РОЛЬ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ препаратов в лечении обсессивно-компульсивного расстройства: перспективы использования рисперидона

К.В. Захарова, Д.В. Ястребов,
Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского, г. Москва

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 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, наличие 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 неврозоподобных и психотических синдромов, сосуществующих одновременно или сменяющих друг друга на определенных этапах заболевания. Согласно этой концепции, обычно ОК-симптомы у лиц с 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 постманифестный период [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 обсессивно-фобических расстройств, 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 течения, которое чаще всего может быть определено как непрерывное [49].

Перекрывание симптомов ОКР и шизофрении

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

Зачастую ОК-симптомы считается возможным охарактеризовать как гомологически сходные аналоги или как в некотором роде «малые эквиваленты» нарушений психотического регистра. По мере развития клинической картины ОКР с усложнением обсессивной системы, усилением и разрастанием комплексного компульсивного поведения такие параллели

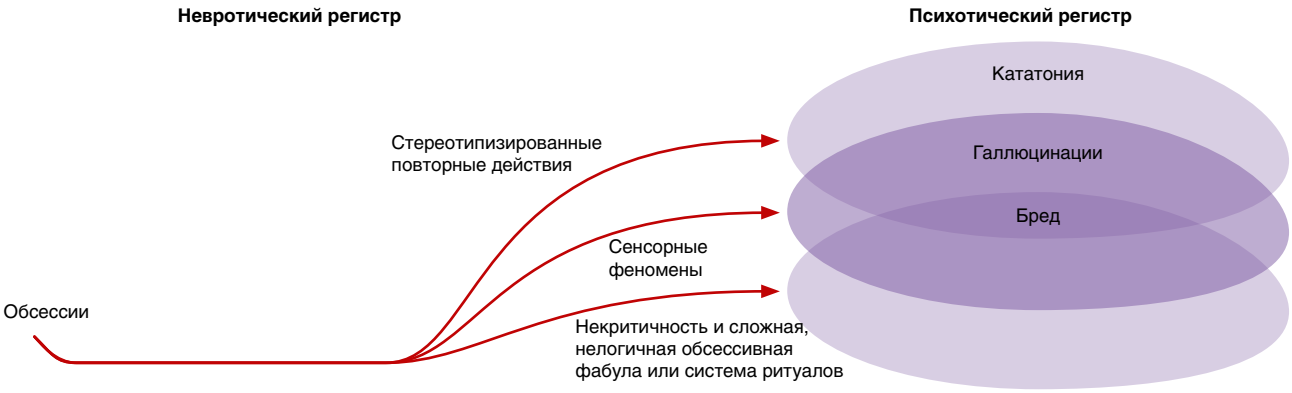

Рис. 1. Трансформация ОКР при развитии с переходом в психотический регистр

приобретают дополнительный вес и становятся хорошо заметны (рис. 1).

Особенности ОК-симптомов у больных шизофренией позволяют выделять так называемые «обсессии психотического уровня». Их ключевой характеристикой является 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 являются предметом дискуссии. Отдельные авторы предпочитают использовать термин «сенсорные ОК-феномены», чтобы подчеркнуть их отличие от развернутого галлюциноза. Некоторые особенности нарушений восприятия при шизообсессиях позволяют говорить об их своеобразии. Одной из таких особенностей является выраженный транзиторный 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: когнитивными нарушениями, снижением активности и производительности, ангедонией (Huppert, 2005).

M. 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]. Следует 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 значительно ниже, чем в случае автономно существующего ОКР. Тем не менее, назначение серотонинергических антидепрессантов (АД), предназначенных для терапии ОКР лицам 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 три 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 клиники, течения и особенно лечения посвящена ТФР/ОКР при шизофрении, соотносимым со вторым и третьим типами динамики по M. Hwang. В то же время первый вариант

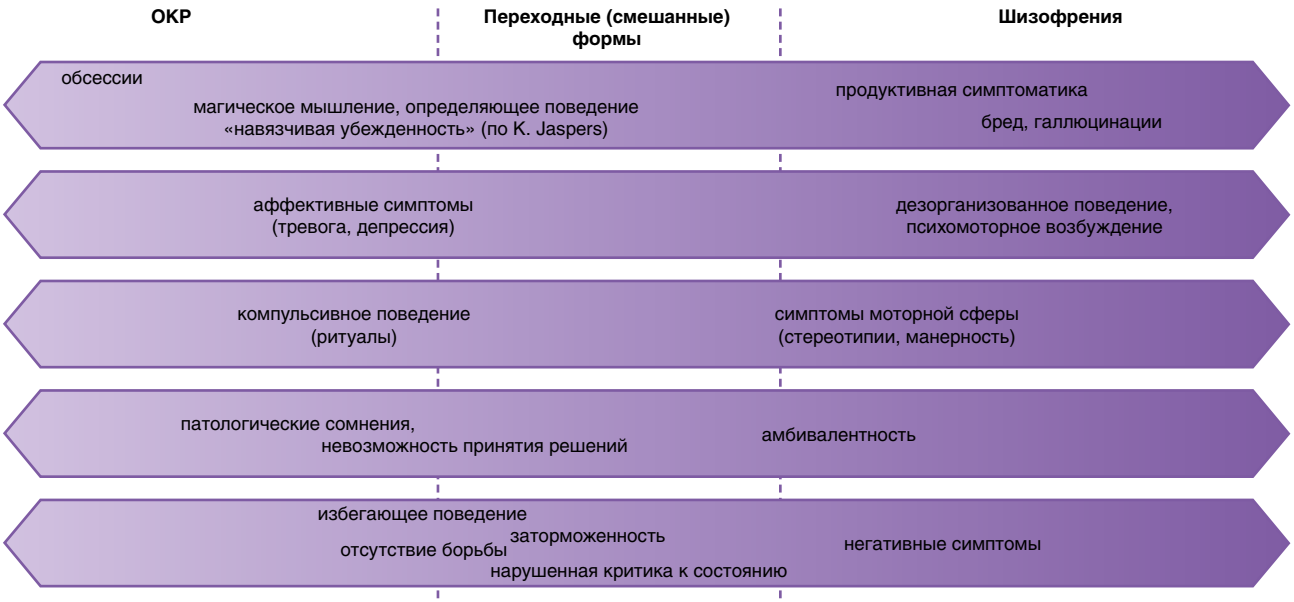

Рис. 2. Перекрывание симптомов ОКР и шизофрении в границах категорий, сформированных по феноменологически-дименсиональному принципу (Poyurovsky, 2013)

(последовательного 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 расстройства психотического уровня вопрос об успешной терапевтической схеме однозначно смещается в направлении выбора антипсихотических препаратов (АП). В случае же второго и третьего типов динамики (при которых ТФР/ОКР как бы «наслаиваются» 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 ТФР и др. [21, 24, 43, 48].

Rodriguez (2010) предлагает различать три типа ОКР при шизофрении: шизофрения, коморбидная с ОКР, ОКР с нарушением критического осмысления и 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: ОКР, коморбидное с личностным расстройством (ЛР), шизофрения с отдельными ОК-симптомами и 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 ОКР

Современные данные относительно эффективности препаратов разных классов в отношении шизообсессий невелики и до настоящего времени носят характер отдельных клинических наблюдений (число пациентов в одной выборке редко превышает десять). Малое количество необходимых данных о терапии рассматриваемых состояний может быть объяснено как тенденцией к «поглощению» одного диагноза (ОКР) другим (шизофрении), 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 назначение антипсихотической терапии в режиме «поддерживающей» (то есть предназначенной для купирования остаточной симптоматики).

Изложенные теоретические концепции, очевидно, имеют существенное значение в отношении выработки тактики лечения рассматриваемых состояний. Практически все исследователи, уделявшие внимание этим вопросам, указывают, что для лечения ОКР/ТФР, коморбидных с расстройствами шизофренического

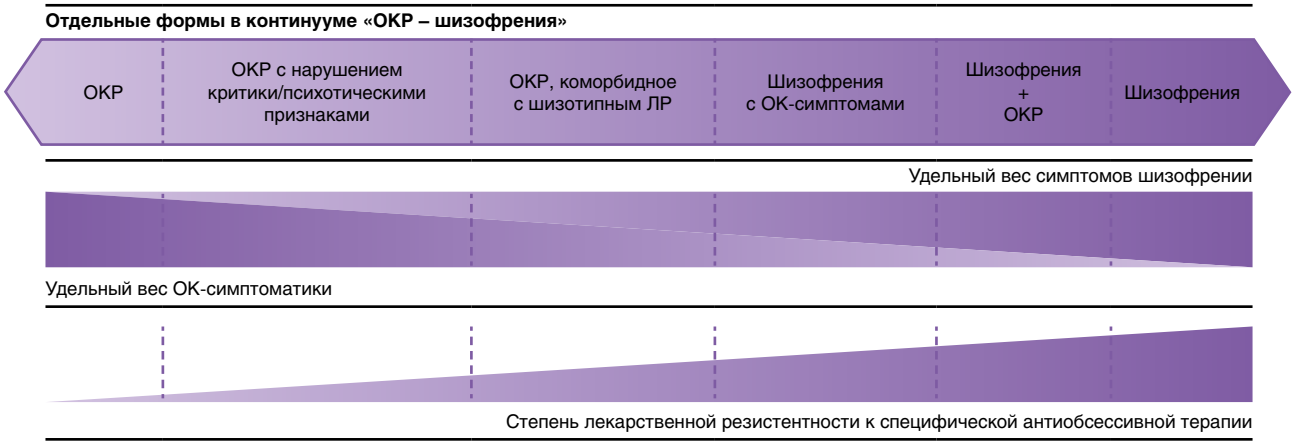

Рис. 3. Основные клинические формы в континууме «ОКР – шизофрения», определяющиеся соотношением шизофренических/ОК-симптомов и способностью к ответу на специфическую антиобсессивную терапию с использованием серотонинергических АД

спектра, малоприменимы стереотипные подходы, традиционные как для собственно невротических нарушений, 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 следует отметить, что основная проблема в назначении фармакологического лечения при шизообсессиях состоит в том, что существующие теоретические обоснования для такого рода назначений достаточно противоречивы, тогда 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 средствами, 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 лечению должны учитывать эту особенность и быть построены на дифференцированной основе.

Тем не менее, до настоящего времени большинством авторов предлагаются лишь общие терапевтические алгоритмы, которые могут быть разделены на две основные группы: монотерапию АП и сочетанное назначение АП и серотонинергических АД. Монотерапию шизообсессий АД не рекомендует практически никто из авторов [38].

Комбинированная терапия

Исследования эффективности комбинированного лечения показали, что подобные терапевтические схемы являются достаточно эффективными в отношении ОК-симптоматики. Дополнительное использование таких препаратов, как флувоксамин (до 200 мг/сут) и кломипрамин (50-300 мг/сут) позволяет достичь быстрой редукции идеообсессий 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 атипичных АП), 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 АД провоцировать ухудшение психотической симптоматики, а также приводить к появлению агрессивности у пациентов с расстройствами импульсивного контроля. Кроме того, с применением комбинированного лечения поднимается вопрос о лекарственном взаимодействии и вероятности наложения нежелательных действий 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).

1. К первоначальной основной терапии серотонинергическими АД, назначенными по поводу первичных ОКР, при выраженной резистентности, появлении отдельных суб-/психотических признаков или при наличии коморбидной шизотипной личностной патологии присоединяются атипичные АП в начальных дозах (для рисперидона: 1-2 мг/сут). Их назначение проводится по принципу сопутствующего лечения, то есть гибко меняется в зависимости от особенностей текущего состояния и не является обязательной частью поддерживающего или профилактического этапов.

2. При выявлении ОК-симптомов в структуре шизофренического состояния к базовой терапии АП добавляются серотонинергические АД, дозировка и длительность

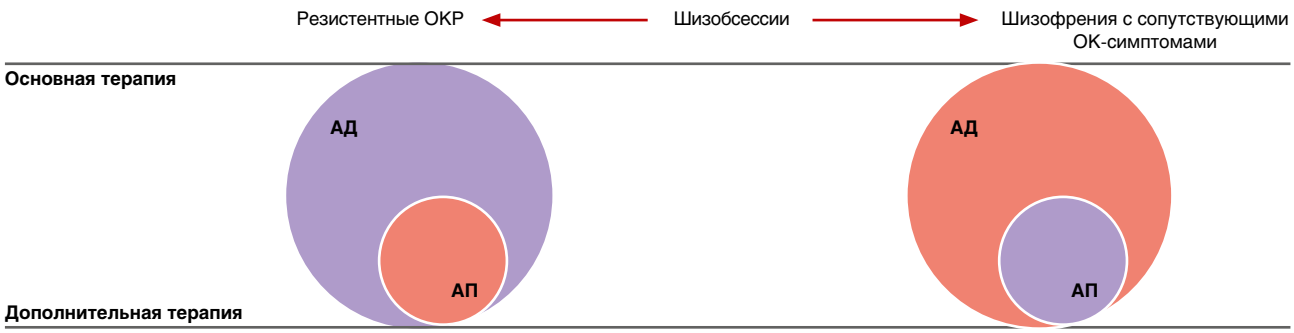

Рис. 4. Основные направления терапии при лечении шизообсессий

применения которых определяются выраженностью и динамикой коморбидной ОК-симптоматики.

Перспективы монотерапии антипсихотиками и вопрос выбора препарата

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

1. Атипичные АП являются средствами первого выбора для терапии шизообсессивного и шизопанического расстройств. При этом эффективность ряда этих препаратов (амисульприда, арипипразола, оланзапина и др.) требует уточнения.

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

3. При отсутствии ответа на комбинированное лечение целесообразно присоединение антиконвульсантов (например, ламотриджина) или использование дополнительных методов биологической терапии.

Как уже упоминалось выше, достаточно часто указывается на способность препаратов антипсихотического действия при монотерапии провоцировать усиление ОК-симптоматики. Тем не менее, в большинстве работ, посвященных тактике лечения, данные 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. Помимо этого, указывается, что для потентных блокаторов D_2-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/сут), что приводит к редукции ОК-симптомов, обострившихся на меньших дозах [29].

Существующие данные об использовании препаратов в больших выборках пациентов с шизообсессиями показывают, что назначение рисперидона в широком диапазоне доз не приводит к экзацербации ОК-симптоматики в отличие от клозапина и оланзапина. Кроме того, целесообразно предположить, что именно применение АП с высоким сродством к D_2-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 schizo- phrenia: 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. Burgy 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.

Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 3. – С. 70-77.