

Для корреспонденции

Ястребов Денис Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23
Телефон: (495) 637-40-00
E-mail: dvyastrebov@gmail.com

Д.В. Ястребов, К.В. Захарова, М.П. Марачев

Применение рisperидона в комплексном лечении больных затяжными резистентными обсессивно-фобическими расстройствами

Risperidone for comprehensive treatment of patients with chronic refractory obsessive-phobic disorders

D.V. Yastrebov, K.V. Zakharova, M.P. Marachev

Continuous and protracted treatment-resistant anxious and obsessive states are linked to a wide set of problems with diagnostics, its course and treatments. However the attitude towards this subject of clinical attention seems to be a sort of casual. The increase of interest to these disorders may not only improve understandings of connexions with comorbid psychotic states as far as with certain personality disorders but do define optimal therapeutic approach. As a result of the study of efficacy of atypical antipsychotic «Risperidon-Organica» in a fixed dose of 2 mg a day as a part of complex therapy of resistant anxiety and obsessive disorders in combination with SSRI agents, the improvement was achieved in 73% of patients who failed to respond previous treatment. The advantage of this method is the equivalence of the effect observed in all syndromes' decrease in a period of two–four weeks from the therapy beginning.

Keywords: risperidone, obsessive-compulsive disorder, phobic disorders, treatment resistance

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
V. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow

Несмотря на то что затяжные тревожные и обсессивные расстройства трудно поддаются лечению и объединяют широкий пласт проблем, связанных с их диагностикой, квалификацией и выявлением закономерностей динамики, пристальное клиническое внимание к этой проблеме до настоящего времени невелико. Дальнейшее изучение этих расстройств позволит не только расширить понимание взаимоотношения обсессивно-фобических расстройств с сопутствующими расстройствами, но и определить подходы к их терапии. Предпринятое нами исследование показало, что рisperидон (ОАО «Органика») при назначении в дозе 2 мг/сут в составе комбинированной терапии в сочетании с антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина является эффективным препаратом для лечения большинства затяжных резистентных тревожно-обсессивных расстройств и позволяет добиться улучшения у 73% пациентов, равномерно воздействуя на весь спектр изученных нарушений, в течение уже 2–4 нед терапии.

Ключевые слова рisperидон, обсессивно-компульсивное расстройство, фобические расстройства, лекарственная резистентность

Обсессивно-фобические расстройства (ОФ/ОФР) являются наиболее распространенными и при этом устойчивыми к терапии формами психической патологии. В расширенном понимании свойственная им терапевтическая устойчивость может включать в себя не только собственно недостаточный и отсроченный ответ на терапию, но и склонность к частым рецидивам, даже при соблюдаемых поддерживающих или профилактических лекарственных схемах.

Несмотря на наличие разработанных с позиций доказательной медицины детальных терапевтических алгоритмов, подразумевающих приоритетное использование серотонинергических антидепрессантов в лечении ОФР, результаты исследований свидетельствуют о том, что до 40–60% пациентов в том или ином варианте остаются резистентными к этой терапии [1–4].

Для понимания причин лекарственной резистентности современными исследователями была принята концепция взаимодействия ОФР с расстройствами личностного круга и шизофренического спектра с выделением таких вариантов, как, например, шизообсессивное и шизопаническое расстройства. Одной из начальных предпосылок к этому было понимание тревоги и obsessions в качестве осевых (хотя и неспецифических) проявлений шизофрении и шизотипного расстройства. Именно у пациентов этих групп в структуре состояния помимо нарушений субпсихотического уровня часто регистрируются и тревожно-фобические – ТФ/ТФР (паническое расстройство – ПР, агорафобия и социальная тревога), и obsessivno-компульсивные расстройства – ОК/ОКР [5].

Как минимум, один из так называемых ассоциированных синдромов (депрессия, ТФР, ОКР) регистрируется примерно у 76–85% пациентов с имеющимся диагнозом шизофрении. Показатели встречаемости рассматриваемых нарушений в течение жизни у больных шизофренией также достаточно высоки: 30–60% для ОКР и 15–30% для ПР [6–8].

Первоначально сочетание шизотипии с ОФР-симптоматикой рассматривалось среди невротоподобных и психотических синдромов, сосуществующих одновременно или сменяющих друг друга на определенных этапах заболевания. Согласно этой концепции, довольно часто ОК-симптомы у больных шизофренией являются продромальными нарушениями, которые впоследствии либо полностью трансформируются в нарушения психотического уровня (например, галлюцинаторно-бредовые расстройства), целиком определяющие дальнейшую картину заболевания, либо могут в той или иной степени сохранять свою характерную феноменологическую автономность в постманифестном периоде [9].

Альтернативное понимание проблемы коморбидности ОФР с расстройствами шизофренического спектра учитывает своеобразие клинической картины и динамики симптомов внепсихотического уровня. Акцент делается на особенностях ОФР, существующих автономно и характеризующихся некоторыми проявлениями, свидетельствующими о появлении поведенческих изменений, включая сходные с негативными. К ним относятся отсутствие элементов борьбы и преодолевающего поведения с формированием выраженного ограниче-

ния активности, аутизации и массивного избегания, а также необратимый стереотипный, монотонный и упорно стойкий характер невротической симптоматики наряду с ее усложнением за счет появления обширной системы ритуалов со сложной структурой, глубоко интегрированных в общие поведенческие схемы. Также в качестве характерной особенности указывается изменение личности пациентов с появлением парадоксального поведения, подозрительности, конфликтности. Такое понимание шизообсессий предполагает наличие самостоятельных расстройств шизофренического круга с собственным «невротическим манифестом». Таким образом, клиническая картина на всем протяжении заболевания ограничивается внепсихотическими рамками и схожа с эндогенным процессом лишь в отношении постепенного формирования изменений, подобных негативным, но при этом тесно переплетенным с продуктивной ОФ-симптоматикой на отдаленных этапах течения, которое обычно соответствует непрерывному [10].

М. Poyurovsky [11] говорит о том, что, хотя в целом ОФР и шизофрения/шизотипия представляют собой существенно различающиеся в феноменологическом плане категории, многие группы симптомов могут быть объединены по принципу гомологического подобия. Автор высказывает предположение, что такое объединение может отражать реальную картину взаимодействия рассматриваемых нарушений.

J. Zohar [10] выделяет obsessivno-фобический синдром из множества сходных психотических и поведенческих нарушений на основании положительного ответа на терапию кломипрамином, одним из эталонных препаратов для терапии ОФР. Стоит отметить, что подобный подход противоречит тому факту, что общая доля положительного ответа, например, шизообсессий на терапию существенно ниже, чем в случае автономно существующего ОКР. Тем не менее назначение серотонинергических антидепрессантов, предназначенных для терапии ОКР, больным с шизообсессиями в ряде случаев действительно приводит к «расщеплению» синдрома комплекса с усугублением психотической симптоматики и редукцией obsessivnoy. Описан и обратный эффект – редукция психотических расстройств при сохранении или усилении obsessivnoy после отмены антидепрессантов [12].

Предложено различать следующие варианты ОФР, коморбидных с расстройствами шизофренического спектра и соответствующими личностными расстройствами: а) шизофрения, коморбидная с ОФР; б) ОФР с нарушением критического осмысления; в) ОФР, коморбидное с личностной патологией; г) шизофрения с отдельными ОФ-симптомами; д) шизофрения, коморбидная с клинически самостоятельным ОФР. Ряд этих форм может быть расположен в составе континуума «ОФР–шизофрения»

с последовательным изменением ведущей симптоматики и ее способности к ответу на специфическую антиобсессивную терапию [11–13].

Из личностных факторов, по мнению В.Я. Семке и соавт. [14], необходимо учитывать мотивационно-волевые и социально-адаптационные нарушения, неуверенность в себе, включая совершение привычных действий, повышенную раздражительность и нарушение критики в отношении своего состояния, а также диссоциативно-конверсионный профиль реагирования. Перечисленные личностные особенности способствуют ретенции с последовательным расширением или чередованием возникших симптомов, последующая фиксация на которых нередко принимает сверхценный характер.

Несмотря на то что проблеме терапии рассматриваемых нами резистентных ОФР посвящено большое количество публикаций, данные об эффективности препаратов разных классов при их лечении невелики и до настоящего времени носят характер отдельных клинических наблюдений (максимальное количество пациентов в одной выборке не достигает 10). Малое количество данных о лечении таких состояний может являться следствием «поглощения» диагнозов, характерного для современных иерархически построенных диагностических систем, равно как и стремлением клиницистов избежать полифармакотерапии, при предположении, что антипсихотическая терапия не должна иметь точкой приложения менее клинически значимые расстройства. Этот последний аргумент до настоящего времени в значительной мере сдерживал исследования комбинированной терапии [7, 8].

Первоначально сам вопрос о назначении препаратов антипсихотического действия для купирования ОК/ТФ-симптомов вне зависимости от их нозологической оценки рассматривался как спорный. Многие исследователи, соглашаясь в отношении возможности их использования (особенно по атипичным антипсихотическим средствам), отмечают, что по крайней мере в теории существует ряд аргументов, позволяющих оценить их применимость как ограниченную. Основным из доводов являлась антагонистическая активность этих препаратов в отношении серотониновых рецепторов, что, предположительно, должно было не только не привести к улучшению, но и вызвать усиление выраженности ОК-нарушений [15–18].

Вместе с тем возможность проведения комбинированной терапии считалась ограниченной из-за способности ряда антидепрессантов провоцировать ухудшение психотической симптоматики, а также приводить к появлению агрессивности у пациентов с расстройствами импульсивного контроля. Кроме того, комбинированная терапия поднимает вопрос о лекарственном взаимодействии и возможности наложения нежелательных эффектов кломипрамина, флувоксамина или пароксетина

и некоторых типичных нейролептиков (а также клозапина) – кардиоваскулярные эффекты, увеличение массы тела и ряд других [19, 20].

Чаще всего предлагаются достаточно общие терапевтические алгоритмы, которые могут быть разделены на 2 основные группы: монотерапия антипсихотическими препаратами и сочетанное назначение антипсихотических средств и серотонинергических антидепрессантов. По изложенным выше причинам антидепрессивную монотерапию шизообсессий и обсессий, коморбидных с личностными расстройствами, не рекомендует практически никто из авторов [21].

Существуют отдельные терапевтические рекомендации, которые базируются на одном из 2 следующих принципов (рис. 1):

1) к первоначальной основной терапии серотонинергическими антидепрессантами, назначенными по поводу первичных ОФР, при выраженной резистентности, появлении отдельных (суб)психотических признаков или при наличии коморбидной личностной патологии присоединяются атипичные антипсихотические препараты в начальных дозах (например, 1–2 мг/сут рисперидона), назначение которых проводится по принципу сопутствующей терапии, т.е. гибко меняется в зависимости от особенностей текущего состояния и не является обязательной частью поддерживающего или профилактического этапа;

2) при выявлении ОФ-симптомов в структуре, например, шизофренического состояния к базовой терапии препаратами антипсихотического действия добавляются серотонинергические антидепрессанты, дозировка и длительность применения которых определяются выраженностью и динамикой, коморбидной с ОФ-симптоматикой [11].

Исследования эффективности комбинированной терапии показали, что подобные терапевтические схемы могут быть достаточно эффективными в отношении симптомов ОКР. Использование антипсихотических препаратов в дополнение к флувоксамину (до 200 мг/сут) или кломипрамину (50–300 мг/сут) позволяло достичь быстрой редукции идеообсессий в виде навязчивых сомнений и уменьшить активность ритуального поведения. Эта положительная динамика также коррелировала с улучшением отдельных показателей негативной симптоматики и профиля реагирования [22, 23].

Из-за неэффективности типичных нейролептиков препаратами выбора для лечения ОКР/ПР при шизофрении являются антипсихотики II поколения [24]. Имеются указания на эффективность различных препаратов этой группы: оланзапина, арипипразола и рисперидона [25–27].

Существующие на текущий момент рекомендации по назначению атипичных антипсихотических препаратов сформулированы следующим образом [21]:

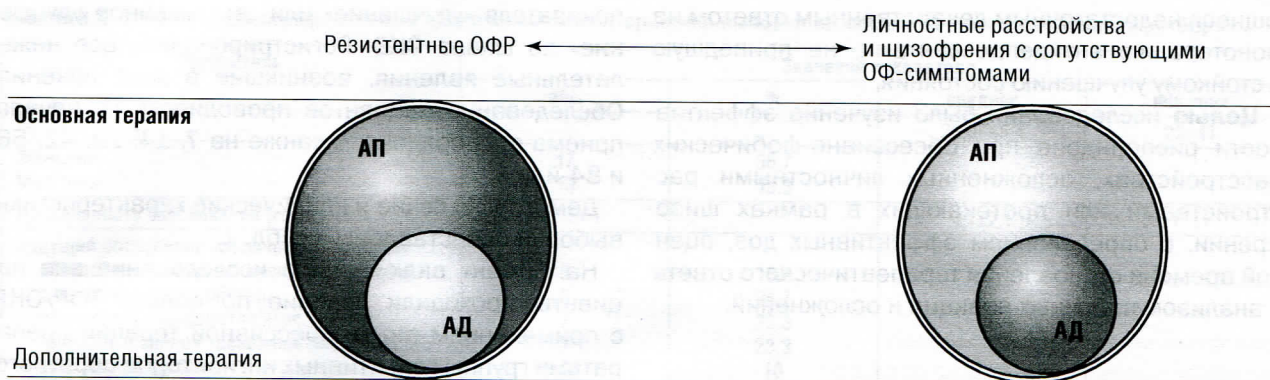


Рис. 1. Основные направления при лечении резистентных обсессивно-фобических расстройств (ОФР)

АД – антидепрессанты; АП – антипсихотики.

1) атипичные антипсихотические препараты являются средствами первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих средств требует уточнения;

2) в составе комбинированной терапии к антипсихотическим препаратам присоединяются селективные серотонинергические антидепрессанты. Их назначение должно учитывать необходимость стабилизации состояния в отношении продуктивной психотической симптоматики. Аналогичным образом следует проявлять осторожность при назначении антидепрессантов пациентам с расстройствами импульсного контроля и агрессивным поведением в анамнезе;

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

Часто упоминается способность препаратов антипсихотического действия при их назначении в виде монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее в большинстве работ, посвященных тактике терапии, данные об этом до настоящего времени базируются лишь на отдельных наблюдениях [15, 17, 23, 28, 29].

Вероятность этого осложнения предположительно повышается при назначении низкопотентных традиционных нейролептиков, а также таких препаратов, как клозапин и оланзапин. Для потентных блокаторов D_2 -рецепторов (галоперидол, рисперидон), возможно, существует «окно риска» при переходе от низких доз к высоким. Оба варианта тактики: отмена препарата, равно как и дальнейшее повышение его дозировки (для рисперидона – до 3–4 мг/сут), – приводят к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозировках [30].

Существующие данные, обобщающие результаты использования различных доз на больших выборках пациентов, показывают, что назначение

рисперидона в широком диапазоне не приводит к эскалации ОК-симптоматики, в отличие от клозапина и оланзапина. Также стоит отметить, что применение антипсихотических препаратов с высоким сродством к D_2 -рецепторам, показавших свою эффективность при всем спектре расстройств с моторными/двигательными нарушениями, может быть оправданно и при более широком круге ОФ-состояний, не коморбидных шизофрении. Предполагается, что именно преобладание в состоянии аффективно заряженной тревоги вне зависимости от степени ее выраженности является прогностически благоприятным фактором, определяющим возможность успешного ответа на терапию рисперидоном уже в начальной дозе (2 мг/сут) [25–27].

S. Saxena и соавт. [2] отмечали существенное улучшение у 87% пациентов, получавших рисперидон в комбинации со стандартной терапией в течение 3 нед. У больных с пугающими мысленными образами была самая быстрая и самая выраженная реакция – буквально в течение нескольких дней. У пациентов с коморбидными психотическими расстройствами улучшение наступало более медленно – в течение 2–3 нед. Для пациентов с коморбидными тиковыми расстройствами был характерен самый низкий уровень ответа с частыми побочными эффектами в виде акатизии.

Как видно из представленных данных, многие вопросы коморбидности ОФР с личностной патологией и расстройствами шизофренического спектра требуют дальнейшего уточнения. В особенности это касается малоосвещенной проблемы терапии этих состояний. Для уточнения алгоритма терапии осложненных и резистентных ОФР с определением эффективных доз и сроков терапии нами было предпринято пилотное исследование эффективности дополнительной терапии рисперидоном с анализом влияния препарата на резистентные обсессивно-фобические нарушения, характеризу-

ющиеся недостаточным лекарственным ответом на монотерапию антидепрессантами, не приведшую к стойкому улучшению состояния.

Целью исследования было изучение эффективности рисперидона при обсессивно-фобических расстройствах, осложненных личностными расстройствами или протекающих в рамках шизофрении, с определением эффективных доз, оценкой времени становления терапевтического ответа и анализом побочных реакций и осложнений.

Материал и методы

Неконтролируемое исследование эффективности атипичного антипсихотического препарата «Рисперидон Органика»* в составе комбинированной терапии было проведено в Отделе терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России на клинической базе ГКБ № 12 г. Москвы.

В исследование были включены 30 пациентов старше 18 лет, состояние которых определялось явлениями резистентных к по меньшей мере 1 курсу монотерапии антидепрессантами затяжных ОФР, коморбидных с патологией личностного круга или с непрогредиентной шизофренией (шизотипное расстройство по МКБ-10). Выборка была сформирована из числа больных, госпитализированных в отделения санаторного профиля, и амбулаторных пациентов.

Критерии исключения: коморбидность изучаемых расстройств с расстройствами галлюцинозоподобного регистра, хроническим алкоголизмом, наркоманиями; сопутствующие органические заболевания центральной нервной системы и тяжелая соматическая патология; наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций. Также исключались больные, уже проходившие ранее лечение рисперидоном по поводу данного состояния.

Адьювантная терапия рисперидоном подразумевала его назначение в дополнение к уже проводимой антидепрессивной терапии. Доза рисперидона была фиксированной на уровне 2 мг/сут на всем протяжении лечения. Длительность курса терапии составила 12 нед.

Были пролечены 30 амбулаторных пациентов (17 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 18 лет, в состоянии которых выявлялись симптомы ОКР или ТФР в соответствии с критериями МКБ-10. Средний возраст пациентов составил $28,97 \pm 5,4$ года.

Динамика состояния оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления (ОКВ/CGI). Критерием эффективности было достижение

показателя «улучшение» или «выраженное улучшение» по шкале ОКВ. Регистрировались все нежелательные явления, возникшие в ходе лечения. Обследование пациентов проводилось до начала приема рисперидона, а также на 7, 14, 28, 42, 56 и 84-й дни.

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в табл. 1.

На момент включения в исследование все пациенты проходили лечение по поводу ТФР/ОКР с применением антидепрессивной терапии препаратами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин и циталопрам), что, однако, не привело к формированию ремиссии.

Во всех случаях основные психопатологические обсессивно-фобические нарушения характеризовались явной тенденцией к затяжному/хроническому течению; длительность заболевания находилась в диапазоне 1–11 лет (в среднем $4,1 \pm 2,1$ года). Выраженность тревоги варьировала в достаточно широких пределах; у всех пациентов отмечен высокий уровень социальной дезадаптации. Показатели тяжести состояния шкалы ОКВ в выборке находились в диапазоне значений от «легко выраженная болезнь» до «тяжелая болезнь» (средний показатель соответствовал значению «болезнь средней тяжести»).

Результаты и обсуждение

Изменение средних значений показателей «тяжесть состояния» и «улучшение» шкалы ОКВ (ОКВ-Т и ОКВ-У соответственно) представлено на рис. 2, 3 и в табл. 2. Оба показателя на протяжении всего исследования демонстрировали заметную динамику в виде улучшения; отличия достигали уровня статистической значимости уже с 14-го и 28-го дней терапии соответственно.

Клинически улучшение проявлялось в заметном снижении уровня тревоги уже в первые недели терапии. Необходимо отметить, что у многих пациентов, включая принимавших до настоящего исследования бензодиазепиновые транквилизаторы, не отмечено усиления тревоги в результате их замены на исследуемый препарат. Клинически заметное повышение уровня тревоги, которое было отмечено только в 3 случаях, сохранялось в течение первых дней терапии и редуцировалось к 7-му дню. Благодаря этим данным можно говорить о наличии у рисперидона анксиолитического эффекта, достаточного для адекватной терапии состояний с преобладанием тревожно-фобических нарушений.

* Препарат «Рисперидон Органика» для проведения настоящей работы был любезно предоставлен отечественным производителем ОАО «Органика».

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики выборки на момент начала исследования (n=30)

Показатель	Значение показателя			
	абс.	%	среднее	min-max
Возраст (годы)			28,97±5,4	22–41
Женщины	17	56,7		
Мужчины	13	43,3		
Длительность заболевания (годы)			4,1±2,1	1–11
Ведущий обсессивно-фобический синдром:				
обсессивно-компульсивное расстройство	5	16,7		
паническое расстройство	8	26,7		
паническое расстройство/агорафобия	7	23,3		
генерализованное тревожное расстройство	7	23,3		
социальная фобия	3	10		
Исходные показатели шкалы ОКВ/CGI: тяжесть состояния			4,37±0,8	3–6

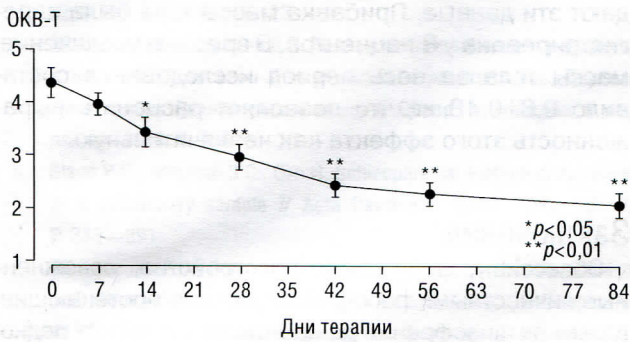


Рис. 2. Динамика среднего значения показателя «тяжесть состояния» (ОКВ-Т) шкалы общего клинического впечатления (здесь и на рис. 3 на графиках указаны границы 95% доверительного интервала)

Оценка динамики коморбидных ОФР вторичных аффективных расстройств показала достаточно заметную тенденцию к их обратному развитию при комбинированной терапии, а также то, что темп их редукции заметно отставал от такового для основных нарушений. Предположительным механизмом этого эффекта может быть основное антипсихотическое действие препарата, редуцирующее аффективную напряженность, что вкупе с противотревожным действием приводило к «расщеплению» единого тревожно-аффективного состояния и благодаря этому позволяло добиться заметной редукции явлений вторичной депрессии по итогам курса лечения.

У завершивших участие в исследовании пациентов в 22 (73,3%) случаях ответ на терапию был оценен как положительный (показатель «заметное улучшение» в разделе «улучшение состояния» по шкале ОКВ), в 4 (13,3%) случаях – как незначительный (показатель «незначительное улучшение» там же); в 4 (13,3%) случаях положительной динамики не зарегистрировано. Оценка факторов, ассоциированных с положительным ответом на терапию, не показала значимой зависимости от большинства исходных значений выборки, таких

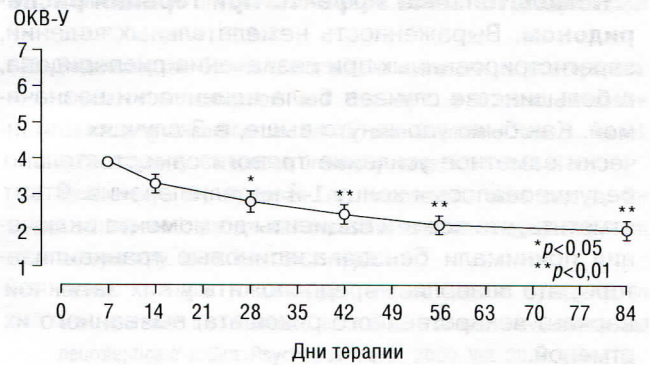


Рис. 3. Динамика среднего значения показателя «улучшение» (ОКВ-У) шкалы общего клинического впечатления

как показатели шкалы ОКВ, основной диагноз или возраст и пол пациентов. При этом было установлено, что в группе нонреспондеров симптоматика в большей степени носила непрерывный характер с упорным многолетним течением (паническое расстройство и агорафобия, ОКР с преобладанием разработанных систем ритуального поведения, социальная фобия). В противоположность этому, в группе респондеров чаще встречались расстройства с тенденцией к фазному течению (генерализованная тревога, паническое расстройство без агорафобии, аффективно «заряженные» идеообсессии тревожного содержания с незначительной компульсивной проработкой в виде ипохондрических фобий и obsessions контрастного содержания). Таким образом, 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 комбинированную терапию.

Субъективная оценка динамики состояния самими пациентами заметно отставала от объективных показателей, что, с нашей точки зрения, предполагает возможность рецидива при отмене

Таблица 2. Динамика показателей «тяжесть состояния» (ОКВ-Т) и «улучшение» (ОКВ-У) шкалы общего клинического впечатления при назначении рисперидона в составе комбинированной терапии

Показатель	День терапии						
	0	7-й	14-й	28-й	42-й	56-й	84-й
ОКВ-Т	4,37±0,8	3,97±0,5	3,43±0,8	2,97±0,7	2,43±0,6	2,27±0,6	2,07±0,6
ОКВ-У	–	3,90±0,4	3,30±0,6	2,80±0,7	2,47±0,7	2,17±0,6	2,03±0,7

терапии. В соответствии с этим оптимальной может являться рекомендация не прекращать приема терапии сразу по достижении стойкого улучшения, а продолжить его на уровне 1–2 мг/сут в зависимости от состояния.

Нежелательные эффекты при терапии рисперидоном. Выраженность нежелательных явлений, зарегистрированных при назначении рисперидона, в большинстве случаев была клинически незначимой. Как было упомянуто выше, в 3 случаях клинически заметное усиление тревоги самостоятельно редуцировалось к концу 1-й недели лечения. Стоит отметить, что все эти пациенты до момента включения принимали бензодиазепиновые транквилизаторы, что позволяет предположить у них затяжной вариант лекарственного рикошета, вызванного их отменой.

Из других нежелательных эффектов были отмечены: транзиторная акатизия (2 наблюдения); сонливость и слабость в течение дня (3 наблюдения); сухость во рту (4 наблюдения); головная боль в первые 3–5 дней терапии (2 наблюдения). 2 пациента мужского пола отмечали наличие стойких нарушений сексуальной сферы на всем протяжении курса терапии.

Еще одним аспектом безопасности препарата, которому традиционно уделяется много внимания при назначении антипсихотической терапии, является вопрос о развитии метаболических нарушений и, в частности, прибавки массы тела. Указывается, что для рисперидона этот эффект в целом сравним с большинством других атипичных препаратов антипсихотического действия, за исключением кло-

запина и оланзапина (у которых он значительно выше) и редко превышает уровень 2–3 кг даже в случае длительной терапии [31].

Показатели изменения массы тела пациентов при терапии рисперидоном, полученные нами при проведении настоящего исследования, подтверждают эти данные. Прибавка массы тела была зарегистрирована у 8 пациентов. В среднем увеличение массы тела за весь период исследования составило 0,8±0,48 кг, что позволяет расценить выраженность этого эффекта как незначительную.

Заключение

Обсессивно-фобические расстройства, осложненные личностными расстройствами или протекающие в рамках 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 изучение этих расстройств позволит не только расширить понимание вопроса о коморбидных взаимоотношениях резистентных ОФР, но и определить подходы к их терапии. Предпринятое нами исследование показало, что рисперидон, применяемый в составе комбинированной терапии, является высокоэффективным препаратом для лечения большинства резистентных тревожно-обсессивных расстройств. Назначение Рисперидона в дозе 2 мг/сут позволяет добиться значительного и равномерного воздействия на изученные нарушения.

Сведения об авторах

Ястребов Денис Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

E-mail: dvyastrebov@gmail.com

Захарова Ксения Валерьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

E-mail: info@serbsky.ru

Марачев Максим Павлович – научный сотрудник отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

E-mail: info@serbsky.ru

Литература

1. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A., Delgado P.L. et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989. Vol. 46, N 1. P. 36–44.
2. Saxena S., Wang D., Bystritsky A., Baxter L.R. Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57, N 7. P. 303–306.
3. Stein D.J., Bouwer C., Hawkrigde S., Emsley R. A. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders // *J. Clin. Psychiatry*. 1997. Vol. 58, N 3. P. 119–122.
4. Fitzgerald K.D., Stewart C.M., Tawile V., Rosenberg D.R. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 9, N 2. P. 115–123.
5. Захарова К.В., Ястребов Д.В. Роль антипсихотических препаратов в лечении обсессивно-компульсивного расстройства. Перспективы использования рисперидона // *Обзор психиатрии и мед. психол.* 2013. № 3. С. 70–77.
6. Bland R.C., Newman S.C., Orn H. Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample // *Acta Psychiatr. Scand.* 1987. Vol. 75. P. 383–391
7. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G. et al. Hierarchy, reductionism, and «comorbidity» in the diagnosis of schizophrenia // *Schizophrenia and Comorbid Conditions: Diagnosis and Treatment*. Washington DC : American Psychiatric Press, 2001. P. 1–30.
8. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G. et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of cooccurring syndromes // *Schizophr. Bull.* 2000. Vol. 26. P. 519–527.
9. Berman I., Kalinowski A., Berman S.M. et al. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia // *Compr. Psychiatry*. 1995. Vol. 36. P. 6–10.
10. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype – the schizoobsessive subtype? // *CNS Spectrums*. 1997. Vol. 2, N 3. P. 49–50.
11. Poyurovsky M. *Schizo-Obsessive Disorder*. N.Y. : Cambridge University Press, 2013. 236 p.
12. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients // *Clin. Neuropharmacol.* 1996. Vol. 19. P. 305–313.
13. 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. Vol. 167. P. 754–761.
14. Семке В.Я., Платонов Д.Г., Новиков В.Э. *Труднокурабельные больные в пограничной психиатрии*. Томск, 2010. 196 с.
15. Baker R.W., Bermanzohn P.C., Wirsching D.A. et al. Obsessions, compulsions clozapine and risperidone // *CNS Spectrums*. 1997. Vol. 2, N 3. P. 26–36.
16. Baker R. W., Chengappa K. N. R., Baird J. W. et al. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine // *J. Clin. Psychiatry*. 1992. Vol. 53. P. 439–441.
17. Ghaemi S.N., Zarate C.A., Popli A.P. et al. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review // *Compr. Psychiatry*. 1995. Vol. 36. P. 267–270.
18. Morrison D., Clark D., Goldfarb E. et al. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 855.
19. Hiemeke C., Weigmann H., Hartter S. et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 14. P. 279–281.
20. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder // *Psychopharmacol. Bull.* 2008. Vol. 41. P. 9–11.
21. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment // *Clinical Obsessive-Compulsive Disorders in Adults and Children* / eds R. Hudak, D.D. Dougherty. Cambridge University Press, 2011. P. 71–91.
22. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 1993.
23. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 20. P. 410–416.
24. Green A.I., Canuso C.M., Brenner M.J., Wojcik J.D. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2003. Vol. 26. P. 115–139.
25. 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. Vol. 60. P. 364–365.
26. de Haan L., Beuk N., Hoogenboom B. 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. Vol. 63. P. 104–107.
27. Ястребов Д.В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении // *Психиатрия и психофармакотер.* 2011. Т. 13, № 4. С. 38–47.
28. 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. P. 55–59.
29. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I. M. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. P. 461–467.
30. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 60. P. 261–263.
31. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Шизофрения и биполярное расстройство / *Вопросы клиники и терапии*. М. : Перо, 2013.

References

1. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A., Delgado P.L. et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; Vol. 46, N 1: 36–44.
2. Saxena S., Wang D., Bystritsky A., Baxter L.R. Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996; Vol. 57, N 7: 303–6.

3. Stein D.J., Bouwer C., Hawkrigde S., Emsley R.A. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997; Vol. 58, N 3: 119–22.
4. Fitzgerald K.D., Stewart C.M., Tawile V., Rosenberg D.R. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999; Vol. 9, N 2: 115–23.
5. Zakharova K.V., Yastrebov D.V. The use of antipsychotics in treatment of obsessive-compulsive disorder: is there a place for risperidone? *Obzrenie psihatrii i medicinskoj psihologii [Review of Psychiatry and Medical Psychology]*. 2013; Vol. 3: 7–77. (in Russian)
6. Bland R.C., Newman S.C., Orn H. Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; Vol. 75: 383–91.
7. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G., et al. Hierarchy, reductionism, and «comorbidity» in the diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia and Comorbid Conditions: Diagnosis and Treatment*. Washington DC: American Psychiatric Press, 2001: 1–30.
8. Bermanzohn P.C., Porto L., Siris S.G., et al. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of cooccurring syndromes. *Schizophr Bull*. 2000; Vol. 26: 519–27.
9. Berman I., Kalinowski A., Berman S.M., et al. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1995; Vol. 36: 6–10.
10. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype – the schizooobsessive subtype? *CNS Spectrums*. 1997; Vol. 2, N 3: 49–50.
11. Poyurovsky M. *Schizo-Obsessive Disorder*. N.Y.: Cambridge University Press, 2013. 236 p.
12. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 1996; Vol. 19: 305–13.
13. 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; Vol. 167: 754–61.
14. Semke V.Ya., Platonov D.G., Novikov V.E. Difficult to treat patients with neurotic and personality disorders. Tomsk, 2010: 196 p. (in Russian)
15. Baker R.W., Bermanzohn P.C., Wirsching D.A., et al. Obsessions, compulsions clozapine and risperidone. *CNS Spectrums*. 1997; Vol. 2, N 3: 26–36.
16. Baker R. W., Chengappa K. N. R., Baird J. W. et al. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1992; Vol. 53: 439–41.
17. Ghaemi S.N., Zarate C.A., Popli A.P. et al. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry*. 1995; Vol. 36: 267–70.
18. Morrison D., Clark D., Goldfarb E., et al. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 1998; Vol. 155: 855.
19. Hiemke C., Weigmann H., Hartter S. et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. 1994; Vol. 14: 279–81.
20. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2008; Vol. 41: 9–11.
21. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment. *Clinical Obsessive-Compulsive Disorders in Adults and Children*. Eds R. Hudak, D.D. Dougherty. Cambridge University Press, 2011: 71–91.
22. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry*. 1998; Vol. 155: 1993.
23. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; Vol. 20: 410–6.
24. Green A.I., Ganuso C.M., Brenner M.J., Wojcik J.D. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003; Vol. 26: 115–39.
25. 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; Vol. 60: 364–5.
26. de Haan L., Beuk N., Hoogenboom B. 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; Vol. 63: 104–7.
27. Yastrebov D.V. The therapy of obsessive and anxiety disorders in schizotypic patients. *Psihiatriya i psihofarmakoter [Psychiatry and Psychopharmacotherapy]*. 2011; Vol. 31, N 4: 38–47. (in Russian)
28. 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: 55–9.
29. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I.M. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; Vol. 22: 461–7.
30. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone. *J Clin Psychiatry*. 1999; Vol. 60: 261–3.
31. Avedisova A. S., Yastrebov D. V. Schizophrenia and bipolar disorder: the clinic and therapy issues. Moscow: Pero, 2013. (in Russian)