лечебных мер: компрессионных чулок, физических упражнений, назначения обильного питья воды, приёма таблеток поваренной соли и калия хлорида, затем, когда эффект от этих мер оказался недостаточным, добавления 225 мг/сут. венлафаксина, затем добавления также 0,2 мг/сут. флудрокортизона (кортинеффа, синтетического минералокортикоида), затем добавления также 10 мг три раза в сутки мидодрина (периферического α_1 адренергического агониста), и в конце концов добавления также 10 мг/сут. пролонгированного амфетамина (Adderall XR, психостимулятор с дофаминергическими и норадренергическими свойствами) [81].

Только на такой комбинированной терапии авторам цитируемой нами статьи удалось, наконец, добиться более или менее удовлетворительных результатов как в отношении купирования проявлений ортостатической гипотензии, стабилизации артериального давления и предотвращения ортостатических обмороков у этого пациента, так и в отношении улучшения его психического состояния [81].

Однако хотя каждое из этих поэтапно вводимых назначений у данного пациента было обоснованным, и получившуюся в результате схему лечения нельзя назвать полипрагмазией, сложность этой лекарственной схемы порождала и у лечащего врача, и у самого пациента естественное желание её упростить. Кроме того, эффект данной схемы лечения как в отношении симптоматики шизофрении, так и в отношении симптоматики ортостатической гипотензии, вызванной приёмом палиперидона, хотя и был сочтён удовлетворительным, но был далёк от понятий «хороший» или «отличный» эффект. У этого пациента также сохранялась симптоматика поздней дискинезии, лишь отчасти маскировавшаяся приёмом 3 мг/сут. палиперидона [81].

С учётом того, что ЭСТ обладает как общеизвестными антипсихотическими и антидепрессивными свойствами, так и эффективностью в отношении симптоматики поздних дискинезий, и вегетостабилизирующими свойствами, которые проявляются, в частности, в документированном в литературе уменьшении симптоматики ортостатической гипотензии и тахикардии на фоне соматоформной вегетативной дисфункции или на фоне вегетативных дисфункций иной природы, авторы ци-

тируемой нами статьи предположили, что проведение курса ЭСТ на фоне продолжения приёма лекарств может помочь данному пациенту как в отношении симптомов собственно шизофрении, так и в отношении симптомов поздней дискинезии, вызванных многолетним приёмом галоперидола, а также в отношении симптомов ортостатической гипотензии, вызванных приёмом палиперидона, и может позволить в итоге упростить лекарственную схему [81].

Эта терапевтическая стратегия увенчалась успехом. После окончания курса ЭСТ, состоявшего из 9 сеансов с унилатеральным правосторонним наложением электродов, у данного пациента не только значительно улучшилось психическое состояние, купировались симптомы депрессии и психоза, но также уменьшились проявления поздней дискинезии, улучшилась переносимость ортостатической нагрузки и уменьшились проявления ортостатической гипотензии, вызванные приёмом палиперидона. Это позволило упростить лекарственную схему, убрав из неё часть лекарств, которые первоначально назначались поэтапно для коррекции тяжёлой, полирезистентной ортостатической гипотензии, развившейся на фоне приёма палиперидона у этого пациента [81].

Авторы, описавшие данный клинический случай, предположили, что ЭСТ может быть эффективным и безопасным средством коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии, возникающих на фоне приёма антипсихотиков, в том числе – в случаях, подобных описанному ими случаю, то есть в случаях, полностью или частично резистентных к стандартным средствам ступенчатой, поэтапной фармакологической коррекции ортостатической гипотензии и тахикардии. Важным дополнительным преимуществом применения ЭСТ в таких целях, согласно их выводам, является попутное потенцирование с помощью ЭСТ антипсихотического и антидепрессивного действия лекарств и попутное уменьшение проявлений экстрапирамидного синдрома, в том числе такой трудно поддающейся терапии, и часто рассматриваемой как необратимая, экстрапирамидной симптоматики, как поздние дискинезии [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, ЭСТ является эффективным и безопасным методом коррекции целого ряда побочных эффектов, возникающих при лечении антипсихотиками, в том числе таких проявлений экстрапирамидного синдрома, как лекарственный паркинсонизм, акатизия, поздние дискинезии и поздние дистонии, ятрогенная кататония, злокачественный нейролептический синдром. Кроме того, ЭСТ также способна уменьшать или полностью устранять нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения, купировать нейролептические депрессии.

Применение ЭСТ в комбинации с антипсихотиками может также способствовать стабилизации сердечного ритма, уменьшению патологически удлинённого под их влиянием интервала QT, профилактики возникновения ранних аритмий на фоне лечения этими препаратами, уменьшению выраженности или полному купированию вегетативных нарушений, вызванных приёмом антипсихотиков, в том числе проявлений ортостатической гипотензии и тахикардии.

Совокупность этих свойств ЭСТ может позволить в ряде случаев значительно упростить лекарственную схему и избежать полипрагмазии, отказавшись от части препаратов, предназначенных, например, для коррекции проявлений экстрапирамидного синдрома и акатизии, или для уменьшения нейролептической депрессии, или для устранения симптомов ортостатической гипотензии и тахикардии у того или иного пациента.

Ещё более важно то, что применение ЭСТ часто оказывается эффективным средством коррекции вышеуказанных побочных эффектов, возникающих на фоне лечения антипсихотиками, даже в тех случаях, когда стандартные средства фармакологической коррекции этих побочных эффектов не возымели никакого действия, либо когда у пациента наблюдается плохая переносимость или полная непереносимость фармакологических корректоров.

Кроме того, ЭСТ способна не только устранить или уменьшить вышеупомянутые побочные эффекты, возникающие при лечении антипсихотиками, и улучшить их переносимость, но и оказать попутно положительное лечебное воздействие на ту самую психическую, неврологическую или наркологическую патологию, по поводу которой изначально и были назначены антипсихотики, и помочь преодолению имеющейся полной или частичной резистентности к лекарственной терапии.

Здесь важно напомнить, что ЭСТ обладает уникальным широким спектром психотропных и нейротропных эффектов – антидепрессивным, антиманиакальным, нормотимическим, антипсихотическим, антикататоническим, антиобсессивным, анальгетическим, противосудорожным, антипаркинсоническим, антиакатизивным, антидискинетическим, вегетостабилизирующим.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность Александру Ильичу Нельсону за неоценимую помощь, критические замечания и советы, высказанные им в процессе подготовки авторами данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth.* 2017; 61(5): 373-380. doi: 10.4103/ija.IJA_132_17
2. Sundstedt KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT.* 2014; 30: 35-42. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a3546f
3. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *Journal of Psychopathology.* 2012; 18: 234-246.
4. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(2): 99-105. doi: 10.1177/0269881113507639
5. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2014; 30: 275-282. doi: 10.1097/YCT.000000000000160
6. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, Michel V, Guehl D, Rotge JY, Burbaud P. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure.* 2012; 21(9): 661-664. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
7. Марынич И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. *Использование электросудорожной терапии для коррекции аффективных расстройств у больных алкоголизмом с целью*

стабилизации ремиссии. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=43>

8. Марыныч И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. *Применение электросудорожной и атропинокоматозной терапии в комплексном лечении тяжёлых форм алкогольной зависимости*. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=51>

9. Марыныч И.Н., Быков Ю.В., Нежинский Б.В. *Терапевтическая эффективность электросудорожной терапии в раннем постабстинентном периоде у больных алкоголизмом*. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychoanimatology.org/modules/articles/article.php?id=44>

10. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: CD000076. doi: 10.1002/14651858.CD000076.pub2

11. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15(3): 210-221. doi: 10.9758/crn.2017.15.3.210

12. Нельсон А.И. *Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2005.

13. Malhotra AK, Litman RE, Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 1993; 9(6): 429-436. doi: 10.2165/00002018-199309060-00005

14. Saltz BL, Robinson DG, Woerner MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004; 6(Suppl 2): 14-19.

15. Carlson HE, Correll CU. Adverse effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Psychiatric times*. 2007; 25(1). URL: <https://www.psychiatristimes.com/adverse-effects-antipsychotics-and-mood-stabilizers>

16. Morrison P, Meehan T, Stomski NJ. Australian case managers: perceptions of mental health consumers use of antipsychotic medications and associated side-effects. *Int J Ment Health Nurs*. 2015; 24(2): 104-111. doi: 10.1111/inm.12118

17. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80(1): 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014

18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.013

19. Stomski NJ, Morrison P, Meyer A. Antipsychotic medication side effect assessment tools: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(5): 399-409. doi: 10.1177/0004867415608244

20. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: Prevention and treatment: Current concepts and future prospects. *J Clin Psychiatry Suppl*. 1999; 60(S12): S18-S21.

21. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2008; 2: 67-77. doi: 10.2147/ppa.s2940

22. Chapman SC, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(5): 446-452. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642da4

23. Carlini ELDA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2003; 25(4): 200-205. doi: 10.1590/s1516-44462003000400004

24. Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 191(S50): s64-s70. doi: 10.1192/bjp.191.50.s64

25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.

26. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge university press; 2015.

27. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2017.

28. Mukherjee S, Debsikdar V. Absence of neuroleptic-induced parkinsonism in psychotic patients receiving adjunctive electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1994; 10(1): 53-58.

29. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7(3): 304-307. doi: 10.1176/jnp.7.3.304

30. Vela L, Jiménez Morón D, Sánchez C, Pareja JA, Barón M. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1977-1980. doi: 10.1002/mds.21101

31. Baez MA, Avery J. Improvement in drug-induced parkinsonism with electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9(3): 190-193. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.005

32. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. [Электронный ресурс]. URL: https://con-med.ru/upload/iblock/eaa/psi_akatisia2.pdf

33. Hermesh H, Aizenberg D, Friedberg G, Lapidot M, Munitz H. Electroconvulsive therapy for persistent neuroleptic-induced akathisia and parkinsonism: A case report. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(4): 407-411. doi: 10.1016/0006-3223(92)90235-r

34. Caspi N, Levine J. Treatment of resistant akathisia with ECT: a case report. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993; 30(3): 175-178.

35. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bull*. 1999; 25(4): 741-748. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033415

36. Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Margariti MM, Paplos KG, Christodoulou GN. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 2(1): 9. doi: 10.1186/1475-2832-2-9

37. Besson JAO, Palin AN. Tardive dyskinesia, depression and ECT. *Br J Psychiatry*. 1991; 159(3): 446. doi: 10.1192/bjp.159.3.446a

38. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry*. 1999; 11(4): 257-266. doi: 10.1023/a:1022369614773

39. Kennedy R, Mittal D, O'Jile J. Electroconvulsive therapy in movement disorders: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15(4): 407-421. doi: 10.1176/jnp.15.4.407

40. Byne W, White L, Parella M, Adams R, Harvey PD, Davis KL. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(7): 473-479. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199807)13:7<473::aid-gps800>3.0.co;2-z

41. Woerner MG, Alvir JMJ, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1521-1528. doi: 10.1176/ajp.155.11.1521

42. Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1209-1212. doi: 10.2147/NDT.S62490.

43. Chacko RC, Root L. ECT and tardive dyskinesia: two cases and a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(7): 265-266.

44. Gosek E, Weller R. Improvement of tardive dyskinesia associated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176(2): 120-122. doi: 10.1097/00005053-198802000-00009

45. Malek-Ahmadi P, Weddige R. Tardive dyskinesia and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1988; 4(4): 328-331.

46. Roth SD, Mukherjee S, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in a patient with mania, parkinsonism, and tardive dyskinesia. *Convuls Ther*. 1988; 4(1): 92-97.

47. Hay DP, Hay L, Blackwell B, Spiro HR. ECT and tardive dyskinesia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990; 3(2): 106-109. doi: 10.1177/089198879000300209

48. Sandyk R. The relationship between ECT responsiveness and subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. *Int J Neurosci*. 1990; 54(3-4): 315-319. doi: 10.3109/00207459008986650
49. Hanin B, Lerner Y, Srouf N. An unusual effect of ECT on drug-induced parkinsonism and tardive dystonia. *Convuls Ther*. 1995; 11(4): 271-274.
50. Uçok A, Uçok G. Maintenance ECT in a patient with catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia. *Convuls Ther*. 1996; 12(2): 108-112.
51. Nobuhara K, Matsuda S, Okugawa G, Tamagaki C, Kinoshita T. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *J ECT*. 2004; 20(4): 262-263. doi: 10.1097/00124509-200412000-00014
52. Sienaert P, Peuskens J. Remission of tardive dystonia (blepharospasm) after electroconvulsive therapy in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *J ECT*. 2005; 21(2): 132-134. doi: 10.1097/01.yct.0000167464.79327.0d
53. Sharma A, Hammer S, Egbert M, Sorrell JH. Electroconvulsive therapy and ocular dystonia. *J ECT*. 2007; 23(3): 181-182. doi: 10.1097/YCT.0b013e31806548e4
54. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol*. 1960; 118(1): 145-152.
55. Беккер ПА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. Выдающиеся психиатры XX века. М.: ИД «Городец»; 2019.
56. Ruiz P. Addressing co-occurring disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017; 15(4): 9s-10s. doi: 10.1176/appi.focus.154511
57. Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome – case report. *Psychiatr Danub*. 2012; 24(2): 219-222.
58. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6): 870-876. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
59. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 2000; 30(5): 314-321. doi: 10.3928/0048-5713-20000501-09
60. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24(1): 25-29.
61. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993; 77(1): 185-202. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30278-4
62. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(Suppl 1): S54-64. doi: 10.1055/s-2004-815511
63. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44(9): 838-840. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800210090015
64. Harland CC, O'Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic malignant syndrome: a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J*. 1990; 66(771): 49-51. doi: 10.1136/pgmj.66.771.49
65. Verwiel JM, Verwey B, Heinis C, Thies JE, Bosch FH. Successful electroconvulsive therapy in a pregnant woman with neuroleptic malignant syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994; 138(4): 196-199.
66. McKinney P, Kellner C. Multiple ECT late in the course of neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1997; 13(4): 269-273.
67. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999; 33(5): 650-659. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x
68. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT*. 1999; 15(2): 158-163.
69. Kucia K, Warchala A. The application of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome treatment in a patient with catatonic schizophrenia. *Wiad Lek*. 2005; 58(9-10): 572-574.
70. Pandya HN, Keyes MJ, Christenson BC. Electroconvulsive therapy in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and pulmonary embolism: a case report. *Psychiatry (Edmont)*. 2007; 4(4): 21.
71. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudhe GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 49-50.
72. San Gabriel MC, Eddula-Changala B, Tan Y, Longshore CT. Electroconvulsive in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *J ECT*. 2015; 31(3): 197-200. doi: 10.1097/YCT.0000000000000184
73. Foguet-Boreu Q, Coll-Negre M, Serra-Millàs M, Cavalleria-Verdaguer M. Neuroleptic malignant syndrome: a case responding to electroconvulsive therapy plus bupropion. *Clin Pract*. 2018; 8(1): 1044. doi: 10.4081/cp.2018.1044
74. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(1): 43-57. doi: 10.1586/ern.09.143
75. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. *J ECT*. 2011; 27(4): e61-e62. doi: 10.1097/YCT.0b013e31821a8f05
76. Rayikanti R, Lentowicz I, Birur B, Li L. Combined antipsychotics and electroconvulsive therapy in an acutely psychotic patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2017; 47(2): 57-62.
77. Pawełczyk A, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J. Is there a decline in cognitive functions after combined electroconvulsive therapy and antipsychotic therapy in treatment-refractory schizophrenia? *J Nerv Ment Dis*. 2015; 203(3): 182-186. doi: 10.1097/NMD.0000000000000259
78. Vuksan Čusa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. 2018; 34(1): 31-34. doi: 10.1097/YCT.0000000000000463
79. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 2000; 23(3): 215-228. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
80. Nahshoni E, Manor N, Bar F, Stryer R, Zalsman G, Weizman A. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14(2): 121-125. doi: 10.1016/S0924-977X(03)00098-1
81. Gambhir S, Sandersfeld N, D'Mello D. A case of severe, refractory antipsychotic-induced orthostatic hypotension. *Medical Student Research Journal*. 2014; 4(Fall): 15-17. doi: 10.3402/msrj.v3i0.201337

REFERENCES

- Kadiyala PK, Kadiyala LD. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J Anaesth*. 2017; 61(5): 373-380. doi: 10.4103/ija.IJA_132_17
- Sundsted KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT*. 2014; 30: 35-42. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a3546f
- Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: a critical review and therapeutic recommendations. *Journal of Psychopathology*. 2012; 18: 234-246.
- Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(2): 99-105. doi: 10.1177/0269881113507639
- Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014; 30: 275-282. doi: 10.1097/YCT.0000000000000160

6. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, Michel V, Guehl D, Rotge JY, Burbaud P. Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure*. 2012; 21(9): 661-664. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
7. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *The use of electroconvulsive therapy for the correction of affective disorders in alcoholic patients to stabilize remission*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=43> (In Russ.)
8. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *The use of electroconvulsive therapy and atropine coma therapy in the course of treatment of severe forms of alcohol dependence*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=51> (In Russ.)
9. Marynych IN, Bykov YuV, Nezhinskiy BV. *Therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy in the early withdrawal period of alcohol abuse disorder*. URL: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=44> (In Russ.)
10. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: CD000076. doi: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
11. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; 15(3): 210-221. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.210
12. Nelson AI. *Electroconvulsive therapy in psychiatry, addiction medicine and neurology*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2005. (In Russ.)
13. Malhotra AK, Litman RE, Pickar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*. 1993; 9(6): 429-436. doi: 10.2165/00002018-199309060-00005
14. Saltz BL, Robinson DG, Woerner MG. Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004; 6(Suppl 2): 14-19.
15. Carlson HE, Correll CU. Adverse effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Psychiatric times*. 2007; 25(1). URL: <https://www.psychiatristimes.com/adverse-effects-antipsychotics-and-mood-stabilizers>
16. Morrison P, Meehan T, Stomski NJ. Australian case managers' perceptions of mental health consumers use of antipsychotic medications and associated side-effects. *Int J Ment Health Nurs*. 2015; 24(2): 104-111. doi: 10.1111/inm.12118
17. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80(1): 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.013
19. Stomski NJ, Morrison P, Meyer A. Antipsychotic medication side effect assessment tools: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(5): 399-409. doi: 10.1177/0004867415608244
20. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics: Prevention and treatment: Current concepts and future prospects. *J Clin Psychiatry Suppl*. 1999; 60(S12): S18-S21.
21. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2008; 2: 67-77. doi: 10.2147/ppa.s2940
22. Chapman SC, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(5): 446-452. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642da4
23. Carlini ELDA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2003; 25(4): 200-205. doi: 10.1590/s1516-44462003000400004
24. Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 191(S50): s64-s70. doi: 10.1192/bjp.191.50.s64
25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.
26. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies. Volume 2*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge university press; 2015.
27. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2017.
28. Mukherjee S, Debsikdar V. Absence of neuroleptic-induced parkinsonism in psychotic patients receiving adjunctive electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1994; 10(1): 53-58.
29. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7(3): 304-307. doi: 10.1176/jnp.7.3.304
30. Vela L, Jiménez Morón D, Sánchez C, Pareja JA, Barón M. Camptocormia induced by atypical antipsychotics and resolved by electroconvulsive therapy. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1977-1980. doi: 10.1002/mds.21101
31. Baez MA, Avery J. Improvement in drug-induced parkinsonism with electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9(3): 190-193. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.005
32. Bekker RA, Bykov YuV. Akathisia: a clinical analysis of the pathology with authors' recommendations and a literature review. URL: https://con-med.ru/upload/iblock/eea/psi_akatisia2.pdf (In Russ.)
33. Hermesh H, Aizenberg D, Friedberg G, Lapidot M, Munitz H. Electroconvulsive therapy for persistent neuroleptic-induced akathisia and parkinsonism: A case report. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(4): 407-411. doi: 10.1016/0006-3223(92)90235-r
34. Caspi N, Levine J. Treatment of resistant akathisia with ECT: a case report. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993; 30(3): 175-178.
35. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophrenia Bull*. 1999; 25(4): 741-748. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033415
36. Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Margariti MM, Paplos KG, Christodoulou GN. Treatment of severe neuroleptic-induced tardive torticollis. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 2(1): 9. doi: 10.1186/1475-2832-2-9
37. Besson JAO, Palin AN. Tardive dyskinesia, depression and ECT. *Br J Psychiatry*. 1991; 159(3): 446. doi: 10.1192/bjp.159.3.446a
38. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry*. 1999; 11(4): 257-266. doi: 10.1023/a:1022369614773
39. Kennedy R, Mittal D, O'Jile J. Electroconvulsive therapy in movement disorders: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15(4): 407-421. doi: 10.1176/jnp.15.4.407
40. Byne W, White L, Parella M, Adams R, Harvey PD, Davis KL. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(7): 473-479. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199807)13:7<473::aid-gps800>3.0.co;2-z
41. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1521-1528. doi: 10.1176/ajp.155.11.1521
42. Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, Kaneko S. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1209-1212. doi: 10.2147/NDT.S62490
43. Chacko RC, Root L. ECT and tardive dyskinesia: two cases and a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(7): 265-266.
44. Gosek E, Weller R. Improvement of tardive dyskinesia associated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176(2): 120-122. doi: 10.1097/00005053-198802000-00009
45. Malek-Ahmadi P, Weddige R. Tardive dyskinesia and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*. 1988; 4(4): 328-331.

46. Roth SD, Mukherjee S, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in a patient with mania, parkinsonism, and tardive dyskinesia. *Convuls Ther.* 1988; 4(1): 92-97.
47. Hay DP, Hay L, Blackwell B, Spiro HR. ECT and tardive dyskinesia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1990; 3(2): 106-109. doi: 10.1177/089198879000300209
48. Sandyk R. The relationship between ECT responsiveness and subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. *Int J Neurosci.* 1990; 54(3-4): 315-319. doi: 10.3109/002074590008986650
49. Hanin B, Lerner Y, Srouf N. An unusual effect of ECT on drug-induced parkinsonism and tardive dystonia. *Convuls Ther.* 1995; 11(4): 271-274.
50. Uçok A, Uçok G. Maintenance ECT in a patient with catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia. *Convuls Ther.* 1996; 12(2): 108-112.
51. Nobuhara K, Matsuda S, Okugawa G, Tamagaki C, Kinoshita T. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *J ECT.* 2004; 20(4): 262-263. doi: 10.1097/00124509-200412000-00014
52. Sienaert P, Peuskens J. Remission of tardive dystonia (blepharospasm) after electroconvulsive therapy in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *J ECT.* 2005; 21(2): 132-134. doi: 10.1097/01.yct.0000167464.79327.0d
53. Sharma A, Hammer S, Egbert M, Sorrell JH. Electroconvulsive therapy and ocular dystonia. *J ECT.* 2007; 23(3): 181-182. doi: 10.1097/YCT.0b013e31806548e4
54. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol.* 1960; 118(1): 145-152.
55. Bekker RA, Bykov YuV, Morozov PV. *Prominent psychiatrists of the 20th century.* Moscow: Gorodets Publishing; 2019. (In Russ.)
56. Ruiz P. Addressing co-occurring disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2017; 15(4): 9s-10s. doi: 10.1176/appi.focus.154511
57. Wysokiński A. Intensive electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome – case report. *Psychiatr Danub.* 2012; 24(2): 219-222.
58. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (6): 870-876. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
59. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals.* 2000; 30(5): 314-321. doi: 10.3928/0048-5713-20000501-09
60. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24(1): 25-29.
61. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993; 77(1): 185-202. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30278-4
62. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2004; 37(Suppl 1): S54-64. doi: 10.1055/s-2004-815511
63. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1987; 44(9): 838-840. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800210090015
64. Harland CC, O'Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic malignant syndrome: a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J.* 1990; 66(771): 49-51. doi: 10.1136/pgmj.66.771.49
65. Verwiel JM, Verwey B, Heinis C, Thies JE, Bosch FH. Successful electroconvulsive therapy in a pregnant woman with neuroleptic malignant syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994; 138(4): 196-199.
66. McKinney P, Kellner C. Multiple ECT late in the course of neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther.* 1997; 13(4): 269-273.
67. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999; 33(5): 650-659. doi: 10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x
68. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT.* 1999; 15(2): 158-163.
69. Kucia K, Warchala A. The application of electroconvulsive therapy in neuroleptic malignant syndrome treatment in a patient with catatonic schizophrenia. *Wiad Lek.* 2005; 58(9-10): 572-574.
70. Pandya HN, Keyes MJ, Christenson BC. Electroconvulsive therapy in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and pulmonary embolism: a case report. *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4(4): 21.
71. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudhe GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2008; 56: 49-50.
72. San Gabriel MC, Eddula-Changala B, Tan Y, Longshore CT. Electroconvulsive in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome and rhabdomyolysis. *J ECT.* 2015; 31(3): 197-200. doi: 10.1097/YCT.0000000000000184
73. Foguet-Boreu Q, Coll-Negre M, Serra-Millàs M, Cavalleria-Verdaguer M. Neuroleptic malignant syndrome: a case responding to electroconvulsive therapy plus bupropion. *Clin Pract.* 2018; 8(1): 1044. doi: 10.4081/cp.2018.1044
74. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(1): 43-57. doi: 10.1586/ern.09.143
75. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, Fleischhacker WW, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. *J ECT.* 2011; 27(4): e61-e62. doi: 10.1097/YCT.0b013e31821a8f05
76. Rayikanti R, Lentowicz I, Birur B, Li L. Combined antipsychotics and electroconvulsive therapy in an acutely psychotic patient with treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47(2): 57-62.
77. Pawełczyk A, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk T, Rabe-Jabłońska J. Is there a decline in cognitive functions after combined electroconvulsive therapy and antipsychotic therapy in treatment-refractory schizophrenia? *J Nerv Ment Dis.* 2015; 203(3): 182-186. doi: 10.1097/NMD.0000000000000259
78. Vuksan Ćusa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT.* 2018; 34(1): 31-34. doi: 10.1097/YCT.0000000000000463
79. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.* 2000; 23(3): 215-228. doi: 10.2165/00002018-200023030-00004
80. Nahshoni E, Manor N, Bar F, Stryer R, Zalsman G, Weizman A. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14(2): 121-125. doi: 10.1016/S0924-977X(03)00098-1
81. Gambhir S, Sandersfeld N, D'Mello D. A case of severe, refractory antipsychotic-induced orthostatic hypotension. *Medical Student Research Journal.* 2014; 4(Fall): 15-17. doi: 10.3402/msrj.v3i0.201337

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Information about the authors

Yuriy V. Bykov – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Roman A. Bekker – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Статья получена: 19.03.2019. Статья принята: 26.03.2020. Статья опубликована: 26.04.2020.
Received: 19.03.2019. Accepted: 26.03.2020. Published: 26.04.2020.