

Роль антипсихотических препаратов в лечении обсессивно-компульсивного расстройства: перспективы использования рисперидона

К. В. Захарова, Д. В. Ястребов
ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Москва

Резюме. В обзорной статье представлены данные об особенностях клиники и лечения обсессивно-компульсивного расстройства, коморбидного с расстройствами шизофренического спектра (шизообсессий). Даны рекомендации по назначению различных вариантов психофармакотерапии с акцентом на использовании атипичных антипсихотических препаратов.

Ключевые слова: рисперидон, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения.

The role of antipsychotic preparations in treating obsessive-compulsive disorder ; perspectives of Risperidon usage

K.V. Zacharova, D.V. Yastrebov
The V.P. Serbsky GNC of social and legal psychiatry
Department of new remedies and methods of therapy

Summary. In a survey data of peculiarities of clinic and treating of obsessive-compulsive disorder , comorbid with disorders of schizophrenic spectrum (schizoobsessions) are represented. Recommendations on indication of various variants of psychopharmacotherapy with an accent to usage of atypical antipsychotic preparations are given.

Key-words: pisperidon, obsessive-compulsive disorders, schizophrenia.

Наряду с тревогой, обсессии являются одним из осевых, хотя и неспецифических симптомов шизофрении. Встречаемость обсессивной и тревожной симптоматики у больных шизофренией очень высока. Как минимум один из из так называемых «ассоциированных синдромов» (депрессия, тревожно-фобические [ТФР], обсессивно-компульсивные [ОК/ОКР] расстройства) регистрируется примерно у 76—85 % пациентов с имеющимся диагнозом шизофрении. Встречаемость клинически выраженного ОК-синдрома у больных шизофренией в течение жизни находится на уровне 30—60 % [7—9].

В отличие от тревожных расстройств, присутствие обсессивных и компульсивных симптомов является фактором, свидетельствующим о неблагоприятном течении с резистентностью к терапии [6, 11, 12, 21].

Первоначально ОК-симптоматика у больных шизофренией рассматривалась как один из компонентов единого конгломерата невротоподобных и психотических синдромов, сосуществующих одновременно или сменяющих друг друга на определенных этапах заболевания. В соответствии с этой концепцией обычно 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 окраску в постманифестном периоде [6].

Альтернативное понимание проблемы коморбидности ОКР с расстройствами шизофренического спектра во многом базируется на своеобразии клинической картины и динамики симптомов внепсихотического уровня. Акцент делается на особенностях ОФР, существующих автономно и характеризующихся некоторыми проявлениями, свидетельствующими о появлении изменений, сходных с негативными. К ним относятся: отсутствие элементов борьбы и преодолевающего поведения с формированием выраженного ограничения активности, аутизации и массивного избегания, а также необратимый стереотипный, монотонный и упорно стойкий характер невротической симптоматики, наряду с ее усложнением за счет появлений обширной системы ритуалов со сложной мотивацией. 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 негативного круга, тесно переплетенных с продуктивной шизообсессивной симптоматикой на отдаленных этапах те-

чения, которое чаще всего может быть определено как непрерывное [49].

Перекрытие симптомов ОКР и шизофрении

Феноменологическое сходство проявлений ОКР и различных симптомов шизофрении заставляет обратить внимание на содержание obsessions и оценить отдельные составляющие ОКР (соотношение obsessive rumination с ритуальным поведением или повторяющимися стереотипизированными действиями), а также некоторые дополнительные характеристики (наличие адекватной критики к состоянию, степень дезадаптации и др.).

Зачастую ОК-симптомы считаются возможным охарактеризовать как гомологически сходные аналоги или как в некотором роде «малые эквиваленты» нарушений психотического регистра. По мере развития клинической картины ОКР с усложнением obsessive системы, усилением и разрастанием комплексного компульсивного поведения, такие параллели приобретают дополнительный вес и становятся хорошо заметны (рис. 1).

Особенности ОК-симптомов у больных шизофренией позволяют выделять так называемые «obsessions психотического уровня». Их ключевыми характеристиками являются: отсутствие борьбы и преодоления при нарушении критической оценки, что сближает эти расстройства с бредовыми. Также отмечаются и более выраженные кратковременные эпизоды с *бредовыми феноменами* разной степени систематизации и аффективной насыщенности [13, 22, 24, 45].

У пациентов с шизообсессиями регистрируются нарушения, сходные с галлюцинаторными. Их точная психопатологическая квалификация, равно как и правомочность применения понятия «галлюцинации» в этих случаях до настоящего времени является предметом дискуссии. Отдельные авторы предпочитают использовать термин «сенсорные ОК-феномены», чтобы подчеркнуть их отличие от развернутого галлюциноза. Неко-

торые особенности нарушений восприятия при шизообсессиях позволяют говорить об их своеобразии. Одной из таких особенностей является выраженный транзитный характер с резким переходом от нормального восприятия к искаженному при экспозиции провоцирующего тревогу стимула [10, 14, 24, 31, 34, 46]. Предполагается наличие общих механизмов образования симптомов ОКР и сенсорных расстройств при шизофрении [47].

Отдельно стоит упомянуть о сходстве выраженных шизообсессивных состояний с *симптомами кататонии*. К таким характерным симптомам нарушения моторных функций могут быть отнесены стереотипные движения и дискинезии, гримасы, явления манерности и негативизма, эхофеномены и каталепсия [26]. Аналогичным образом, определенные корреляции обнаружены и по результатам оценки соотношения симптомов ОКР с негативной симптоматикой (когнитивные нарушения, снижение активности и производительности, ангедония — Huppert, 2005).

М. Poyurovsky (2013) указывает, что, хотя в целом ОКР и шизофрения представляют собой существенно различающиеся в феноменологическом плане категории, многие категории симптомов этих двух расстройств могут быть объединены по принципу гомологического подобия. Автор высказывает предположение, что такое объединение может отражать реальную картину взаимодействия рассматриваемых нарушений (рис. 2).

J. Zohar (1997) выделяет шизообсессивный синдром из множества сходных психотических нарушений на основании положительного ответа на терапию кломипрамином, эталонным препаратом для терапии ОКР [47]. Стоит отметить, что подобный подход, основанный на терапии *ex-juvantibus*, вступает в противоречие с тем фактом, что общий процент положительного ответа шизообсессий при шизофрении на терапию существенно ниже, чем в случае автономно существующего ОКР. Тем не менее, назначение серотонинергических анти-

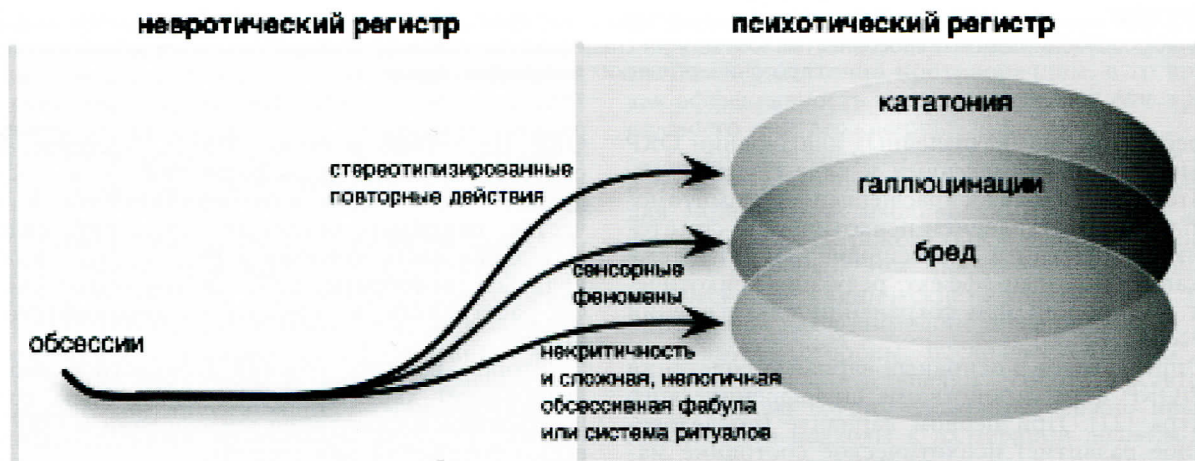


Рис. 1. Трансформация ОКР при развитии с переходом в психотический регистр

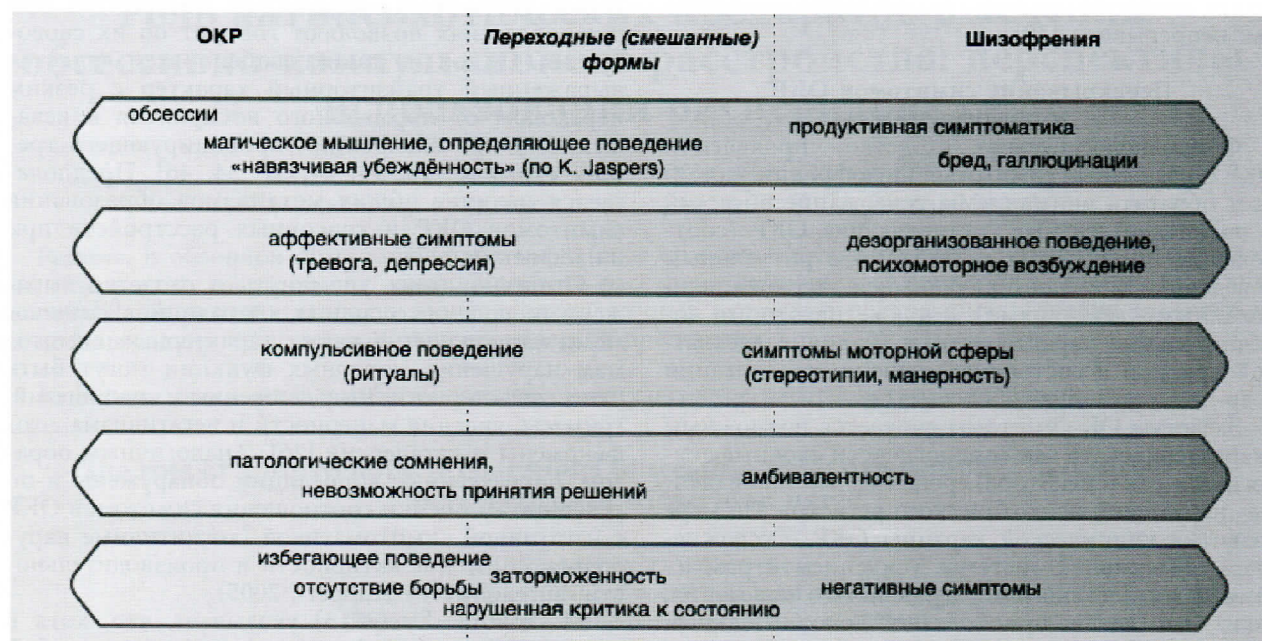


Рис. 2. Перекрывание симптомов ОКР и шизофрении в границах категорий, сформированных по феноменологически-двумерному принципу, предложенному М. Ruygroovy (2013; с изменениями и дополнениями [39])

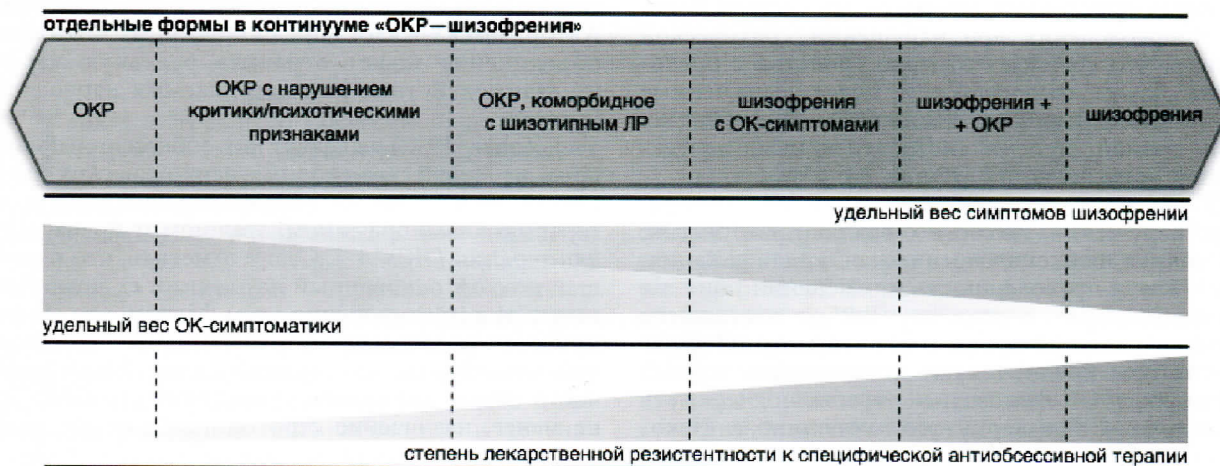


Рис. 3. Основные клинические формы в континууме «ОКР—шизофрения», определяющиеся соотношением шизофренических/ОК-симптомов и способностью к ответу на специфическую антиобсессивную терапию с использованием серотонинергических антидепрессантов

депрессантов, предназначенных для терапии ОКР больным с шизообсессиями в ряде случаев действительно приводит к «расщеплению» симптомокомплекса с усугублением психотической симптоматики и редукцией обсессивной [26, 35]. Также описан и обратный эффект: редукция психотических расстройств при сохранении или усилении обсессивных [36].

Определяется 3 основных варианта сочетания ТФР/ОКР с расстройствами шизофренического спектра [21]. При первом варианте (последовательное развитие) психотическое состояние манифестирует на фоне уже существующего в течение длительного времени слабокурабельного

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

Второй вариант течения (совместное персистирование) характеризуется совместным сосуществованием симптомов шизофрении и ОКР на всем протяжении заболевания.

Отличительной особенностью третьего (автономного) варианта является самостоятельная

динамика ОК-симптоматики от основных расстройств психотического уровня; на всем их протяжении симптомы ОКР существуют нерегулярно, а выраженность их может варьировать в широких пределах.

Как видно из представленных выше данных, основная часть работ в отношении вопросов клиники, течения и особенно — вопросов лечения посвящена ТФР/ОКР при шизофрении, соотносимыми со вторым и третьим типами динамики по М. Hwang. В то же время первый вариант (последовательной развития), во многом из-за особенностей течения остается вне зоны исследовательских интересов. Действительно, в этом случае на доманифестном этапе основным отличием ТФР и ОКР является неэффективность стандартных схем терапии (кломипрамин, СИОЗС). По мере трансформации ТФР/ОКР в расстройство психотического уровня вопрос о успешной терапевтической схеме однозначно смещается в направлении выбора антипсихотических препаратов. В случае же второго и третьего типов динамики (при которых ТФР/ОКР как бы «наслаивается» на симптомы шизофрении) вопрос, как правило, стоит иначе: доказывается необходимость присоединения антиобсессивной/противотревожной терапии к уже назначенной антипсихотической [49].

Попыткой разрешения такого противоречия является концепция, предполагающая наличие самостоятельных «промежуточных» форм расстройств шизофренического спектра, которые проявляются ведущими ТФР и ОКР при отсутствии признаков манифестного психоза с одной стороны и своеобразием клинической картины и течения с другой. Для обозначения этих форм предложен ряд предварительных терминов (психотическое ОКР, ОК-шизофрения, шизообсессивное расстройство, шизопаническое расстройство, шизофрения с тревожно-фобическими расстройствами и др. [21, 24, 43, 48].

Rodriguez (2010) предлагает различать три типа ОКР при шизофрении: а) шизофрения, коморбидная с ОКР; б) ОКР с нарушением критического осмысления и в) ОКР, вызванное антипсихотической терапией [42]. Возможность существования последнего варианта состояний признается большинством авторов, однако до настоящего времени не существует сравнимых данных, позволяющих оценить вклад конкретного антипсихотического препарата в формирование ОК-симптоматики у больного шизофренией, который его получает [28].

В работах последних лет в качестве самостоятельных форм также выделяются г) ОКР, коморбидное с личностной патологией, д) шизофрения с отдельными ОК-симптомами, и е) шизофрения, коморбидная с клинически оформленным ОКР (рис. 3). Ряд этих форм может быть расположен в составе континуума «ОКР — шизофрения» с последовательным изменением ведущей симптоматики и ее способности к ответу на специфическую антиобсессивную терапию [39].

Возможности антипсихотических препаратов при лечении обсессивно-компульсивных расстройств

Современные данные об эффективности препаратов разных классов в отношении шизообсессий невелики и до настоящего времени носят характер отдельных клинических наблюдений (количество пациентов в одной выборке редко превышает десять). Малое количество необходимых данных о лечении рассматриваемых состояний может быть объяснено как тенденцией к «поглощению» одного диагноза (ОКР) другим (шизофренией), так и аналогичным стремлением клиницистов назначить стандартное для основного диагноза лечение и при этом избежать полифармакотерапии, при предположении, что антипсихотическая терапия может иметь точкой приложения и менее клинически значимые расстройства.

Главный вопрос о терапевтической тактике применительно к данному (последовательное развитие) варианту шизообсессий состоит в том, насколько оправданным является использование классических антиобсессивных схем. Изначально более высокая резистентность этой группы позволяет предположить, что в этих случаях более оправданным является изначальное назначение антипсихотической терапии в режиме «поддерживающей» (то есть, предназначенной для купирования остаточной симптоматики).

Изложенные теоретические концепции очевидно имеют существенное значение в отношении выработки тактики терапии рассматриваемых состояний. Практически все исследователи, уделявшие внимание этим вопросам, указывают, что для лечения ОКР/ТФР, коморбидных с расстройствами шизофренического спектра, малоприменимы стереотипные подходы, традиционные как для собственно невротических расстройств, так и для «больших» психозов. Указывается на традиционную резистентность таких больных и в отношении разработанных схем лечения тревожных/обсессивных нарушений, и при назначении «массивной» антипсихотической терапии [2, 5, 27].

Также стоит сказать, что основная проблема в назначении фармакологического лечения при шизообсессиях состоит в том, что существующие теоретические обоснования для такого рода назначений достаточно противоречивы, в то время, как эффективность новых алгоритмов еще требует своего подтверждения.

Главное из упомянутых противоречий состоит в том, что эталонные препараты используемые для монотерапии изолированных друг от друга форм обоих расстройств (ОКР и шизофрении) не являются препаратами, чьи совместные фармакологические и клинические эффекты могут быть определены как взаимодополняющие [44].

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

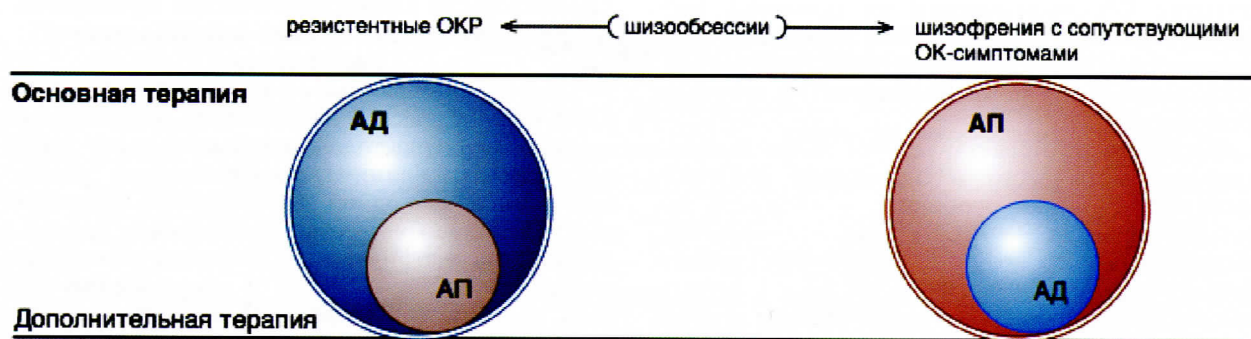


Рис. 4. Основные направления терапии при лечении шизообсессий

Тем не менее, до настоящего времени большинством авторов предлагаются лишь общие терапевтические алгоритмы, которые могут быть разделены на две основные группы: монотерапия антипсихотическими препаратами и сочетанное назначение антипсихотических средств и серотонинергических антидепрессантов. Монотерапию шизообсессий антидепрессантами не рекомендует практически никто из авторов [38].

Комбинированная терапия

Исследования эффективности комбинированной терапии показали, что подобные терапевтические схемы являются достаточно эффективными в отношении ОК-симптоматики. Дополнительное использование таких препаратов как флувоксамин (до 200 мг в сутки) и кломипрамин (50—300 мг в сутки) позволяет достичь быстрой редукции идеобессий в виде навязчивых сомнений и уменьшить активность ритуального поведения. Эта положительная динамика также коррелирует с улучшением отдельных показателей негативной симптоматики [37, 40].

Первоначально сам вопрос о назначении препаратов антипсихотического действия для купирования ОК/ТФ-симптомов вне зависимости от их нозологической оценки оценивался как спорный. Многие исследователи, соглашаясь в отношении возможности их использования (особенно в отношении атипичных антипсихотических средств), отмечают, что, по крайней мере в теории, существует ряд аргументов, позволяющий 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 [3, 4, 15, 32].

С другой стороны, 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. Также, комбинированная терапия поднимает вопрос о лекарственном взаимодей-

ствии и возможности наложения нежелательных эффектов кломипрамина, флувоксамина или пароксетина и некоторых типичных нейролептиков/клозапина (кардиоваскулярные эффекты, увеличение массы тела и ряд других [20, 30]).

Тем не менее, существуют достаточно проработанные современные рекомендации на этот счет [39], которые базируются на одном из двух следующих принципов (рис. 4):

а) к первоначальной основной терапии серотонинергическими антидепрессантами, назначенными по поводу первичных ОКР, при выраженной резистентности, появлении отдельных (суб) психотических признаков или при наличии коморбидной шизотипной личностной патологии присоединяются атипичные антипсихотические препараты в начальных дозах (для рисперидона: 1—2 мг в сутки), назначение которых проводится по принципу сопутствующей терапии, то есть, гибко меняется в зависимости от особенностей текущего состояния и не является обязательной частью поддерживающего или профилактического этапов;

б) при выявлении ОК-симптомов в структуре шизофренического состояния к базовой терапии препаратами антипсихотического действия добавляются серотонинергические антидепрессанты, дозировка и длительность применения которых определяются выраженностью и динамикой коморбидной ОК-симптоматики.

Перспективы монотерапии антипсихотическими средствами и вопрос выбора препарата

Из-за свойственных типичным нейролептикам ограничений препаратами выбора для лечения ОКР при шизофрении являются антипсихотики второго поколения [17]. Имеются указания на эффективность различных препаратов этой группы: оланзапина [33], арипипразола [16], рисперидона [50] и ряда других. Предполагается, что преимущественно при данных показаниях обладают такие препараты с более выраженным дофаминергическим потенциалом, например, рисперидон. Существующие на текущий момент рекомендации по назначению атипичных антипсихотических препаратов сформулированы следующим образом [38, 39]:

1. Атипичные антипсихотические препараты являются средствами первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих средств (амисульприда, арипипразола, оланзапина и других) требует уточнения.

2. В случае недостаточного эффекта следующим тактическим решением должно быть присоединение селективных серотонинергических антидепрессантов. Эти препараты должны назначаться только пациентам, чье состояние расценивается как стабильное в отношении продуктивной психотической симптоматики. Аналогичным образом, следует избегать назначения антидепрессантов пациентам с расстройствами импульсного контроля и агрессивным поведением в анамнезе.

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

Как уже говорилось выше, достаточно часто упоминается способность препаратов антипсихотического действия при монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее, в большинстве работ, посвященных тактике терапии, данные об этом до настоящего времени базируются на отдельных наблюдениях [1, 3, 15,

25, 41]. Предполагается, что вероятность этого осложнения повышается при назначении низкопотентных традиционных нейролептиков, а также таких препаратов как клозапин и оланзапин. Также указывается, что для потентных блокаторов D2-рецепторов (галоперидол, рисперидон) возможно существует «окно риска» при переходе от диапазона низких доз к высоким. В этом случае рекомендованы либо отмена препарата, либо дальнейшее повышение его дозировки (для рисперидона — до 3—4 мг в сутки), что приводит к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозировках [29].

Существующие данные об использовании препаратов в больших выборках пациентов с шизообсессиями, показывают, что назначение рисперидона в широком диапазоне доз не приводит к эскалации ОК-симптоматики в отличие от клозапина и оланзапина. Также целесообразно предположить, что именно применение антипсихотических препаратов с высоким сродством к D2-рецепторам, уже доказавших свою эффективность при всем спектре шизофренических расстройств с моторными/двигательными нарушениями, может быть оправданным и при широком круге обсессивных состояний без необходимости комбинирования с препаратами других классов [18, 19, 50].

Литература

1. Alevizos B., Lykouras L., Zervas I. M. и др. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – V.22. – P. 461–467.
2. Baker R. W., Chengappa K. N. R., Baird J. W. и др. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry.* – 1992. – V. 53. – P.439–441.
3. Baker R. W., Ames D., Umbricht D. S. и др. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull.* – 1996. – V.32. – P.89–93.
4. Baker R. W., Bermanzohn P. C., Wirsching D. A. и др. Obsessions, compulsions clozapine and risperidone. *CNS Spectrums.* – 1997. – V.2. – P. 26–36.
5. Bark N., Lindenmayer J. P. Ineffectiveness of clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* – 1992. – V.149. – P. 136–137.
6. Berman I., Kalinowski A., Berman S. M. и др. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry.* – 1995. – V.36. – P. 6–10.
7. Bermanzohn P. C., Porto L., Siris S. G. и др. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull.* – 2000. – V. 26. – P.519–527.
8. Bermanzohn P. C., Porto L., Siris S. G. и др. Hierarchy, Reductionism, and «Comorbidity» in the Diagnosis of Schizophrenia. В кн.: *Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment.* Washington DC, American Psychiatric Press. – 2001. P.1–30.
9. Bland R. C., Newman S. C., Orn H. Schizophrenia: lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatrica Scand* 75. – 1987. – P. 383–391.
10. Bürgy M. Obsession in the strict sense: a helpful psychopathological phenomenon in the differential diagnosis between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Psychopathology.* – 2007. – V.40. – P. 102–110.
11. Dowling F. G., Pato M. T., Pato C. N. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic symptoms: a review. *Harv Rev Psychiatry.* – 1995. – V.3. – P.75–83.
12. Fenton W. S., McGlashan T. H. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* – 1986. – V.143. – P. 437–441.
13. Foa E. B., Kozak M. J. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* – 1995. – V.152. P. 90–96.
14. Fontenelle L. F., Lopes A. P., Borges M. C. и др. Auditory, Visual, Tactile, Olfactory, and Bodily Hallucinations in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectr.* – 2008. – V.13. – P. 125–130.
15. Ghaemi S. N., Zarate C. A., Popli A. P. и др. Is there relationship between clozapine and obsessive compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry.* – 1995. – V. 36. – P.267–270.
16. Glick I. D., Poyurovsky M., Ivanova O., Koran L. M. Aripiprazole in schizophrenia patients with

- comorbid obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychiatry*. – 2008. – V.69. – P.1856–1859.
17. Green A. I., Canuso C. M., Brenner M. J., Wojcik J. D. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26: 115–139.
 18. de Haan L., Linszen D. H., Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 364–365.
 19. de Haan L., Beuk N., Hoogenboom B. u др. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry*. – 2002. – V. 63. – P.104–107.
 20. Hiemke C., Weigmann H., Härtter S. u др. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. – 1994. – V. 14. – P.279–281.
 21. Hwang M. Y., Opler L. A. Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment. *Psychiatric Annals*. – 1994. – V. 24. – P. 468–472.
 22. Hwang M. Y., Bermanzohn P. C., Opler L. A. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia. В кн.: *Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment*. Washington DC, American Psychiatric Press. – 2001. – P. 57–78.
 23. Huppert J. D. Anxiety and schizophrenia: the interaction of subtypes of anxiety and psychotic symptoms. *CNS Spectr*, 2005; 10 (9): 721–731.
 24. Insel T. R., Akiskal H. S. OCD with psychotic features: a phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry*. – 1986. – V. 143. – P. 1527–1533.
 25. 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. – V. 26. – P. 55–59.
 26. Krüger S., Bräunig P., Höffler J. u др. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2000. – V. 12. – P. 16–24.
 27. Lindenmayer J. P., Vakharia M., Kanofsky D. Fluoxetine in chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. – 1990. – V.10. – P. 76.
 28. Lykouras L., Alevizos B., Michalopoulou P. u др. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – V.27. – P. 333–346.
 29. Mahendran R. Obsessive-compulsive symptoms with risperidone. *J Clin Psychiatry*. – 1999. – V. 60. – P. 261–263.
 30. Margetis B. Aggravation of schizophrenia by clomipramine in a patient with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. – 2008. – V. 41. – P. 9–11.
 31. Miguel E. C., do Rosário-Campos M. C., Prado H. S. u др. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. – 2000. – V. 61. – P. 150–156.
 32. Morrison D., Clark. D., Goldfarb E. u др. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry*. – 1998. – V.155. – P. 855.
 33. Van Nimwegen L., de Haan L., van Beveren N. u др. Obsessive-compulsive symptoms in a randomized, double-blind study with olanzapine or risperidone in young patients with early psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. – 2008. – V. 28. – P. 214–218.
 34. Pies R. Distinguishing obsessional from psychotic phenomena. *J Clin Psychopharmacol*. – 1984. – V. 4. – P. 345–347.
 35. Popli A. P., Fuller M. A., Jaskiw G. E. Sertraline and psychotic symptoms: a case series. *Ann Clin Psychiatry*. – 1997. – V. 9. – P. 15–17.
 36. Poyurovsky M., Hermesh H., Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* – 1996. – V. 19. – P. 305–313.
 37. Poyurovsky M., Weizman A. Intravenous clomipramine for a schizophrenic patient with obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry*. – 1998. – P. 155.
 38. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: clinical characterization and treatment. В кн. *Clinical obsessive-compulsive disorders in adults and children*. Под ред. R. Hudak u D. D. Dougherty. Cambridge Univ Press, – 2011. – P. 71–91.
 39. Poyurovsky M. *Schizo-obsessive disorder*. Cambridge university press. NY, 2013, 236 p.
 40. Reznik I., Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*. – 2000. – V. 20. – P. 410–416.
 41. Reznik I., Yavin I., Stryjer R. u др. Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study. *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – V. 37. – P. 52–56.
 42. 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. – V. 167. – P. 754–761.
 43. Samuels J., Nestadt G., Wolyniec P. u др. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* (9). – 1993. – P. 139.
 44. Sepehry A. A., Potvin S., Elie R., Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – V.68. – P. 604–610.
 45. Solyom L., DiNicola V. F., Sookman D. u др. Is there an obsessive psychosis? Aetiological and prognostic factors of an atypical form of obsessive compulsive neurosis. *Can J Psychiatry*. – 1985. – V. 30. – P. 372–379.
 46. Terao T., Ikemura N. Musical obsessions or hallucinations? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2000. – V. 12. – P. 518–519.
 47. Tibbo P., Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic over-

- lap. *J Psychiatry Neurosci.* – 1999. – V. 24. – P. 15–24.
48. Zohar J., Kaplan Z., Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* – 1993. – V. 54. – P. 385–388.
49. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype—the schizoobsessive subtype? *CNS Spectrums.* – 1997. – V. 2(3). – P. 49–50.
50. Ястребов Д. В. Терапия обсессивных и тревожных расстройств у больных с непсихотическими формами шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2011. – Т.13. – P. 38–47.