

Применение антипсихотиков третьего поколения в сочетании с клозапином при терапии резистентной шизофрении

Асадуллин А.Р.¹, Бомов П.О.², Богод Ю.А.²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Целью исследования являлся анализ патогенеза и стратегий терапии резистентной шизофрении путем поиска, выбора и обзора публикаций, освещающих данную тему. В ходе работы было проанализировано 42 статьи, в результате чего удалось сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости антипсихотиков третьего поколения у пациентов с резистентной шизофренией, принимающих клозапин, а также сформулировать заключение, что антипсихотики третьего поколения могут быть эффективны в таких случаях.

Ключевые слова: «шизофрения», «аугментация», «брексипипразол» «арипипразол» «карипразин», «клозапин».

Информация об авторах:

Асадуллин Азат Раилевич - e-mail: droar@yandex.ru ; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Бомов Павел Олегович — e-mail: bomoff@yandex.ru ; <https://orcid.org/009-0006-7559-2719>

Богод Юлия Алексеевна — e-mail: jubogod@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0496-284X>

Как цитировать: Асадуллин А.Р., Бомов П.О., Богод Ю.А., Применение антипсихотиков третьего поколения в сочетании с клозапином при терапии резистентной шизофрении. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:2:114-121. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Use of third-generation antipsychotics in combination with clozapine in the treatment of resistant schizophrenia

Azat R. Asadullin ¹, Pavel O. Bomov ², Yulia A. Bogod ²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Summary. The aim of the study was to analyze the pathogenesis and treatment strategies of treatment-resistant schizophrenia by searching, selecting and reviewing publications covering this topic. 42 articles were analyzed during the work, which contributed to the conclusion about the effectiveness and good tolerability of third-generation antipsychotics in patients with resistant schizophrenia taking clozapine, and also to formulate the conclusion that third-generation antipsychotics can be effective in such cases.

Keywords: «schizophrenia», «augmentation», «brexpiprazole» «aripiprazole» «cariprazine», «clozapine».

Information about the authors:

Azat R. Asadullin -e-mail: droar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Pavel O. Bomov, - e-mail: bomoff@yandex.ru; <https://orcid.org/009-0006-7559-2719>

Yulia A. Bogod — e-mail: jubogod@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0496-284X>

To cite this article: Asadullin AR, Bomov PO, Bogod YuA. Use of third-generation antipsychotics in combination with clozapine in the treatment of resistant schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:2:114-121. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Шизофрения — хроническое, неизлечимое и приводящее к инвалидности полиморфное психическое расстройство, характеризующееся распадом аффектов, процессов мышления и восприятия, которым в течение жизни страдает около 1% населения во всём мире [37]. Симптомы данного заболевания чаще обнаруживаются в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Можно разделить их на следующие группы: (1) позитивные (галлюцинации, бред, паранойя и расстройства мышления), (2) негативные (ангедония, абулия, социальная изоляция и бедность мышления) и (3) когнитивные (нарушения внимания, рабочей памяти и исполнительных функций) [McCutcheon R. A.]¹⁸. Согласно ряду актуальных публикаций, до манифестации психотических симптомов шизофрении (дебюта) мы можем определить продромальный период, длящийся в среднем 1–5 лет и характеризующийся, преимущественно, субклиническими негативными и когнитивными симптомами [16].

Несмотря на то, что со времен открытия Делей и Деникера первой молекулы с антипсихотическим эффектом — хлорпромазина, прошло более 70 лет прогресса, до сих пор примерно у 30–50% пациентов наблюдается резистентность к лечению, и которая определяется как сохранение психотических симптомов после как минимум двух последовательных монотерапий антипсихотическими препаратами с адекватной дозой, продолжительностью и соблюдением пациентом режима лечения [30].

Актуальность. Единственной молекулой на данный момент, эффективной в терапии резистентной к лечению шизофрении является клозапин — антагонист рецепторов 5HT_{2A} и D₂, который, согласно ряду авторитетных исследований, является наиболее эффективным антипсихотическим препаратом для уменьшения положительных симптомов шизофрении, суицидального риска, частоты и продолжительности госпитализаций [13]. Несмотря на то, что его эффективность неоднократно доказана, он практически не применяется в качестве терапии первой линии, и это связано с выраженными нежелательными явлениями и осложнениями, самой грозной среди которых, но при этом и самой редкой побочной реакцией, считается агронолуцитоз и миокардит [33]. Однако, несмотря на это, эффективность клозапина, по данным разных авторов, в терапии резистентной шизофрении составляет от 30 до 60% [7]. Рекомендуемая суточная дозировка клозапина составляет 200–500 мг/сут, а уровень его в крови ≥ 350 нг/мл [5].

Следует отметить, что большинство осложнений при приеме клозапина зависит от соотношения доза-эффект, то есть появляется тем чаще и сильнее, чем выше дозировка клозапина [21]. В настоящее время, доступно множество исследований, оценивающих эффективность сочетания клозапина с другими антипсихотиками при резистентной к лечению шизофрении, в которых авторы предполагают повышение эффективности и

безопасности этой комбинации, в том числе, и за счет возможного снижения терапевтической дозы клозапина [14]. Реже используется добавление стабилизаторов настроения или антидепрессантов [41]. По мнению Parra S. et al., 2022, которые проводили пилотное перспективное исследование с целью оценки эффективности и безопасности подобных комбинаций в группе пациентов с неоптимальным ответом на лечение клозапином, обнаружили, что антипсихотики третьего поколения, и особенно кариразин, могут быть эффективны в данном случае, в том числе, и за счет выраженного воздействия на негативные и когнитивные симптомы шизофрении [27].

Целью нашего обзора был анализ стратегий лечения антипсихотиками и обобщение имеющихся доказательств использования схем аугментации клозапина с антипсихотиками третьего поколения в отношении резистентной к антипсихотикам шизофрении.

Материалы и методы

Был проведен поиск, выбор и обзор публикаций, посвященных обозначенной теме. Поисковые запросы были сформулированы таким образом, чтобы охватить максимально разносторонние аспекты добавления антипсихотиков третьего поколения к клозапину в терапии резистентной шизофрении. Поиск проводился в базах данных Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed. Были разработаны следующие критерии включения публикаций в обзор: дата публикации не ранее 1 января 2020 года, но не позже 10 января 2025 года; соответствие теме обзора. Критериями не включения/исключения стали: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия. Поиск проводился с использованием поисковых запросов путем различных вариантов комбинирования указанных слов: «schizophrenia», «augmentation», «cariprazine», «brexpiprazole» «aripiprazole», «clozapine». Обзор является несистематическим, описательным и не претендует на полное исчерпывающее описание обозначенных проблем.

Результаты

В ходе поиска нами было проанализировано 42 статьи. Информация о взаимодействии антипсихотиков третьего поколения и клозапина была получена, в основном, из первичных отчетов и результатов клинических испытаний. Метаанализы не раскрывали описываемое взаимодействие и использовались только для актуализации и обоснования поставленной цели. Таким образом, проведенный нами обзор литературы на основе имеющихся доказательств позволили нам сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости антипсихотиков третьего поколения у пациентов с резистентной шизофренией, принимающих клозапин, и сформулировать заключение, что антипсихотики третьего поколения могут быть полезны в таких случаях.

Обсуждение

Оценка распространённости резистентной шизофрении. Несмотря на растущее количество исследований шизофрении, подходов к лечению, синтез и внедрение новых молекул антипсихотиков, до настоящего времени нет консенсуса в отношении распространённости шизофрении, устойчивой к лечению антипсихотиками. В недавно опубликованном метаанализе Siskind D. et al., 2020 с участием 11 649 человек посвящённом исключительно группам пациентов с первым эпизодом заболевания, распространённость резистентной к терапии шизофрении составила 24,4% (95% ДИ 19,5–30,0) [34]. В более позднем мета-анализе Diniz E. et al., 2023 ($n = 29\,390$), где были включены все исследования, распространённость резистентной к терапии шизофрении составила 36,7% [8]. Однако, кросс-секционные исследования, проводимые с целью определить долю пациентов с резистентной шизофренией, могут завышать реальную долю из-за систематической ошибки отбора, и напротив, лонгитюдные когортные исследования пациентов с первым эпизодом могут быть более достоверными.

Предикторы резистентной шизофрении. Несмотря на то, что клинические и исследовательские критерии, используемые для определения резистентной шизофрении, весьма просты — отсутствие ответа на адекватную по дозе и продолжительности терапию антипсихотиком, исключая клозапин — возникают значительные затруднения в подобной диагностике. Таким образом, в настоящее время существует насущная необходимость выявления пациентов на более ранних стадиях заболевания, у которых с большой вероятностью может обнаружиться резистентность к антипсихотикотерапии, и, исходя из этого, планировать дизайн рациональной терапии. К сожалению, рутинное использование биомаркеров не доступно для большинства учреждений и, соответственно, врачей, прежде всего из-за дороговизны и слабой распространённости. Следовательно, мы оставим за пределами нашей статьи подобные исследования, а сфокусируемся на клинических феноменах, позволяющих оценить риск резистентности к антипсихотикам у пациента. Таким образом, использование алгоритмов диагностики, доступных при клиническом интервьюировании нам видится перспективным и удобным для более раннего выявления пациентов с резистентной шизофренией, и последующим выбором более эффективного лечения.

Ряд исследователей, анализируя возраст социальные и клинические данные пациентов сообщили, что более молодой возраст, высокий уровень когнитивных нарушений и большее количество дней пребывания в стационаре с начала заболевания (момента приёма первого антипсихотического препарата), а также более низкий уровень IQ в преморбиде предсказывает большую вероятность резистентности к антипсихотикам [6,32]. Недавний мета-анализ Li Y. et al., 2024 не только выде-

лил наличие выраженных негативных симптомов и нейрокогнитивных нарушений как предиктор, но и описал их как основные цели лечения для улучшения функционирования при резистентной шизофрении [20,36].

Коморбидное употребление психоактивных веществ предлагается в качестве возможного предиктора резистентности к лечению. Однако Diniz E. et al., 2023 в своем мета-анализе скептически отнеслись к данному фактору, пояснив, что зависимость от алкоголя и/или психоактивных веществ и злоупотребление ими однозначно отягощает тяжесть шизофрении, но имеющиеся данные не могут быть проанализированы из-за недостатка информации, что потенциально может привести к завышению распространённости резистентной шизофрении у пациентов с двойным диагнозом [8].

Течение шизофренического процесса у мужчин и у женщин характеризуется определёнными различиями, связанными как со временем появления, так и с преобладанием определённых симптомов, что обусловлены морфологическими различиями в различных областях мозга [26]. Отягощающим фактором может служить и пол пациента, так у мужчин вероятность развития резистентности в полтора раза выше, чем у женщин [34]. Wesley E. W. et al., 2021 косвенно подтвердили это утверждение, обнаружив, что уровень назначения клозапина женщинам был ниже, чем мужчинам, после учёта всех факторов [42]. Esposito C. M. et al., 2024, исследуя модели логистической регрессии пациентов с резистентной шизофренией, определили у мужчин более ранний возраст начала заболевания, высокий уровень курения и злоупотребления алкоголем и наркотическими веществами, и у них чаще наблюдалась сопутствующая патология в виде как минимум одного психического расстройства [12]. Ряд авторов позиционируют параноидный подтип шизофрении как возможный предиктор резистентной шизофрении [25].

Управляемая полипрагмазия. Современная фармакотерапия представлена огромным количеством различных фармакологических субстанций и, в ряде ситуаций у врачей возникает стремление повысить эффективность лечения, помочь пациенту излечиться от всех развившихся у него заболеваний, что неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств — полипрагмазии [13]. Petric D., 2021 предлагает более точное определение полипрагмазии (polypragmasy) — это термин, обозначающий неправильное применение пяти или более препаратов, который включает в себя одну из ошибок: большое количество дублирующих или действующих на одну систему лекарств, наличие опасных взаимодействий между лекарственными средствами или взаимодействий между ними и заболеваниями, а также чрезмерной продолжительности фармакотерапии. И в противовес ему термин polypharmacy (polytherapy) — политерапия, необходимого и оправданного применения нескольких лекарств [28]. Иногда мы можем встре-

тить термин «аугментация», в контексте фармакологии — это добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения, но способно усилить ответ на принимаемый препарат, так, например, к антидепрессанту добавляют вещество, которое способно усилить ответ на него, например, препараты лития, тиреоидные гормоны или антипсихотики [12]. Ввиду изложенного, нам более целесообразным видится использование термина политерапия, или как вариант, управляемая полипрагмазия.

Шизофрения и антипсихотики. Общеизвестным фармакологическим методом лечения психотических расстройств является применение антипсихотических препаратов в виде монотерапии, что подтверждают все отечественные и международные рекомендации [2,10].

С тех пор как, в 1966 году Van Rossum предположил, что блокада дофаминовых рецепторов является вероятным объяснением механизма действия антипсихотиков, впервые назвав нейрореплептики антагонистами дофамина [39], постулируется, что все допущенные к применению антипсихотики обладают общим механизмом действия: антагонизмом в отношении постсинаптических дофаминовых рецепторов D_2 . Однако, с 2002 года, нам известна еще группа антипсихотических препаратов, — условно называемых антипсихотики 3 поколения (АПЗ), — частичные агонисты дофаминовых рецепторов, которая отличается по своему воздействию на дофаминовую систему [31]. В настоящее время одобрены и представлены на рынке три препарата: арипипразол, брекспипразол и карипразин. Если сравнить и упростить их фармакодинамику, все молекулы высокоэффективны в отношении позитивных симптомов, но арипипразол, обладая потенциально наибольшей внутренней активностью в отношении D_2 -рецепторов вызывает выраженный стимулирующий эффект; брекспипразол, по сути является «улучшенным» арипипразолом, но при этом обладает меньшей активностью в отношении D_2 и D_3 -рецепторов, оказывает менее возбуждающее действие; а карипразин, — наибольшей активностью в отношении D_3 -рецепторов (выше чем у дофамина), что объясняет его эффективность при негативных и когнитивных симптомах [15,19]. Также, эти молекулы отличаются и по периоду полувыведения, так у арипипразола он составляет 75 часов (активный метаболит дегидроарипипразол — 94 часа), брекспипразола — 91 час, карипразина — 48–96 часов (активный метаболит десметил-карипразин 30–38 часов, а дидесметил-карипразин 168–504 часа [19]). Таким образом, преимущество карипразина может быть в том, что если у пациента снижена дисциплина терапии, то пропуск даже нескольких приемов подряд, в случае систематического приема ранее, не окажет негативного эффекта.

В целом, все антипсихотики третьего поколения, обладая благоприятным профилем безопасности, как правило, хорошо переносятся, имеют низкий риск метаболических и сердечно-сосуди-

стых побочных эффектов и считаются препаратами, снижающими уровень пролактина, однако есть и особенности. Молекулы отличаются риском развития дозозависимой акатизии, впрочем, относительно несложно корректируемой, более высокий, наблюдается при приеме карипразина, а наименьший — при приеме брекспипразола; по минимальной седации и сонливости, а также по минимальному риску набора веса в лидерах карипразин, брекспипразол связан со средним риском набора веса; арипипразол, чаще может вызывать тошноту, менее частую седацию или патологическое пристрастие к азартным играм и компульсивное поведение, также выше вероятность возникновения симптомов, связанных с импульсивностью [31,38].

Как было описано выше, не все пациенты реагируют на монотерапию антипсихотиками, именно в этом случае рекомендовано добавление второго антипсихотика, одновременно к первому. Однако, есть и другие причины для полипрагмазии, такие как частичная симптоматическая ремиссия (сохранение аффективных, когнитивных или негативных симптомов, особенно при терапии антипсихотиками первой генерации), наличие выраженных и неприемлемых побочных эффектов в сочетании с хорошим ответом (метаболические или экстрапирамидные симптомы) и ряд других [22].

Стратегии усиления действия клозапина при резистентной шизофрении. В настоящее время, стратегии усиления клозапина, включают добавление к клозапину второго антипсихотического препарата, стабилизатора настроения, антидепрессанта, других групп препаратов, таких как мепамин и глицин, электросудорожную терапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, трудотерапию и когнитивно-поведенческую терапию. В соответствии с целью нашего обзора, рассмотрим одну из стратегий, — добавление к клозапину второго антипсихотического препарата третьего поколения. Отмечая тот факт, что резистентная к лечению шизофрения связана с выраженными негативными симптомами, а также то, что АПЗ постулируются как наиболее эффективно воздействующие в их устранении попробуем разобрать плюсы и минусы каждого из трех препаратов.

Логично предположить, что описываемые нами препараты модулируют ответ на клозапин, у человека, страдающего резистентной шизофренией. Однако, механизмы действия клозапина до сих пор не объяснены, и, соответственно, за более чем шесть десятилетий, прошедших с момента его открытия, не было разработано ни одного производного [36]. Его фармакодинамические свойства обусловлены слабым антагонизмом рецепторов D_2 и высоким сродством к рецепторам D_4 , $5HT1A$, $5HT2A$, $5HT2C$, $5HT6$, $5HT7$, α_1 , α_2 , $H1$ и $M1$ – $M5$, основным метаболитом является N-десметилклозапин, который действует на рецепторы D_2 и $5HT2A$ аналогично клозапину [18]. Гипотезы о эффективности клозапина в терапии резистентных состояний основаны на:

(1) слабой блокировке рецепторов D2 и/или быстрой диссоциации;

(2) повышенной аффинности к рецепторам D4 и предпочтении рецепторов D4 вместо D2;

(3) высоком соотношении аффинности к рецепторам 5HT_{2A}/D2 [24].

Однако, это формирует и те самые потенциальные побочные эффекты, — увеличение веса, кардиомиопатию, запор, повышенное слюноотделение, снижение порога судорожной готовности или повышенную седацию, что приводит к прекращению использования до половины людей в течении двух лет с начала приема [40].

Nuhn M. et al., 2019 проведя крупнейший сетевой метаанализ 32 различных антипсихотических препарата в терапии шизофрении, основанный на 402 исследованиях, в которых приняли участие 53 463 человека не обнаружил принципиальной разницы в эффективности и уровне побочных осложнений, среди антипсихотиков третьего поколения, в том числе и по способности к усилению действия клозапина.

Публикации с рекомендациями по добавлению арипипразола весьма распространены, эффекты относительно хорошо описаны и апробированы в клинических условиях. Было показано, что эта стратегия может быть полезной, арипипразол оказывал положительное влияние на позитивные и общие психопатологические симптомы, однако, степень тяжести когнитивных и аффективных нарушений существенно не изменились [40]. Также не было отмечено значительного улучшения метаболического профиля, хотя было отмечено, что при добавлении арипипразола, его влияние на изменение веса было более выраженным по сравнению с плацебо. Подобная комбинация хорошо переносилась, а из побочных симптомов, в ряде случаев, отмечались беспокойство, бессонница и тошнота; более реже — повышение компульсивности, в том числе, и тяги к алкоголю у пациентов с сопутствующими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [40]. Одним из плюсов подобной аугментации можно отметить наличие пролонгированной формы арипипразола, что может повысить приверженность к подобной терапии. Однако, настораживает факт возможной гепатотоксичности арипипразола, за счет снижения скорости деления гепатоцитов, что может быть основным механизмом развития тяжёлых поражений печени у пациентов, злоупотреблявших кокаином и алкоголем [29].

После проведенного обзора литературы можно констатировать, что имеющихся данных, подтверждающих эффективность добавления брекспипразола к терапии пациентов с резистентной шизофренией, недостаточно. В независимом систематическом обзоре и сетевым метаанализе проведенном Kishi T. et al., 2020 не было выявлено существенных различий эффективности арипипразола и брекспипразола в терапии шизофрении, а также и в частоте других побочных эффектов, таких как сонливость, акатизия, экстрапирамидные симптомы и головокружение. Этот вывод

был подтверждён и в подобном исследовании при лечении большого депрессивного расстройства, проведенной той же группой исследователи, обнаружив хороший баланс между риском и выгодой у обоих препаратов. Таким образом предстоит дождаться более актуальных исследований, а пока, весьма вольно, предположить максимальную схожесть с арипипразолом.

Карипразин относительно новая молекула в терапии шизофрении, в настоящее время это является единственным антипсихотическим препаратом, который демонстрирует повышенную эффективность в лечении негативных симптомов по сравнению с другими препаратами своего класса [23]. Имеется немало успешных описаний в качестве потенциального дополнения к клозапину, особенно о влиянии на негативные симптомы, которые часто сохраняются при монотерапии клозапином. В отличие от клозапина, карипразин действует как частичный агонист дофаминовых рецепторов D₂/D₃ с высоким сродством к рецепторам D₃, особенно при низких и средних дозах от 1 до 3 мг в день, соответственно, подавление активности дофаминовых нейронов, уменьшает клинические проявления психоза в зависимости от дозы.

Предпочтительное воздействие карипразина на дофаминовые рецепторы D₃ может способствовать снижению склонности к экстрапирамидным побочным эффектам, а также улучшению настроения, когнитивных функций, исполнительных функций и негативных симптомов [11]. Учитывая, что карипразин также частичный агонист серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}, через этот механизм он может усиливать высвобождение дофамина в мезокортикальном пути, способствуя улучшению аффективных и негативных симптомов. Карипразин, обладает чуть большим антидепрессивным (стимулирующим) эффектом по сравнению с другими антипсихотиками третьего поколения, что можно объяснить слабым антагонизмом в отношении серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT₇. Однако, данных, оценивающих эффективность сочетания клозапина с карипразином с целью аугментации ограничены несколькими сообщениями о случаях и одним наблюдательным исследованием, где предположили, что карипразин может быть эффективнее других антипсихотиков [27].

Другое исследование Siwek M. et al., 2024, с помощью ретроспективного анализа медицинских карт с целью оценки эффективности добавления карипразина к клозапину при резистентной к лечению шизофрении обнаружило, что оно было связано со снижением выраженности положительных, отрицательных, аффективных и тревожных симптомов, а также с улучшением общего функционирования пациентов [34]. Это можно объяснить в том числе и тем, что в отличие от клозапина, карипразин обладает незначительным сродством к рецепторам M₁, α₁ и α₂ и низким сродством к рецепторам H₁, что также может быть связано с низким риском седативного

эффекта, метаболических побочных эффектов и гипотонии [19]. Также, анализ метаболизма обеих молекул показывает относительную безопасность их сочетания, так карипразин выводится в основном с помощью CYP3A4 и действует как слабый конкурентный ингибитор CYP2D6 и CYP3A4, а клозапин метаболизируется с помощью CYP1A2 [40]. Таким образом, можно в целом отметить, что карипразин оказался полезным и в целом хорошо переносимым препаратом, если его рекомендовать в качестве дополнения к клозапину. Положительное влияние было отмечено не только на негативные симптомы, но также на позитивные и общие симптомы, а также на общую функциональность. Добавление карипразина может положительно повлиять на индекс массы тела, метаболические нарушения и, соответственно, набор веса. Следует учесть, что при добавлении карипразина можно снизить дозу клозапина, а как было описано выше, уровень побочных явлений клозапина имеет дозозависимый характер, что, потенциально, может снизить риск осложнений при применении клозапина [40].

Заключение. Проведенный нами обзор литературы об эффективности и переносимости антипсихотиков третьего поколения у пациентов с резистентной шизофренией, принимающих клозапин, в основном, включал отчеты о случаях, клинические испытания, ретроспективные исследования и в гораздо меньшей степени — мета-анализы. Однако, имеющиеся доказательства позволили нам сделать вывод, что антипсихотики третьего поколения могут быть полезны в таких случаях. К слабым качествам данного исследования можно отметить, что большинство заключе-

ний и основной вывод основаны, в основном, на доказательствах низкого качества для карипразина и брекспипразола, тогда как для арипипразола они представлены данными среднего и высокого качества, что следует учесть при анализе этого исследования. Вполне вероятно, что появление исследований с высоким уровнем достоверности можно будет увидеть по прошествии небольшого времени, учитывая относительно недолгое время нахождения карипразина и брекспипразола на рынке. Следует отметить, что в любом случае с каждым конкретным пациентом необходимо проанализировать индивидуальный риск потенциальных негативных фармакологических взаимодействий, профили связывания этих препаратов с рецепторами и метаболические пути.

Таким образом, мы считаем, что основная цель этого обзорного исследования заключалась в ответе на важный практический вопрос: что клиницистам делать в случае, если даже клозапин не может помочь или может помочь, но его применение небезопасно, и как нам достичь ремиссии у пациентов с резистентной шизофренией? Мы рассмотрели в качестве одного из возможных решений добавление метаболически безопасных и эффективных молекул антипсихотиков 3 поколения и в отдельных случаях они казались весьма полезными. А принимая во внимание, что резистентная к лечению шизофрения связана с тяжёлыми негативными симптомами, а также тот факт, что карипразин особенно эффективен в их устранении, можно предположить его высокую эффективность в сочетании с клозапином и потенциальную возможность сглаживания его осложнений и нежелательных явлений.

Литература / References

1. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Персонализированный подход к терапии депрессии при шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2021;3:39-46.
Dorofeykova MV, Petrova NN. Personalized approach to the treatment of depression in schizophrenia. Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. 2021;3:39-46. (In Russ.).
2. Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В., Протасов А.Р., Бутوما Б.Г., Степанова А.В., Степанова А.А. Дифференцированный подход к терапии шизотипического расстройства. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. Сост. Н.В. Семенова, под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Выпуск 7. — СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2024.
Kotsyubinskij A.P. Isaenko Yu.V., Protasov A.R., Butoma B.G., Stepanova A.V., Stepanova A.A. Differencirovannyj podhod k terapii shizotipicheskogo rasstrojstva. Diagnostika i lechenie psichicheskikh i narkologicheskikh rasstrojstv: sovremennye podhody. Sbornik metodicheskikh rekomendacij. Sost. N.V. Se-
- menova, pod obshch. red. N.G. Neznanova. Vypusk 7. — SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA», 2024. (In Russ.).
3. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический архив. 2016;88(12):94102.
Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Il'ina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. Terapevticheskij arhiv. 2016;88(12):94102. (In Russ.).
DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
4. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: newer avenues of management. World Journal of Psychiatry. 2021;11(8):429. DOI: 10.5498/wjp.v11.i8.429
5. Chan SKW et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: a 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders. Schizophrenia bulletin. 2021;47(2):485-494. DOI: 10.1093/schbul/sbaa145
6. Chan SKW et al. Clozapine dosing patterns and clinical outcomes in patients with treatment resis-

- tant schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2023;75:67-79.
DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.07.007
7. Dionisie V. Clozapine—serious adverse effects and clinical management. *Antidotes to Toxins and Drugs*. Imprint: Elsevier, 2024.
 8. Diniz E et al. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2023;45(5):448-458.
DOI: 10.47626/1516-4446-2023-3126
 9. Dmuhovskis A, Taube M. Cariprazine and clozapine combination for the treatment of psychosis in a young, female patient with schizophrenia: a case report. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:52-80.
 10. Efthimiou O et al. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *The Lancet Psychiatry*. 2024;11(2):102-111.
DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00366-8
 11. Egyed A., Kiss D.J., Keserű G.M. The Polypharmacology of Cariprazine and its Implications to Clinical Indications. *Polypharmacology: Strategies for Multi-Target Drug Discovery*. 2025.
 12. Esposito CM et al. Gender differences in clinical and biochemical parameters among patients hospitalized for schizophrenia: towards precision medicine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2024;274(5):1093-1103.
DOI: 10.1007/s00406-023-01644-4
 13. Freibüchler A, Seifert R. Analysis of clinical studies on clozapine from 2012-2022. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(12):9745-9765.
DOI: 10.1007/s00210-024-03209-1
 14. Generoso MB et al. Cariprazine for treating psychosis: an updated meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2023;27(1):107-109.
DOI: 10.1080/13651501.2022.2071740
 15. Hart XM et al. Therapeutic reference range for aripiprazole in schizophrenia revised: a systematic review and metaanalysis. *Psychopharmacology*. 2022;239(11):3377-3391.
DOI: 10.1007/s00213-022-06233-2
 16. Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nature Reviews Neurology*. 2024;20(1):22-35.
DOI: 10.1038/s41582-023-00904-0
 17. Legge SE et al. Clinical indicators of treatment-resistant psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2020;216(5):259-266.
DOI: 10.1192/bjp.2019.120
 18. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry United States*. 2020;77:201-10.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
 19. Jiang Y et al. Safety assessment of Brexpiprazole: real-world adverse event analysis from the FAERS database. *Journal of Affective Disorders*. 2024;346:223-229.
 20. Li Y et al. Predictors of functioning in treatment-resistant schizophrenia: the role of negative symptoms and neurocognition. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1444843.
DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1444843
 21. Luykx JJ et al. An international research agenda for clozapine-resistant schizophrenia. *The Lancet Psychiatry*. 2023;10(8):644-652.
DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00109-8
 22. Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? *Frontiers in Psychiatry*. 2022;12:19-46.
DOI: 10.3389/fpsyt.2021.781946
 23. Németh G et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
 24. Nucifora Jr FC et al. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):750-761.
DOI: 10.1007/s13311-017-0552-9
 25. Ortiz BB et al. A symptom combination predicting treatment-resistant schizophrenia—A strategy for real-world clinical practice. *Schizophrenia research*. 2020;218:195-200.
DOI: 10.1016/j.schres.2020.01.002
 26. Panov G. Gender-associated role in patients with schizophrenia. Is there a connection with the resistance? *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:54-55.
DOI: 10.3389/fpsyt.2022.995455
 27. Pappa S et al. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: a pilot study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2022;12:45-53.
DOI: 10.1177/20451253221132087
 28. Petric D. Drug Interactions and Drug Interaction Checkers. *Academia Letters*. 2021.
 29. Pirc Marolt T et al. Aripiprazole reduces liver cell division. *Plos one*. 2020;15(10):24-54.
 30. Rantala MJ et al. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;142:104894.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104894
 31. Ricci V et al. Comparative analysis of third-generation antipsychotics in first-episode schizophrenia: efficacy, safety, and cognitive impacts. A narrative review. *International Clinical Psychopharmacology*. 2024;10-97.
 32. Seppälä A et al. Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2021;236:123-134.
DOI: 10.1016/j.schres.2021.08.005

33. Schulte PFJ et al. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: can the regulations be relaxed? *Schizophrenia Research*. 2024;268:74-81. DOI: 10.1016/j.schres.2023.09.024
34. Siskind D et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022;220(3):115-120. DOI: 10.1192/bjp.2021.61
35. Siwek M et al. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia—a retrospective chart review. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;14:112-132. DOI: 10.3389/fphar.2023.1321112
36. Smart SE et al. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychological medicine*. 2021;51(1):44-53. DOI: 10.1017/S0033291719002083
37. Tandon R et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. *Schizophrenia research*. 2024;264:1-28. DOI: 10.1016/j.schres.2023.11.015
38. Terao I, Kodama W. Comparative Efficacy of Dopamine Partial Agonists by Doses for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Dose-Response Model-Based Network Meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2024;44(4):413-417. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001862
39. Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch. Int Pharmacodyn Ther*. 1996;160:492-494.
40. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:94-106. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.1069432
41. Wagner E et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):487. DOI: 10.1038/s41398-021-01613-2
42. Wesley EW et al. Gender disparities in clozapine prescription in a cohort of treatment-resistant schizophrenia in the South London and Maudsley case register. *Schizophrenia Research*. 2021;232:68-76. DOI: 10.1016/j.schres.2021.05.006

Сведения об авторах

Асадуллин Азат Раилевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, 109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1); профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ (Россия, Республика Башкортостан, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3); профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава РФ» (Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112); профессор кафедры Психиатрии и наркологии Ташкентской Медицинской Академии (Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2). E-mail: droar@yandex.ru

Бомов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, доцент, эксперт Росздравнадзора по вопросам психиатрии, психиатрии-наркологии, психотерапии и сексологии по Санкт-Петербургу и Ленинградской области., и.о. заведующего кафедрой психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 47). E-mail: bomoff@yandex.ru

Богод Юлия Алексеевна — ординатор по специальности «психиатрия» ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: jubogod@gmail.com

Поступила 03.04.2025

Received 03.04.2025

Принята в печать 05.06.2025

Accepted 05.06.2025

Дата публикации 27.06.2025

Date of publication 27.06.2025