

Терапия обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофренических расстройств

Современная терапия психических расстройств. –
2023. – № 3. – С. 3–11.
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.24.86.001

В.В. Становая, М.В. Иванов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Обсессивно-компульсивные и психотические симптомы демонстрируют высокую степень коморбидности у пациентов с шизофренией. Навязчивые проявления могут возникнуть на любой стадии шизофрении и часто оказывают негативное влияние на течение и исход заболевания. Несмотря на многочисленные данные современной литературы о методах коррекции обсессивно-компульсивных симптомов в структуре шизофренических расстройств, большая часть пациентов не реагирует на терапию должным образом. В связи с вышеуказанным разработка эффективных стратегий лечения является крайне важной. В данном литературном обзоре рассмотрены как основные, часто используемые методы лечения таких состояний, так и перспективные, с установленной эффективностью, но недостаточной изученностью.

Материалы и методы. Был выполнен обзор литературы в базе данных PubMed. Использовались ключевые слова *obsessive-compulsive disorder*, *schizophrenia*, *obsessive-compulsive disorder treatment*, *schizophrenia treatment*. Критерии включения: рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи по шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами. Критерии исключения: статьи низкого качества. В статье также содержится описание собственного наблюдательного исследования с применением карипразина у пациентов с шизообсессиями и наличием у большинства из них проявлений первичной и вторичной терапевтической резистентности.

Результаты. Проведенный анализ литературных данных убедительно показал необходимость применения в терапии шизообсессий препаратов антипсихотической группы. Прежде всего отмечена эффективность назначения антипсихотиков с высокоселективным воздействием на D_2/D_3 -рецепторы. Полученные результаты собственного наблюдательного исследования с применением карипразина подтвердили эти данные. Антипсихотики с серотониновым профилем воздействия, согласно приведенным данным, следует рассматривать в качестве препаратов резерва. При недостаточной эффективности антипсихотической терапии показано использование аугментации серотонинергическими антидепрессантами и нормотимиками из группы противоэпилептических средств (ламотриджин). В дополнение авторы рассматривают эффективность применения в терапии препаратов других фармакологических групп, общебиологических воздействий, а также методов психокоррекции. Предварительно полученные данные применения некоторых из них свидетельствуют о целесообразности их последующей изучения. Основные сложности для экстраполяции в клиническую практику опубликованных данных, отнесенных в обзоре к разряду перспективных, преимущественно связаны с методическими недостатками этих исследований: малые выборки пациентов, отсутствие рандомизации, непродолжительные сроки наблюдения.

Выводы. Основные достижения в области современной терапии шизообсессий, согласно результатам обзора литературы, преимущественно связаны с применением психотропных препаратов. Наиболее показаны для терапии средства из классов антипсихотиков, антидепрессантов и нормотимиков. При неэффективности монотерапии антипсихотиками целесообразно применение аугментации средствами других фармакологических групп. Необходимо дальнейшее изучение возможностей коррекции этих расстройств с использованием биологических воздействий и методов психокоррекции в рамках интегрированных лечебных воздействий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, шизообсессии, лечение обсессивно-компульсивного расстройства, лечение шизофрении

КОНТАКТ: Становая Виктория Владимировна, vika06.95@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5851-0626

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Становая В.В., Иванов М.В. Терапия обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофренических расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 3–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.24.86.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of Obsessive-Compulsive Manifestations in Structure of Schizophrenic Spectrum Disorders

V.V. Stanovaya, M.V. Ivanov

National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev of the Ministry Of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction: Obsessive-compulsive and psychotic symptoms demonstrate high degree of comorbidity in patients with schizophrenia. Obsessive symptoms can occur at any stage of schizophrenia and often have a negative impact on the course and outcome of the disease. Despite currently available literature data on methods of obsessive-compulsive symptoms management in the structure of schizophrenic disorders, most patients do not respond properly to therapy. Therefore, the development of effective treatment strategies is extremely important. In this literature review, both basic and frequently used methods of the management of such conditions, as well as promising ones with established effectiveness, but insufficient knowledge, were discussed.

Materials and methods: Data search was performed using the PubMed database with the following keywords: *obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia, obsessive-compulsive disorder treatment, schizophrenia treatment*. Inclusion criteria were: randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. Exclusion criteria were: articles of poor quality. This article also presents the results of our own observational study on the treatment with cariprazine of patients with schizo-obsessions and the presence of primary and secondary treatment resistance.

Results: The analysis of the literature data has convincingly shown the need for the use of antipsychotics in the management of schizo-obsessions. First of all, the effectiveness of prescribing antipsychotics with highly selective effect on D₂/D₃ receptors was noted. The obtained results of our own observational study using cariprazine confirmed these data. Antipsychotics that affect serotonin receptors, according to the data provided, should be considered as reserve drugs. With insufficient effectiveness of antipsychotic therapy, the use of augmentation with serotonergic antidepressants and normothimics from the group of antiepileptic drugs (lamotrigine) is indicated. The authors also consider the effectiveness of medications from other pharmacological groups, general biological effects, as well as methods of psychocorrection. The previously obtained data on its use indicate the expediency of their subsequent study. The main difficulties for extrapolating the published data, classified as promising in the review, into clinical practice are mainly related to the methodological shortcomings of these studies: small samples, lack of randomization, short follow-up periods.

Conclusions: The main achievements in the field of modern therapy of schizo-obsessions, according to the results of the literature review, are mainly associated with the use of psychotropic medications. The most indicated for therapy are antipsychotics, antidepressants and normothimics. If monotherapy with antipsychotics is ineffective, it is advisable to use augmentation by means of medications from other pharmacological groups. It is necessary to perform further studies on the correction of these disorders using biological methods of psychocorrection within the framework of integrated therapeutic approach.

KEY WORDS: obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia, obsessive-compulsive disorder treatment, schizophrenia treatment

CONTACTS: Stanovaya Victoriya Vladimirovna, vika06.95@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5851-0626

CITATION: Stanovaya V.V., Ivanov M.V. Therapy of Obsessive-Compulsive Manifestations in Structure of Schizophrenic Frustration // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders] – 2023. – No. 3. – Pp. 3–11. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Предтечей изучения взаимосвязи между психическим нарушением, получившим в последующем название «шизофрения» в понимании Э. Крепелина, и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), вероятно, следует признать работу К. Westphal 1878 г. [1], в которой впервые было приведено описание столь сложной психопатологической картины. Несколько позже эту проблемную область психиатрии исследовали Р. Janet и М. Bleuler [2, 3]. Авторы заметили, что у некоторых пациентов с ОКР навязчивости на самом деле были проявлениями шизофрении, тем самым подчеркивая сходство этих двух расстройств. Кроме того, они указывали на возможную шизофреническую трансформацию отдельных невротических состояний, в частности, ОКР.

К настоящему времени, с применением современной терминологии, показатель коморбидности шизофрении и ОКР оказался значительно выше, чем предполагалось ранее. Результаты двух мета-анализов, один из которых включал 52 исследования с участием в общей сложности 4032 пациентов, другой – 43 исследования с участием 3978 пациентов, показали, что распространенность ОКР среди больных шизофренией составляла 12,1 и 30,3 % соответственно [4, 5]. Частое наличие одновременно проявлений

шизофрении и ОКР привело к появлению концепции «шизообсессивного расстройства» как отдельной клинической формы [6]. Изучение динамики таких многокомпонентных психопатологических структур позволило установить, что как ОКР, так и шизофрения обычно начинаются в подростковом возрасте и имеют эпизодическое или хроническое течение. При этом симптомы ОКР могут существовать не только в периоде развернутых клинических проявлений шизофрении, но и в период продрома [7]. При изучении преобладающей тематики переживаний было отмечено, что обсессии при шизофрении часто носят сексуальный, агрессивный или религиозный характер, связаны с загрязнением и соматическим здоровьем [8].

Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие симптомов ОКР в структуре шизофренических расстройств сопряжено не только с большей продолжительностью госпитализаций, тяжестью продуктивных, негативных и когнитивных симптомов, частотой депрессивных симптомов и суицидальных попыток, но и с более частым формированием резистентности к терапии, а также большей частотой инвалидизации по сравнению со случаями шизофрении без таких коморбидных проявлений [9, 10]. Вместе с тем, по мнению ряда других исследователей, присутствие таких психопатологических проявлений в структуре шизофрении не всегда ухудшает прогноз, а наоборот,

замедляет прогрессирование шизофренического процесса [11–13].

Наличие столь противоположных суждений крайне важно, поскольку они служат наглядным подтверждением точки зрения, приведенной ранее в работе J. Zohar (1997) [14], что больные с коморбидным ОКР при шизофрении представляют собой особую категорию. Немаловажным для подтверждения этого суждения служит установленная сходная генетическая предрасположенность для шизофрении и ОКР [15]. Предполагается также, что у этих больных может существовать специфический паттерн нейробиологической дисфункции, которым объясняется одновременное проявление симптомов [13, 16]. Речь идет о вовлечении сходных областей головного мозга, а именно передней части поясной извилины, орбитофронтальной коры, области височной коры, базальных ганглиев и таламуса [17]. Кроме того, значительное совпадение наблюдается и в дисфункции нейротрансмиттеров, участвующих в патогенезе данных расстройств, в частности, серотонина, дофамина и глутамата [13, 18]. Вероятно, именно с таким характером нейрохимических изменений и связано преимущественное влияние на ОКР при шизофрении антипсихотиков, прежде всего последней генерации.

Отметим, что назначение отдельных лекарственных препаратов, о которых будет сказано далее, должно проводиться крайне осторожно с предварительным тщательным анализом психопатологической картины во избежание возможных последующих эскалаций. Необходимость такого особого внимания при диагностике объясняется некоторыми данными из полученного в исследованиях фактического материала, приведенного ниже. Принимая во внимание несомненную актуальность решения проблемы по оптимизации терапии этих состояний, целесообразным представлялось рассмотрение данных как масштабных исследований, так и полученных при небольшом числе клинических наблюдений. По нашему мнению, именно такой анализ материала не только способствует повышению эффективности актуальной терапевтической тактики, но и предоставляет возможность для формирования перспективных направлений оказания помощи данной категории больных.

До настоящего времени лечение обсессивно-компульсивных проявлений в психопатологическом пространстве шизофрении имеет определенные сложности ввиду частой терапевтической резистентности этих состояний [19, 20]. Наиболее распространены две стратегии лечения: монотерапия антипсихотическими препаратами или сочетанное назначение антипсихотиков с серотонинергическими антидепрессантами. Монотерапия шизообсессий антидепрессантами не рекомендуется [21–23]. В ряде публикаций приведены данные о положительном опыте применения аугментации нормотимиками и глутаматергическими средствами. Авторы исследований оценивают также целесообразность применения методов нейростимуляции (электро-судорожная терапия, транскраниальная стимуляция постоянным током, глубокая стимуляция мозга, транскраниальная магнитная стимуляция) и когнитивно-поведенческой терапии.

Применение антипсихотических лекарственных средств

Признание подавляющим большинством авторов этого метода как приоритетного в лечении данных расстройств не исключает необходимости более подробного его обсуждения ввиду некоторой разнородности результатов, приведенных в публикациях. Так, согласно данным достаточно большого числа работ, на фоне приема таких атипичных антипсихотиков, как клозапин [24–26], рисперидон [27], оланзапин [28] и кветиапин [29], обсессивно-компульсивные симптомы могут либо возникать впервые, либо усиливаться. При этом были обнаружены положительные корреляции между тяжестью обсессивно-компульсивных проявлений, дозами препаратов и длительностью их приема [30]. Исследователями было высказано предположение, что в основе формирования ОКР при терапии указанными антипсихотиками лежит их сильный антагонизм к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} [31, 32]. Вместе с тем другие авторы показали, что прием этих средств не только не провоцировал усиление ОКР, а наоборот, способствовал улучшению состояния [33, 34].

Одной из возможных причин таких противоречий, вероятно, являлась ошибочная диагностика состояния перед началом терапии, а именно принятие бредовых идей и кататонических симптомов за обсессивно-компульсивные [23]. Результаты крупномасштабного анализа данных, предпринятого в целях уточнения, насколько обосновано предположение о триггерной роли некоторых антипсихотиков при появлении и/или усилении шизообсессий, показали, что связь незначительна [35]. Однако, признавая принцип «не навреди» (non nocere), являющийся одним из основополагающих принципов терапии, вероятно, уместной будет отметить, что вышеуказанные антипсихотики нецелесообразно рассматривать в качестве препаратов первой линии при шизообсессиях.

Для коррекции расстройств шизообсессивного ряда более показанным следует считать назначение антипсихотических препаратов последней генерации и гораздо реже конвенциональных, преимущественно галоперидола [36]. Из атипичных антипсихотиков, согласно материалу публикаций, прежде всего рекомендовано назначение амисульприда или арипипразола [37–39]. Рассмотрение этих антипсихотиков в качестве препаратов первой линии для лечения шизообсессий объясняется профилем их нейрохимической активности, в первую очередь высокоселективным воздействием на D₂/D₃-рецепторы, при этом механизм действия амисульприда определяется их блокадой [38, 40], а арипипразола – наличием проявлений частичного агонизма [41]. По данным исследований, на фоне приема арипипразола баллы по обсессивно-компульсивной шкале Йеля – Брауна (Y-BOCS) снижались более чем на 35 %, что подтверждает его эффективность [42, 43]. Показательными в отношении эффективности этих двух препаратов являются результаты работы S. Schönfelder и соавт. (2011) [44]. В ней был использован метод перекрестного анализа курсов монотерапии случаев шизофрении с ОКР,

в половине из которых применялся клозапин либо оланзапин, а в другой – амисульприд либо арипипразол. Полученные к окончанию исследования данные свидетельствовали, что в первой группе обсессивно-компульсивные симптомы сохранялись у 71,8 % пациентов, тогда как во второй – только у 9,7 % [44].

Кроме того, положительный эффект при коррекции симптомов ОКР у пациентов с шизофренией был установлен при монотерапии зипрасидоном [45], а также, согласно предварительным результатам, при назначении карипразина [46]. На применении карипразина в лечении шизофрении с ОКР целесообразно остановиться более подробно. С большой вероятностью этот атипичный антипсихотик, терапевтический эффект которого определяется блокадой преимущественно D₃-рецепторов, потенциально можно рассматривать в числе перспективных для лечения этих расстройств [47]. Вместе с тем полноценных современных исследований, результаты которых отвечают принципам доказательной медицины, для оценки эффективности карипразина при шизообсессиях в процессе предпринятого нами литературного поиска не обнаружено. Публикации содержат описание только единичных случаев его применения при этой форме патологии. Так, в 2020 г. в PubMed было опубликовано описание клинического случая, касавшегося развития ОКР у больного шизофренией после года полной ремиссии, получавшего поддерживающую терапию инъекционным палиперидоном длительного действия. Дополнительное назначение низких доз карипразина привело к быстрому и полному устранению этой симптоматики [46].

Положительный опыт, подтвердивший целесообразность применения как монотерапии, так и аугментации карипразином при шизообсессивных расстройствах, был получен также нами. В проведенном пилотном исследовании участвовало 10 пациентов, 7 из которых отвечали критериям первичной и вторичной терапевтической резистентности [48], 3 были нерезистентными. Нерезистентные пациенты были переведены с текущей антипсихотической терапии на прием карипразина (среднесуточная доза 4,3 ± 1,5 мг). При наличии проявлений резистентности к текущей терапии, включающей антипсихотик, серотонинергический антидепрессант и, в некоторых особо тяжелых случаях, стабилизатор настроения, был присоединен карипразин (среднесуточная доза 2,2 ± 0,9 мг). Через месяц терапии в группе нерезистентных пациентов отмечалась полная редукция обсессивно-компульсивных проявлений; в группе резистентных – значимое улучшение, что подтверждалось редукцией суммарной оценки баллов по шкале Y-BOCS с 32,3 ± 6,9 до 13,4 ± 5,4, т. е. более 36 %.

К числу ограничений проведенного нами исследования относятся: небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации и метода ослепления, непродолжительный (1–2 месяца) срок наблюдения. Вместе с тем представляет интерес опыт применения карипразина в одном из исследованных нами случаев шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами. Приведем конкретный пример.

Пациентка К. 2004 г. р. наблюдалась с диагнозом «Неврозоподобная (псевдоневротическая) шизоф-

рения. F21.3». Из анамнеза известно, что изменения психического состояния начались в школьном возрасте, когда появился страх, что заразится «вшами», часто мыла голову, считала, что если что-то неправильно скажет или сделает, «вши появятся». С этого же времени стала испытывать недовольство собственной внешностью. Считала себя «некрасивой», замечала на себе «неодобрительные взгляды» ровесников. С 12 лет недовольство собой усилилось, стала считать себя «толстой», ограничивала себя в еде (минимальный вес 35 кг при росте 165 см). Тогда же отметила появление частых колебаний настроения с преобладанием тревоги, подавленности, появились мысли о собственной несостоятельности, считала себя «глупой», «никчемной». Снизилась концентрация внимания, с трудом справлялась с учебными нагрузками. С целью «облегчения состояния» начала наносить поверхностные сапоморезы в области предплечий.

Отчетливое ухудшение психического состояния произошло летом 2019 г., когда после перенесенного оперативного вмешательства по поводу удаления кисты яичника стойко снизилось настроение, тревога стала носить постоянный характер, появились трудности засыпания. С осени 2019 г. появились боли в животе «сжимающего, колющего характера». Проходила обследования у разных врачей, испытывала страх повторной операции, «прислушивалась к работе организма». Подозревала наличие инфекционного, неврологического заболевания, искала в Интернете подтверждения собственных опасений.

В феврале 2020 г. впервые обратилась к психиатру. Назначались сульпирид, кломипрамин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, кветиапин, дозы препаратов пациентка не помнит, значимого эффекта от терапии не отмечалось. Летом 2020 г. состояние ухудшилось: возникли мысли о «заражении онкологическим заболеванием», неотступно прокручивала их в голове, появился страх загрязнения, подолгу мыла руки, перестала пользоваться вещами домашнего обихода, предпочитала одноразовую посуду. Нарастали апатия, заторможенность, большую часть дня проводила в постели, практически ничего не ела. Появились мысли о нежелании жить.

В то же время была плаксива, раздражительна, инициировала конфликты с родителями. Впервые госпитализировалась в психиатрический стационар в марте 2021 г. Получала терапию флувоксамином, амитриптилином, карбамазепином, кветиапином, оланзапином, рисперидоном без значимой динамики. После выписки состояние продолжало ухудшаться, в связи с чем была госпитализирована в НЦПЗ. При поступлении предъявляла жалобы на сниженное настроение с преобладанием тревоги, апатию, физическую слабость. Высказывала опасения о «заражении» онкологическим заболеванием, мысли о котором носили навязчивый характер, прокручивала в голове возможные симптомы, прислушивалась к работе организма. Испытывала страх загрязнения, в связи с чем была вынуждена подолгу мыть руки, по несколько десятков раз в день. Выполняла стереотипные ритуалы при приеме пищи. Кроме того, предъявляла жалобы на неприятные ощущения «сжатия», «покалывания» в области темени и затылка, живота.

Сообщала, что периодически слышит внутри головы «писк». Подозревала, что «мать установила в квартире видеокамеры», чтобы «контролировать ее».

В отделении получала терапию галоперидолом до 15 мг в/в, оланзапином до 20 мг, флупентиксолом до 20 мг в сутки, флувоксамином до 200 мг, арипипразолом до 30 мг, окскарбазепином до 900 мг/сут. В течение первых трех недель лечения психическое состояние оставалось нестабильным, сохранялись жалобы на сниженное настроение, тревогу, навязчивый страх «заражения онкологическим заболеванием», высказывала бредовые идеи малоценности, отношения. Постепенно редуцировалась депрессивно-бредовая, обсессивно-компульсивная симптоматика, нормализовался аффективный фон, восстановился сон. Выписалась с рекомендациями приема поддерживающей терапии оланзапином 20 мг/сут, флувоксамином 200 мг/сут, окскарбазепином 900 мг/сут, арипипразолом 30 мг/сут, бипериденом 8 мг/сут. После выписки поддерживающую терапию принимала регулярно, однако вскоре состояние вновь ухудшилось с актуализацией прежних переживаний.

В 2022 г. повторно была госпитализирована в НЦПЗ, выписана с незначительной положительной динамикой с рекомендациями приема поддерживающей терапии клозапином, перфеназином, окскарбазепином, амитриптилином, тразадолом, бипериденом. В последующем амбулаторно корректировались дозы препаратов, однако состояние оставалось прежним: сохранялись жалобы на снижение настроения, повышенную утомляемость, нежелание чем-либо заниматься, тревогу в течение дня, навязчивые страхи заболеть онкологическим заболеванием. Ухудшение состояния с января 2023 г., когда вышеуказанные переживания стали более выраженными. В сопровождении отца обратилась на консультацию в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, после чего была госпитализирована. На момент поступления принимала поддерживающую терапию азалептином 200 мг/сут, этаперазином 20 мг/сут, карбамазепином 600 мг/сут, амитриптилином 100 мг/сут, тразадолом 250 мг/сут. При поступлении предъявляла жалобы на навязчивые, неконтролируемые мысли, что заболит раком, если что-то неправильно скажет или сделает, или, наоборот, не скажет, не сделает, что нужно себя наказать, чтобы не заболеть раком, на навязчивое мытье рук, снижение настроения, концентрации внимания, нежелание чем-либо заниматься, с кем-то общаться. Высказывала дисморфоманические переживания, идеи особого к себе отношения окружающих. Мышление было нецеленаправленным.

В отделении была назначена терапия карипразином 3 мг/сут, кветиапином 50 мг/сут, продолжена терапия карбамазепином 600 мг/сут, амитриптилином 100 мг/сут. В первую неделю госпитализации наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения частоты возникновения, интенсивности обсессивно-компульсивных проявлений, связанных с раком, со слов, «стало легче отвлекаться, быстрее проходят». Кроме того, улучшилось настроение, несколько дезактуализировались дисморфоманические переживания, повысилась активность, общительность, нормализовался сон. При этом в прежней степени выраженности

сохранялись тревога, навязчивое мытье рук, ощущения особого к себе отношения окружающих. В последующем доза карипразина была увеличена до 6 мг/сут, кветиапина до 300 мг/сут, продолжена терапия амитриптилином 100 мг/сут, карбамазепином 600 мг/сут. Постепенно состояние улучшилось: нормализовался аффективный фон, улучшились когнитивное, социальное функционирование, консолидировалось мышление, дезактуализировались дисморфоманические переживания, идеи особого к себе отношения окружающих, редуцировалась тревога, уменьшилась частота, длительность навязчивого мытья рук, в значительной степени уменьшилась выраженность обсессивно-компульсивных проявлений, связанных с опасностью заболеть раком. Буквальные слова пациентки в это время: «Периодически возникают мысли о раке, но меня уже это не тревожит, я знаю, что это болезнь, и знаю, что я не заболею раком, если буду или, наоборот, не буду что-то делать».

Применение антидепрессантов

При недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии исследователи рассматривают варианты присоединения антидепрессантов. В рамках аугментационных подходов оценивалось влияние серотонинергических антидепрессантов, в частности кломипрамина [49–52], флувоксамина [53, 54], флуоксетина [55], эсциталопрама [56, 57], а также ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина – милнаципрама [58].

В большинстве исследований присоединение к текущей антипсихотической терапии кломипрамина приводило к снижению баллов по шкале Y-BOCS более чем на 35 %. Помимо влияния на обсессивно-компульсивную симптоматику наблюдалось уменьшение и симптомов шизофрении [49–52]. Вместе с тем у отдельных больных на фоне приема кломипрамина отмечались возбуждение и усиление психотической симптоматики [50]. Приводимая в публикациях частота таких нарушений не превышала 8–10 %, что позволяет расценить риск обострений как невысокий. Принимаемые дозы кломипрамина составляли от 100 до 300 мг/сут.

Более высокие показатели эффективности сочетанного применения антипсихотиков и антидепрессантов были получены в случае применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [53–57]. Положительные результаты при их назначении составляли не менее 42–46 % редукции баллов по шкале Y-BOCS. Наиболее высокий показатель (около 70 %) положительного ответа на сочетанную терапию был получен при использовании аугментации флуоксетинем [55]. Переносимость лекарственных сочетаний с назначением антидепрессантов этой группы была хорошей, обострения психотической симптоматики отсутствовали. В исследованиях назначались дозы препаратов, соответствовавшие рекомендованным стандартам их применения.

При рассмотрении возможностей повышения эффективности противорезистентной терапии шизообсессий заслуживают внимания предварительно полученные данные о целесообразности применения аугментации антидепрессантами двойного действия

при недостаточном терапевтическом ответе на прием препаратов группы СИОЗС. В работе А. Hung с соавт. (2014) приведен положительный результат замены эсциталопрама милнаципраном при сохранении базового антипсихотика в комплексной противорезистентной терапии случая шизообсессивных расстройств [58]. Изменение терапевтической тактики привело к уменьшению проявлений ОКР, отразившейся в редукации симптоматики по шкале Y-BOCS на 48 % [58].

Применение глутаматергических средств и нормотимиков

Как отмечено во вступительном разделе статьи, нарушение функционирования глутаматергической системы имеет существенное значение в патогенезе шизообсессий, чем, вероятно, объясняется уместность использования препаратов, влияющих на обмен глутамата, в качестве средств аугментации.

Эффективность применения глутаматергических средств, в частности, мемантина и амантадина, вначале была установлена при первичном ОКР [59, 60]. Метаанализ исследований с применением в терапии пациентов с ОКР аугментации этими средствами показал эффективность такого варианта лечения более чем в 35 % случаев [61]. У пациентов с шизофренией мемантин изучали в качестве дополнения для лечения негативных и когнитивных симптомов. Препарат продемонстрировал хорошие показатели как эффективности, так и безопасности [62]. С учетом эффективности мемантина при ОКР и переносимости мемантина у пациентов с шизофренией представляется обнадеживающим проведение исследований мемантина и амантадина у пациентов, страдающих шизофренией с обсессивно-компульсивными симптомами.

Из числа нормотимиков заслуживает внимания ламотриджин, который, как известно, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую нейротрансмиссию, за счет чего и развивается противообсессивный эффект. Так, в исследовании М. Poyurovsky с соавт. (2019) [63] при использовании ламотриджина в качестве средства аугментации при терапии шизофрении и шизоаффективного расстройства с проявлениями ОКР показатель редукации баллов по шкале Y-BOCS составил 28 %. Нежелательных реакций на фоне приема ламотриджина не наблюдалось.

Методы нелекарственной терапии

Предпринятый анализ литературного материала показал, что из методов нелекарственной терапии шизообсессий в настоящее время в большей степени изучаются отдельные виды нейростимуляции и когнитивно-поведенческая терапия.

Неинвазивные электрические методы

Эффективность электросудорожной терапии в лечении обсессивно-компульсивных симптомов при шизофрении, несмотря на отдельные исследования с положительным результатом, до настоящего времени подтверждена не была [64].

Вместе с тем в работах содержатся данные, согласно которым применение другого метода из этого ряда, а именно транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS), показало эффективность и безопасность в качестве дополнительного лечения как при ОКР [65–67], так и при шизообсессиях [68]. Внимание заслуживает сравнительно недавняя публикация S.B. Nayok с соавт. (2021) [68], в которой приведено описание случая применения данного метода в терапии шизофрении с обсессивно-компульсивными симптомами с положительным как непосредственным эффектом после его окончания, так и отсроченным, в виде полной редукации обсессий в течение месяца после стимуляции.

На основании положительных результатов применения другой разновидности метода, а именно глубокой стимуляции мозга (DBS), направленной на лобно-стриато-таламическую цепь при ОКР [69], исследователями было выдвинуто предположение, что глубокая стимуляция мозга может быть эффективной также и при ОКР, коморбидной шизофрении. Первоначальный положительный опыт применения стимуляции передней ножки внутренней капсулы приведен в работе С. Plewnia (2008) [70]. Достигнутый эффект характеризовался редукацией симптоматики по шкале Y-BOCS на 40 % и улучшением показателей социального функционирования больного. Нежелательные реакции в виде тошноты, возбуждения, ухудшения симптомов ОКР наблюдались только при попытке повышения интенсивности стимуляции. Полученные результаты сохранялись при повторном обследовании через 6 месяцев после окончания курса лечения. Принимая во внимание первоначальный позитивный опыт применения двух последних приведенных методов терапии, можно сказать, что актуальной задачей является подтверждение их эффективности не в единичных случаях, а на основе рандомизированных клинических исследований.

Неинвазивные магнитные методы

Наибольшее распространение из этих вариантов терапии имеет транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) головного мозга [71]. Полученные к настоящему времени результаты, характеризующие его эффективность при шизообсессиях, в целом имеют отрицательную оценку, что подтверждают данные, приводимые отечественными авторами. Так, в работе С.Г. Капилетти, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолова (2008) [72] использование ТМС, проводившейся в пульсовом режиме, было наиболее адекватно при ОКР, в структуре которых доминируют двигательные обсессии, сопряженные с выраженным тревожно-депрессивным аффектом. При анализе результатов авторами была установлена зависимость эффекта терапии от диагностической принадлежности. У 60 % респондеров диагностировалась коморбидная депрессия, в остальных случаях – шизотипическое расстройство или «чистые» ОКР. При наличии шизотипического расстройства эффективность ТМС была минимальной, что, собственно, согласуется с общими сведениями об отрицательном прогностическом значении данного диагноза.

Когнитивно-поведенческая терапия

Согласно полученным данным, когнитивно-поведенческая терапия успешно применяется в лечении первичного ОКР [73]. Результаты отдельных натуралистических исследований указывают также на значительное снижение тяжести навязчивостей, коморбидных шизофрении, в процессе применения сочетанной медикаментозной и когнитивно-поведенческой терапии [74, 75]. Вместе с тем доступные в настоящее время руководства не содержат рекомендаций по применению данного метода при лечении обсессивно-компульсивных проявлений в структуре шизофрении.

Заключение

Резюмируя приведенный в статье материал, отметим, что значительная часть пациентов, страдающих шизофренией, имеет сопутствующие обсессивно-компульсивные симптомы. Клиническая картина сочетанного течения очень разнообразна и предполагает различные подгруппы с гетерогенными патогенетическими механизмами. Обсессивно-компульсивные симптомы могут возникать до психоза, т. е. в продромальный период, одновременно с первым психотическим эпизодом, в течение болезни и на фоне приема антипсихотических препаратов.

Наличие обсессивно-компульсивных проявлений при шизофрении часто приводит к большей тяжести состояния, формированию терапевтической резистентности и, соответственно, к худшему прогнозу. На основании анализа данных современной литературы представляется возможным констатировать, что стратегии коррекции данных состояний должны включать применение антипсихотиков, прежде всего с высокоселективным воздействием на D_2/D_3 -рецепторы.

В свою очередь, применение антипсихотиков с преимущественно серотониновым профилем активности не исключается, но скорее эти средства следует рассматривать в группе резерва. При недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии целесообразно рассмотреть использование аугментации текущей антипсихотической терапии серотонинергическими антидепрессантами и стабилизаторами настроения. Кроме того, в арсенале возможностей для оптимизации терапевтического процесса шизообсессий, согласно данным публикаций, рассматриваются возможности применения разнообразных методов нейростимуляции и когнитивно-поведенческой терапии. Принимая во внимание несомненно позитивный опыт этих видов лечебных воздействий, рекомендации по их последующему применению в широкой клинической практике можно сформировать только после проведения дальнейших крупномасштабных доказательных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Tezenas du Montcel C., Pelissolo A. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature // *Curr Psychiatry Rep.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 64–67.
- Attademo L., Bernardini F., Paolini E., Quartesan R. History and conceptual problems of the relationship between obsessions and hallucinations // *Harv Rev Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23. – Pp. 19–27.
- Bleuler M., Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 661–664.
- Achim A.M., Maziade M., Raymond E. et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 811–821.
- Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468.
- Attademo L., Giorgio G., Quartesan R., Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder // *Riv Psichiatr.* – 2012. – Vol. 47. – Pp. 106–115.
- Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder // *Canadian Journal of Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – Pp. 919–928.
- Jaydeokar S., Gore Y., Diwan P. et al. Obsessive-compulsive symptoms in chronic schizophrenia: a new idea or an old belief? // *Indian J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 39. – Pp. 324–328.
- Ohta M., Kokai M., Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2003. – Vol. 57. – Pp. 67–74.
- Cavaco T.B., Ribeiro J.S. Drawing the line between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – Pp. 19–27.
- Poyurovsky M., Fuchs K., Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in patients with first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1998–2000.
- Nasrollahi N., Bigdelli I., Mohammadi M.R., Hosseini S.M. The relationship between obsessions and compulsions and negative and positive symptoms in schizophrenia // *Iran J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 7. – Pp. 140–145.
- Raj M., Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – Pp. 35–39.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? // *CNS Spectr.* – 1997. – Vol. 2. – Pp. 49–50.
- Hong K.S., De Haan L., Schirmbeck F., Zink M. Gene-environment interactions in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Springer International Publishing.* – 2015. – Vol. 7. – Pp. 115–133.
- Bottas A., Cooke R.G., Richter M.A. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? // *J Psychiatry Neurosci.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 187–193.
- Gross-Isseroff R., Hermesh H., Zohar J., Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: A putative basis for schizo-obsessive disorder? // *World J Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 4. – Pp. 129–134.
- Tezenas du Montcel C., Pelissolo A. et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature // *Curr Psychiatry Rep.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 64–67.
- Attademo L., Bernardini F., Paolini E., Quartesan R. History and conceptual problems of the relationship between obsessions and hallucinations // *Harv Rev Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23. – Pp. 19–27.
- Bleuler M., Bleuler R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 149. – Pp. 661–664.
- Achim A.M., Maziade M., Raymond E. et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 811–821.
- Swets M., Dekker J., van Emmerik-van Oortmerssen K. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 458–468.
- Attademo L., Giorgio G., Quartesan R., Moretti P. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder // *Riv Psichiatr.* – 2012. – Vol. 47. – Pp. 106–115.
- Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder // *Canadian Journal of Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – Pp. 919–928.
- Jaydeokar S., Gore Y., Diwan P. et al. Obsessive-compulsive symptoms in chronic schizophrenia: a new idea or an old belief? // *Indian J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 39. – Pp. 324–328.
- Ohta M., Kokai M., Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in patients primarily diagnosed with schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2003. – Vol. 57. – Pp. 67–74.
- Cavaco T.B., Ribeiro J.S. Drawing the line between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – Pp. 19–27.
- Poyurovsky M., Fuchs K., Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in patients with first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – Pp. 1998–2000.
- Nasrollahi N., Bigdelli I., Mohammadi M.R., Hosseini S.M. The relationship between obsessions and compulsions and negative and positive symptoms in schizophrenia // *Iran J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 7. – Pp. 140–145.
- Raj M., Farooq S. Interventions for obsessive compulsive symptoms in people with schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – Pp. 35–39.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? // *CNS Spectr.* – 1997. – Vol. 2. – Pp. 49–50.
- Hong K.S., De Haan L., Schirmbeck F., Zink M. Gene-environment interactions in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Springer International Publishing.* – 2015. – Vol. 7. – Pp. 115–133.
- Bottas A., Cooke R.G., Richter M.A. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? // *J Psychiatry Neurosci.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 187–193.
- Gross-Isseroff R., Hermesh H., Zohar J., Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: A putative basis for schizo-obsessive disorder? // *World J Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 4. – Pp. 129–134.

18. Venkatasubramanian G., Rao N.P., Behere R.V. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol.31. – Pp. 3–10.
19. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
20. Scheltens Beduin A.A., Swets M., Machielsen M., Korver N. Genetic risk and outcome of psychosis investigators. obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: A naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 73. – Pp. 1395–1402.
21. Яковлев Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с психотическими формами шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2012. – № 3. – С. 65–72.
22. Faucher S., Dardennes R., Gha m O., Gueffi J.D. Obsessive-compulsive symptoms treatment in: schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 50. – Pp. 423–428.
23. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Insight into pathomechanisms facilitates treatment // *Adv Med.* – 2014. – Vol. 14. – Pp. 334–339.
24. Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 59. – Pp. 219–222.
25. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre // *Asian J Psychiatr.* – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61.
26. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2023. – №3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
27. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M., Christodoulou G.N. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 461–467.
28. Van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
29. 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. – Vol. 26. – Pp. 55–59.
30. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
31. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
32. López-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16. – Pp. 502–515.
33. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding clozapine to aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – Pp. 1576–1577.
34. van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
35. Cederlöf M., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: A longitudinal cohort and multigenerational family study // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 1076–1083.
36. Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Compr Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50. – Pp. 437–442.
37. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: Preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
38. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. et al. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: An open-label switch study // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 349–352.
39. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Annals of General Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 40–47.
40. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
41. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole improves olanzapine-associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
42. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
43. Glick I.D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L.M. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: An open-label study of 15 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1856–1859.
44. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole/ Amisulpride improves Clozapine/Olanzapine associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
45. Juven-Wetzler A., Fostick L., Cwikel-Hamzany S., Balaban E., Zohar J. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24. – Pp. 1454–1462.
18. Venkatasubramanian G., Rao N.P., Behere R.V. Neuroanatomical, neurochemical, and neurodevelopmental basis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2009. – Vol.31. – Pp. 3–10.
19. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
20. Scheltens Beduin A.A., Swets M., Machielsen M., Korver N. Genetic risk and outcome of psychosis investigators. obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: A naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 73. – Pp. 1395–1402.
21. Yakovlev D.V. Terapiya obessivnykh i trevoznykh rasstroystv u bol'nykh s nepсихотическими формами шизофрении // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2012. – № 3. – С. 65–72.
22. Faucher S., Dardennes R., Gha m O., Gueffi J.D. Obsessive-compulsive symptoms treatment in: schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 50. – Pp. 423–428.
23. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Insight into pathomechanisms facilitates treatment // *Adv Med.* – 2014. – Vol. 14. – Pp. 334–339.
24. Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Eni N., Yazici K.M. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 59. – Pp. 219–222.
25. Grover S., Hazari N., Chakrabarti S., Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre // *Asian J Psychiatr.* – 2015. – Vol. 15. – Pp. 56–61.
26. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstroystv.* – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <http://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
27. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M., Christodoulou G.N. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 22. – Pp. 461–467.
28. Van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
29. 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. – Vol. 26. – Pp. 55–59.
30. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P., Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27. – Pp. 333–346.
31. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
32. López-Gil X., Artigas F., Adell A. Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16. – Pp. 502–515.
33. Peters B., de Haan L. Remission of schizophrenia psychosis and strong reduction of obsessive-compulsive disorder after adding clozapine to aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – Pp. 1576–1577.
34. van Nimwegen L., De Haan L., Van Beveren N. et al. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 214–218.
35. Cederlöf M., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: A longitudinal cohort and multigenerational family study // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 1076–1083.
36. Sa A.R., Hounie A.G., Sampaio A.S. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol // *Compr Psychiatry.* – 2009. – Vol. 50. – Pp. 437–442.
37. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: Preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
38. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. et al. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics: An open-label switch study // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 28. – Pp. 349–352.
39. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Annals of General Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – Pp. 40–47.
40. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. The 5-HT₂ receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – Pp. 224–226.
41. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole improves olanzapine-associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
42. Connor K.M., Payne V.M., Gadde K.M., Zhang W., Davidson J.R.T. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 49–51.
43. Glick I.D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L.M. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: An open-label study of 15 patients // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1856–1859.
44. Schönfelder S., Schirmbeck F., Waltreit R., Englisch S., Zink M. Aripiprazole/ Amisulpride improves Clozapine/Olanzapine associated obsessive compulsive symptoms in schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34. – Pp. 256–257.
45. Juven-Wetzler A., Fostick L., Cwikel-Hamzany S., Balaban E., Zohar J. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24. – Pp. 1454–1462.

46. De Berardis D., Vellante F., Fornaro M. et al. Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: A case report // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – Pp. 113–118.
47. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.00>
48. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова.* – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
49. Berman I., Sapers B.L., Chang H.H.J. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 15. – Pp. 206–210.
50. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 385–388.
51. Tejera C.A., Mayerhoff D.I., Ramos-Lorenzi J. Clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – Pp. 290–298.
52. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – Pp. 993–998.
53. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: A randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 410–416.
54. Poyurovsky M., Isakov V., Hromnikov S. et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: An add-on open study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – Pp. 95–100.
55. Agarwal V., Agarwal K.M. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine // *Indian J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 42. – Pp. 291–294.
56. Stryker R., Dambinsky Y., Timinsky I. et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – Pp. 96–98.
57. Rubin-Kahana D.S., Shelef A., Weizman A. et al. The effectiveness of high-dose escitalopram in the treatment of patients suffering from schizophrenia with comorbid obsessive-compulsive disorder: An open-label study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34. – Pp. 179–183.
58. Hung Sh., Hung G.Ch.-L. A rapid improvement in obsessive-compulsive disorder with milnacipran in a patient with schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 34. – Pp. 653–654. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000191>
59. Stryker R., Budnik D., Ebert T. et al. Amantadine augmentation therapy for obsessive compulsive patients resistant to SSRIs-an open-label study // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37. – Pp. 79–81.
60. Aboujaoude E., Barry J.J., Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 51–55.
61. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 282. – Pp. 345–353.
62. Andrade C. Memantine as an augmentation treatment for schizophrenia: Limitations of meta-analysis for evidence-based evaluation of research // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78. – Pp. 1307–1309.
63. Poyurovsky M., Glick I., Koran L.M. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms // *J Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 24. – Pp. 861–866.
64. Li K., Long J., Deng W., Cheng B., Wang J. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A retrospective study // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9. – Pp. 13–17.
65. Thimmashetty V.H., Parlikar R., Selvaraj S. et al. Target specific effects of direct current stimulation in schizo-obsessive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2020. – Vol. 13. – Pp. 858–860.
66. Gowda S.M., Narayanaswamy J.C., Hazari N. et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial // *Brain Stimulat.* – 2019. – Vol. 12. – Pp. 922–929.
67. Brunelin J., Mondino M., Gassab L. et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia // *Am J Psychiatr.* – 2012. – Vol. 169. – Pp. 719–724.
68. Nayok S.B., Pathak H., Suhas S. et al. Concurrent conventional & high-definition transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with co-morbid obsessive-compulsive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2021. – Vol. 14. – Pp. 1483–1485.
69. Abelson J.L., Curtis G.C., Sagar. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder // *Biological Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – Pp. 510–516.
70. Plewnia C. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 11. – Pp. 1181–1183.
71. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Масленников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / под ред. С.Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
72. Каплиетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивного расстройства // *Терапия психических расстройств.* – 2008. – № 1. – С. 42–47.
73. Gava I., Barbui C., Aguglia E. et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Vol. 18. – Pp. 27–35.
74. Tundo A., Salvati L., Di Spigno D. et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder as a comorbidity with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2011. – Vol. 81. – Pp. 58–60.
75. Tundo A., Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence // *World J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6. – Pp. 449–455.
46. De Berardis D., Vellante F., Fornaro M. et al. Rapid improvement of obsessive-compulsive disorder associated with schizophrenia with cariprazine add-on in a subject under paliperidone long-acting injection: A case report // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – Pp. 113–118.
47. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennyyi preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroivstva // *Sovremennaya Terapiya Psichiceskikh Rasstrojstv.* – 2022. – № 3. – S. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.00>
48. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichiceskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 102–117.
49. Berman I., Sapers B.L., Chang H.H.J. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 15. – Pp. 206–210.
50. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1993. – Vol. 54. – Pp. 385–388.
51. Tejera C.A., Mayerhoff D.I., Ramos-Lorenzi J. Clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – Pp. 290–298.
52. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – Pp. 993–998.
53. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: A randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 410–416.
54. Poyurovsky M., Isakov V., Hromnikov S. et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: An add-on open study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – Pp. 95–100.
55. Agarwal V., Agarwal K.M. Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with fluoxetine // *Indian J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 42. – Pp. 291–294.
56. Stryker R., Dambinsky Y., Timinsky I. et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – Pp. 96–98.
57. Rubin-Kahana D.S., Shelef A., Weizman A. et al. The effectiveness of high-dose escitalopram in the treatment of patients suffering from schizophrenia with comorbid obsessive-compulsive disorder: An open-label study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34. – Pp. 179–183.
58. Hung Sh., Hung G.Ch.-L. A rapid improvement in obsessive-compulsive disorder with milnacipran in a patient with schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014. – Vol. 34. – Pp. 653–654. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000191>
59. Stryker R., Budnik D., Ebert T. et al. Amantadine augmentation therapy for obsessive compulsive patients resistant to SSRIs-an open-label study // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37. – Pp. 79–81.
60. Aboujaoude E., Barry J.J., Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 51–55.
61. Modarresi A., Chaibakhsh S., Koulaeinejad N., Koupaei S.R. A systematic review and meta-analysis: Memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 282. – Pp. 345–353.
62. Andrade C. Memantine as an augmentation treatment for schizophrenia: Limitations of meta-analysis for evidence-based evaluation of research // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78. – Pp. 1307–1309.
63. Poyurovsky M., Glick I., Koran L.M. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms // *J Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 24. – Pp. 861–866.
64. Li K., Long J., Deng W., Cheng B., Wang J. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A retrospective study // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9. – Pp. 13–17.
65. Thimmashetty V.H., Parlikar R., Selvaraj S. et al. Target specific effects of direct current stimulation in schizo-obsessive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2020. – Vol. 13. – Pp. 858–860.
66. Gowda S.M., Narayanaswamy J.C., Hazari N. et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial // *Brain Stimulat.* – 2019. – Vol. 12. – Pp. 922–929.
67. Brunelin J., Mondino M., Gassab L. et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia // *Am J Psychiatr.* – 2012. – Vol. 169. – Pp. 719–724.
68. Nayok S.B., Pathak H., Suhas S. et al. Concurrent conventional & high-definition transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with co-morbid obsessive-compulsive disorder: A case report // *Brain Stimulat.* – 2021. – Vol. 14. – Pp. 1483–1485.
69. Abelson J.L., Curtis G.C., Sagar. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder // *Biological Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – Pp. 510–516.
70. Plewnia C. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 11. – Pp. 1181–1183.
71. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Maslenikov N.V. Primenenie transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsii v psikiatrii / pod red. S.N. Mosolova. – Ivanovo: Neurosoft, 2023. – 576 s.
72. Kaplietti S.G., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Transkraniyal'naya magnitnaya stimulyatsiya v terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstroivstva // *Terapiya psichiceskikh rasstrojstv.* – 2008. – № 1. – S. 42–47.
73. Gava I., Barbui C., Aguglia E. et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Vol. 18. – Pp. 27–35.
74. Tundo A., Salvati L., Di Spigno D. et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder as a comorbidity with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2011. – Vol. 81. – Pp. 58–60.
75. Tundo A., Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence // *World J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6. – Pp. 449–455.