

Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий

Становая В.В.¹, Гусейнова З.Т.¹, Иванов М.В.¹, Бигдай Е.В.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Обзорная статья

Резюме. Формирование резистентности является ключевым фактором сдерживания прогресса в области терапии шизофрении. В современной психиатрической практике, несмотря на появление новых медицинских технологий, включающих применение широкого арсенала психотропных лекарственных воздействий, показатель частоты проявлений терапевтической резистентности в когорте психически больных составляет в среднем около 30%. Выделенные к настоящему времени причины формирования резистентности разнообразны и могут быть связаны как с биологическими изменениями, вследствие нарушений функционирования различных нейромедиаторных систем, так и с несоблюдением режима приема препаратов (медикаментозный нонкомплайенс). Резистентная к терапии шизофрения представляет серьезную клиническую проблему, поскольку пациенты с такими проявлениями чаще испытывают потребность в повторных госпитализациях, имеют более выраженные нарушения социального и профессионального функционирования. Установлено, что формирование терапевтической резистентности может происходить как в начале активного лечения, так и в процессе психофармакотерапии. Поэтому представляется важным выявление предикторов терапевтической резистентности, что позволит в максимально короткий срок воспользоваться методами для её преодоления. В настоящем литературном обзоре рассмотрены как основные формы терапевтической резистентности и особенности ее формирования, так и возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии резистентной шизофрении.

Материалы и методы. Был выполнен обзор литературы в базе данных PubMed. Использовались ключевые слова: types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects. Критерии включения: рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, полнотекстовые статьи по терапевтической резистентности у психически больных и методах преодоления. Критерии исключения: статьи низкого качества. **Результаты.** Проведенный анализ литературных данных показал целесообразность применения при терапевтической резистентности не только клозапина, препарата первой линии, но и современных лекарственных препаратов, прежде всего карипразина, которые, несмотря на ограниченные исследования, показали высокую эффективность как в сочетанной терапии с клозапином, так и в монотерапии, при коррекции устойчивых продуктивных, негативных и когнитивных симптомов. Применение аугментации антидепрессантами, нормотимическими и глутаматергическими препаратами может использоваться в целях преодоления резистентности, однако данные об эффективности этой стратегии неоднозначны. Из нелекарственных методов лечения терапевтически резистентной шизофрении рекомендуется применение электросудорожной терапии, как единственного метода биологических воздействий, имеющего в настоящее время доказательную базу. **Выводы.** Согласно результатам обзора литературы, наиболее изученными, доказанными методами преодоления терапевтически резистентной шизофрении являются клозапин и электросудорожная терапия. Вместе с тем, учитывая предварительные положительные результаты применения антипсихотиков третьей генерации, можно считать целесообразным их применение как в сочетанной терапии, так и в монотерапии, при недостаточной эффективности клозапина.

Ключевые слова: виды терапевтической резистентности, терапевтически резистентная шизофрения, антипсихотики, методы противорезистентных воздействий.

Информация об авторах

Становая Виктория Владимировна* — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>



Гусейнова Зумруд Тахсинбеговна — e-mail: zumaguseinova14@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

Иванов Михаил Владимирович — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Бигдай Елена Владимировна — e-mail: bigday50@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6773-6141>

Как цитировать: Становая В.В., Гусейнова З.Т., Иванов М.В., Бигдай Е.В. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:120-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of anti-resistant effects

Viktoria V. Stanovaya¹, Zumrud T. Guseynova¹, Mikhail V. Ivanov¹, Elena V. Bigday²

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Summary. The formation of resistance is a key factor in curbing progress in the treatment of schizophrenia. In modern psychiatric practice, despite the emergence of new medical technologies, including the use of a wide arsenal of psychotropic medicinal effects, the frequency of manifestations of therapeutic resistance in the cohort of mentally ill is on average about 30%. The reasons for the formation of resistance identified to date are diverse and can be associated with both biological changes due to violations of the functioning of various neurotransmitter systems. so it is with non-compliance with the regimen of taking medications (drug noncompliance). Therapy-resistant schizophrenia is a serious clinical problem, since patients with such manifestations often feel the need for repeated hospitalizations, have more pronounced violations of social and professional functioning. It has been established that the formation of therapeutic resistance can occur both at the beginning of active treatment and in the process of psychopharmacotherapy. Therefore, it is important to identify predictors of therapeutic resistance, which will allow using methods to overcome it as soon as possible. This literature review examines both the main forms of therapeutic resistance and the features of its formation, as well as the possibilities of drug and non-drug therapy of resistant schizophrenia.

Materials and methods. A literature review was performed in the PubMed database. The keywords types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects. Inclusion criteria: randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, full-text articles on therapeutic resistance in mentally ill patients and coping methods. Exclusion criteria: articles of poor quality. **Results.** The analysis of the literature data has shown the expediency of using not only clozapine, a first-line drug, for therapeutic resistance, but also modern drugs, primarily cariprazine, which, despite limited studies, have shown high efficacy both in combination therapy with clozapine and in monotherapy, in correcting stable productive, negative and cognitive symptoms. The use of augmentation with antidepressants, normotimic and glutamatergic drugs can be used to overcome resistance, but data on the effectiveness of this strategy are ambiguous. Of the non-medicinal methods of treating therapeutically resistant schizophrenia, the use of electroconvulsive therapy is recommended as the only method of biological effects that currently has an evidence base. **Conclusions.** According to the results of the literature review, the most studied, proven methods of overcoming therapeutically resistant schizophrenia are clozapine and electroconvulsive therapy. At the same time, taking into account the preliminary positive results of the use of third-generation antipsychotics, it can be considered appropriate to use them both in combination therapy and in monotherapy, with insufficient effectiveness of clozapine.

Keywords: types of therapeutic resistance, therapeutically resistant schizophrenia, antipsychotics, methods of anti-resistant effects.

Information about the authors

Viktoria V. Stanovaya* — e-mail: vika06.95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

Zumrud T. Guseynova — e-mail: zumaguseinova14@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

Mikhail V. Ivanov — e-mail: profmikhailivanov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

Elena V. Bigday — e-mail: bigday50@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6773-6141>

To cite this article: Stanovaya VV, Guseynova ZT, Ivanov MV, Bigday EV. The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of anti-

resistant effects. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57:4:120-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893>. (In Russ.)

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

Как известно, медикаментозное лечение шизофрении стало доступным с появлением в 1950-х годах первого антипсихотического препарата хлорпромазина [41]. Однако, уже вскоре обнаружилось, что у некоторых пациентов клинический ответ либо был незначительным, либо отсутствовал. При дальнейшем появлении в психиатрической практике других антипсихотиков первой волны (конвенциональных) и с разработкой в 1988 году клозапина (родоначальника второго поколения, т.н. атипичных антипсихотиков), эта проблема частично была разрешена, хотя оставались пациенты, устойчивые к терапии [46]. В настоящее время, несмотря на появление новых психотропных лекарств, количество психически больных, не реагирующих на медикаментозную терапию, остается постоянным и составляет от 5 до 60% (в среднем около 30%) [11], что подтверждает сохраняющуюся актуальность решения проблемы по разработке методов преодоления терапевтической резистентности (ТР).

Современное определение ТР, согласно позиции большинства авторов, подразумевает значительное снижение тяжести продуктивных психопатологических расстройств или полное отсутствие положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихотиками различных фармакологических групп в течение 6—8 недель в средних терапевтических или максимально допустимых дозах [47]. Наряду с тем, что одной из главных особенностей терапевтически резистентной шизофрении является сохранение продуктивных симптомов, негативные и когнитивные проявления также могут быть постоянными и представлять особые сложности коррекции [30].

Немаловажно, что резистентность к антипсихотической терапии может проявляться как с самого начала ее проведения [23], так и в процессе лечения [5], в связи с чем предложено различать две ее формы: первичную и вторичную [2,3]. Первичная резистентность наблюдается при изначальной злокачественности течения шизофрении (юношеские формы, непрерывное прогрессивное течение), когда ответ на антипсихотическую терапию крайне низкий или вообще отсутствует уже с самого начала ее применения. Вторичная резистентность формируется в процессе лечения. Она связана с адаптацией пациента к психотропным эффектам антипсихотиков. При этом устойчивость к терапии связана не с особенностями протекания шизофрении, а с формированием хронических симптомокомплексов (хронические продуктивные расстройства, дефицитарные симптомы). Такое понимание форм ТР является важным для разработки эффективных стратегий лечения. Необходимо исходить из того факта, что

первичная резистентность, прежде всего, требует максимально раннего терапевтического вмешательства, в то время как вторичную резистентность можно предотвратить или уменьшить ее проявления, изменяя схемы лечения и препараты.

При определении уровня ответа на лечение следует учитывать возможное формирование псевдорезистентности, когда пациент также не реагирует на терапию, однако, связано это или с *недостаточно интенсивным лечением, или с неадекватным назначением препаратов*. Основными причинами псевдорезистентности являются несоблюдение режима приема лекарств, фармакокинетические проблемы (например, плохая абсорбция лекарств, межлекарственные взаимодействия, изменения метаболизма), которые приводят к неадекватным терапевтическим уровням лекарств, и специфические характеристики пациента (например, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, другие медицинские состояния), которые могут усугублять симптомы или изменять ответ на лечение [26,47]. В связи с этим ответ на терапию может быть достигнут путем коррекции доз, самих препаратов или улучшения приверженности к антипсихотическим препаратам.

Помимо указанных форм ТР в зависимости от уровня ответа на терапию авторы выделяют абсолютную резистентность, при которой в состоянии пациента не отмечается никаких изменений (даже при самом интенсивном вмешательстве) и относительную, при которой прослеживается хоть какая-нибудь небольшая положительная динамика (меняется «хоть что-то»: тяжесть или структура синдрома) [2, 3]. Отдельной формой, представляющей значимые сложности в ее преодолении, является *отрицательная резистентность или интолерантность, при которой невозможно использовать адекватные дозы препаратов в связи с быстрым нарастанием нежелательных реакций* [1, 2, 3].

Таким образом, приведенное разнообразие проявлений отрицательного ответа больных шизофренией убеждает не только в правомерности мнения исследователей о существовании этой проблемы, но и в целесообразности рассмотрения в предлагаемом обзоре литературы как возможных причин формирования ТР, так и результатов современных исследований о стратегиях, направленных на ее преодоление.

Особенности формирования терапевтической резистентности

Как уже было сказано ранее, ТР представляет собой состояние, когда пациент не достигает ожидаемого улучшения психического здоровья

при применении стандартных фармакологических стратегий, в связи с чем увеличивается частота и длительность госпитализаций, ухудшается социальное функционирование, повышается уровень инвалидизации, и, кроме того, касаясь экономического вопроса, увеличиваются затраты на медикаментозное обеспечение [34, 39, 45]. В работах настоящего времени выделен ряд факторов, оказывающих влияние на формирование устойчивости к антипсихотической терапии. Так, считается, что развитие ТР более вероятно у пациентов мужского пола, при наличии наследственной отягощенности, начале заболевания в раннем возрасте [10,14]. Эти больные часто имеют плохую преморбидную социальную адаптацию, отсутствие понимания болезни, большую продолжительность нелеченного заболевания и более выраженные когнитивные и негативные симптомы. Также в числе факторов риска развития ТР рассматривается наличие экстрапирамидных симптомов (ЭПС) на ранних стадиях лечения, большое число рецидивов, связанных с несоблюдением режима приема поддерживающей терапии и злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) [18, 29].

В серии исследований были выделены нейробиологические маркеры, которые могут указывать на риск формирования терапевтической резистентности. К их числу были отнесены показатели, полученные для структур головного мозга (увеличение размеров третьего и боковых желудочков головного мозга, уменьшение толщины коры, снижение латерализации), а также биохимические (низкий уровень катехоламинов в спинномозговой жидкости) и гематологические (снижение пролиферации лимфоцитов низкое количество общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов) [71,84]. Возможные серологические биомаркеры, ассоциированные с реакцией на лечение шизофрении, включают снижение нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и уровней растворимого рецептора интерлейкина (IL)-2 (sIL-2R), IL-6 и антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) [56, 60, 61].

Существует несколько гипотез, касающихся возможных нейробиологических механизмов формирования ТР. Так, в одной из них рассматривается феномен формирования сверхчувствительности к дофамину в процессе психотропной терапии. Предполагается, что непрерывная блокада дофаминовых (D2) рецепторов сопровождается увеличением их плотности, что вызывает повышение чувствительности к дофамину и, соответственно, к усилению психотических симптомов, необходимости использования все более высоких доз препаратов, а также к появлению поздних экстрапирамидных расстройств [49, 79]. Однако рядом исследований показано, что гипердофаминергическая активность существует не во всех случаях резистентной шизофрении [24, 40]. Установлено, что другим механизмом формирования устойчивости к терапии является нарушенная регуляция ГАМК и глутамата [22]. Подтверждением данной гипотезы стало обнаруженное повышение

уровня глутамата в передней части поясной извилины у пациентов с терапевтической резистентностью по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с шизофренией, ответившими на лечение [22, 63].

Наконец, согласно данным, полученным в третьей группе работ, определенную роль в формировании резистентности может оказывать серотонин [4, 78]. К настоящему времени получены предварительные данные о более низких уровнях серотониновых 2A-рецепторов и более высоких уровнях серотониновых 1A-рецепторов у пациентов с терапевтической резистентностью [74].

Кроме того, ряд современных исследователей предполагает, что высокий уровень воспаления может также играть роль в формировании устойчивости к лечению [42, 61]. В этих работах обнаружено, что специфические профили иммуновоспалительных цитокинов связаны как с чувствительной к лечению шизофренией, так и с терапевтически резистентной шизофренией [65]. Отдельными авторами предполагается, что повреждение нейронов, связанное с окислительным стрессом (ОК), также способствует развитию резистентности. Так, ОК, измеряемый с помощью перекисного окисления липидов, был повышен у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией по сравнению с нерезистентными пациентами и здоровым контролем [58].

Вместе с тем ни одна из вышеуказанных гипотез до настоящего времени не может с большой долей вероятностью объяснить причину формирования устойчивости к терапии пациентов с шизофренией. Наиболее вероятно каждая из них вносит некоторый вклад в нейробиологию терапевтической резистентности. При этом представляется справедливым приведенное в литературе суждение, что выяснение тех или иных изменений, лежащих в основе патофизиологии, может помочь в более эффективном выборе лечения и послужить основой для разработки будущих методов лечения [5, 71].

Терапевтическая тактика при резистентной шизофрении

Лечение пациентов с терапевтически резистентной шизофренией представляет собой длительный и сложный процесс, требующий тщательного анализа и разработки особой терапевтической тактики. В клинической практике широко используется несколько стратегий ведения пациентов с ТР, включающих увеличение продолжительности приема антипсихотических препаратов, использование более высоких доз, переход на другие неклозапиновые антипсихотики, перевод на клозапин, сочетание двух и более антипсихотиков, аугментацию антидепрессантами, стабилизаторами настроения и глутаматергическими препаратами [16]. Вместе с тем по данным многочисленных исследований применение вышеуказанных стратегий, не включая перевод на клозапин, в большин-

стве случаев не приводило к значимому эффекту [16, 35, 43, 68, 82, 85].

Во многих руководствах по современной психофармакотерапии клозапин признается высокоэффективным лекарственным средством в лечении шизофрении, устойчивой к другим антипсихотическим препаратам. Считается, что терапия клозапином приводит к ослаблению продуктивной симптоматики у 30-60% пациентов, резистентных к типичным антипсихотикам [9]. Помимо способности преодоления устойчивости к терапии, было показано, что этот антипсихотик снижает риск самоубийств, который нередко возникает у пациентов с шизофренией, снижает влечение к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) [70]. В большом числе исследований клозапин продемонстрировал преимущество в лечении резистентной к терапии шизофрении над такими антипсихотиками, как галоперидол, рисперидон, амисульприд, оланзапин и кветиапин [13, 33, 54, 55, 57, 75]. Вместе с тем в мета-анализе Samara et al., (2016), включающем сорок рандомизированных контролируемых исследований с участием 5172 пациентов, преимущество клозапина перед антипсихотиками второго поколения подтверждено не было, что, по предположению авторов, вероятно, могло быть связано с неоднородностью выборки пациентов, отсутствием стандартных критериев определения терапевтической резистентности, относительно низкой дозой принимаемого препарата [73].

С целью повышения эффективности противорезистентного лечения изучались возможности комбинированного применения нескольких антипсихотиков. Положительный эффект сочетанной терапии может быть объяснен как расширением спектра психотропной активности, так и повышением концентрации клозапина в крови. По данным критического обзора тринадцати исследований, только два из которых были рандомизированными контролируемыми, с участием в совокупности 120 пациентов, страдающих терапевтической резистентной шизофренией, присоединение к клозапину антипсихотика второго поколения рисперидона привело к преодолению резистентности у 43% пациентов [51]. Однако в мета-анализе Porcelli et al., (2012) пяти рандомизированных контролируемых исследований вышеуказанные данные об эффективности комбинированной терапии клозапином и рисперидоном при терапевтической резистентности подтверждены не были [70]. Основными нежелательными реакциями, наблюдающимися на фоне приема клозапина с рисперидоном, были акатизия, седация и гиперсаливация [51].

По результатам рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 134 пациентов, страдающих устойчивой к терапии шизофренией, на фоне сочетанной терапии клозапином и арипипразолом наблюдалось снижение аппетита, массы тела, улучшение метаболических и нейроэндокринных показателей, повышение активности, концентрации внимания,

снижение негативных и продуктивных симптомов [21, 31, 72, 89]. В целом переносимость была хорошей, однако у некоторых пациентов отмечались тошнота, рвота, усиление тревоги, акатизия [31]. Несмотря на ограниченные исследования применения комбинированной терапии клозапина с брекспипразолом, результаты оказались небезынтересными. Так, в отдельном клиническом случае сообщалось и об эффективности данной терапии (улучшение настроения, уменьшение выраженности нарушений мышления, враждебности, продуктивных и негативных симптомов, влечения к ПАВ), и об ее безопасности [67].

Данные о применении клозапина совместно с антипсихотиком третьей генерации карипразинном в качестве метода противорезистентной терапии к настоящему времени пока ограничены только сериями случаев [6, 7, 8, 66]. Вместе с тем первоначально полученные результаты вселяют определенный оптимизм, поскольку на фоне сочетанного приема этих препаратов наблюдались не только редукция продуктивных симптомов и снижение влечения к ПАВ, но, что не менее важно, снижение уровня негативных расстройств, уменьшение проявлений когнитивного диссонанса и улучшение социального функционирования больных [28]. Переносимость сочетанной терапии клозапина с карипразинном была хорошей, нежелательных реакций не наблюдалось [7, 8, 66].

Помимо эффективности сочетанного применения карипразина с клозапином в зарубежных источниках приводилось описание положительного опыта приема монотерапии карипразинном при терапевтически резистентной шизофрении. Так, в одной из работ было сообщено о полном переводе больного шизофренией после достижения ремиссии на монотерапию карипразинном, на фоне приема которого состояние оставалось стабильным [6]. В другом приведенном клиническом случае сообщалось о значимом уменьшении психопатологической симптоматики, не реагирующей на лечение различными антипсихотиками, включая клозапин, спустя две недели после перевода на монотерапию карипразинном [62].

Рассматривая карипразин как перспективное средство в аспекте разработки методов противорезистентных воздействий при шизофрении целесообразно отметить некоторые фармакологические особенности этого антипсихотика. Установлено, что карипразин является частичным агонистом дофаминовых D2/D3 рецепторов с высоким сродством к D3 рецепторам [36]. Кроме того, он обладает относительно высоким сродством к 5HT_{1A} и альфа — 1В рецепторам [15, 20, 50]. Считается, что именно за счет такого фармакологического профиля карипразин оказывает эффект в лечении как продуктивных симптомов, так и когнитивных, и негативных проявлений болезни [53]. Скорее всего, именно таким характером нейрорецепторной активности объясняются приводимые ниже данные сравнительного исследования эффективности карипразина и рисперидона у больных шизофренией. Результаты терапевтических воздействий

монотерапии того и другого препарата, полученные на основе клинических показателей и дополненные оценками шкалы PANSS, показали, что терапия карипразином дала статистически значимо лучшие эффекты в виде уменьшения представленности негативных симптомов и нормализации когнитивных функций (улучшение памяти, внимания, сосредоточенности) по сравнению с терапией рисперидоном [36, 64]. Вероятно, наличие у карипразина антинегативного и прокогнитивного эффектов дает основание некоторым авторам рассматривать карипразин как один из немногих антипсихотиков, демонстрирующих повышенную эффективность в лечении негативных симптомов по сравнению с другими препаратами своего класса [12, 19].

Положительные результаты в лечении терапевтически резистентной шизофрении были получены и при монотерапии лurasидоном, который обладает сходными с клозапином фармакологическими свойствами [44,52]. Так, по данным двух рандомизированных контролируемых исследований лurasидон приводил к клинически значимым улучшениям продуктивных проявлений и когнитивных функций у пациентов с устойчивой к терапии шизофренией [48,59].

Помимо сочетанной терапии антипсихотическими препаратами изучались возможности применения аугментации антидепрессантами, нормотимическими и глутаматергическими препаратами. Результаты мета-анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований, включающих 430 пациентов, продемонстрировали эффективность сочетанного применения клозапина с вальпроевой кислотой при продуктивных симптомах шизофрении [88]. Топирамат также использовался в качестве аугментации клозапина, но, несмотря на положительные результаты, полученные в отдельных клинических наблюдениях [88], мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований не подтвердили полученных данных [77]. Клозапин в сочетании с ламотриджином, согласно результатам мета-анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 161 пациента, показали снижение общих симптомов по шкале PANSS [81], однако более поздний мета-анализ тех же исследований опровергнул полученные результаты [77, 90]. Приведенные исследования, оценивающие эффективность усиления антипсихотической терапии антидепрессантами, такими как циталопрам, флуоксетин, флувоксамин и миртазапин, показали положительные результаты в виде уменьшения негативных симптомов только при применении циталопрама (n=61) [77]. Сочетанное использование клозапина с глутаматергическим препаратом мемантином по данным рандомизированного контролируемого исследования привело к статистически значимому улучшению негативных и когнитивных симптомов шизофрении по сравнению с плацебо (n=26; n=26) [83].

Кроме медикаментозной терапии исследовались альтернативные методы воздействия на тера-

певтически резистентную шизофрению. Полученные в многочисленных исследованиях результаты позволяют рассматривать электросудорожную терапию (ЭСТ), как единственный нефармакологический метод, имеющий доказательную базу [37, 69, 80, 87]. По данным авторов сочетанное применение ЭСТ и антипсихотиков вызывает более значимое уменьшение стойких продуктивных симптомов, чем монотерапия антипсихотиками. Вместе с тем эффективность электросудорожной терапии в коррекции негативных и когнитивных симптомов не подтверждена [37, 69, 80, 87]. Несмотря на отдельные нежелательные реакции, возникающие в процессе проведения ЭСТ (чаще всего ухудшение памяти), в целом, данная процедура считается хорошо переносимой и безопасной. Менее изученным методом лечения устойчивой к терапии шизофрении является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Результаты оказались противоречивыми. Так, в одном мета-анализе семнадцати рандомизированных контролируемых исследований сообщалось о значимом уменьшении стойких слуховых обманов восприятия при стимуляции левой височно-теменной коры [76]. Вместе с тем результаты более позднего мета-анализа двадцати двух исследований показали, что, несмотря на отдельные положительные результаты, доказательства были ненадежными [27]. Помимо влияния на продуктивные симптомы, изучалась эффективность ТМС при негативных проявлениях шизофрении. Результаты оказались противоречивыми. Так, в одних мета-анализах был отмечен положительный эффект данного метода в коррекции негативных симптомов при стимуляции левой префронтальной коры [25, 32], при этом в мета-анализах последующих лет результаты подтверждены не были, что объяснялось неоднородностью и ненадежностью данных [27]. Еще одним альтернативным немедикаментозным методом лечения терапевтически резистентной шизофрении является глубокая стимуляция мозга (DBS). Предварительные результаты показали эффективность данного метода в коррекции продуктивных и негативных симптомов шизофрении у 4 пациентов из 7 участвующих [17]. Вместе с тем, учитывая небольшое количество имеющихся в настоящее время наблюдений, для подтверждения его эффективности требуется проведение дальнейших исследований.

В завершающем разделе обзора исследований, ориентированных на разработку методов противорезистентной терапии, особое внимание следует уделить диагностике и лечению псевдорезистентности, поскольку, как отмечено выше, эти проявления связаны не с первичной устойчивостью к терапии или с адаптацией к используемым в терапии препаратам, а с *недостаточно интенсивным или неадекватным их назначением. Низкая приверженность пациента к терапии, т.е. несоблюдение режима лечения, является одним из главных факторов формирования псевдорезистентности.* Отказ пациента от приема препаратов может возникать по ряду причин, например, в связи с

появлением нежелательных реакций или ухудшением состояния, что может быть обусловлено неправильной оценкой состояния пациента и, соответственно, неправильным назначением терапии [5,26]. Инъекционные антипсихотики длительного действия могут оказать определенную роль в сохранении приверженности к терапии. По результатам исследований у пациентов, получающих антипсихотики длительного действия, количество госпитализаций сократилось по сравнению с пациентами, получающими пероральными антипсихотики [38,86]. В отдельных исследованиях было показано, что сочетанное применение клозапина с инъекционными антипсихотиками длительного действия оказывается эффективным методом профилактики рецидива шизофрении [81].

Заключение

Приведенный в обзоре материал современных публикаций убедительно показывает, что резистентная к лечению шизофрения остается распространенной и серьезной клинической проблемой. Отмеченное многообразие форм и видов проявлений терапевтической резистентности со всей очевидностью указывает на гетерогенный характер причин, приводящих к ее развитию, причем, на разных этапах лечебных воздействий. В этой связи, несомненно, заслуживают внимания полученные авторами данные, свидетельствующие, что установленные к настоящему времени нейробиологические механизмы, формирующие резистентности, вероятно, имеют индивидуальные отличия у больных с такими проявлениями. Вместе с тем нельзя не отметить того факта, который признается исследователями, что поисковые работы, ориентированные на выделение биологических предикторов формирования резистентности к терапии, до настоящего времени не привели к формированию единой патогенетической концепции. Как уже было сказано ранее, современные данные свидетельствуют о том, что, вероятно, существует множество нейробиологических механизмов, участвующих в формировании устойчивости к терапии, однако, единого мнения относительно патогенеза ее возникновения до настоящего времени не сформировано.

В разделе обзора, касающегося исследованных противорезистентных методов, отмечено, что «золотым стандартом» лечения резистент-

ной к лечению шизофрении остается клозапин. При недостаточной эффективности клозапина в первую очередь рассматриваются варианты присоединения второго антипсихотика. Вероятно, исходя из рассмотренных в обзоре данных, антипсихотики третьего поколения (в частности, карипразин) ввиду особого фармакологического профиля могут оказаться эффективными в преодолении резистентности. Помимо сочетанной терапии антипсихотиками рассматриваются варианты присоединения препаратов из других фармакологических групп (антидепрессанты, нормотимики, глутаматергические средства), однако данных, подтверждающих их эффективность, к настоящему времени получено недостаточно. При неэффективности лекарственной терапии, согласно данным публикаций, преимущественно применяется ЭСТ, эффективность применения которой в отличие от других изучаемых методов стимуляции, подтверждена большой доказательной базой. Вместе с тем, несмотря на существующие в настоящее время разнообразные стратегии преодоления резистентности при терапии шизофрении, авторами публикаций признается, что определенное число больных остаются недостаточно чувствительными к терапии. Поэтому представляется важной разработка новых вариантов лечения терапевтически резистентной шизофрении, основанной как на традиционном клиническом анализе, так и на понимании нейробиологических механизмов формирования устойчивости к терапии с использованием нейровизуализационных, молекулярных и генетических методов, которые могут быть полезны, прежде всего, при ранней диагностике таких состояний.

Кроме того, противорезистентная терапия психических расстройств в целом не может оставаться временной, симптоматической, а должна в перспективе приобрести патогенетический характер с обязательным соблюдением условий, отвечающих биопсихосоциальному (антропоцентрическому в понимании Н.Г. Незнанова, 2020) подходу: клиническая обоснованность и дифференцированность терапии в динамическом плане, отражающем закономерности течения и прогноза; непрерывность терапевтического воздействия с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапами; комплексность, предусматривающая сочетание медикаментозного лечения с психотерапией и социальной реадaptацией больных.

Литература / References

1. Вовин Р.Я. Клинические эффекты при психофармакологическом лечении. Фармакотерапевтическая основа реабилитации психически больных. Под ред. Р.Я. Вовина. М.: Медицина; 1989. Vovin R.Ya. Klinicheskiye efekty pri psikhofarmakologicheskom lechenii. Farmakoterapevticheskaya osnova reabilitatsii psikhicheski bol'nykh. Pod red. R.Ya. Vovina. M.: Medicine; 1989. (In Russ.).
2. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002;4(4):132-136. Mosolov SN. Resistance to psychopharmacotherapy and methods for overcoming it. Psihiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2002;4(4):132-136. (In Russ.).
3. Мосолов С.Н., Цукарзи З.З., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. Биологические методы терапии психических расстройств. 2012;6:15-43.

- Mosolov SN, Tsukarzi ZZ, Oleneva EV, Alfimov PV. Modern methods of overcoming therapeutic resistance in schizophrenia. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv*. 2012;6:15-43. (In Russ.).
4. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharm. Ther.* 2007;113:296-320.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.11.3296-320>
 5. Altamura AC, Bassetti R, Cattaneo E, Vismara S. Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. *World J. Biol. Psychiatry.* 2005;6:23-30.
<https://doi.org/10.1080/15622970510030027>
 6. Aubel T. Cariprazine: patients with treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17(23):27-32.
 7. Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Giardini A, de Laurentis I, Serroni N. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021;19:174-192.
 8. Bogren M, Soltesz M, Hjorth S. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder. *Front Psychiatry.* 2022;13:88-101.
 9. Brenner HD, Dencker SI, Goldstein M. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1990;16:551-561.
 10. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):505-524.
 11. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, Conley R, Kapur S, Kane JM. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41:1291-1300.
 12. Ceskova E, Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:741-747.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
 13. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-526.
 14. Chan SKW, Chan HYV, Honer WG. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: a 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2021;47(2):485-494.
 15. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther.* 2013;30:114-126.
 16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):675-684.
 17. Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, Molet J, Álvarez E, Pomarol-Clotet E, Portella MJ. Clinical improvement in a treatment-resistant patient with schizophrenia treated with deep brain stimulation. *Biol Psychiatry.* 2016;4:80-107.
 18. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanirwe B, et al. Obstetric complications and brain imaging in schizophrenia: a systematic review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020;5(12):1077-1084.
 19. De Berardis D, Orsolini L, Iasevoli F, Prinziavalli E, de Bartolomeis A, Serroni N, et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders. *Curr Pharm Des.* 2016;22:5144-5162.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
 20. De Deurwaerdere P. Cariprazine: new dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc).* 2016;52:97-110.
 21. De Risio A, Pancheri A, Simonetti G, Giannarelli D, Stefanutto L, Gentile B. Add-on of aripiprazole improves outcome in clozapine-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:111-132.
 22. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry.* 2014;75(5):11-13.
 23. Demjaha A, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med.* 2017;47:1981-1989.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
 24. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1203-1210.
 25. Dlačić-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J. Clin Psychiatry.* 2010;7:34-49.
 26. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid. Based Ment Health.* 2014;17:33-37.
<https://doi.org/10.1136/eb-2014-101813>
 27. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2:24-36.
<https://doi.org/10.1002/14651858>
 28. Duque-Yemail JD, Avila JC. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:14-25.
 29. Elkis H, Buckley PF. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):239-265.

30. Farooq S, Agid O, Fousias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophr. Bull.* 2013;39:1169–1172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt137>
31. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:22–37.
32. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009;10:11–24.
33. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr. Scand.* 2002;22:323–330.
34. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275–287.
35. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77–89.
36. Garnock-Jones KP. Cariprazine: a review in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2017;31:513–525. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z>
37. Goswami U, Kumar U, Singh B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a double-blind study. *Indian journal of psychiatry.* 2003;45:26–37.
38. Greene M, Yan T, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018;21(2):127–134.
39. Hill K, Startup M. The relationship between internalized stigma, negative symptoms and social functioning in schizophrenia: the mediating role of self-efficacy. *Psychiatry Res.* 2013;206(2–3):151–157.
40. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry.* 2014;205(1):1–3.
41. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP). Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
42. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl. Psychiatry.* 2017;7:112–123. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>
43. Howes OD, Vergunst F, Gee S, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):481–485.
44. Huang M, Panos JJ, Kwon S, et al. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT)_{2A} and DA D₂ antagonism and 5-HT_{1A} partial agonism. *J Neurochem.* 2014;128:938–949.
45. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:34–48.
46. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789–796.
47. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2):18–23.
48. Karpouzian-Rogers T, Stocks J, Meltzer HY, et al. The effect of high vs. low dose lurasidone on eye movement biomarkers of prefrontal abilities in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;215:314–321.
49. Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol.* 2016;30(8):795–802.
50. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor-preferring, D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;333:328–340.
51. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006;256:350–355.
52. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: from the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69:243–258.
53. Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: pharmacology, efficacy, and safety. *Adv Ther.* 2021;38:3652–3673. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01797-5>
54. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia:

- a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382:951–962.
55. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr*. 2006;32:715–723.
 56. Maes M, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2000;10:119–124.
[https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(99\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)00062-0).
 57. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163:600–610.
 58. Medina-Hernandez V, et al. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J. Psychiatr. Res*. 2007;41:652–658.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.010>.
 59. Meltzer HY, Share DB, Jayathilake K, Salomon RM, Lee MA. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(3):240–249.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001205>.
 60. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry*. 2011;70:663–671.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>.
 61. Mondelli V, et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr. Bull*. 2015;41:1162–1170.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv028>.
 62. Montgomery A, Rogowska M, Dratcu L. Cariprazine—an Alternative Treatment for Clozapine-resistant Schizophrenia? *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Feb 28;21(1):202–206.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>.
 63. Mouchlianitis E, et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr. Bull*. 2016;42:744–752.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv151>.
 64. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103–1113.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).
 65. Noto C, et al. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015;16:422–429.
[https://doi.org/10.1016/S1547-5691\(15\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S1547-5691(15)00062-0).
 66. Oloyede E, Clark I, Mace S, Whiskey E, Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:20–45.
 67. Orsolini L, Valenta ST, Bellagamba S, Salvi V, Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: two case reports. *Eur Psychiatry*. 2022;65:355–366.
 68. Paton C, Barnes TR, Cavanagh MR, et al; POMH-UK project team. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):435–439.
 69. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, Kane JM, Sanghani S, Goldberg TE, John M. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am. J. Psychiatry*. 2015;172: 52–58.
 70. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *European neuropsychopharmacology*. 2012;22:165–182.
 71. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr*. 2020;6(1):17–23.
<https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>.
 72. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1167–1169.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.024>
 73. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al., 2015. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199–210.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2955>
 74. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2014;45:233–245.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>.
 75. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and metaanalysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209:385–392.
 76. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr*. 2012;142:40–45
 77. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr*. 2012;38:1003–1011.

78. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;44:79-85.
79. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015;227(2-3):278-282.
80. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Library*. 2005;5:113-117.
81. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;109:10-14.
82. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(5):290-295.
83. Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, et al. Meprobamate augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med*. 2016;46(9):1909-1921.
84. Vita A, Minelli A, Barlati S, et al. Treatment-resistant schizophrenia: genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402-407.
85. Walkup JT, McAlpine DD, Olfson M, et al. Patients with schizophrenia at risk for excessive antipsychotic dosing. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):344-348.
86. Yoshimatsu K, Elser A, Thomas M, et al. Recovery-oriented outcomes associated with long-acting injectable antipsychotics in an urban safety-net population. *Community Ment Health J*. 2019;7:43-55.
87. Zheng W, Cao X, Ungvari GS, Xiang Y, Guo T, Liu Z, Wang Y, Forester BP, Seiner SJ, Xiang Y. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. 2016;9:303-310.
88. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, et al. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):498-505.
89. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig*. 2006; 26:117-124. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626030-00001>
90. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr*. 2007;93:109-116.

Сведения об авторах

Становая Виктория Владимировна — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева 3). E-mail: vika06.95@mail.ru

Гусейнова Зумруд Тахсинбеговна — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: zumaguseinova14@mail.ru

Иванов Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Бигдай Елена Владимировна — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д.2 лит). E-mail: bigday50@mail.ru

Поступила 16.10.2023
Received 16.10.2023
Принята в печать 04.12.2023
Accepted 04.12.2023
Дата публикации 20.12.2023
Date of publication 20.12.2023