

Монотерапия рисперидоном (ридонексом) обсессивных и тревожных расстройств у больных шизофренией

Д.В. Ястребов

Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

РЕЗЮМЕ. Обсессивно-фобические симптомы при шизофрении редко являются объектом клинического внимания. До настоящего времени плохо разработаны аспекты их терапии. В данной работе рассматриваются современные данные по этой проблеме и указываются основные моменты, требующие дальнейшего уточнения. Приводятся результаты исследования эффективности монотерапии рисперидоном, которые показывают, что этот препарат при назначении в дозе 2–4 мг в сутки эффективен при лечении большинства тревожно-обсессивных расстройств при шизофрении и позволяет добиться равномерного воздействия на весь спектр изученных нарушений без необходимости комбинирования с препаратами других классов.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ: АПС – ассоциированный психопатологический синдром; АФ – агорафобия; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ОК(Р) – обсессивно-компульсивный(ое) (расстройство); ОФ(Р) – обсессивно-фобический(ое) (расстройство); ПР – паническое расстройство; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СФ – социальная фобия; ТФР – тревожно-фобические расстройства

Тревога часто рассматривается в качестве одного из осевых, хотя и неспецифических, симптомов шизофрении. Ее встречаемость у больных шизофренией очень высока. В структуре нарушений психотического уровня часто регистрируются тревожные фобические (ПР, АФ, СФ) и ОК-расстройства (Cassano, 1999).

Традиционное представление о взаимоотношении ТФР/ОКР с продуктивной и негативной симптоматикой предполагает последовательность развития шизофренического процесса с прогрессивной сменой уровня ведущего синдрома: с невротического на психотический при одновременном нарастании негативных расстройств. Такая синдромальная модель с преобладанием ОФР на доманифестных этапах шизофренического процесса может быть определена как *иерархическая*. По мере присоединения нарушений более тяжелых регистров происходит смена диагноза с «поглощением» тревожного/обсессивного расстройства; при этом первоначальная симптоматика зачастую «выпадает» из дальнейшего рассмотрения (Bermanzohn, 2000).

Для преодоления этих ограничений ряд авторов считает необходимым введение категории «внеиерархических синдромов», таким образом подчеркивая их обособленность от традиционной синдромальной структуры шизофренических расстройств (Boyd, 1984). В последнее время также получил распространение термин «ассоциированные психопатологические синдромы», указывающий на возможную связь с расстройствами более глубокого ранга без уточнения ее рода и предполагающий расширение этого понятия за счет последующего присоединения других непсихотических расстройств. Другой тенденцией является выделение самостоятельных вариантов тревожно-фобических и обсессивных синдромов как основного клинического проявления эндогенного

процесса: «шизообсессивного», «шизопанического» и «шизофобического» (Bermanzohn, 2001).

Обсессивно-компульсивный синдром при шизофрении

Характеристике ОК-симптоматики при шизофрении посвящено достаточно много работ. Указывается, что, в отличие от тревожных расстройств, присутствие ОК-симптомов является фактором, свидетельствующим о неблагоприятном течении с резистентностью к терапии и с последующим развитием более выраженных явлений когнитивного дефицита (Fenton, 1986; Hwang, 1994; Dowling, 1995).

Особенности ОКР при шизофрении позволяют выделять так называемые «психотические обсессии» (Solyom, 1985; Insel, 1986). Их ключевыми характеристиками являются: отсутствие борьбы и преодоления при нарушении критической оценки, что сближает эти расстройства с бредовыми.

Rodriguez (2010) предлагает различать три типа ОКР при шизофрении: а) шизофрения, коморбидная с ОКР; б) ОКР с нарушением критического осмысления и в) ОКР, вызванное проводимой антипсихотической терапией. Возможность существования последнего варианта состояний признается большинством авторов, однако, до настоящего времени не существует данных, оценивающих вклад антипсихотической терапии в формирование ОК-симптоматики при шизофрении (Lukouras, 2003).

J. Zohar (1997) выделяет шизообсессивный синдром из множества сходных психотических нарушений на основании положительного ответа на терапию кломипрамином, эталонным препаратом для терапии ОКР. Стоит отметить, что такой *ex-juvantibus*-подход вступает в противоречие с тем фактом, что

общий процент положительного ответа obsessions при шизофрении на терапию существенно ниже, чем в случае автономно существующего расстройства. И хотя назначение препаратов, предназначенных для терапии ОКР, больным с шизообсессиями в ряде случаев действительно приводит к «расщеплению» симптомокомплекса с усугублением психотической симптоматики и редукцией обсессивной (Krüger, 2000), описан и обратный эффект: редукция психотических расстройств при сохранении или усилении обсессивных (Poyurovsky, 1996).

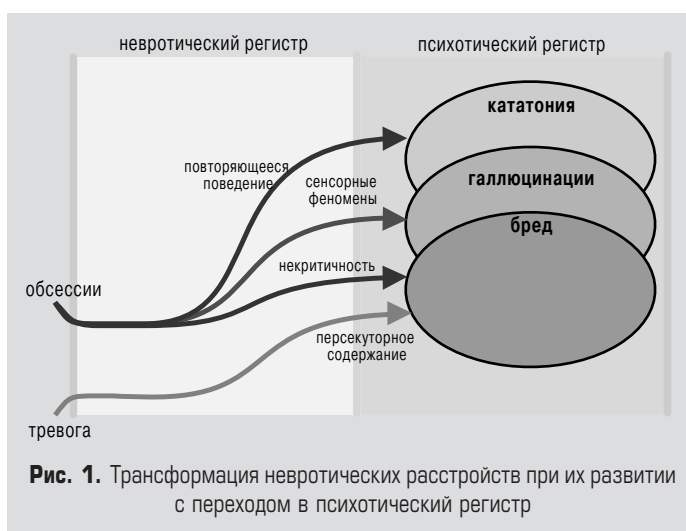
У пациентов с шизообсессивными расстройствами отмечается характерный набор симптомов, определяемый как нарушения моторных функций. К ним были отнесены феномены, находящиеся «на стыке» обсессивных и кататонических расстройств: стереотипные движения и дискинезии, гримасы, явления манерности и негативизма, эхо-феномены и каталепсия. Существуют основания предполагать, что в патогенезе кататонических и обсессивных симптомов задействованы общие механизмы (локализирующиеся на уровне лобных долей и базальных ганглиев). Предполагается, что при проведении терапии этот единый обсессивно-кататонический симптомокомплекс может быть подвержен определенному патоморфозу, взаимодействуя с симптомами экстрапирамидных нарушений (Huber, 1982; Gray, 1994).

Наряду с кататоническими расстройствами у пациентов с шизообсессиями регистрируются нарушения, относимые многими к галлюцинаторным*. Их точная психопатологическая квалификация, равно как и правомочность применения к ним понятия «галлюцинации», до настоящего времени является предметом дискуссии. Указывается, что характерные особенности нарушений восприятия при шизообсессиях позволяют говорить об их своеобразии. Одной из таких особенностей является транзитный характер с резким переходом от нормального восприятия к искаженному при экспозиции провоцирующего тревогу стимула (Insel, 1986; Bürgy, 2007; Fontenelle, 2008). Высказываются гипотезы об общих механизмах ОКР и сенсорных расстройств при шизофрении (Tibbo, 1999).

Тревожные расстройства при шизофрении

Пароксизмальные тревожные состояния у больных шизофренией своеобразны и отличаются особым содержанием с одной стороны и незначительным ответом на назначение эталонных анксиолитиков – с другой. Подчас тревожные расстройства трудно выделить из клинической картины психотического возбуждения с гиперболизированной взбудораженностью, не соответствующей интенсивности других составляющих психотического состояния: бреда, галлюцинаций и др. В качестве ключевых признаков для выявления тревожного синдрома предложено использовать характерные соматовегетативные и конверсионные симптомы: чувство сердцебиения,

* Отдельные авторы предпочитают использовать термин «сенсорные ОК-феномены», чтобы подчеркнуть их отличие от развернутого галлюциноза (Miguel, 2000; Fontenelle, 2008).



холодный пот, нехватка воздуха и удушье, комок в горле и др.

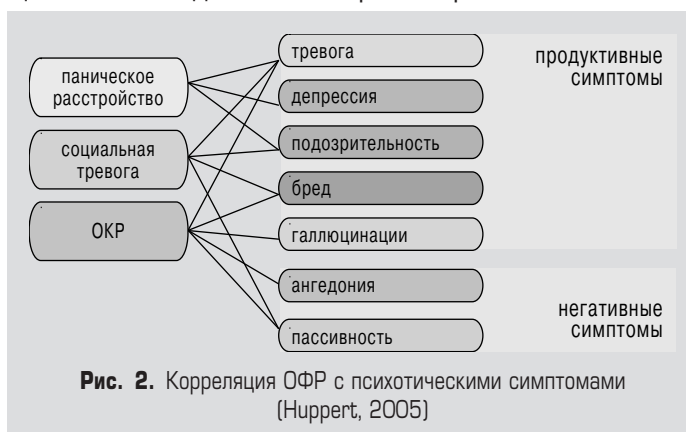
Характерной особенностью шизопанического синдрома является сочетание тревоги с бредовыми нарушениями. Тревожные нарушения наряду с бредовыми могут формировать своеобразный «порочный круг», отдельные составляющие усиливают друг друга, в результате чего является выраженное либо пароксизмальноподобное обострение состояния, либо формирование тотального избегания, характерного для больных шизофренией (Pitch, 2001).

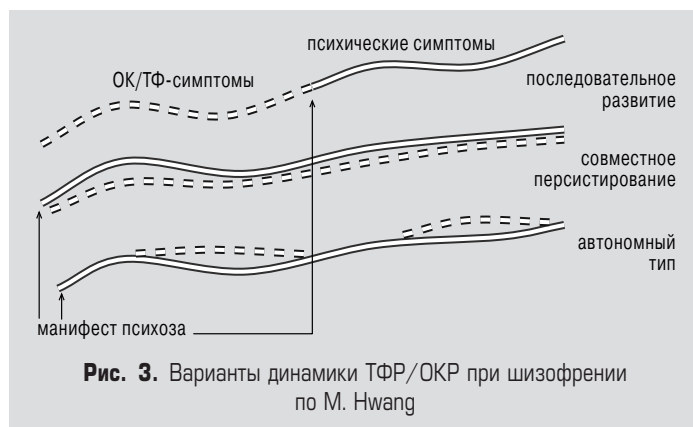
Суммируя приведенные данные, можно определить основные варианты соотношения невротических симптомов с расстройствами психотического регистра: бредовыми, кататоническими и галлюцинаторными (рис. 1).

Результаты факторного анализа подтверждают эту точку зрения: Huppert (2005) на основании оценки корреляции тревожных расстройств с группами психотических симптомов (по шкале PANSS) показал, что каждое из рассмотренных расстройств (паническая тревога, социальная тревога, ОКР) характеризуется уникальным профилем соотношений как с продуктивной, так и с негативной психотической симптоматикой (рис. 2).

Hwang и Opler (1994) предложили выделять три основных ее варианта взаимосвязи ТФР/ОКР с расстройствами шизофренического спектра.

При *последовательном развитии* психотическое состояние манифестирует на фоне уже существующего в течение длительного времени резистентного





ОКР. Последнее, в свою очередь, претерпевает соответствующую трансформацию и в последующем однозначно идентифицируется в качестве, например, бредовых нарушений, содержательная часть которых в ряде случаев может являться своеобразно измененным «отголоском» ОК-расстройств, возникших на доманифестном этапе.

Совместная динамика характеризуется одновременным сосуществованием симптомов шизофрении и ОКР на всем протяжении заболевания.

Особенность *автономного* варианта динамики – отсутствие связи ОК-симптоматики с выраженностью расстройств психотического уровня (рис. 3).

Терапия обсессивно-фобических расстройств при шизофрении

Изложенные теоретические концепции очевидно имеют существенное значение в отношении выработки тактики дифференцированной терапии рассматриваемых состояний. Основной особенностью ТФР и ОКР на доманифестном этапе шизофренического процесса является неэффективность эталонных монотерапевтических схем (кломипрамин, СИОЗС). Поэтому вопрос о терапевтической тактике применительно к данному (последовательное развитие) варианту шизообсессией состоит в том, насколько оправданным является использование классических антиобсессивных схем? Изначально более высокая резистентность этой группы позволяет предположить, что в этих случаях более оправданным является изначальное назначение антипсихотической терапии в режиме «поддерживающей». По мере трансформации ТФР/ОКР в психотические симптомы используемые препараты, например селективные ингибиторы обратного захвата серотанина (СИОЗС), заменяются на антипсихотические. При втором и третьем типах динамики, когда антипсихотическая терапия как правило уже проводится, необходимо определить возможность перехода к комбинированному лечению (Zohar, 1997).

Данные об эффективности препаратов разных классов при их лечении до настоящего времени большей частью представляют собой отдельные клинические наблюдения (максимальное количество пациентов в одной выборке не превышает 10). Этот факт может являться еще одним следствием «поглощения» диагнозов, равно как и стремлением клиницистов из-

бежать полифармакотерапии, при предположении, что антипсихотическая терапия может иметь точкой приложения и менее клинически значимые расстройства.

Поскольку ТФР/ОКР при шизофрении представляют собой достаточно гетерогенную группу состояний, можно предположить, что подходы к их терапии должны учитывать эту особенность и быть построены на дифференцированной основе.

Тем не менее, до настоящего времени большинством авторов предлагаются общие терапевтические алгоритмы, которые могут быть разделены на две основные группы: *монотерапия* антипсихотическими препаратами и *сочетанное назначение* антипсихотических средств и серотонинергических антидепрессантов. Монотерапию шизообсессий антидепрессантами не рекомендует практически никто из авторов (М. Pourovsky, 2011).

Исследования эффективности комбинированной терапии показали ее эффективность в отношении ОК-симптоматики. Использование флувоксамина (до 200 мг в сутки) и кломипрамина (50–300 мг в сутки) позволяет достичь редукции идеобсессий в виде навязчивых сомнений и снизить выраженность ритуального поведения, что коррелирует с улучшением ряда показателей негативной симптоматики (Pourovsky, 1998).

К сожалению, использование комбинированной терапии ограничено из-за способности ряда антидепрессантов провоцировать обострение психотических расстройств, а также приводить появлению агрессивности у пациентов с нарушениями импульсивного контроля. Также, комбинированная терапия поднимает вопрос о лекарственном взаимодействии и возможности наложения нежелательных эффектов антидепрессантов и некоторых типичных нейролептиков/клозапина (кардиоваскулярные эффекты, увеличение массы тела и ряд других – Margetis, 2008).

Из-за неэффективности типичных нейролептиков препаратами выбора для лечения ОКР/ПР при шизофрении являются антипсихотики второго поколения (Green, 2003). Имеются указания на эффективность различных препаратов этой группы: оланзапина (van Nimwegen, 2008), арипипразола (Glick, 2008) и ряда других. При этом стоит отметить, что данные об использовании препаратов с преимущественным дофаминергическим действием (рисперидон, амисульприд и др.) немногочисленны, что делает необходимым дальнейшее прояснение этого вопроса.

Существующие на текущий момент рекомендации по назначению атипичных антипсихотических препаратов сформулированы следующим образом (Pourovsky, 2011):

1. Атипичные антипсихотические препараты являются средством первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих средств требует уточнения.

2. При недостаточном эффекте следующий шаг – присоединение антидепрессантов группы СИОЗС. Они должны назначаться только пациентам, чье состояние расценивается как стабильное в отношении продуктивной психотической симптоматики. Аналогичным образом, следует избегать назначения антидепрессантов пациентам с расстройствами импульсного контроля и агрессивным поведением в анамнезе.

3. При отсутствии ответа на комбинированную терапию целесообразно присоединение препаратов-антиконвульсантов (напр., ламотриджина) или использование дополнительных методов биологической терапии.

Достаточно часто упоминается способность препаратов антипсихотического действия при монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее, данные об этом до настоящего времени базируются лишь на отдельных наблюдениях (Ghaemi, 1995; Khullar, 2001; Alevizos, 2002; Reznik, 2004). Предполагается, что вероятность этого осложнения повышается при назначении низкопотентных традиционных нейролептиков, а также клозапина и оланзапина. Также указывается, что для потенциальных блокаторов D₂-рецепторов (галоперидол, рисперидон) возможно существует «окно риска» при переходе от диапазона низких доз к высоким. При этом отмена препарата, равно как и дальнейшее повышение его дозировки (для рисперидона – до 3–4 мг в сутки) приводят к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозировках (Mahendran, 1999).

Существующие немногочисленные данные об использовании препаратов в больших выборках пациентов показывают, что назначение рисперидона в широком диапазоне доз не приводит к эскалации ОК-симптоматики в отличие от клозапина и оланзапина (de Naan, 1999, 2002). Также целесообразно предположить, что применение антипсихотических препаратов с высоким сродством к D₂-рецепторам, показавших свою эффективность при всем спектре шизофренических расстройств с моторными/двигательными нарушениями, может быть оправданным и при широком круге ОКР.

В целом, многие вопросы коморбидности ОКР/ТФР с расстройствами шизофренического спектра в настоящее время не разрешены. Наименее освещенной является проблема терапии этих состояний. Для уточнения алгоритма терапии шизообсессивно- и шизопанического расстройств с определением эффективных доз и сроков, нами было предпринято исследование эффективности длительной (3 месяца) монотерапии рисперидоном*, с учетом анализа влияния препарата на весь спектр ОФР при шизотипическом расстройстве. Целью исследования было изучение эффективности ридонекса при обсессивно-фобических расстройствах в рамках шизофрении с определением эффективных доз и времени становления терапевтического ответа и анализом побочных реакций и осложнений.

Исследование проведено в отделении новых средств и методов терапии (руководитель – профессор А.С. Аведисова) ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. Включено 30 пациентов с ОФР в рамках непрогредиентной шизофрении (включая, шизотипическое расстройство по МКБ-10).

Критерии включения: наличие на момент обследования признаков ТФР (ПР с/без АФ, ГТР) или ОКР (по критериям ICD-10); диагноз шизофрении (по критериям ICD-10) и возраст больных (старше 18 лет).

* Рисперидон (препарат «Ридонекс») для настоящего исследования был предоставлен производителем, фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

Критерии исключения: коморбидность ОФР с галлюцинаторно-бредовыми расстройствами, хроническим алкоголизмом, наркоманиями; органические заболевания ЦНС и тяжелая соматическая патология; наличие в анамнезе выраженных аллергических реакций. Также исключались больные, проходившие ранее лечение риперидоном по поводу данного состояния.

Всем пациентам ридонекс был назначен после отмены предшествующей терапии в течение не менее чем семи дней. Начальная доза препарата: 2 мг в сутки; при отсутствии адекватного эффекта доза препарата могла быть повышена до 4 мг в сутки. Сопутствующая терапия (за исключением гипнотиков короткого действия) не допускалась. Длительность курса терапии ридонексом составила 12 недель.

Для оценки результатов использовались: шкала общего клинического впечатления (CGI), шкала тревоги Гамильтона (HARS), шкала Шихана для субъективной оценки нарушений в общественной и социальной сфере (SDS) и шкала Монтгомери-Асберг для депрессий (MDRS). Основным критерием эффективности было достижение показателя «улучшение» или «выраженное улучшение» по шкале CGI. Нежелательные явления, возникшие в процессе терапии ридонексом заносились в форму побочных реакций. Учет показателей шкал и нежелательных явлений проводился в начале исследования (D0) и на 7, 14, 28, 42, 56 и 84 дни терапии.

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики выборки на момент начала исследования

	<i>n=30</i>
Возраст (годы): <i>ср. знач. (станд. отклонение):</i> <i>мин. – макс.</i>	<i>26,53 (6,0): 19–39</i>
Женщин: <i>абс. знач. (%)</i>	<i>18 (60)</i>
Мужчин: <i>абс. знач. (%)</i>	<i>12 (40)</i>
Длительность заболевания (годы): <i>ср. знач. (станд. отклонение):</i> <i>мин. – макс.</i>	<i>3,2 (2,3): 1–12</i>
Диагноз шизофрении по ICD-10: <i>абс. знач. (%)</i>	
другой тип шизофрении (F20.8)	7
резидуальная шизофрения (F20.5)	5
шизотипное расстройство (F21)	18
Ведущий ОФ-синдром: <i>абс. знач. (%)</i>	
ОКР	8 (23,3)
ПР	7 (26,7)
ПР/АФ	6 (20)
ГТР	6 (20)
СФ	3 (10)
Исходные показатели шкал: <i>ср. знач. (станд. отклонение):</i> <i>мин. – макс.</i>	
CGI (выраженность)	<i>4,23 (0,5): 3–5</i>
HARS	<i>23,53 (4,0): 18–34</i>
SDS	<i>22,6 (3,0): 17–28</i>
MDRS	<i>25,9 (4,8): 17–33</i>

Для оценки динамики показателей шкал применялась процедура дисперсионного анализа с использованием непараметрического теста Фридмана. Определение различий между группами данных осуществлялось с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Заполнение пропущенных значений было проведено распространением последнего значения на отсутствующие (LOCF).

Демографические и клинические характеристики сформированной выборки приведены в табл. 1.

5 пациентов до включения в исследование получали СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин и флуоксетин); 7 человек получали один из бензодиазепиновых транквилизаторов (клоназепам, альпразолам, медазепам, феназепам). 11 человек получали терапию одним из препаратов антипсихотического действия (кветиапин, клозапин, оланзапин, перфеназин, проперициазин, сульпирид, тиоридазин, хлорпротиксен). Во всех случаях предшествовавшая терапия не привела к значимому улучшению.

ОФР отличались затяжным течением: от года до 12 лет (ср. значение 3,2 года). Выраженность тревоги варьировала в достаточно широких пределах; у всех пациентов отмечен высокий уровень социальной дезадаптации.

На 7-й день терапии терапии 16 пациентам было проведено увеличение дозы до 4 мг в сутки в связи с недостаточностью клинического эффекта. Еще одному пациенту доза была увеличена до 4 мг в сутки на 42 день терапии. 9 пациентам после достижения выраженного улучшения доза была снижена до 2 мг в сутки. У 10 пациентов, которым было проведено увеличение дозы, удалось достичь адекватного ответа на терапию, благодаря чему они в итоге были квалифицированы как респондеры. Средняя дозировка на момент завершения исследования составила 2,4 мг в сутки.

5 пациентов (17,7%), получавших ридонекс, досрочно завершили участие в исследовании. Причинами прекращения приема исследуемого препарата были: усиление тревоги в течение первой недели приема (2 наблюдения), отсутствие эффективности, несмотря на увеличение дозировки до 4 мг в сутки на второй (2 наблюдения) и третьей (1 наблюдение) неделях приема. Большинство досрочно завершив-

ших прием терапии – пациенты с ТФР в виде ПР и АФ; лишь у одного пациента ведущая тревожная симптоматика определялась симптомами СФ. С другой стороны, частота случаев выраженного усиления тревоги при назначении тревоги достаточно невелика (6,7% всей выборки). Также не было отмечено усиления ОК-симптоматики при терапии ридонексом.

Динамика суммарного балла шкалы HARS была положительной на всем протяжении курсов терапии. Снижение тревоги происходило в течение первой недели приема. У многих пациентов, включая тех, кто ранее получал бензодиазепиновые транквилизаторы, не было отмечено усиления тревоги в результате их замены на ридонекс. Таким образом, можно говорить о наличии у ридонекса анксиолитического эффекта, достаточного для терапии состояний с преобладанием тревожно-фобических нарушений. Вместе с тем, отметим, что первоначальная дозировка ридонекса (2 мг в сутки) потребовала увеличения более чем у половины пациентов именно из-за недостаточной эффективности в отношении тревоги. Можно предположить, что способность ридонекса действовать на тревожную и обсессивную симптоматику носит дозозависимый характер (рис. 4).

Более пологая форма кривой динамики суммарного балла шкалы SDS может быть объяснена длительностью ОФ-расстройств с выраженным избегающим и/или ритуальным поведением. В нашем случае, несмотря на заметную положительную динамику, субъективная оценка уровня расстройства отставала от показателей объективных рейтинговых шкал, что предполагает возможность достаточно быстрого рецидива при отмене состояния. В соответствии с этим можно рекомендовать не прекращать терапию сразу по достижении стойкого улучшения, а продолжить его с возможным снижением дозы до уровня 1–2 мг в сутки в зависимости от состояния (рис. 5).

В 20 случаях (66,7% наблюдений) ответ на терапию был оценен как положительный (показатель «заметное улучшение» в разделе «улучшение состояния» по шкале CGI), в 3-х случаях (10% наблюдений) как незначительный (показатель «незначительное улучшение» там же); в 2-х случаях (6,7% наблюдений) положительной динамики не зарегистрировано. Анализ факторов, ассоциированных с положительным ответом на терапию, не показал значимой зависимости от большинства исходных значений выборки, таких как показатели шкал, основной диагноз или возраст и пол пациентов.

Аналогично различиям между группами пациентов, завершивших исследование и выбывших из него досрочно, в группах респондеров/нореспондеров обнаруживается отчетливая зависимость между большей длительностью заболевания и менее выраженным ответом на терапию ридонексом.

Соотношение ведущих ОФ-нарушений в группах респондеров/нореспондеров было различным. Если в группе нореспондеров преобладали затяжные расстройства с тенденцией к длительному течению (ПР и АФ, ОКР с преобладанием разработанных систем ритуального поведения, СФ), то в группе респондеров чаще встречались расстройства с тенденцией к фазному течению (генерализованная тревога, паническое расстройство без агорафобии, аффективно окрашенные идеобсессии тревожного содер-

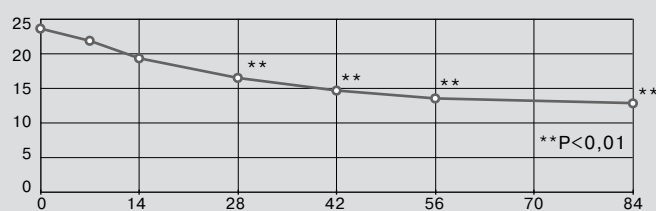


Рис. 4. Динамика суммарного балла шкалы HARS

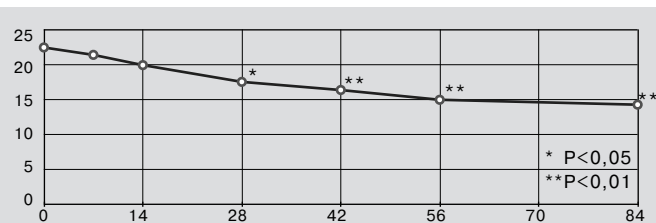


Рис. 5. Динамика суммарного балла шкалы SDS

Таблица 2. Соотношение ОФ-нарушений в группах респондеров /нореспондеров (в% для каждой группы)

	нореспондеры (%)	респондеры (%)
ГТР	0	28,6
ОКР	11,1	28,6
ПР	11,1	33,3
ПР/АФ	55,6	4,76
СФ	22,2	4,76
Всего	100	100

жания с незначительной компульсивной проработкой в виде ипохондрических фобий и obsessions контрастного содержания) (табл. 2). Можно предположить, что именно преобладание в состоянии аффективно заряженной тревоги вне зависимости от степени ее выраженности является прогностически благоприятным фактором, определяющим возможность успешного ответа на монотерапию ридонексом.

Выраженность нежелательных явлений при назначении ридонекса в большинстве случаев была клинически незначимой. Лишь у одного пациента в первую неделю терапии было отмечено выраженное усиление тревоги, приведшее к необходимости досрочного завершения терапии. Еще в 1 случае усиление тревоги было клинически незначительным, однако пациент отказался от приема препарата из-за его недостаточной эффективности. В остальных 5 случаях в ответ на клинически незначительное усиление тревоги дозировка ридонекса была увеличена до 4 мг в сутки, что позволило купировать этот эффект. Все эти пациенты до момента включения принимали бензодиазепиновые транквилизаторы, что позволяет предположить у них «лекарственный рикошет», вызванный их отменой.

Из других нежелательных эффектов отмечены: акатизия (7 наблюдений), возникшая в ответ на уве-

личение дозы исследуемого препарата до 4 мг в сутки и редуцировавшаяся после ее снижения; головная боль (2 наблюдения); сонливость и слабость в течение дня (4 наблюдения); сухость во рту (6 наблюдения); головная боль в первые 3–5 дней терапии (2 наблюдения). Четверо пациентов мужского пола отмечали наличие стойких нарушений сексуальной сферы на всем протяжении терапии.

Дополнительным аспектом безопасности препарата является вопрос о вызываемых им метаболических нарушениях и, в частности, о прибавке веса. По данным других исследователей для ридонекса этот эффект сравним с большинством других атипичных препаратов антипсихотического действия, за исключением клозапина и оланзапина (у которых он значительно выше) и редко превышает уровень 2–3 мкг даже в случае длительной терапии (Nasrallah, 2008).

Оценка изменения веса пациентов при терапии ридонексом в настоящем исследовании подтверждает эти данные. Прибавка веса зарегистрирована у 18 пациентов, однако в сумме увеличение массы тела за все 12 недель терапии составило $1,15 \pm 0,79$ кг, что позволяет расценить выраженность этого эффекта как незначительную.

Полученные нами результаты показывают, что ридонекс, назначаемый в виде монотерапии, является эффективным препаратом для лечения большинства тревожно-обсессивных расстройств при шизофрении. Его применение в дозе 2–4 мг в сутки позволяет добиться положительного воздействия на всю совокупность тревожно-обсессивных расстройств без необходимости комбинирования с препаратами других классов.

ОФР при шизофрении до настоящего момента редко становятся предметом пристального клинического внимания, несмотря на то что они объединяют широкий пласт проблем, связанный с их диагностикой, квалификацией, выявлением закономерностей динамики и терапией. Дальнейшее их изучение позволит не только расширить понимание вопроса о взаимоотношении ОФР с шизофренией, но и определить подходы к их терапии.

Список литературы

1. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I. M. и др. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 461–467.
2. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G. и др. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull* 26; 519–527, 2000.
3. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G. и др. Hierarchy, Reductionism, and «Comorbidity» in the Diagnosis of Schizophrenia. В кн.: Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment. Washington DC, American Psychiatric Press, 2001; 1–30.
4. Boyd J.H., Burke J.D. jr, Gruenberg E. и др. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 41; 983–989, 1984.
5. Bürgy M. Obsession in the strict sense: a helpful psychopathological phenomenon in the differential diagnosis between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Psychopathology.* 2007; 40: 102–110.
6. Cassano G.B., Pini S., Saettoni M., Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 474–476.
7. Craig T., Hwang M.Y., Bromet E.J. Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 592–598.
8. Dowling F.G., Pato M.T., Pato C.N. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic symptoms: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3: 75–83.
9. de Haan L., Beuk N., Hoogenboom B. и др. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63: 104–107.
10. de Haan L., Linszen D.H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60: 364–365.
11. Fenton W.S., McGlashan T.H. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 437–441.
12. Fontenelle L.F., Lopes A.P., Borges M.C. и др. Auditory, Visual, Tactile, Olfactory, and Bodily Hallucinations in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectr.* 2008 Feb; 13 (2): 125–130.
13. Ghaemi S.N., Zarate C.A., Popli A.P. и др. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry* 36; 267–270, 1995.
14. Glick I.D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L. M. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1856–1859.
15. Gray J.A. A general model of the limbic system and basal ganglia: applications to schizophrenia and compulsive behaviour of the obsessive type. *Rev Neurol* 1994; 150: 605–613.
16. Green A.I., Canuso C.M., Brenner M.J., Wojcik J.D. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26: 115–139.
17. Huber G., Gross G. Zwangssyndrom bei Schizophrenie. *Schwerpunktmedizin* 1982; 5: 12–19.
18. Huppert J.D. Anxiety and schizophrenia: the interaction of subtypes of anxiety and psychotic symptoms. *CNS Spectr.* 2005; 10 (9): 721–731.
19. Hwang M.Y., Opler L.A. Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment. *Psychiatric Annals* 24; 468–472, 1994.
20. Insel T.R., Akiskal H.S. OCD with psychotic features: a phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry* 143; 1527–1533, 1986.
21. Khullar A., Chue P., Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS. *J Psychiatry Neurosci.* 2001; 26: 55–59.
22. Krüger S., Braunig P., Höfler J. и др. Prevalence of Obsessive-Compulsive Disorder in Schizophrenia and Significance of Motor Symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 16–24.

23. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P. и др. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 333–346.
24. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 261–263.
25. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41: 9–11.
26. Miguel E.C., do Rosário-Campos M.C., Prado H.S. и др. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 150–156.
27. Nasrallah. H.A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 13; 27–35, 2008.
28. Pitch R. J., Bermanzohn P. C., Siris S. G. Panic symptoms in patients with schizophrenia. В кн.: *Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment*. Washington DC, American Psychiatric Press, 2001; 79–94.
29. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 305–313.
30. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1993.
31. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment. В кн. *Clinical obsessive-compulsive disorders in adults and children*. Под ред. R. Hudak и D. D. Dougherty. Cambridge Univ Press, 2011, с. 71–91.
32. Reznik I., Yavin I., Stryjer R. и др. Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37: 52–56.
33. Rodriguez C.I., Corcoran C., Simpson H.B. Diagnosis and treatment of a patient with both psychotic and obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 754–761.
34. Solyom L., DiNicola V.F., Sookman D. и др. Is there an obsessive psychosis? Aetiological and prognostic factors of an atypical form of obsessive compulsive neurosis. *Can J Psychiatry* 30; 372–379, 1985.
35. Tibbo P., Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci*. 1999; 24: 15–24.
36. van Nimwegen L., de Haan L., van Beveren N. и др. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 214–218.
37. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype—the schizoojective subtype? *CNS Spectrums* 2(3); 49–50, 1997.

Бланк бесплатной подписки на журнал

«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс			республика, край область		
город			улица		
дом №			корп.	кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: 13oe@mail.ru					

