

Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм применения и клинического мониторинга)

А.К. Хасанова¹, И.В. Коврижных², С.Н. Мосолов^{1, 3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Суицидальный риск (СР) у пациентов с шизофренией (ШЗ)кратно выше, чем в общей популяции, суицид является самым значимым фактором относительного риска смерти при ШЗ. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило клозапин (КЛОЗ) как единственный лекарственный препарат (ЛП) для лечения суицидальных тенденций у пациентов с ШЗ и шизоаффективным расстройством (ШАР).

Методы. В статье дан обзор опыта применения КЛОЗ с антисуицидальной целью на основании анализа 29 исследований, из которых в 13 эффект КЛОЗ сравнивали с эффектом других антипсихотиков (АП) или терапии без АП; а в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах эффект КЛОЗ оценивали в отношении снижения суицидальности при ШЗ и ШАР. Публикации были собраны в марте-июле 2023 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществляли по комбинации ключевых слов: клозапин, суицид, суицидальный риск, суицидальность, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, самоповреждение, пограничное расстройство личности; *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. Поиск осуществляли на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также применяли сеть MeSH для PubMed. Критериями включения были публикации, содержащие описание антисуицидального эффекта КЛОЗ: 1) с указанием диагноза психического расстройства по действующей Международной классификации болезней десятого (МКБ–10) и/или одиннадцатого пересмотра (МКБ–11), и/или по пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM–5); 2) сообщающие о связи КЛОЗ с любым аспектом суицидальности, включая суицидальные мысли, намерения, попытки и завершённый суицид, при любом психическом расстройстве; 3) исследования могут иметь любой дизайн (за исключением доклинических, если дизайн соответствует критериям, указанным выше) и могут предусматривать любое сравнительное вмешательство или его отсутствие; 4) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах. Критериями исключения были материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований, отсутствие сообщений о влиянии КЛОЗ на суицидальность, а также отсутствие полного текста статьи. На первом этапе исследования было найдено 1114 публикаций. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения и исключения.

Результаты. В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был высокоэффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности; также отмечался рост числа случаев суицидального поведения и суицида при отмене КЛОЗ. Аналогичные результаты были получены в большей части эпидемиологических исследований, а также при проведении метаанализов: КЛОЗ значительно снижал риск суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ШАР. Однако результаты двух эпидемиологических, а также двух клинических исследований показали, что КЛОЗ не отличается от других АП в снижении выраженности суицидальных мыслей, а также не превосходит другие антипсихотики второго поколения (АПГ) в снижении суицидального риска и смертности в результате суицида. Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР при других психических расстройствах, малочисленны. Они ограничены описанием клинических случаев у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и пограничным расстройством личности (ПРЛ) и одним исследованием на малочисленной выборке у больных БАР с резистентной психотической симптоматикой. Согласно результатам этих работ, применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и уменьшению числа суицидальных попыток и несуицидальных самоповреждений при БАР и ПРЛ. В статье также рассмотрены возможные нейробиологические причины антисуицидального эффекта КЛОЗ.

Выводы. На основании проведенного обзора литературы разработан алгоритм применения КЛОЗ у пациентов с высоким СР, с помощью которого врач-психиатру легче отследить как показания, так и противопоказания к назначению КЛОЗ, а также осуществлять клинический мониторинг во время приема препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, суицид, суицидальный риск, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство

КОНТАКТЫ: Хасанова Айпери Кылыбековна, abdyrahmanova_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786
Коврижных Иван Владимирович, mailforlessen@mail.ru, ORCID: 0009-0001-6473-6362
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 48–63. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.31.74.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antisuicidal Effect of Clozapine (Prescribing Algorithm and Clinical Monitoring)

A.K. Khasanova¹, I.V. Kovrizhnykh², S.N. Mosolov^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³ Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Suicidal risk (SR) in patients with schizophrenia (Sch) is several times higher than in the general population; suicide is the most significant factor in the relative risk of death in patients with Sch. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved clozapine (CLOZ) as the only drug for the treatment of suicidal tendencies in patients with Sch and schizoaffective disorder (SAD).

Methods. The article provides an overview of the experience with the use of CLOZ for anti-suicidal purposes based on an analysis of 29 studies, of which 13 compared the effect of CLOZ with other antipsychotics (APs) or therapy without APs; 11 epidemiological studies and 5 meta-analyses assessed the effect of CLOZ in reducing suicidality in patients with Sch and SAD. Publications were collected in March – July 2023 from the databases: PubMed, Web of Science and Google Scholar. Literature sources were searched for a combination of keywords: *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. The search was carried out in English and Russian using keyword synonyms, and MeSH for PubMed was also used. The inclusion criteria were publications describing the anti-suicidal effect of CLOZ: 1) indicating the diagnosis of a mental disorder according to the current International Classification of Diseases of the 10th (ICD-10) and/or 11th Revision (ICD-11), and/or the Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health disorders of the American Psychiatric Association (DSM-5); 2) reporting the association of CLOZ with any aspect of suicidality, including suicidal thoughts, intentions, attempts and completed suicide, in any mental disorder; 3) studies may be of any design (with the exception of pre-clinical if it meets the criteria above) and may include any comparative intervention or no intervention; 4) research must be published in peer-reviewed scientific journals. The exclusion criteria were materials of conferences, reports and abstracts, the results of preclinical studies, the absence of reports on the effect of CLOZ on suicidality, and the absence of a full text of the article. At the first stage of the study, 1114 publications were found. The screening process eliminated duplicates and publications that did not meet the inclusion and exclusion criteria.

Results. In the vast majority of clinical studies, CLOZ was highly effective in reducing the frequency of suicide attempts, reducing the severity of aggressiveness and impulsivity, and there was also an increase in suicidal behavior and suicidality when CLOZ was discontinued. Similar results were obtained in most epidemiological studies, as well as in meta-analyses: CLOZ significantly reduced the risk of suicide attempts and mortality from suicide compared with other APs in the treatment of Sch and SAD. However, the results of two epidemiological as well as two clinical studies have shown that CLOZ does not differ from other APs in reducing the severity of suicidal thoughts, and also does not outperform other second-generation antipsychotics (SGAPs) in reducing suicidal risk and mortality due to suicide. There are few studies on CLOZ in patients with high SR and other psychiatric disorders. They are limited to case reports in patients with bipolar disorder (BD) and borderline personality disorder (BPD) and one study in a small sample of patients with BD with resistant psychotic symptoms. According to the results of these studies, the use of CLOZ leads to a reduction in suicidal thoughts and a decrease in suicidal attempts, as well as a decrease in non-suicidal self-harm in BD and BPD. The article also discusses possible neurobiological reasons for the anti-suicidal effect of CLOZ.

Conclusions. Based on the review of the literature, we developed an algorithm for the use of CLOZ in patients with high SR, with the help of which it is easier for a psychiatrist to track both indications and contraindications for prescribing CLOZ, as well as to carry out clinical monitoring while taking the drug.

KEY WORDS: clozapine, suicide, suicide risk, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder

CONTACTS: Khasanova Aiperi Kylychbekovna, abdyrahmanova_peri@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5391-0786;
Kovrizhnykh Ivan Vladimirovich, mailforlesson@mail.ru, ORCID: 0009-0001-6473-6362
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Khasanova A.K., Kovrizhnykh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal effect of clozapine (prescribing algorithm and clinical monitoring) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 48–63. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.31.74.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от самоубийств умирает около миллиона человек [1]. В отчете, опубликованном Центром по контролю и профилактике заболеваний США, с 1999 по 2017 г. уровень самоубийств в США вырос на 33 %, с 10,5 до 14,0 на 100 000 человек [2]. При этом более 90 % жертв суицида имеют психические расстройства [3–6]. Наиболее распространенными из них, связанными с суицидом или суицидальными попытками, являются аффективные и психотические расстройства [3–7].

Еще в начале XX в. психиатры обращали внимание на связь суицидального поведения с шизофренией (ШЗ). Например, Е. Bleuler в 1911 г. характеризовал «суицидальное влечение» как «самый серьезный из всех шизофренических симптомов» [8], а Е. Краепелин в 1919 г. отмечал, что суицид может иметь место как в острой, так и в хронической стадии раннего слабоумия [9]. В более поздних исследованиях, до по-

явления современных методов лечения, Т. Rennie в течение 20-летнего периода катamnестического наблюдения за 500 пациентами с диагнозом ШЗ показал, что 11 % из них совершили суицид [10].

Современные исследования также подтверждают, что ШЗ существенно сокращает продолжительность жизни, уменьшая ее примерно на 10 лет [11]. Согласно данным метаанализа С. Correll и соавт., смертность по причине суицида была наиболее высокой у пациентов с ШЗ (до 9,7 раз) по сравнению со смертностью по той же причине в общей популяции. Это свидетельствует о том, что суицид является самым значимым фактором относительного риска смерти при ШЗ [12]. Суицидальный риск (СР) у пациентов с ШЗкратно выше, чем в общей популяции: примерно 25–50 % пациентов совершают попытки суицида, в результате которых 4–13 % из них погибают [13].

Согласно данным современных исследований и наблюдений, риск суицида у пациентов с ШЗ повышают следующие демографические и психосоциальные факторы [14–19]: молодой возраст и мужской

пол; отсутствие семьи и проживание в одиночестве; отсутствие работы и сохраненные интеллектуальные способности; высокая преморбидная адаптация или функционирование; наличие высоких личных ожиданий и надежд; психотравмирующие события в течение последних трех месяцев; работа, не приносящая удовлетворения; доступ к смертоносным средствам, таким как огнестрельное оружие. Исследования также показывают, что риск суицида у больных ШЗ выше в возрасте до 45 лет [20–22]. Коморбидная депрессия и суицидальное поведение в анамнезе служат важными факторами, повышающими риск суицида при ШЗ [16, 23, 24]. В двух исследованиях было показано, что пациенты с шизофренией, госпитализированные после суицидальной попытки, имели самый высокий риск смерти от суицида среди всех пациентов, госпитализированных по иным причинам [25, 26]. При анализе гендерных различий среди жертв суицида у пациентов с ШЗ выяснилось, что в результате заверщенного суицида чаще умирают мужчины, но разница между полами значительно меньше по сравнению с разницей в общей популяции (60 % против 40 %) [27–29].

Некоторые клинические формы ШЗ также связаны с повышенным риском суицида. Например, пациенты с параноидной шизофренией имеют в 8 раз больший риск смерти от суицида, чем пациенты с простой формой шизофрении [30]. Бредовые идеи и дезорганизация мышления ассоциируются с более частыми суицидальными тенденциями у пациентов с ШЗ [31].

Важную роль в снижении СР играет приверженность к приему антипсихотических препаратов (АП) [32]. В крупном постгоспитальном исследовании пациентов с ШЗ было зафиксировано, что отказ от приема АП приводит к 12-кратному увеличению относительного риска смерти от всех причин и 37-кратному увеличению риска смерти от суицида [33]. Значительная часть суицидов при ШЗ происходит в течение первых трех десятилетий заболевания: 44 % умерших в результате суицида совершили самоубийство в течение первого десятилетия наблюдения, 22 % — в течение второго десятилетия и еще 22 % — в течение третьего десятилетия [34].

Антисуицидальный барьер — это комплекс биопсихосоциальных мероприятий, направленных на предотвращение суицидного поведения. Обычно под этим термином понимают психосоциальные мероприятия: ограничение доступа к средствам совершения суицида, установление контакта между лечащим врачом и потенциальным суицидентом, оценку СР. Однако не менее важно применять правильные средства биологической терапии, в частности, психофармакотерапию [35].

На основании данных Международного исследования по предотвращению самоубийств (InterSePT) [36] Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило клозапин (КЛОЗ) как единственный препарат для лечения суицидальных тенденций у пациентов с ШЗ и шизоаффективным расстройством (ШАР) [37].

Наряду с литием [38] КЛОЗ — второй лекарственный препарат (ЛП), обладающий самостоятельным

антисуицидальным эффектом и достоверно снижающий частоту суицидальных попыток преимущественно у пациентов с различными расстройствами шизофренического спектра (РШС) [39, 40].

КЛОЗ взаимодействует с очень широким спектром рецепторов, что обуславливает многообразие его клинических эффектов. КЛОЗ частично метаболизируется, превращаясь либо в несколько видов малоактивных соединений, например, клозапин-N-оксид, либо в более активный N-дезметилклозапин (норклозапин), обладающий большим аффинитетом к дофаминовым, гистаминовым, М-холинергическим и α_{1B} -адренергическим рецепторам, что определяет его специфические клинко-фармакологические свойства [41]. В отличие от АП первого поколения (АПП), КЛОЗ в большей степени блокирует D_3 - и D_4 -дофаминовые рецепторы и в гораздо меньшей степени D_2 -рецепторы. Это объясняет его способность крайне редко вызывать экстрапирамидную симптоматику (ЭПС) и гиперпролактинемию и даже снижать выраженность ЭПС [42, 43].

Механизм антисуицидальной активности КЛОЗ малоизучен, однако предполагается, что он основан на уникальной способности КЛОЗ редуцировать психотическую симптоматику и при этом оказывать антидепрессивное и антинегативное действие [44]. По-видимому, это обусловлено тем, что в префронтальной коре активизируются дофаминовый и серотониновые кортико-лимбические пути, в то время как дофаминовая мезолимбическая система мягко подавляется как с помощью антидофаминергического эффекта норклозапина, так и благодаря высокому обратному агонизму обоих метаболитов к 5-HTP_{2c}-рецепторам. Этот агонизм приводит к реципрокному повышению уровня дофамина и норадреналина в тубероинфундибулярной и нигростриарной системах мозга, а также в префронтальной коре [45]. Также КЛОЗ проявляет свойства NMDA-модулятора, селективно подавляя глициновый сайт NMDA-рецептора (GlyT1) [46], что улучшает глутаматергический ток к дофаминовым нейронам, уменьшая выраженность позитивной психотической симптоматики.

Кроме того, сам КЛОЗ обладает выраженным антагонизмом по отношению к H_1 -гистаминовым [47] и α_2 -адренорецепторам [48, 49], что приводит к выраженной седации и гипокинезии, снижающим побудительную способность к совершению суицида. В отношении мускариновых рецепторов [50] КЛОЗ блокирует M_1 -холинорецепторы и выражено потенцирует M_3 -холинорецепторы. И если блокада M_1 -рецепторов вносит свой вклад в седативный эффект, то M_3 -агонизм приводит к восстановлению когнитивных функций, что также может укреплять антисуицидальный барьер. Не влияя напрямую на ГАМК-систему головного мозга, КЛОЗ способен активировать гены синтеза ГАМК через воздействие на внутриядерные рецепторы [51], что предотвращает агитацию и тревогу, которые могут инициировать суицидальные попытки. Еще одним важным механизмом предотвращения суицидального поведения является снижение уровня агрессии и импульсивности [52], что может достигаться посредством блокады α_2 -адренорецепторов, D_4 - и D_2 -дофаминовых рецепторов.

Генетические факторы могут снижать силу действия антисуицидальных агентов — в частности, носительство полиморфизма rs1800532 гена белка-транспортера серотонина *SLC6A4* [53] снижает эффективность лития и КЛОЗ в предотвращении суицидов, крэйвинга [54] и других импульсивных действий, например, при пограничном расстройстве личности (ПРЛ) [55] и аддикциях [56].

Известно, что КЛОЗ способен модулировать уровень нейротрофических факторов (BDNF, NGF) в синаптическом пространстве, влияя в первую очередь на глутамат/ГАМК-ергическую систему [57], а также σ_1 -рецепторы на внутренней поверхности клеточной мембраны. Особенностью этих рецепторов является практически повсеместная представленность в клетках человеческого тела и их способность регулировать систему антиоксидантной защиты [58]: в качестве белка-шаперона они руководят укладкой полипептидов клеточной мембраны, регулируют открытие ионизитол-1-4-5-трифосфатных ионных каналов, что приводит к активации или же дезактивации цикла трикарбоновых кислот и энергетического метаболизма клеток в целом.

С клинической точки зрения важно заметить, что КЛОЗ не только не вызывает ЭПС (гиперкинезы, дистонии, дискинезии), но может предотвращать и снижать ее выраженность за счет влияния на D_4 -рецепторы, перенаправление дофаминавого тока из нигростриарной системы в префронтальную кору, холинолитического эффекта и NMDA-регуляции. Так, при приеме малых доз КЛОЗ у больных ШЗ с резистентными формами акатизии, поздней дискинезии и лекарственного паркинсонизма к концу 18 недель лечения по шкале аномальных непроизвольных движений (The Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS) показатели улучшились на 74 %, по шкале Симпсона — Ангуса для ЭПС — на 69 % и по шкале лекарственно-индуцированной акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale — BARS) — на 78 %. Экстрапирамидная симптоматика, в частности, акатизия и поздние дискинезии, серьезно ухудшает качество жизни [59, 60] и способствует увеличению риска суицидального поведения.

Возможные нейробиологические механизмы проявления антисуицидального эффекта клозапина представлены в табл. 1.

Таблица 1. Возможные нейробиологические механизмы проявления антисуицидального эффекта клозапина [43, 57, 61]

Table 1. Possible neurobiologic causes of the antisuicidal effect of clozapine [43, 57, 61]

Механизм	Мишени	Комментарий
Антидепрессивный	5-HT _{2c} , D ₄ , NMDA, α (ИОЗН), Prg	Повышение скорости серотониновой трансмиссии, перенаправление дофаминавого тока из мезолимбической системы в мезокортикальную, повышение периферического уровня норадреналина, повышение скорости глутаматергической трансмиссии, повышение уровня нейростероидов (прегненолона)
Нормотимический	D ₂ , D ₄ , NMDA, 5-HT _{2a} , 5-HT _{1a}	Подавление киндлинг-эффекта, улучшение проводимости дофаминергических путей в мезокортикальной системе, торможение дофаминергической системы в мезолимбической системе, подавление глутаматергической эксайтотоксичности
Антипсихотический	D ₂ , D ₁ , D ₄ , NMDA, GlyT ₁ , GlyT ₂	Улучшение проводимости дофаминергических путей в мезокортикальной системе, торможение дофаминергической системы в мезолимбической системе, подавление глутаматергической эксайтотоксичности через ингибирование глициновых транспортеров
Анксиолитический	ГАМК, NMDA, Prg, M-XP	Ингибирование глутаматергической активности, опосредованное повышение уровня ГАМК в клетке, повышение уровня нейростероидов (Prg), снижение холинергической активности в гиппокампе, миндалине
Антинегативный	NMDA, 5-HT _{2c} , α (ИОЗН), Prg	Модуляция глутаматергической активности, формирование новых нейронных контуров в префронтальной коре, активация норадреналинового тока с улучшением исполнительных функций, повышение уровня нейростероидов (Prg)
Седативный	H ₁ , M-XP, α_2 -AP, Prg	Блокада гистаминовых и α_2 -адренорецепторов, холинорецепторов коры головного мозга, базальных ганглиев, повышение уровня нейростероидов (Prg)
Антиоксидантный и нейропластический	σ , NMDA, Prg	Прямое действие на σ -рецепторы и усиление работы цикла трикарбоновых кислот, рост метаболической и репаративной активности нейронов, повышение уровня Prg и нейротрофических факторов
Не вызывающий ЭПС	M-XP, NMDA, 5-HT _{1a} , D ₄	Снижение скорости холинергической передачи в гиппокампе, миндалине, префронтальной коре, стриатуме, перенаправление дофаминавого тока в нигростриарный путь из мезокортикального посредством серотонинергической и глутаматергической модуляции
Антиагрессивный, антиимпульсивный	5-HTP _{2c} , D ₂ , α_2 -AP, α (ИОЗН)	Восстановление эффективности «системы вознаграждения», реактивация лимбических дофаминергических путей, а также путей покрышки, снижение крэйвинга в результате антинегативного эффекта, снижение активности α_2 -AP островка, миндалины, восстановление тонической норадренергической секреции

Примечания. ЭПС — экстрапирамидная симптоматика; 5-HT_{1a} — серотониновый рецептор 1a-подтипа; 5-HT_{2a} — серотониновый рецептор 2a-подтипа; 5-HT_{2c} — серотониновый рецептор 2c-подтипа; GlyT₁ — транспортер глицина первого типа; GlyT₂ — транспортер глицина второго типа; D₁ — дофаминовый рецептор первого типа; D₂ — дофаминовый рецептор второго типа; D₄ — дофаминовый рецептор четвертого типа; H₁ — гистаминовый рецептор первого типа; M-XP — M-холинорецепторы; M₃ — M-холинорецептор третьего типа; NMDA — N-метил-D-аспартатный рецептор; Prg — прегненолон; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; α (ИОЗН) — ингибитор обратного захвата норадреналина; α_2 -AP — альфа-2-адренорецепторы; σ — сигма-рецепторы.

Цель данного обзора — анализ исследований, посвященных изучению разнообразных аспектов применения КЛОЗ для снижения СР при различных психических расстройствах, разработка практических рекомендаций и алгоритма применения КЛОЗ в этих целях.

Методы исследования

Публикации были собраны в марте-июле 2023 г. из баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Поиск источников литературы осуществляли по комбинации ключевых слов: клозапин, суицид, суицидальный риск, суицидальность, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство, самоповреждение, пограничное расстройство личности; *clozapine, suicide, suicide risk, suicidality, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, self-harm, borderline personality disorder*. Поиск осуществляли на английском и русском языках с использованием синонимов ключевых слов, также использовали сеть MeSH для PubMed.

Критериями включения были публикации, описывающие антисуицидальный эффект КЛОЗ: 1) с указанием диагноза психического расстройства по действующей Международной классификации болезней десятого (МКБ-10) и/или одиннадцатого пересмотра (МКБ-11), и/или пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5); 2) сообщающие о связи КЛОЗ с любым аспектом суицидальности, включая суицидальные мысли, намерения, попытки и завершённый суицид, при любом психическом расстройстве; 3) исследования могут иметь любой дизайн (за исключением доклинических, если их дизайн соответствует критериям, указанным выше) и могут предусматривать любое сравнительное вмешательство или его отсутствие; 4) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Критериями исключения были материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований, отсутствие сообщений о влиянии КЛОЗ на суицидальность, а также отсутствие полного текста статьи.

Критерии включения намеренно являются инклюзивными и широкими, а также не имеют ограничений во времени для более полного понимания и обширного анализа потенциала КЛОЗ в качестве антисуицидального агента при различных психических расстройствах. С этой же целью в работу включены оригинальные клинические исследования, эпидемиологические исследования, систематические обзоры и метаанализы. По этой причине обзор был разделен на соответствующие части, и только в отношении эпидемиологических исследований был проведен ограниченный систематический анализ и составлена сравнительная таблица. Более того, найденные оригинальные исследования были весьма разнородны по качеству, однородности выборок, методике оценки результатов и самим оцениваемым результатам, группам сравнения, дизайну и условиям клинических исследований для того, чтобы подвергнуть эти дан-

ные корректному систематическому обзору или метаанализу. На первом этапе исследования было найдено 1114 публикаций. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения и исключения.

Результаты

Результаты клинических исследований антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

В результате проведенного поиска литературных источников для систематического анализа были отобраны 29 исследования, из которых: в 13 клинических исследований эффект КЛОЗ сравнивали с эффектом других АП или терапии без АП, в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах оценивали КЛОЗ в отношении снижения уровня суицидальности при ШЗ и ШАР.

Одним из наиболее значимых исследований антисуицидального эффекта КЛОЗ стало InterSePT (International Suicide Prevention) — многоцентровое международное рандомизированное двухлетнее исследование, в котором сравнивали эффективность КЛОЗ и оланзапина в профилактике суицидов у пациентов с ШЗ или ШАР ($n = 980$; 490 для каждого ЛП). Пациенты с терапевтической резистентностью при ШЗ (ТРШ) составили 26,8 % выборки. Основным результатом исследования стало то, что суицидальное поведение встречалось значительно реже у пациентов, получавших КЛОЗ, по сравнению с пациентами, получавшими оланзапин ($OR = 0,76$; 95 % ДИ: 0,58–0,97; $p = 0,03$). Кроме того, пациенты, получавшие КЛОЗ, значительно реже совершали суицидальные попытки (34 против 55; $p = 0,03$), реже госпитализировались (82 против 107; $p = 0,05$) и реже прибегали к спасательным мероприятиям для предотвращения суицида (118 против 155; $p = 0,01$), при этом им реже требовалось дополнительное назначение антидепрессантов (221 против 258; $p = 0,01$), анксиолитиков и/или гипнотиков (301 против 331; $p = 0,03$) [36]. Результаты исследования InterSePT привели к тому, что FDA одобрило применение КЛОЗ для снижения риска рецидивирующего суицидального поведения у пациентов с ШЗ/ШАР с риском повторного суицидального поведения, причем не обязательно у пациентов с ТРШ [37].

Meltzer и соавт. в исследовании InterSePT высказывают мнение, что антисуицидальный эффект КЛОЗ может быть не связан с его действием в отношении резистентных к лечению психотических симптомов, поскольку деление участников исследования на пациентов с ТРШ и без ТРШ не дифференцирует их в отношении эффективности антисуицидального действия КЛОЗ. Также авторы предполагают, что суицидальность при РШС может представлять собой отдельную область симптомов, связанную с депрессией или психозом, но не зависящую от них. Неэффективность терапии АПП в снижении риска суицидального поведения указывает

на то, что суицидальность не связана с выраженностью психотической симптоматики, при которой эти ЛП эффективны примерно у 70 % пациентов. На основе этих данных Meltzer и соавт. приходят к выводу, что КЛОЗ имеет независимый антисуицидальный эффект [36].

Антисуицидальное превосходство КЛОЗ также не зависит от наличия факторов риска суицида, включая количество госпитализаций с целью предотвращения суицида, исходного балла по шкале депрессии Калгари, тяжести симптомов паркинсонизма, злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ)/алкоголем/табаком в анамнезе и попытки суицида в течение жизни [62]. Кроме того, прием сопутствующих ЛП, включая АП, антидепрессанты, седативные/анксиолитические средства и нормотимические средства, не влиял на антисуицидальный эффект КЛОЗ [63].

Среди других клинических исследований также представлены проспективное исследование оценки эффективности КЛОЗ в отношении снижения суицидальных попыток при ШЗ/ШАР [64]; исследование по типу «случай — контроль» сравнения КЛОЗ с другими АП в отношении количества попыток суицида, выраженности импульсивности и агрессивности [65]; натуралистическое исследование оценки эффективности КЛОЗ при ТРШ и резистентности при биполярном аффективном расстройстве (БАР) [66]; кросс-секционное исследование сравнения пациентов с ШЗ/ШАР с наличием или отсутствием суицидальных попыток в течение жизни в зависимости от принимаемой терапии [67]; открытое проспективное 6-месячное исследование сравнения КЛОЗ с галоперидолом деканоатом в отношении суицидальности,

выраженности импульсивности и агрессивности [68]; ретроспективное исследование с зеркальным дизайном оценки связи прекращения приема КЛОЗ с увеличением риска суицидальности [69]; ретроспективный анализ частоты суицидальных попыток при приеме КЛОЗ и при его отмене [70]; описание серии случаев суицида после прекращения приема КЛОЗ [71]. Во всех перечисленных исследованиях КЛОЗ был эффективен в отношении уменьшения числа суицидальных попыток, снижения выраженности агрессивности и импульсивности, также отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида при отмене КЛОЗ.

Исследования, не подтвердившие антисуицидальный эффект клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

А. Hassan и соавт. (2021) [72] в проспективном 6-месячном исследовании на выборке 103 пациентов с РШС (КЛОЗ — 28, пролонгированные АП — 21) показали, что КЛОЗ не отличался от других АП в отношении выраженности суицидальных мыслей. В исследовании суицидального риска с дизайном по типу «случай — контроль» при ШЗ/ШАР с применением различных ЛП (АП, антидепрессантов и лития) было обнаружено, что лечение антипсихотиками второго поколения (АВП) приводит к 70%-ному снижению СР, но КЛОЗ не превосходит другие АВП [73].

Результаты эпидемиологических исследований антисуицидального эффекта КЛОЗ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Эпидемиологические исследования антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Table 2. Epidemiologic studies of the antisuicidal effect of clozapine in patients with schizophrenic spectrum disorders

Автор, год публикации, источник	Дизайн исследования	Количество участников	Результаты
Walker и соавт., 1997 [74]	Ретроспективное изучение национального реестра реципиентов КЛОЗ, оценка смертности и причин смертей в течение 2-летнего периода	67 072 пациентов, получающих и получавших КЛОЗ	Смертность ниже во время текущего использования КЛОЗ, чем в периоды отсутствия его приема. Смертность от суицида ниже у принимавших КЛОЗ в настоящее время по сравнению с приемом КЛОЗ в прошлом
Reid и соавт., 1998 [75]	Ретроспективное изучение базы данных; оценка ежегодного уровня суицидов среди пациентов с ШЗ/ШАР в целом по сравнению с теми, кто принимал КЛОЗ	ШЗ/ШАР — 30 130; получавшие КЛОЗ — 1 310	Ежегодный уровень самоубийств среди пациентов с ШЗ/ШАР: все пациенты — 63,1 / 100 000; пациенты, получавшие КЛОЗ, — 12,7 / 100 000
Munro и соавт., 1999 [76]	Ретроспективное изучение национальной базы данных; оценка СР у пациентов с ШЗ в течение 7-летнего периода	12 760 пациентов с ШЗ, получавших КЛОЗ	Увеличение СР по сравнению с общей популяцией: терапия КЛОЗ — в 5 раз; ШЗ в целом — в 20 раз
Modai и соавт., 2000 [77]	Ретроспективное изучение национальной базы данных; оценка причин внезапных смертей, произошедших в течение 6-летнего периода в больнице	115 смертей среди 5 479 пациентов (на терапии КЛОЗ — 561; другие ЛП — 4 918)	Пациенты, принимавшие КЛОЗ и умершие внезапно, были на 10,37 лет моложе и здоровее, чем пациенты, принимавшие другие ЛП. Уровень внезапной смертности был в 3,8 раза выше для КЛОЗ по сравнению с другими ЛП. Уровень смертности по причине болезни в 5 раз выше для других ЛП, чем для КЛОЗ. Частота суицидов среди пациентов, получающих КЛОЗ, была в 3,6 раза выше

Автор, год публикации, источник	Дизайн исследования	Количество участников	Результаты
Sernyak и соавт., 2001 [78]	Ретроспективное изучение базы данных; КЛОЗ сравнивали с другими АП в отношении смертности в течение 3-летнего периода после выписки	ШЗ; терапия КЛОЗ — 1 415; другие АП — 2 830	После выписки из стационара смертность в результате суицида одинакова в обеих группах. Терапия КЛОЗ не превосходит терапию другими АП в отношении смертности в результате суицида
Tihonen и соавт., 2009 [79]	Ретроспективное исследование национальной базы данных: 10-летняя оценка причин смертей пациентов с ШЗ по сравнению с причинами смертей в общей популяции	66 881 пациент с ШЗ	Терапия КЛОЗ имеет самый низкий риск смерти от суицида по сравнению с ГАЛ, тиоридазином, ОЛА, перфеназином, рисперидоном, КВЕТ и поли-терапии
Kiviniemi и соавт., 2013 [80]	Ретроспективное исследование Национального регистра смертности во время терапии АП, 5-летнее наблюдение после первого приступа ШЗ	Впервые выявленная ШЗ; по окончании исследования: смерть от самоубийства — 122; живые — 6 630	АВП, особенно прием КЛОЗ, ОЛА и КВЕТ, связан со снижением риска смерти от всех причин у пациентов с ШЗ, КЛОЗ связан с более низким СР
Ringbäck Weitoft и соавт., 2014 [81]	Популяционное когортное исследование; оценка антисуицидального эффекта АП	Пациенты с ШЗ/ШАР — 26 046	КЛОЗ имеет более низкие шансы самоубийства и попыток самоубийства по сравнению с ГАЛ. Пациенты, принимавшие КЛОЗ, демонстрируют более низкие показатели повторной госпитализации
Taipale и соавт., 2020 [82]	Национальное когортное исследование; сравнение эффективности АП в отношении суицидальности, 20-летнее наблюдение	Пациенты с ШЗ — 62 250	КЛОЗ превосходит все другие АП в отношении смерти от суицида, от всех других причин, в том числе от сердечно-сосудистой патологии
Taipale и соавт., 2021 [83]	Национальное когортное исследование; сравнение антисуицидального эффекта АП (монотерапия)	Пациенты с ШЗ — 91 712	По сравнению с другими АП или отсутствием АП КЛОЗ — единственный АП, который снижает количество суицидальных попыток или случаев суицида
van der Zalm и соавт., 2021 [84]	Исследование национальной базы данных. Сравнение антисуицидального эффекта КЛОЗ по сравнению с другими АП	Неаффективное психотическое расстройство: 22 110 пациентов с впервые установленным диагнозом, 50 881 пациентов — уже имевшие диагноз	Риск суицида выше среди других АП в группе с впервые установленным ДЗ неаффективное психотическое расстройство и уже имевшимся ДЗ. Кумулятивное применение КЛОЗ не связано с ростом смертности от сердечно-сосудистой патологии. Кумулятивный прием других АП на срок до одного года ассоциируется с более низкой смертностью от всех причин и СР по сравнению с аналогичным периодом применения КЛОЗ

Примечания. АВП — антипсихотики второго поколения; АП — антипсихотики; ГАЛ — галоперидол; ДЗ — диагноз; КВЕТ — кветиапин; КЛОЗ — клозапин; ЛП — лекарственные препараты; ОЛА — оланзапин; СР — суицидальный риск; ШАР — шизоаффективное расстройство; ШЗ — шизофрения.

Метаанализы антисуицидального эффекта клозапина у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Heppen и соавт. (2005) [85] включили в свой метаанализ 6 исследований, в которых сравнивали частоту суицидов или суицидальных попыток у 240 564 пациентов с ШЗ или ШАР, принимавших КЛОЗ, с аналогичным показателем у пациентов, получавших терапию другими ЛП. Согласно результатам этого метаанализа, КЛОЗ по сравнению с другими ЛП в 3,3 раза снижал риск суицидальных попыток (95 % ДИ: 1,57–6,78; $z = 3,58$; $p = 0,002$) и в 2,9 раза число суицидов (95 % ДИ: 1,47–5,72; $z = 3,06$; $p = 0,002$). Среди пациентов, получавших лечение АП, кроме КЛОЗ, частота суицидов была в среднем 0,193 % в год, что в 12 раз выше, чем средний международный показатель в общей популяции, составляющий около 0,016 % в год. В среднем лечение КЛОЗ снижало этот риск примерно до 0,081 % в год, что все еще более чем в 5 раз выше общего риска.

В другом метаанализе изучали влияние КЛОЗ на долгосрочную смертность, включая смерть от суицида. В данный метаанализ были включены 24 исследования, зарегистрировавшие 1 327 случаев смерти от любых причин в течение 217 691 пациентов-лет у пациентов с РШС, получавших КЛОЗ в течение 1,1–12,5 (медиана = 5,4) лет. Нескорректированная смертность составила 6,7 (95 %; ДИ 5,4–7,9) на 1000 пациентов-лет. Отдаленные общие коэффициенты смертности не были значительно ниже у пациентов, когда-либо получавших КЛОЗ во время последующего наблюдения, но были значительно ниже у пациентов, непрерывно получавших КЛОЗ, по сравнению с пациентами, получавшими другие АП (коэффициент смертности 0,56; 95 % ДИ 0,36–0,85; $p = 0,007$) [86]. Forte и соавт. (2021) в своем метаанализе приходят к аналогичным выводам [87].

Метаанализ 2021 г. на основании 135 исследований, проведенных с 1957 по 2021 г. (ШЗ — 4 536 447; контрольная группа здоровых лиц — 1 115 600 059; контрольная группа с другими психическими расстройствами — 3 827 955), показал, что смертность

от всех причин была выше у людей с ШЗ по сравнению со смертностью в любой контрольной группе (ОР = 2,52; 95 % ДИ: 2,38–2,68; $n = 79$). При этом наибольший риск отмечался в первом эпизоде (ОР = 7,43; 95 % ДИ: 4,02–13,75; $n = 2$) и инициальном периоде ШЗ (ОР = 3,52; 95 % ДИ: 3,09–4,00; $n = 7$). Суицид служит самым значимым относительным фактором риска смертности при ШЗ по сравнению с общей популяцией (ОР = 9,76–8,42; 95 % ДИ: 7,60–12,55). Терапия КЛОЗ значительно снижает смертность от суицида по сравнению с отсутствием приема АП (ОР = 0,43; 95 % ДИ: 0,34–0,55; $n = 3$). В инициальном периоде ШЗ КЛОЗ в максимальной степени снижает смертность, связанную с суицидом (ОР = 0,29; 95 % ДИ: 0,14–0,62). Коморбидное расстройство, связанное с употреблением ПАВ, увеличивало смертность от всех причин (ОР = 1,62; 95 % ДИ: 1,47–1,80; $n = 3$) [88].

Метаанализ потенциальной антисуицидальной эффективности различных ЛП, в котором приняли участие 5 424 пациента, лечившихся КЛОЗ, и 56 548 контрольных пациентов, получавших другой АП или не получавших ЛП, позволил обнаружить, что КЛОЗ значительно снижает вероятность суицида у пациентов с психотическими расстройствами (ОШ = 0,46; 95 % ДИ: 0,27–0,81; $p = 0,007$). В отношении электросудорожной терапии (ЭСТ) (ОШ = 0,77; $p = 0,053$), терапии другими АП у пациентов с БАР (ОШ = 0,73; $p = 0,069$) и другими АП у пациентов с психотическими расстройствами (ОШ = 0,39; $p = 0,069$) значимого антисуицидального эффекта обнаружено не было [89].

Антисуицидальный эффект клозапина при других психических расстройствах

FDA одобрило применение КЛОЗ с антисуицидальной целью при ШЗ или ШАР, включая ТРШ [90]. Однако некоторые исследования демонстрируют антисуицидальную эффективность КЛОЗ при состояниях, зачастую не относящихся к психотическим расстройствам [91, 92]. Биполярное аффективное расстройство с высоким и крайне высоким СР также попадает в категорию расстройств, при которых показано применение антисуицидального агента. Однако «золотым стандартом» терапии в этих случаях является назначение солей лития [93]. Несмотря на высокую антисуицидальную эффективность лития, есть пациенты с БАР, рефрактерные к такому лечению. В этих случаях применение КЛОЗ может быть обосновано. К такому выводу, в частности, пришли специалисты, проводившие натуралистическое исследование [66] со смешанной выборкой из 91 пациента (с рефрактерным БАР и психотической симптоматикой — 34, ШЗ — 31 и ШАР — 26). После двухлетнего лечения КЛОЗ (средняя доза 200 мг/сут) суицидальные тенденции значительно снизились, причем наличие суицидальных мыслей при приеме КЛОЗ было связано с большим улучшением. Также антисуицидальный эффект КЛОЗ у пациентов с резистентным БАР описан в нескольких клинических

случаях, в которых КЛОЗ (до 325 мг/сут) использовали как в виде монотерапии, так и при политерапии, что привело к редукции суицидальных мыслей и отсутствию суицидальных попыток [94–96].

Высокий уровень суицидальности, связанный с импульсивностью и эмоциональной дисрегуляцией, наблюдается при ПРЛ [97]. К сожалению, данные о применении КЛОЗ при ПРЛ ограничиваются описаниями отдельных клинических случаев или их серий, что говорит о необходимости дальнейших исследований. В большинстве работ авторы отмечают значительное снижение частоты возникновения суицидальных мыслей, несуицидальных самоповреждений в течение первых двух недель лечения при монотерапии КЛОЗ [98]. Данных об антисуицидальном эффекте КЛОЗ для его рутинного назначения с этой целью при вышеперечисленных расстройствах недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

Алгоритм применения клозапина у пациентов с высоким суицидальным риском

На основании полученных в настоящем обзоре данных можно предложить следующий алгоритм применения и мониторинга КЛОЗ у пациентов с высоким суицидальным риском (см. рисунок).

1. В первую очередь необходимо определить диагноз, а также степень СР с помощью Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений [99, 100].

2. При ШЗ и ШАР также рекомендуется оценить тяжесть депрессивной симптоматики с помощью шкалы депрессии Калгари [101, 102]. При высоком СР показано назначение КЛОЗ (уровень достоверности доказательств — 2, уровень убедительности рекомендаций — А) [103].

3. При БАР или депрессивном расстройстве помимо оценки СР и тяжести депрессивной симптоматики рекомендуется воспользоваться шкалой Гамильтона или шкалой Монтгомери — Асберг для оценки депрессии [99, 104, 105]. При высоком СР и недостаточной эффективности адекватной фармакотерапии, в том числе солей лития и/или ЭСТ, рекомендуется назначение КЛОЗ (уровень достоверности доказательств — 4, уровень убедительности рекомендаций — С) [103].

Перед началом приема КЛОЗ необходимо провести перечисленные ниже исследования и процедуры, чтобы убедиться в безопасности приема КЛОЗ для конкретного пациента и иметь стартовые показатели для отслеживания в динамике:

- обзор истории болезни, включая историю судорог, сердечно-сосудистых заболеваний и любых гематологических нарушений;
- физикальное обследование, включая измерение веса и роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), артериального давления (АД), пульса и температуры;
- общий анализ крови (менее чем за 10 дней до предполагаемого начала приема КЛОЗ), показатели общего анализа крови (ОАК) должны быть в диапазоне: количество лейкоцитов выше

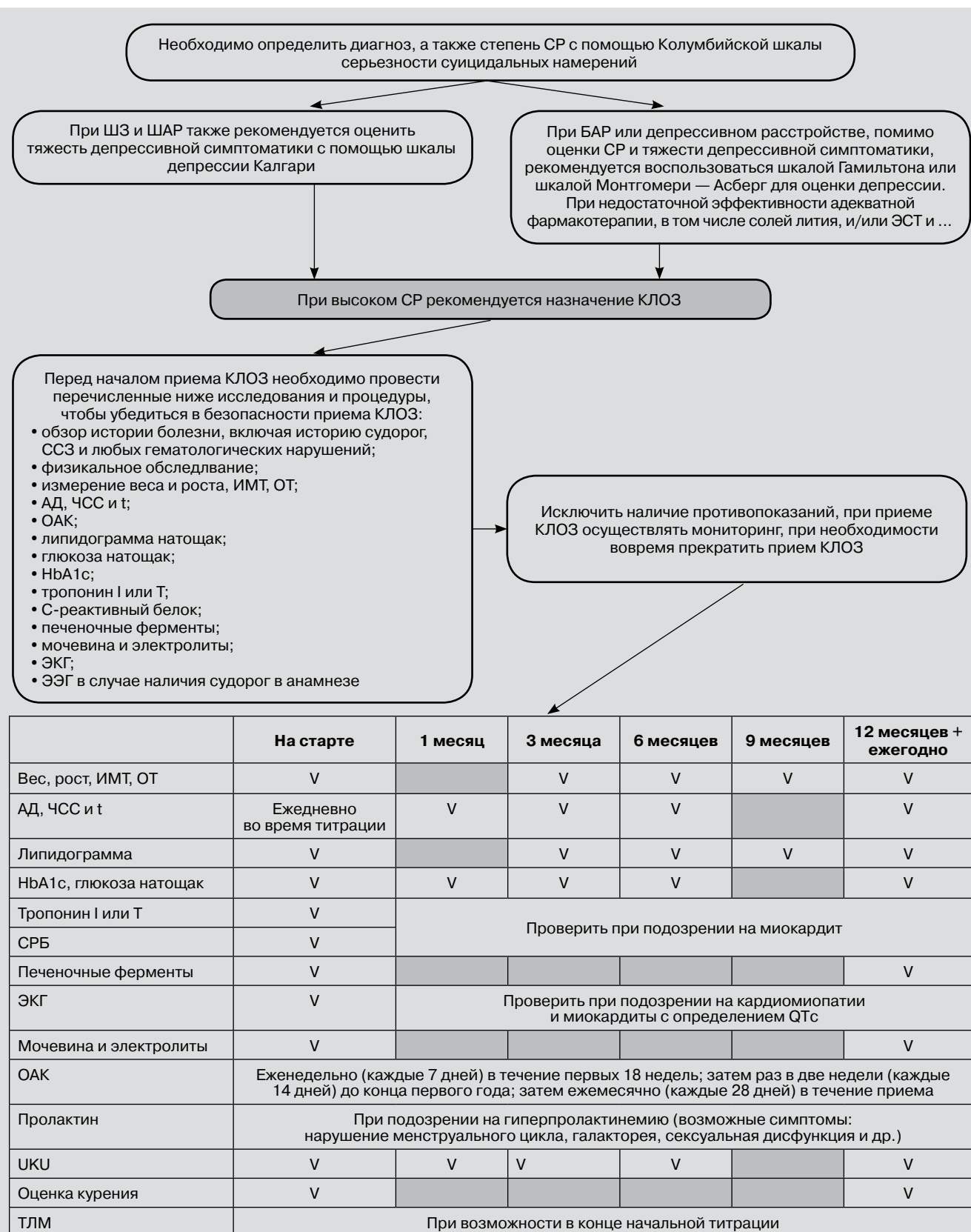


Рисунок. Алгоритм назначения клоzapина и клинического мониторинга у пациентов с высоким суицидальным риском

Figure. Algorithm for prescribing clozapine and clinical monitoring in patients with high suicide risk

Примечание. HbA1c — гликированный гемоглобин; t — температура; UKU — шкала оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale); АД — артериальное давление; БАР — биполярное аффективное расстройство; ДР — другие; ИМТ — индекс массы тела; КЛОЗ — клоzapин; ОАК — общий анализ крови; ОТ — окружность талии; СР — суицидальный риск; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; ЧСС — частота сердечных сокращений; ШАР — шизоаффективное расстройство; ШЗ — шизофрения; ЭКГ — электрокардиография; ЭСТ — электросудорожная терапия; ЭЭГ — электроэнцефалография; V — необходимо провести исследование; серая ячейка — исследование проводить не требуется.

$3,5 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов выше $2,0 \times 10^9/\text{л}$;

- другие анализы крови, включая липидограмму (в идеале натошак), определение уровня глюкозы натошак, HbA1c, тропонина I или T, С-реактивного белка, печеночных ферментов, мочевины и электролитов;

- ЭКГ, ЭЭГ в случае наличия судорог в анамнезе [106].

Назначение КЛОЗ противопоказано при следующих условиях:

- повышенной чувствительности к препарату;
- невозможности сдавать регулярные анализы крови;
- гранулоцитопении/агранулоцитозе в анамнезе (за исключением гранулоцитопении/агранулоцитоза после предшествующей химиотерапии);
- клозапин-индуцированном агранулоцитозе в анамнезе;
- нарушении функций костного мозга;
- неконтролируемой эпилепсии;
- алкогольных и других токсические психозах, наркотической интоксикации, коматозных состояниях;
- сосудистом коллапсе и/или угнетении центральной нервной системы любой причины;
- тяжелой патологии почек или сердечно-сосудистой системы (например, миокардите);
- паралитической кишечной непроходимости;
- тяжелой печеночной патологии, печеночной недостаточности [106, 107].

Терапию КЛОЗ не рекомендуется назначать совместно с ЛП, обладающими значительным потенциалом для вызова агранулоцитоза [108]. В частности, карбамазепин не следует назначать одновременно с КЛОЗ. Следует избегать одновременного применения пролонгированных форм АП из-за их длительного периода полувыведения и возможного развития агранулоцитоза, лейкопении и нейтропении [106].

Из-за риска лейкопении/нейтропении/агранулоцитоза необходим регулярный мониторинг ОАК на протяжении всего применения КЛОЗ:

- еженедельно (каждые 7 дней) в течение первых 18 недель;
- затем раз в 2 недели (каждые 14 дней) до конца первого года лечения КЛОЗ;
- затем ежемесячно (каждые 28 дней) в течение приема КЛОЗ.

Подробную информацию о возможной терапевтической тактике применения КЛОЗ в зависимости от уровня лейкоцитов и нейтрофилов можно найти по ссылке: <https://www.drugs.com/monograph/clozapine.html#interactions>. Общий анализ крови также следует проводить незамедлительно в случае повышенной температуры тела и при симптомах инфекционного заболевания [106].

Лечение КЛОЗ рекомендуется прекратить, если:

- уровень тромбоцитов падает ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.
- уровень эозинофилов превышает $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Применение КЛОЗ следует возобновлять только в тех случаях, когда количество эозинофилов падает ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Мониторинг других показателей подробно представлен на рисунке [106].

Необходимо помнить о постепенной титрации доз КЛОЗ, поправке дозы при курении пациента, а также о возможном лекарственном взаимодействии в случае политерапии [109], которое можно проверить на соответствующих ресурсах по ссылкам: https://www.drugs.com/drug_interactions.html и <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Обсуждение

Суицидальность при РШС — одна из наиболее значимых причин смертности пациентов ввиду многих факторов: психотической симптоматики, сопутствующего психозам бремени болезни, депрессивного синдрома, постепенного нарастания негативной симптоматики [11–13]. В настоящей работе проанализировано применение КЛОЗ с антисуицидальной целью на основании обзора 29 исследований, из которых в 13 клинических исследованиях сравнивали эффект КЛОЗ с эффектом других АП или терапии без АП; в 11 эпидемиологических исследованиях и 5 метаанализах оценивали КЛОЗ в отношении снижения суицидальности при ШЗ, ШАР. В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был эффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности, а при отмене КЛОЗ отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида. В большей части эпидемиологических исследований и всех метаанализов также показано, что КЛОЗ значительно снижает частоту суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ШАР. Однако результаты двух эпидемиологических, а также двух клинических исследований не обнаружили отличий КЛОЗ от других АП в снижении выраженности суицидальных мыслей, а также по сравнению с другими АП в снижении суицидального риска и смертности в результате суицида. Несмотря на отрицательные результаты нескольких исследований, помимо применения при ТРШ FDA одобрил КЛОЗ и для коррекции суицидального поведения у больных ШЗ или ШАР, причем не обязательно при ТРШ. В отечественных клинических рекомендациях по лечению ШЗ КЛОЗ также рекомендован при ТРШ и для пациентов с высоким суицидальным риском [101, 110].

Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР вне РШС, малочисленны. Они ограничены описанием клинических случаев [95–97, 99] при БАР и ПРЛ и одним исследованием на малочисленной выборке у больных БАР с резистентной психотической симптоматикой [66]. Согласно результатам этих работ, применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и снижению количества суицидальных попыток, а также к уменьшению числа несуйцидальных самоповреждений при БАР и ПРЛ. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, а также небольшое общее число работ по проблеме не позволяют пока с достаточной степенью доказательности сделать вывод об эффективности КЛОЗ при терапии расстройств с высоким СР за рамками РШС. Кроме того, отсутствуют данные о снижении числа случаев суицидального поведения при других известных показаниях к применению

КЛОЗ, например, при болезни Паркинсона с психотическими симптомами, агрессивном поведении у пациентов с психозом и др.

Существует множество гипотез возможных нейробиологических механизмов антисуицидального эффекта КЛОЗ, представленных в табл. 1. Однако механизм антисуицидальной активности КЛОЗ остается малоизученным. При этом в многоцентровом международном рандомизированном проспективном исследовании InterSePT предполагается, что КЛОЗ обладает собственным независимым антисуицидальным эффектом [36], не связанным прямо с его дофаминблокирующим и, как следствие, антипсихотическим действием. Данное предположение подкрепляется положительными результатами малочисленных исследований антисуицидального действия КЛОЗ вне РШС, о которых упомянуто выше. А. Ciapparelli и соавт. в своем натуралистическом исследовании [66] отмечают, что наличие психотических симптомов не предсказывает лучший ответ на КЛОЗ у пациентов с БАП по сравнению с таковым при РШС, а наличие суицидальных мыслей было связано с большим улучшением в конечной точке, что также косвенно подтверждает специфическое и независимое антисуицидальное действие КЛОЗ.

Таким образом, транснозологическое применение КЛОЗ с антисуицидальной целью может быть обоснованным. Поэтому необходимы дополнительные исследования в данном направлении при расстройствах вне РШС и сравнения механизмов действия КЛОЗ при высоком СР с ЛП с другими механизмами действия.

Основным ограничением данного обзора является отсутствие систематического анализа со статистической обработкой данных, который не был проведен по следующим причинам:

1) с учетом цели обзора, критерии включения намеренно являются инклюзивными и широкими для более полного понимания и обширного анализа потенциала КЛОЗ в качестве антисуицидального агента при различных психических расстройствах. Поэтому в обзор были включены как оригинальные клинические исследования, эпидемиологические исследования, так и систематические обзоры и метаанализы; такая разнородность типов исследований не позволяет провести систематический обзор с метаанализом;

2) найденные оригинальные исследования были весьма разнородны по качеству, однородности выборок, методике оценки результатов и самим оцениваемым результатам, группам сравнения, дизайну и условиям клинических исследований для того, чтобы подвергнуть эти данные корректному систематическому обзору или метаанализу.

Также имеется языковое ограничение, поскольку поиск литературы осуществлялся только на английском и русском языках. Несмотря на то что благодаря инклюзивным критериям включения был проведен широкий поиск литературы, не исключено, что некоторые исследования могли быть пропущены. В обзор не вошли работы, полный текст которых

не удалось найти, равно как материалы конференций, докладов и тезисов, а также результаты доклинических исследований, что могло стать причиной смещения результата в сторону положительного эффекта. Следующим ограничением обзора является недостаточный уровень доказательности предлагаемых рекомендаций и алгоритма по причине отсутствия систематического обзора, который обеспечил бы более критический анализ, оценку и обобщение данных, а также минимизировал бы предвзятость, обеспечивая более надежную основу для разработки клинических рекомендаций.

Заключение

Существует множество гипотез о возможных нейробиологических механизмах антисуицидального эффекта КЛОЗ. Однако механизм антисуицидальной активности КЛОЗ остается малоизученным. При этом предполагается, что КЛОЗ обладает собственным независимым антисуицидальным эффектом. В подавляющем большинстве клинических исследований КЛОЗ был высоко эффективен в снижении частоты суицидальных попыток, снижении выраженности агрессивности и импульсивности, а также отмечался рост числа случаев суицидального подведения и суицида при отмене КЛОЗ при РШС. Аналогичные результаты были получены в большей части эпидемиологических исследований, также при проведении метаанализов: КЛОЗ значительно снижал риск суицидальных попыток и смертность от суицида по сравнению с другими АП при терапии ШЗ и ША. FDA одобрил КЛОЗ для коррекции суицидального поведения у больных ШЗ или ШАР, причем не обязательно при ТРШ. В отечественных клинических рекомендациях по лечению ШЗ КЛОЗ также рекомендован при ТРШ и у пациентов с высоким СР. Исследования, посвященные изучению КЛОЗ у пациентов с высоким СР при других психических расстройствах, в частности, при БАП и ПРЛ, ограничены описанием клинических случаев и одним исследованием на малочисленной выборке. По результатам этих работ применение КЛОЗ приводит к редукции суицидальных мыслей и снижению числа суицидальных попыток, а также к снижению уровня несуйцидальных самоповреждений при БАП и ПРЛ.

Необходимо повышать осведомленность врачей о возможности снижать СР у пациентов не только с помощью активных психосоциальных вмешательств, но и с помощью КЛОЗ как антисуицидального средства при ряде расстройств, чтобы врачи могли применять эффективные терапевтические стратегии, а также своевременно диагностировать и корректировать нежелательные явления, в том числе жизнеугрожающие побочные эффекты и осложнения терапии КЛОЗ.

На основании материалов этого обзора его авторы предлагают алгоритм применения КЛОЗ, с помощью которого врачу-психиатру легче отслеживать как показания, так и противопоказания к назначению этого препарата, а также осуществлять клинический мониторинг пациента в динамике на всем протяжении приема КЛОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative // WHO. – 2014. – Available at: http://www.who.int/mental_health/suicide_prevention/world_report_2014/en/ [accessed January 14, 2019].
- Hedegaard H., Curtin S.C., Warner M. Suicide mortality in the United States, 1999–2017 // NCHS Data Brief. – 2018. – Vol. 330. – Pp. 1–8.
- Hawton K., van Heeringen, K. Suicide // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – Pp. 1372–1381. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Mann J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 136. – Pp. 302–311. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Sher L., Oquendo M.A., Mann J.J. Risk of suicide in mood disorders // Clin Neurosci Res. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 337–344. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280106868>
- Brådvik L. Suicide risk and mental disorders // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15. – Art. 2028. – <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Bleuler E. Dementia Praecox: oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke. – Leipzig, Germany, 1911.
- Kraepelin E. Psychiatrische Randbemerkungen zur Zeitgeschichte // Suddeutsche Monatshefte. – 1919. – Vol. 2. – Pp. 171–183.
- Rennie T.A.C. Follow-up study of five hundred patients with schizophrenia admitted to the hospital from 1913 to 1923 // Arch Neurol Psychiatry. – 1939. – Vol. 42. – Pp. 877–891.
- White J., Gray R., Jones M. The development of the serious mental illness physical Health Improvement Profile // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2009. – Vol. 16. – Pp. 493–498. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01375.x>
- Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Meltzer H.Y. Treatment of suicidality in schizophrenia // Ann NY Acad. – 2001. – Sci. 932. – Pp. 44–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05797.x>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Siris S.G. Suicide and schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15. – Pp. 127–135. – <https://doi.org/10.1177/026988110101500209>
- Balhara Y.P., Verma R. Schizophrenia and suicide // East Asian Arch Psychiatry. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 126–133.
- Roy A., Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk // Psychiatr Clin N Am. – 2009. – Vol. 32. – Pp. 863–883. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Popovic D., Benabarre A., Crespo J.M., Goikolea J.M., González-Pinto A., Gutiérrez-Rojas L., Montes J.M., Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130. – Pp. 418–426. – <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Verma D., Srivastava M.K., Singh S.K., Bhatia T., Deshpande S.N. Lifetime suicide intent, executive function and insight in schizophrenia and schizoaffective disorders // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 178. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.009>
- Black D.W., Winokur G., Warrack G. Suicide in schizophrenia: The Iowa record linkage study // J Clin Psychiatry. – 1985. – Vol. 46. – Pp. 14–17.
- Copas J.B., Robin A. Suicide in psychiatric in-patients // Br J Psychiatry. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 503–511. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.5.503>
- Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36. – Pp. 239–245. – <https://doi.org/10.1177/070674379103600401>
- Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hettige N.C., Bani-Fatemi A., Sakinofsky I., De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 253–263. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000128>
- Reutfors J., Brandt L., Jönsson E.G., Ekblom A., Sparén P., Osby U. Risk factors for suicide in schizophrenia: Findings from a Swedish population-based case-control study // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 108. – Pp. 231–237. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.023>
- Sinclair J.M., Mullee M.A., King E.A., Baldwin D.S. Suicide in schizophrenia: A retrospective case-control study of 51 suicides // Schizophr Bull. – 2004. – Vol. 30. – Pp. 803–811. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007133>
- Breier A., Astrachan B.M. Characterization of schizophrenic patients who commit suicide // Am J Psychiatry. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 206–209. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.2.206>
- World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative // WHO. – 2014. – Available at: http://www.who.int/mental_health/suicide_prevention/world_report_2014/en/ [accessed January 14, 2019].
- Hedegaard H., Curtin S.C., Warner M. Suicide mortality in the United States, 1999–2017 // NCHS Data Brief. – 2018. – Vol. 330. – Pp. 1–8.
- Hawton K., van Heeringen, K. Suicide // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – Pp. 1372–1381. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Mann J.J. A current perspective of suicide and attempted suicide // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 136. – Pp. 302–311. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010>
- Sher L., Oquendo M.A., Mann J.J. Risk of suicide in mood disorders // Clin Neurosci Res. – 2001. – Vol. 1. – Pp. 337–344. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280106868>
- Brådvik L. Suicide risk and mental disorders // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15. – Art. 2028. – <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Bleuler E. Dementia Praecox: oder Gruppe der Schizophrenien. Franz Deuticke. – Leipzig, Germany, 1911.
- Kraepelin E. Psychiatrische Randbemerkungen zur Zeitgeschichte // Suddeutsche Monatshefte. – 1919. – Vol. 2. – Pp. 171–183.
- Rennie T.A.C. Follow-up study of five hundred patients with schizophrenia admitted to the hospital from 1913 to 1923 // Arch Neurol Psychiatry. – 1939. – Vol. 42. – Pp. 877–891.
- White J., Gray R., Jones M. The development of the serious mental illness physical Health Improvement Profile // J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2009. – Vol. 16. – Pp. 493–498. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01375.x>
- Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Meltzer H.Y. Treatment of suicidality in schizophrenia // Ann NY Acad. – 2001. – Sci. 932. – Pp. 44–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05797.x>
- Caldwell C.B., Gottesman I.I. Schizophrenics kill themselves too: A review of risk factors for suicide // Schizophr Bull. – 1990. – Vol. 16. – Pp. 571–589. – <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.571>
- Siris S.G. Suicide and schizophrenia // J Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15. – Pp. 127–135. – <https://doi.org/10.1177/026988110101500209>
- Balhara Y.P., Verma R. Schizophrenia and suicide // East Asian Arch Psychiatry. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 126–133.
- Roy A., Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk // Psychiatr Clin N Am. – 2009. – Vol. 32. – Pp. 863–883. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Popovic D., Benabarre A., Crespo J.M., Goikolea J.M., González-Pinto A., Gutiérrez-Rojas L., Montes J.M., Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130. – Pp. 418–426. – <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Verma D., Srivastava M.K., Singh S.K., Bhatia T., Deshpande S.N. Lifetime suicide intent, executive function and insight in schizophrenia and schizoaffective disorders // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 178. – Pp. 12–16. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.009>
- Black D.W., Winokur G., Warrack G. Suicide in schizophrenia: The Iowa record linkage study // J Clin Psychiatry. – 1985. – Vol. 46. – Pp. 14–17.
- Copas J.B., Robin A. Suicide in psychiatric in-patients // Br J Psychiatry. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 503–511. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.5.503>
- Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36. – Pp. 239–245. – <https://doi.org/10.1177/070674379103600401>
- Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // J Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hettige N.C., Bani-Fatemi A., Sakinofsky I., De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia // CNS Spectr. – 2018. – Vol. 23. – Pp. 253–263. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000128>
- Reutfors J., Brandt L., Jönsson E.G., Ekblom A., Sparén P., Osby U. Risk factors for suicide in schizophrenia: Findings from a Swedish population-based case-control study // Schizophr Res. – 2009. – Vol. 108. – Pp. 231–237. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.023>
- Sinclair J.M., Mullee M.A., King E.A., Baldwin D.S. Suicide in schizophrenia: A retrospective case-control study of 51 suicides // Schizophr Bull. – 2004. – Vol. 30. – Pp. 803–811. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007133>
- Breier A., Astrachan B.M. Characterization of schizophrenic patients who commit suicide // Am J Psychiatry. – 1984. – Vol. 141. – Pp. 206–209. – <https://doi.org/10.1176/ajp.141.2.206>

28. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 171–177. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.2.171>
29. Harkavy-Friedman J.M., Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am*. – 1997. – Vol. 20. – Pp. 625–640. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70334-8](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70334-8)
30. Fenton W.S., McGlashan T.H., Victor B.J., Blyler C.R. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.199>
31. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
32. Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
33. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lönnqvist J., Klaukka T., Ioannidis J.P., Volavka J., Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow-up study // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – Art. 224. – <https://doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>
34. Tsuang M.T., Woolson R.F. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? // *Arch Gen Psychiatry*. – 1978. – Vol. 35. – Pp. 1181–1185. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770340031002>
35. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: Бином, 2002. – С. 47–81.
36. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 82–91. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
37. U.S. Food and Drug Administration. Clozaril drug application. – 2002. – Available at: https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2002/19758se1-047ltr.pdf [accessed November 3, 2023].
38. Sarai S.K., Mekala H.M., Lippmann S. Lithium suicide prevention: A brief review and reminder // *Innov Clin Neurosci*. – 2018, Nov. – Vol. 15 (11–12). – Pp. 30–32.
39. Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209 (5). – Pp. 385–392. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
40. Souto D.R., Espinosa J.P., Vieta E., Hernández A.B. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. – 2021, Jul–Sep. – Vol. 14 (3). – Pp. 148–156. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.07.001>
41. Albitar O., Harun S.N., Zainal H., Ibrahim B., Sheikh Ghadzi S.M. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review // *Biomed Res Int*. – 2020, Jan. – Art. 9872936. – <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
42. De Bartolomeis A., Vellucci L., Barone A., Manchia M., De Luca V., Iasevoli F., Correll C.U. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacol Ther*. – 2022, Aug. – Vol. 236. – Art. 108236.25. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>
43. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (5th ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
44. Taipale H., Lähteenvuori M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 23, no. 47 (1). – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
45. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., McCormick P.J., Corsini G.U., Maggio R., Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacol Ther*. – 2018, Dec. – Vol. 192. – Pp. 20–41. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
46. Schwieler L., Linderholm K.R., Nilsson-Todd L.K., Erhardt S., Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *Life Sci*. – 2008, Aug. – Vol. 83 (5–6). – Pp. 170–175. – <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.05.014>
47. Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2012, Mar. – Vol. 220 (1). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2471-5>
48. Breier A., Buchanan R.W., Waltrip R.W. 2nd, Listwak S., Holmes C., Goldstein D.S. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy // *Neuropsychopharmacology*. – 1994, Feb. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1038/npp.1994.1>
49. Сосин Д.Н., Жулерин А.А., Мовшевич С.Ю., Бурягина Л.А. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – No 1. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>
28. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 141. – Pp. 171–177. – <https://doi.org/10.1192/bjp.141.2.171>
29. Harkavy-Friedman J.M., Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am*. – 1997. – Vol. 20. – Pp. 625–640. – [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70334-8](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70334-8)
30. Fenton W.S., McGlashan T.H., Victor B.J., Blyler C.R. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – Pp. 199–204. – <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.199>
31. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 81–90. – <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
32. Chumakov E.M. Sovremennyye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lecheniya shizofrenii, napravlenyye na povysheniye priverzhennosti k terapii // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstroystv. – 2022. – № 3. – S. 58–66. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.97.90.007>
33. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lönnqvist J., Klaukka T., Ioannidis J.P., Volavka J., Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow-up study // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – Art. 224. – <https://doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>
34. Tsuang M.T., Woolson R.F. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? // *Arch Gen Psychiatry*. – 1978. – Vol. 35. – Pp. 1181–1185. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770340031002>
35. Mosolov S.N. Polveka nejrolepticheskoy terapii: osnovnyye itogi i novyye rubezhi // Novyye dostizheniya v terapii psicheskikh zabolevaniy. – M.: Binom, 2002. – S. 47–81.
36. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I., Altamura A.C., Anand R., Bertoldi A., Bourgeois M., Chouinard G., Islam M.Z., Kane J., Krishnan R., Lindenmayer J.P., Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 82–91. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
37. U.S. Food and Drug Administration. Clozaril drug application. – 2002. – Available at: https://web.archive.org/web/20131108024629/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2002/19758se1-047ltr.pdf [accessed November 3, 2023].
38. Sarai S.K., Mekala H.M., Lippmann S. Lithium suicide prevention: A brief review and reminder // *Innov Clin Neurosci*. – 2018, Nov. – Vol. 15 (11–12). – Pp. 30–32.
39. Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209 (5). – Pp. 385–392. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
40. Souto D.R., Espinosa J.P., Vieta E., Hernández A.B. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. – 2021, Jul–Sep. – Vol. 14 (3). – Pp. 148–156. – <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.07.001>
41. Albitar O., Harun S.N., Zainal H., Ibrahim B., Sheikh Ghadzi S.M. Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review // *Biomed Res Int*. – 2020, Jan. – Art. 9872936. – <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
42. De Bartolomeis A., Vellucci L., Barone A., Manchia M., De Luca V., Iasevoli F., Correll C.U. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacol Ther*. – 2022, Aug. – Vol. 236. – Art. 108236.25. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>
43. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (5th ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2021.
44. Taipale H., Lähteenvuori M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2021. – Vol. 23, no. 47 (1). – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
45. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., McCormick P.J., Corsini G.U., Maggio R., Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacol Ther*. – 2018, Dec. – Vol. 192. – Pp. 20–41. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
46. Schwieler L., Linderholm K.R., Nilsson-Todd L.K., Erhardt S., Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *Life Sci*. – 2008, Aug. – Vol. 83 (5–6). – Pp. 170–175. – <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.05.014>
47. Humbert-Claude M., Davenas E., Gbahou F., Vincent L., Arrang J.M. Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2012, Mar. – Vol. 220 (1). – Pp. 225–241. – <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2471-5>
48. Breier A., Buchanan R.W., Waltrip R.W. 2nd, Listwak S., Holmes C., Goldstein D.S. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy // *Neuropsychopharmacology*. – 1994, Feb. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1038/npp.1994.1>
49. Sosin D.N., Zhuperin A.A., Moshchevits S.Ju., Burygina L.A. Noveye perspektivy preodoleniya terapevricheskoy rezistentnosti pri shizofrenii s ispolzovaniem preparatov s adrenergicheskim mekhanizmom dejstviye // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstroystv. – 2023. – No 1. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>

50. Foster D.J., Bryant Z.K., Conn P.J. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia // *Behav Brain Res.* – 2021, May. – Vol. 405. – Art. 113201. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113201>
51. O'Connor W.T., O'Shea S.D. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments // *Pharmacol Ther.* – 2015, Jun. – Vol. 150 (47). – Art. 80. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.005>
52. Andreea T., Petru I., Miron A.A., Paula-Simina P., Lorena D. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior // *Psychiatr Q.* – 2021, Jun. – Vol. 92 (2). – Pp. 721–733. – <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>
53. Sangüesa E., Cirujeda C., Concha J., Padilla P.P., Ribate M.P., García C.B. Implementation of pharmacogenetics in a clozapine treatment resistant patient: A case report // *Pharmacogenomics.* – 2019, Aug. – Vol. 20 (12). – Pp. 871–877. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0074>
54. Machielsen M.W.J., Veltman D.J., van den Brink W., de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study // *Schizophr Res.* – 2018, Apr. – Vol. 194. – Pp. 32–38. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.030>
55. Calati R., Gressier F., Balestri M., Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res.* – 2013, Oct. – Vol. 47 (10). – Pp. 1275–1287. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
56. Rafizadeh R., Danilewitz M., Bousman C.A., Mathew N., White R.F., Bahji A., Honer W.G., Schütz C.G. Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2023, Feb. – Vol. 37 (2). – Pp. 135–143. – <https://doi.org/10.1177/02698811221142575>
57. Gammon D., Cheng C., Volkovskaia A., Baker G.B., Dursun S.M. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 1030. – <https://doi.org/10.3390/biom11071030>
58. Vorobeva O.V. Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Vol. 112 (10–2). – Pp. 51–56. (In Russ.)
59. Costanza A., Radomska M., Bondolfi G., Zenga F., Amerio A., Aguglia A., Serafini G., Amore M., Berardelli I., Pompili M., Nguyen K.D. Suicidality associated with deep brain stimulation in extrapyramidal diseases: A critical review and hypotheses on neuroanatomical and neuroimmune mechanisms // *Front Integr Neurosci.* – 2021, 8. – Vol. 15. – Art. 632249. – <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.632249>
60. Spivak B., Mester R., Abesgaus J., Wittenberg N., Adlersberg S., Gonen N., Weizman A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1997, Jul. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0706>
61. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клозапин – уникальный антипсихотик с до сих пор непревзойденной эффективностью // *Рациональная фармакотерапия.* – 2018. – № 3. – С. 30–49.
62. Potkin S.G., Alphas L., Hsu C., Krishnan R.R., Anand R., Young F.K., Meltzer H., Green A. and the InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 444–452. – [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00178-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00178-1)
63. Glick I.D., Zaninelli R., Hsu Z., Young F.K., Weiss L., Gunay I., Kumar V. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – Pp. 679–685. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0513>
64. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–190. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
65. Spivak B., Roitman S., Vered Y., Mester R., Graff E., Talmon Y., Guy N., Gonen N., Weizman A. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine // *Clin Neuropharmacol.* – 1998. – Vol. 21. – Pp. 245–250. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
66. Ciapparelli A., Dell'Osso L., Pini S., Chiavacci M.C., Fenzi M., Cassano G.B. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: A 24-month naturalistic study // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
67. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S., Pioli R., Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 47–55. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00164-0)
68. Spivak B., Shabash E., Sheitman B., Weizman A., Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0703>
69. Modestin J., Dal Pian D., Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: A retrospective evaluation of clinical records // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 534–538. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0418>
70. Krivoy A., Malka L., Fischel T., Weizman A., Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ab34c>
71. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
50. Foster D.J., Bryant Z.K., Conn P.J. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia // *Behav Brain Res.* – 2021, May. – Vol. 405. – Art. 113201. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113201>
51. O'Connor W.T., O'Shea S.D. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments // *Pharmacol Ther.* – 2015, Jun. – Vol. 150 (47). – Art. 80. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.005>
52. Andreea T., Petru I., Miron A.A., Paula-Simina P., Lorena D. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior // *Psychiatr Q.* – 2021, Jun. – Vol. 92 (2). – Pp. 721–733. – <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>
53. Sangüesa E., Cirujeda C., Concha J., Padilla P.P., Ribate M.P., García C.B. Implementation of pharmacogenetics in a clozapine treatment resistant patient: A case report // *Pharmacogenomics.* – 2019, Aug. – Vol. 20 (12). – Pp. 871–877. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0074>
54. Machielsen M.W.J., Veltman D.J., van den Brink W., de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study // *Schizophr Res.* – 2018, Apr. – Vol. 194. – Pp. 32–38. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.030>
55. Calati R., Gressier F., Balestri M., Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res.* – 2013, Oct. – Vol. 47 (10). – Pp. 1275–1287. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
56. Rafizadeh R., Danilewitz M., Bousman C.A., Mathew N., White R.F., Bahji A., Honer W.G., Schütz C.G. Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2023, Feb. – Vol. 37 (2). – Pp. 135–143. – <https://doi.org/10.1177/02698811221142575>
57. Gammon D., Cheng C., Volkovskaia A., Baker G.B., Dursun S.M. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11. – Art. 1030. – <https://doi.org/10.3390/biom11071030>
58. Vorobeva O.V. Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – Vol. 112 (10–2). – Pp. 51–56. (In Russ.)
59. Costanza A., Radomska M., Bondolfi G., Zenga F., Amerio A., Aguglia A., Serafini G., Amore M., Berardelli I., Pompili M., Nguyen K.D. Suicidality associated with deep brain stimulation in extrapyramidal diseases: A critical review and hypotheses on neuroanatomical and neuroimmune mechanisms // *Front Integr Neurosci.* – 2021, 8. – Vol. 15. – Art. 632249. – <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.632249>
60. Spivak B., Mester R., Abesgaus J., Wittenberg N., Adlersberg S., Gonen N., Weizman A. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry.* – 1997, Jul. – Vol. 58 (7). – Pp. 318–322. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v58n0706>
61. Bekker R.A., Bykov Ju.V. Clozapin – unikalniy antipsihotik s do sih por neprevzozhdennoj effektivnost'yu // *Racionalnaja farmakoterapija.* – 2018. – № 3. – С. 30–49.
62. Potkin S.G., Alphas L., Hsu C., Krishnan R.R., Anand R., Young F.K., Meltzer H., Green A. and the InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial // *Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 444–452. – [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00178-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00178-1)
63. Glick I.D., Zaninelli R., Hsu Z., Young F.K., Weiss L., Gunay I., Kumar V. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – Pp. 679–685. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0513>
64. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–190. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
65. Spivak B., Roitman S., Vered Y., Mester R., Graff E., Talmon Y., Guy N., Gonen N., Weizman A. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine // *Clin Neuropharmacol.* – 1998. – Vol. 21. – Pp. 245–250. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
66. Ciapparelli A., Dell'Osso L., Pini S., Chiavacci M.C., Fenzi M., Cassano G.B. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: A 24-month naturalistic study // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 329–334. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>
67. Altamura A.C., Bassetti R., Bignotti S., Pioli R., Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60 (1). – Pp. 47–55. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00164-0)
68. Spivak B., Shabash E., Sheitman B., Weizman A., Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – Pp. 755–760. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0703>
69. Modestin J., Dal Pian D., Agarwalla P. Clozapine diminishes suicidal behavior: A retrospective evaluation of clinical records // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – Pp. 534–538. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0418>
70. Krivoy A., Malka L., Fischel T., Weizman A., Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26. – Pp. 311–315. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ab34c>
71. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.

72. Hassan A., De Luca V., Dai N., Asmundo A., Di Nunno N., Monda M., Villano I. Effectiveness of antipsychotics in reducing suicidal ideation: Possible physiologic mechanisms // *Healthcare (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 9 (4). – Art. 389. – <https://doi.org/10.3390/healthcare9040389>
73. Reutfors J., Bahmanyar S., Jönsson E.G., Brandt L., Bodén R., Ekblom A., Osby U. Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 150 (2–3). – Pp. 416–420. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.001>
74. Walker A.M., Lanza L.L., Arellano F., Rothman K.J. Mortality in current and former users of clozapine. // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 1997. – Vol. 8 (6). – Pp. 671–677. – <https://doi.org/10.1097/00001648-199710000-00010>
75. Reid W.H., Mason M., Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatr Serv.* – 1998. – Pp. 1029–1033. – <https://doi.org/10.1176/ps.49.8.1029>
76. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
77. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: A preliminary investigation // *J Clin Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 325–327. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00006>
78. Sernyak M.J., Desai R., Stolar M., Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 158. – Pp. 931–937. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.931>
79. Tihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-Year follow-up of mortality 22 European Neuropsychopharmacology 69 4–23 in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. – 2023. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
80. Kiviniemi M., Suvisaari J., Koivumaa-Honkanen H., Hakkinen U., Isohanni M., Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up // *Schizophr Res.* – 2023. – Vol. 150. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.043>
81. Ringbäck Weitoft G., Berglund M., Lindström E.A., Nilsson M., Salmi P., Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalization and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2023. – Vol. 23. – Pp. 290–298. – <https://doi.org/10.1002/pds.3567>
82. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
83. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2021. – Vol. 47. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
84. Van der Zalm Y., Foldager L., Termorshuizen F., Sommer I.E., Nielsen J., Seltén J.P. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 216–226. – <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
85. Hennen J., Baldessarini R. J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis // *Schizophrenia research.* – 2004. – Vol. 73 (2–3). – Pp. 139–145. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
86. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M.P.J., Sutherland A.L., Correll C.U., de Hann L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–2.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45. – Pp. 315–329. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sby052>
87. Forte A., Pompili M., Imbastro B., Pasquale De Luca G., Mastrangelo M., Montalbani B., Baldessarini R.J. Effects on suicidal risk: comparison of clozapine to other newer medicines indicated to treat schizophrenia or bipolar disorder // *J Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – Pp. 1074–1080. – <https://doi.org/10.1177/02698811211029738>
88. Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2021. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
89. Wilkinson S.T., Diaz D.T., Rupp Z.W., Kidambi A., Ramirez K.L., Flores J.M., Avila-Quintero V.J., Rhee T.G., Olsson M., Bloch M.H. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: a systematic review and meta-analysis // *Depress Anxiety*. – 2022. – Vol. 39. – Pp. 100–112. – <https://doi.org/10.1002/da.23222>
90. Highlights of prescribing information. Clozaril. – 2017. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084bl.pdf (accessed November 3, 2023).
91. Beri A., Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: A review of the evidence // *Ann Clin Psychiatry*. – 2014, May. – Vol. 26 (2). – Pp. 139–144.
92. Masdrakis V.G., Baldwin, D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>
72. Hassan A., De Luca V., Dai N., Asmundo A., Di Nunno N., Monda M., Villano I. Effectiveness of antipsychotics in reducing suicidal ideation: Possible physiologic mechanisms // *Healthcare (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 9 (4). – Art. 389. – <https://doi.org/10.3390/healthcare9040389>
73. Reutfors J., Bahmanyar S., Jönsson E.G., Brandt L., Bodén R., Ekblom A., Osby U. Medication and suicide risk in schizophrenia: a nested case-control study // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 150 (2–3). – Pp. 416–420. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.001>
74. Walker A.M., Lanza L.L., Arellano F., Rothman K.J. Mortality in current and former users of clozapine. // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 1997. – Vol. 8 (6). – Pp. 671–677. – <https://doi.org/10.1097/00001648-199710000-00010>
75. Reid W.H., Mason M., Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatr Serv.* – 1998. – Pp. 1029–1033. – <https://doi.org/10.1176/ps.49.8.1029>
76. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
77. Modai I., Hirschmann S., Rava A., Kurs R., Barak P., Lichtenberg P., Ritsner M. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: A preliminary investigation // *J Clin Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 20. – Pp. 325–327. – <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00006>
78. Sernyak M.J., Desai R., Stolar M., Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 158. – Pp. 931–937. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.931>
79. Tihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-Year follow-up of mortality 22 European Neuropsychopharmacology 69 4–23 in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) // *Lancet*. – 2023. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
80. Kiviniemi M., Suvisaari J., Koivumaa-Honkanen H., Hakkinen U., Isohanni M., Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up // *Schizophr Res.* – 2023. – Vol. 150. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.043>
81. Ringbäck Weitoft G., Berglund M., Lindström E.A., Nilsson M., Salmi P., Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalization and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2023. – Vol. 23. – Pp. 290–298. – <https://doi.org/10.1002/pds.3567>
82. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) // *World Psychiatry*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
83. Taipale H., Lähteenvuo M., Tanskanen A., Mittendorfer-Rutz E., Tihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2021. – Vol. 47. – Pp. 23–30. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
84. Van der Zalm Y., Foldager L., Termorshuizen F., Sommer I.E., Nielsen J., Seltén J.P. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2021. – Vol. 143. – Pp. 216–226. – <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
85. Hennen J., Baldessarini R. J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis // *Schizophrenia research.* – 2004. – Vol. 73 (2–3). – Pp. 139–145. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
86. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M.P.J., Sutherland A.L., Correll C.U., de Hann L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–2.5 years // *Schizophr Bull.* – 2019. – Vol. 45. – Pp. 315–329. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sby052>
87. Forte A., Pompili M., Imbastro B., Pasquale De Luca G., Mastrangelo M., Montalbani B., Baldessarini R.J. Effects on suicidal risk: comparison of clozapine to other newer medicines indicated to treat schizophrenia or bipolar disorder // *J Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – Pp. 1074–1080. – <https://doi.org/10.1177/02698811211029738>
88. Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H., Tihonen J. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating and attenuating factors // *World Psychiatry*. – 2021. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
89. Wilkinon S.T., Diaz D.T., Rupp Z.W., Kidambi A., Ramirez K.L., Flores J.M., Avila-Quintero V.J., Rhee T.G., Olsson M., Bloch M.H. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: a systematic review and meta-analysis // *Depress Anxiety*. – 2022. – Vol. 39. – Pp. 100–112. – <https://doi.org/10.1002/da.23222>
90. Highlights of prescribing information. Clozaril. – 2017. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084bl.pdf (accessed November 3, 2023).
91. Beri A., Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: A review of the evidence // *Ann Clin Psychiatry*. – 2014, May. – Vol. 26 (2). – Pp. 139–144.
92. Masdrakis V.G., Baldwin, D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>

93. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022, Jan. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
94. Wilkowska A., Wiglusz M.S., Cubala W.J. Clozapine in treatment-resistant bipolar disorder with suicidality. Three case reports // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 520. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00520>
95. Poyurovsky M., Papach P., Weizman A. Beneficial effect of a relatively low dose of clozapine in a bipolar depression patient with comorbid obsessive-compulsive disorder and severe suicidality // *Clin Neuropharmacol.* – 2020. – Vol. 43. – Pp. 169–170. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000406>
96. Vangala V.R., Brown E.S., Suppes T. Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report // *Bipolar Disord.* – 1999. – Vol. 2. – Pp. 123–124. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.010210.x>
97. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder // *Medicina (Kaunas).* – 2019, May. – Vol. 55 (6). – Art. 223. – <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>
98. Zarzar T., McEvoy J. Clozapine for self-injurious behavior in individuals with borderline personality disorder // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2013, Oct. – Vol. 3 (5). – Pp. 272–274. – <https://doi.org/10.1177/2045125313484323>
99. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения 12.08.2023).
100. Колумбийская шкала оценки тяжести суицидальности (C-SSRS). – 2009. – URL: <http://mcpg.org/wp-content/uploads/2019/04/C-SSRS.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
101. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2019. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (дата обращения 12.08.2023).
102. Шкала депрессии Калгари у пациентов шизофрении // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: https://sudact.ru/law/clinicheskie-rekomendatsii-shizofrenii-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3_3/ (дата обращения 12.08.2023).
103. Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/ (дата обращения 12.08.2023).
104. Шкала Гамильтона для оценки депрессии. – URL: <https://jekyll-hyde.ru/wp-content/uploads/2018/01/Shkala-depressii-Gamiltona.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
105. Шкала Монтомери – Асберг для оценки тяжести депрессивной симптоматики // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: <https://sudact.ru/law/clinicheskie-rekomendatsii-bipoliarnoe-afektivnoe-rasstroistvo-utv-minzdravom/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g6/> (дата обращения 12.08.2023).
106. Advanced Clinical Pharmacist. Clozapine – prescribing and monitoring guideline. – Available at: <https://www.dtcp.cptf.nhs.uk/FileHandler.ashx?id=1344> (accessed September 12, 2023).
107. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. VII / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2006.
108. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. X / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
109. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
110. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
93. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022, Jan. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
94. Wilkowska A., Wiglusz M.S., Cubala W.J. Clozapine in treatment-resistant bipolar disorder with suicidality. Three case reports // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 520. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00520>
95. Poyurovsky M., Papach P., Weizman A. Beneficial effect of a relatively low dose of clozapine in a bipolar depression patient with comorbid obsessive-compulsive disorder and severe suicidality // *Clin Neuropharmacol.* – 2020. – Vol. 43. – Pp. 169–170. – <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000406>
96. Vangala V.R., Brown E.S., Suppes T. Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report // *Bipolar Disord.* – 1999. – Vol. 2. – Pp. 123–124. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.1999.010210.x>
97. Paris J. Suicidality in Borderline Personality Disorder // *Medicina (Kaunas).* – 2019, May. – Vol. 55 (6). – Art. 223. – <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>
98. Zarzar T., McEvoy J. Clozapine for self-injurious behavior in individuals with borderline personality disorder // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2013, Oct. – Vol. 3 (5). – Pp. 272–274. – <https://doi.org/10.1177/2045125313484323>
99. Клинические рекомендации. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения 12.08.2023).
100. Колумбийская шкала оценки тяжести суицидальности (C-SSRS). – 2009. – URL: <http://mcpg.org/wp-content/uploads/2019/04/C-SSRS.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
101. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2019. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (дата обращения 12.08.2023).
102. Шкала депрессии Калгари у пациентов шизофрении // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: https://sudact.ru/law/clinicheskie-rekomendatsii-shizofrenii-utv-minzdravom-rossii/prilozhenie-g1-gn/3_3/ (дата обращения 12.08.2023).
103. Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/Oad989395bb89d5a337710f13145eef775644d4/ (дата обращения 12.08.2023).
104. Шкала Гамильтона для оценки депрессии. – URL: <https://jekyll-hyde.ru/wp-content/uploads/2018/01/Shkala-depressii-Gamiltona.pdf> (дата обращения 12.08.2023).
105. Шкала Монтомери – Асберг для оценки тяжести депрессивной симптоматики // Клинические рекомендации Шизофрения (утв. Минздравом России). – URL: <https://sudact.ru/law/clinicheskie-rekomendatsii-bipoliarnoe-afektivnoe-rasstroistvo-utv-minzdravom/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g6/> (дата обращения 12.08.2023).
106. Advanced Clinical Pharmacist. Clozapine – prescribing and monitoring guideline. – Available at: <https://www.dtcp.cptf.nhs.uk/FileHandler.ashx?id=1344> (accessed September 12, 2023).
107. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. VII / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Эко, 2006.
108. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. X / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – М.: Эко, 2009.
109. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
110. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoy terapii shizofrenii // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.