

Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных)

Е.Ю. Абриталин, Д.А. Борисов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Клозапин в настоящее время считается одним из основных препаратов для лечения резистентной шизофрении, однако, несмотря на его эффективность, у части пациентов сохраняется устойчивость к терапии. Кроме того, применение клозапина ограничено побочными эффектами и недостаточной эффективностью в отношении негативной симптоматики. В связи с этим представляет интерес комбинирование клозапина с антипсихотиками третьего поколения, в частности, с карипразином.

Цель исследования — анализ клинических случаев применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 2020 по 2024 г., проведен в базах публикаций PubMed и eLIBRARY.RU.

Результаты. Представлены клинические наблюдения применения комбинации клозапина и карипразина и проанализированы основания, позволяющие считать данную лекарственную схему в ряде случаев более перспективной, чем монотерапию клозапином.

Заключение. Накапливается все больше сведений об эффективном клиническом применении сочетания карипразина и клозапина, особенно у пациентов с преобладанием негативной симптоматики и/или выраженными дозозависимыми побочными эффектами от клозапина. Однако предлагаемая лекарственная схема нуждается в дальнейшем изучении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, карипразин, аугментация, негативная симптоматика, резистентная шизофрения

КОНТАКТЫ: Абриталин Евгений Юрьевич, e@abritalin.ru, ORCID: 0000-0001-9239-2221

Борисов Денис Алексеевич, borisofdenis@gmail.com, ORCID: 0009-0000-3625-692X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Абриталин Е.Ю., Борисов Д.А. Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 54–62. — DOI: 10.48612/psyph/t6rp-v3zd-hvp5

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Clozapine and Cariprazine Combination in the Treatment of Patients with Schizophrenia (Literature Review)

E.Yu. Abritalin, D. A. Borisov

Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Clozapine is currently considered as one of the main drugs for the treatment of treatment-resistant schizophrenia; however, despite its efficacy, some patients remain resistant to therapy. In addition, the use of clozapine is limited by side effects and insufficient effectiveness against negative symptoms. In this regard, combining clozapine with third-generation antipsychotics, in particular cariprazine, is a subject of considerable clinical interest.

Objective — to analyze clinical cases of using a combination of clozapine and cariprazine in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Methods. A search for full-text articles published from 2020 to 2024 was conducted in the PubMed and eLIBRARY.RU databases.

Results. Clinical observations of the use of clozapine and cariprazine combination therapy are presented, and the rationale for considering this regimen a more promising alternative to clozapine monotherapy for certain patient profiles is analyzed.

Conclusion. Increasing evidence supports the effective clinical use of cariprazine-clozapine combination therapy, especially in patients with predominant negative symptoms and/or pronounced dose-dependent side effects of clozapine. However, this drug regimen requires further investigation.

KEYWORDS: clozapine, cariprazine, augmentation, negative symptoms, treatment-resistant schizophrenia

CONTACTS: Abritalin Evgeny Yurievich, e@abritalin.ru, ORCID: 0000-0001-9239-2221

Borisov Denis Alekseevich, borisofdenis@gmail.com, ORCID: 0009-0000-3625-692X

CITATION: Abritalin E.Yu., Borisov D.A. Use of clozapine and cariprazine combination in the treatment of patients with schizophrenia (literature review) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 54–62. — DOI: 10.48612/psyph/t6rp-v3zd-hvp5 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Клозапин на сегодняшний день рассматривается как препарат преодоления резистентности при шизофрении и применяется в качестве третьей и последующих линий терапии [1–3]. Однако у 40–70 % пациентов отмечается сохранение устойчивых симптомов шизофрении даже при его назначении [4]. Также важно отметить, что монотерапия клозапином недостаточно влияет на негативную симптоматику и связана с большим количеством побочных эффектов, многие из которых являются дозозависимыми [4–6]. Все вышеизложенное ставит перед современной психофармакологией задачу по созданию новых терапевтических концепций аугментации данного препарата.

В представленной статье рассмотрена одна из перспективных схем фармакологической аугментации — комбинация клозапина с карипразином. В последние годы данная комбинация привлекает все больше внимания благодаря растущей доказательной базе, подтверждающей ее безопасность и эффективность.

Первоначально клозапин рассматривали как лекарственное средство с меньшим риском развития экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с типичными антипсихотиками, что и послужило основанием назвать его «атипичным». Однако в 1975 г. в Финляндии были зафиксированы случаи агранулоцитоза, вызванного приемом клозапина, что привело к его изъятию с рынков большинства стран мира [7]. Тем не менее в 1980-х годах интерес к препарату возобновился благодаря исследованиям, доказавшим его уникальную эффективность у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и показавшим его выраженный антисуицидальный эффект. В результате этого клозапин был повторно одобрен для ограниченного применения именно в таких группах пациентов [8–10].

Как уже упоминалось ранее, клозапин обладает значительно меньшим риском развития экстрапирамидной симптоматики, что еще на ранних этапах исследований послужило основанием для вывода о его относительно слабом антагонизме к D2-рецепторам [11]. При этом терапевтические эффекты клозапина, по всей видимости, обусловлены воздействием на другие нейротрансмиттерные системы, что и позволяет преодолевать лекарственную резистентность. На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих данное явление.

Первая теория заключается в существовании нескольких патофизиологически различных видов шизофрении: так называемые А (гипердофаминергический) и В (нормодофаминергический) подтипы. Именно второй подтип, согласно этой теории, мало отвечает на терапию D2-блокаторами [12, 13].

Вторая теория построена на феномене нейролептик-индуцированной гиперчувствительности дофаминергических рецепторов (в англоязычной литературе — Neuroleptic-induced supersensitivity, NIS). В соответствии с ней эффективность терапии определяется многорецепторным воздействием клозапина в условиях, когда дофаминергическая система оказывается терапевтически резистентной [14, 15].

Эти теории не противоречат друг другу и могут служить объяснением эффективности клозапина при резистентных формах шизофрении. Вероятно, противорезистентное действие антипсихотика обусловлено взаимным дополнением механизмов, описанных в обеих теориях.

В отношении недофаминергического действия клозапина имеется информация о высокой аффинности самого препарата и его метаболитов к серотонинергическим (5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆, 5HT₇), норадренергическим (α_1 , α_2), гистаминергическим (H₁) и холинергическим (M₁–M₅) рецепторам. За счет этого может происходить преодоление устойчивых к воздействию D2-антагонистов симптомов шизофрении (прежде всего, позитивных), но этот же механизм приводит к развитию часто отмечаемых дозозависимых побочных эффектов [4, 6].

Побочные эффекты клозапина можно классифицировать по тому, в какой нейромедиаторной системе отмечается нежелательное избыточное модулирование. Так, из-за слишком сильных холинергических эффектов препарата у пациентов могут отмечаться гиперсаливация, энурез и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта — наиболее часто отмечаемые в клинической практике дозозависимые побочные эффекты [6, 16].

В другую группу побочных действий входят нарушения, связанные с серотонинергической активностью клозапина. Так, имеются сведения, что антагонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам оказывает выраженное негативное влияние на метаболизм, способствуя развитию ожирения и метаболического синдрома [17]. Кроме того, встречаются данные о возможной связи между блокадой серотониновых рецепторов и появлением у пациентов обсессивно-компульсивной симптоматики [6, 18–20].

Помимо указанных явлений имеются подробные описания и других дозозависимых побочных эффектов клозапина: усиление негативной симптоматики, выраженная седация и снижение судорожного порога головного мозга (предположительно вследствие комплексного воздействия на нейротрансмиттерные системы), ортостатическая гипотензия (совместное адрено- и холиноблокирующее действие препарата) [6, 21, 22].

Аугментация карипразином: обоснование

На основании изложенного выше можно отметить, что оптимальная стратегия аугментации клозапина должна соответствовать следующим критериям:

- 1) обеспечивать усиление его терапевтической эффективности в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики;
- 2) способствовать снижению терапевтической дозы клозапина;
- 3) характеризоваться минимальным риском развития метаболических побочных эффектов.

С появлением третьего поколения антипсихотических средств активно исследуются возможности аугментации препаратами из этой группы, прежде

всего из-за высокой эффективности в лечении негативной симптоматики и из-за большей метаболической безопасности данных лекарственных средств. Парциальный агонизм к D2-рецепторам у антипсихотиков третьего поколения позволяет, с одной стороны, обеспечить дофаминергическую активность системы мезокортикального пути, ассоциированного с дефицитарными явлениями, а с другой, не блокировать дофаминовые рецепторы тубероинфундибулярного пути, минимизируя нейроэндокринные нарушения [23].

В настоящее время в арсенале практикующего врача есть три препарата из группы третьего поколения нейролептиков (арипипразол, карипразин и брекспипразол), которые могут применяться в том числе и для аугментации клозапина [4].

Наибольшее количество клинических данных представлено по схеме аугментации клозапина арипипразолом. Однако результаты применения такой комбинации остаются противоречивыми, что затрудняет формирование однозначных выводов о ее эффективности [4, 24]. В то же время комбинация клозапина с брекспипразолом описана в крайне малом количестве клинических наблюдений [4, 25, 26], что усложняет полноценную оценку, к тому же рецепторное сходство данного препарата с арипипразолом позволяет предположить схожесть и эффектов аугментации [27]. С учетом данных обстоятельств сочетанное применение клозапина с карипразином представляет определенный интерес.

Причина, по которой карипразин все активнее рассматривается как перспективный препарат для аугментации действия клозапина при терапевтически резистентной шизофрении, заключается в уникальном рецепторном профиле данного препарата, который дополняет недостающие компоненты воздействия монотерапии клозапином. Помимо парциального агонизма к D2-рецепторам, агонизма к 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}-рецепторам, характерного для всех антипсихотиков третьего поколения, карипразин отличается сильнейшим во всем классе D3-агонизмом [27, 28]. Считается, что воздействие именно на D3-рецепторы определяет прокогнитивный эффект препарата и играет важную роль в лечении негативной симптоматики [29]. Благодаря этому аугментация карипразином может представлять выраженные отличия от комбинирования с другими нейролептиками третьего поколения [27, 28].

Цель настоящего обзора — анализ клинических случаев применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении.

Материалы и методы

Был проведен поиск статей, опубликованных в период с 2020 по 2024 гг. в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU, по ключевым словам «клозапин», «карипразин», «аугментация», «негативная симптоматика», «резистентная шизофрения». Из первоначально найденных материалов были отобраны 25 наиболее релевантных публикаций, удовлетворявших цели настоящего обзора: 8 нарративных, 5 систематиче-

ских обзоров (в том числе 2 метаанализа), 1 ретроспективное и 3 проспективных исследования, а также 8 публикаций с отчетами о клинических случаях.

Эффективность аугментации клозапина карипразином: анализ клинических случаев

В 2021 г. было опубликовано описание клинического случая 47-летнего мужчины с клозапин-резистентной шизофренией [30]. В течение 20 лет пациент получал терапию амисульпридом, палиперидоном, оланзапином или арипипразолом без отчетливого эффекта, что послужило причиной назначить клозапин в дозировке до 400 мг в день. На фоне проводимой терапии снизилась выраженность продуктивной симптоматики, однако резко усилились негативные проявления заболевания (апатия, абulia, социальная изоляция, аффективная уплощенность). Для лечения отмечаемых нарушений было принято решение о включении в терапию карипразина с постепенной титрацией дозировки до 4,5 мг/сут. Примененная комбинация препаратов переносилась пациентом хорошо. На фоне лечения клозапином с добавлением карипразина было отмечено значительное снижение выраженности негативной симптоматики, что, в свою очередь, позволило добиться социальной реинтеграции и восстановления трудовой деятельности.

D. De Berardis и соавт. в том же году описывают 2 клинических случая, в которых у пациентов с шизофренией на фоне приема клозапина в высоких дозах отмечалось нарастание негативной симптоматики при сохраняющемся низком уровне реагирования на проводимую терапию [31].

Первый клинический случай демонстрирует историю 29-летней безработной женщины с дебютом шизофрении в 19 лет с полной резистентностью к терапии галоперидолом (в том числе в пролонгированной форме), оланзапином, палиперидоном и арипипразолом. У данной больной был ограниченный эффект на терапию клозапином в дозе до 450 мг/сут, несмотря на попытки усилить его действие назначением амисульпирида (до 800 мг/сут).

Для исследования динамики состояния пациенты использовали шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Перед началом комбинированного лечения показатели по данной шкале были следующими: суммарный балл — 113 (позитивная симптоматика — 22 балла, негативная — 33 балла, общие психопатологические нарушения — 58 баллов). Аугментация была начата с дозировки в 1,5 мг в сутки карипразина и через неделю доза была увеличена до 3 мг/сут без развития побочных эффектов.

На фоне аугментированной терапии отмечалась выраженная положительная динамика состояния, что отражалось в снижении показателей PANSS. Через 30 дней суммарный балл уменьшился до 89, позитивная симптоматика по шкале PANSS оценивалась в 18 баллов, негативная — 27 баллов, общие психопатологические нарушения — 44 балла. Еще через 3 месяца суммарный балл по PANSS составил 74,

позитивные нарушения — 14 баллов, негативные — 20 баллов, общие психопатологические — 40 баллов. При последнем описанном в публикации наблюдении, проведенном еще через 4 месяца, положительная динамика сохранялась: суммарный балл PANSS составил 57 баллов, позитивные нарушения — 10 баллов, негативные — 14 баллов, общие психопатологические — 33 балла.

Кроме того, в ходе проводимой терапии у пациентки отмечалось снижение индекса массы тела (ИМТ) с 26,8 до 24,6 кг/м² спустя 8 месяцев после начала аугментации, также удалось уменьшить суточную дозировку клозапина (до 400 мг/сут) при той же дозе карипразина (3 мг/сут) без ухудшения состояния. Пациентка стала более активной в течение дня, что позволило ей устроиться на работу с частичной занятостью.

Другой случай, описанный в этой публикации, демонстрирует историю пациента с анамнезом,отягощенным употреблением психоактивных веществ в начале заболевания. Перед назначением терапии клозапином он получал галоперидол, оланзапин и палиперидон (в пролонгированной форме) без какого-либо эффекта. За время приема данных препаратов, в отсутствие позитивной динамики в течение заболевания, у больного усилилась выраженность социальной дезадаптации, что привело к потере работы.

Назначение клозапина в монотерапии (до 350 мг/сут) не привело к существенному результату; лишь спустя полтора года наблюдалось некоторое улучшение в виде снижения выраженности враждебности и улучшении комплаенса. При попытке повысить дозировку клозапина до 400 мг/сут отмечалось нарастание седативного эффекта, из-за чего вернулись к прежней дозе (350 мг/сут).

В данном клиническом случае исследователи также оценивали динамику симптомов шизофрении по PANSS, первоначальные показатели были следующими: суммарный балл — 121, позитивная симптоматика — 27 баллов, негативная — 34 балла, общие психопатологические нарушения — 70 баллов. Лечение было начато с дозировки в 1,5 мг в день, и через 3 недели данной терапии уже наблюдалась положительная динамика: суммарный балл по шкале PANSS — 101, позитивные нарушения — 20 баллов, негативные — 30 баллов, общие психопатологические — 31 балл, при этом какие-либо побочные эффекты отсутствовали. В дальнейшем дозировка была увеличена до 3 мг/сут, что привело к еще более выраженному терапевтическому эффекту: через 2 месяца суммарный балл по шкале PANSS составил 77, позитивная симптоматика — 13 баллов, негативная — 15 баллов, общая психопатологическая — 49 баллов. При последней описанной в работе оценке PANSS, проведенной спустя еще 3 месяца, отмечалось дальнейшее снижение показателей: суммарный балл — 57, позитивные нарушения — 9 баллов, негативные — 12 баллов, общие психопатологические — 29 баллов.

Также в представленном клиническом случае отмечалось улучшение данных ИМТ: через 5,5 месяцев комбинированной терапии отмечалось снижение данного показателя с 28,4 до 25,6 кг/м². Дозировку

клозапина удалось уменьшить до 300 мг/сут без ухудшения состояния.

В 2022 г. была опубликована схожая история назначения пациенту с резистентной формой шизофрении терапии клозапином с последующей эффективной аугментацией карипразином [32]. На момент назначения карипразина пациент длительное время без заметного клинического улучшения дополнительно принимал сертралин (200 мг/сут) и вальпроевую кислоту (1200 мг/сут) с целью коррекции негативной и депрессивной симптоматики. После добавления карипразина (до 6 мг/сут) прием ранее назначенных препаратов продолжался, а доза клозапина была постепенно снижена с 450 до 275 мг/сут. Побочные эффекты не наблюдались, при этом присоединение карипразина сопровождалось отчетливым клиническим улучшением, особенно в отношении негативных и аффективных симптомов.

В том же 2022 г. Е. Oloyede и соавт. описали 5 случаев эффективной аугментации клозапина карипразином, в том числе у пациента с шизоаффективным расстройством. Карипразин назначали именно с целью коррекции негативной симптоматики, динамика иных клинических проявлений (продуктивные симптомы, когнитивные, метаболические нарушения и др.) подробно описаны не были. У всех пациентов отмечалась выраженная редукция негативной симптоматики по шкале оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) спустя 6 месяцев комбинированной терапии, которая оказалась эффективной даже у пациентов с длительной историей малоэффективного лечения заболевания после первого психотического эпизода и с наркологически осложненным анамнезом [33].

Первое групповое исследование эффективности аугментации клозапина карипразином было опубликовано S. Parra и соавт. в 2022 г. [34]. В данное исследование были включены 10 пациентов: 6 с диагнозом шизофрении, 3 с диагнозом шизоаффективное расстройство и 1 пациент с расстройством аутистического спектра [34]. Большинство пациентов переносили комбинированное лечение без значимых побочных эффектов, однако у одного из них при повышении дозировки карипразина отмечалось головокружение, компенсированное снижением дозы. У шести пациентов до включения в исследование проводилась аугментация амисульпиридом, рисперидоном и арипипразолом, однако добавление к клозапину карипразина было более эффективно. Два пациента из десяти выбыли из исследования: один — из-за акатизии, другой — по причине низкой эффективности, хотя дозировка у обоих пациентов более чем через месяц после начала приема оставалась равной 1,5 мг/сут [34]. У оставшихся восьми пациентов терапия продемонстрировала высокие результаты и статистически значимую позитивную динамику согласно данным PANSS: выраженность позитивных симптомов снизилась на 33,8 % ($p < 0,05$), негативных — на 65,8 % ($p < 0,05$), а общих психопатологических симптомов — на 48 % ($p < 0,05$) [34].

Другое исследование, проведенное М. Siwek и соавт. (2024) на группе из 12 пациентов, фокусировалось не столько на аугментации, сколько

Таблица. Сравнение проанализированных исследований, посвященных клиническому опыту аугментации клоzapина карипразином
Table. Comparison of cited studies on clinical experience of clozapine augmentation with cariprazine

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Психические расстройства в анализируемых случаях	Предшествующая терапия	Режим аугментации	Метод оценки	Побочные эффекты	Результаты / динамика
Darriga H.B., 2021 [30]	Case report / 1	Шизофрения	Амисульприд, палиперидон, оланзапин, арипипразол, клоzapин 400 мг/сут	К клоzapину добавлен карипразин до 4,5 мг/сут	Клиническая оценка	Нет	Снижение выраженности негативной симптоматики (апатия, абulia, аутизация), социальная реинтеграция, восстановление трудовой деятельности
De Berardis D. et al., 2021 (1-ый случай) [31]	Case report / 1	Шизофрения	Галоперидол, оланзапин, палиперидон, арипипразол; клоzapин до 450 мг/сут, аугментация амисульпридом до 800 мг/сут	К клоzapину добавлен карипразин 1,5–3 мг/сут; клоzapин снижен до 400 мг/сут	PANSS, BMI	Нет	Положительная динамика PANSS, снижение IMT (с 26,8 до 24,6), повышение активности, восстановление трудовой деятельности
De Berardis D. et al., 2021 (2-ой случай) [31]	Case report / 1	Шизофрения и злоупотребление ПАВ	Галоперидол, оланзапин, палиперидон; клоzapин 350–400 мг/сут	К клоzapину добавлен карипразин 1,5–3 мг/сут; клоzapин снижен до 300 мг/сут	PANSS, BMI	Нет	Положительная динамика PANSS, снижение IMT (с 28,4 до 25,6), социальная реадaptация
Bogren M., 2022 [32]	Case report / 1	Шизофрения	Клоzapин 450 мг/сут + сертралин 200 мг/сут + вальпроат 1200 мг/сут	К клоzapину добавлен карипразин 1,5–6 мг/сут; клоzapин снижен до 275 мг/сут	Клиническая оценка	Нет	Уменьшение выраженности негативных и аффективных симптомов
Oloyede E. et al., 2022 [33]	Case series / 5	Шизофрения (3), шизоaффективное расстройство (1), шизофрения и злоупотребление ПАВ (1)	Клоzapин, разные стабилизаторы настроения, антидепрессанты	К клоzapину добавлен карипразин (дозы не уточнены)	SANS	Нет (данных нет)	Значимая редукция негативной симптоматики через 6 месяцев
Pappa S. et al. 2022 [34]	Prospective study / 10	Шизофрения (6), шизоaффективное расстройство (3), расстройство аутистического спектра (1)	Клоzapин, аугментация арипипразолом, рисперидоном, амисульпридом	К клоzapину добавлен карипразин 1,5–6 мг/сут	PANSS	Акатизия (у 1), головокружение (у 1)	Снижение выраженности позитивных симптомов на 33,8 %, негативных на 65,8 %, общих на 48 % ($p < 0,05$); 2 пациента выбыли из исследования (1 – из-за низкой эффективности, 1 – из-за акатизии)
Swiek M. et al., 2024 [35]	Open-label / 12	Шизофрения	Разные антипсихотические средства в анамнезе	У 9 пациентов аугментация клоzapина карипразином, у 3 – добавление клоzapина к карипразину	Клиническая оценка	Побочные эффекты у 3	Положительная динамика в отношении негативных, позитивных, аффективных и когнитивных симптомов; повышение социального функционирования. У 3 пациентов – ухудшение симптомов или побочные эффекты (выбыли из исследования)

на комбинированной терапии в более широком смысле. То есть у девяти пациентов изучалась именно стратегия аугментации клозапина карипразином (переклечение как с монотерапии, так и с других комбинаций), тогда как у остальных, напротив, клозапин добавлялся к уже назначенной терапии карипразином, что отражает иной подход к комбинированию препаратов [35]. У трех из двенадцати пациентов наблюдалось усиление симптомов шизофрении и/или побочных эффектов, приведших к завершению их участия в исследовании. У остальных участников отмечался выраженный терапевтический эффект спустя 4–12 недель после начала лечения. Авторы обращали особое внимание на то, что у пациентов отмечалось улучшение не только в снижении выраженности негативных симптомов, но и в отношении продуктивных, аффективных и когнитивных симптомов, а также повышались общие функциональные возможности [35].

Обобщенные данные проанализированных исследований представлены в таблице.

Обсуждение

Как уже отмечалось ранее, эффективность карипразина в отношении негативной симптоматики на настоящий момент объясняется парциальным D2-агонизмом в мезокортикальных путях и сильным стимулирующим эффектом в отношении D3-рецепторов. В проанализированных публикациях у некоторых пациентов карипразин заменял другой антипсихотик третьего поколения — арипипразол для аугментации клозапина, после чего новая комбинация становилась эффективнее в отношении негативных симптомов [34, 35]. Кроме того, значительный интерес вызывает способность карипразина оказывать выраженное терапевтическое действие на продуктивную симптоматику при комбинированной терапии с клозапином в случаях его недостаточной эффективности. Для объяснения причины данного феномена необходимо еще раз отметить упоминавшиеся ранее концепции, объясняющие эффективность клозапина: клозапин эффективен при нормодофаминергическом подтипе шизофрении (согласно теории O.D. Howes и соавт., 2014), а недофаминергические эффекты клозапина позволяют преодолеть резистентность при развившейся гиперчувствительности дофаминовых рецепторов опосредованно через другие нейротрансмиттерные системы [12, 14].

Исходя из первой концепции, можно предположить наличие некоторых промежуточных состояний между А и В подтипами шизофрении, при которых применение парциального агониста совместно с клозапином может обеспечить дополнительную регуляцию дофаминовых рецепторов [12]. Согласно второй концепции (о дофаминовой сверхчувствительности), применение клозапина, возможно, позволяет обеспечить снижение сверхчувствительности к дофамину с последующим назначением препарата, модифицирующего дофаминергическую активность. В этом контексте особенно интересно, что, по имеющимся литературным данным, назначение парциального агониста может снизить риск развития дофаминовой гиперчувствительности [14, 36–38].

В проанализированных работах неоднократно встречались описания улучшения состояния пациентов после замены арипипразола на карипразин в комбинациях с клозапином [34, 35], однако авторами публикаций не формулируются ответы на возникающие в этих клинических случаях вопросы: почему карипразин эффективнее в некоторых ситуациях, чем арипипразол, хотя оба препарата имеют схожий механизм действия? Как карипразин влияет на позитивные симптомы, резистентные даже к клозапину — препарату, высокоэффективному в отношении данных нарушений?

Ключевой фармакодинамической особенностью карипразина является его высокая аффинность к D3-рецепторам, что в современной психофармакологии связывают с потенциалом в лечении негативной симптоматики. Представленные ранее в статье сведения о том, что карипразин может быть более эффективным средством аугментации клозапина, чем арипипразол, позволяют предполагать, что влияние карипразина на дефицитарные проявления способно опосредованно оказывать воздействие и на другие психопатологические кластеры.

Функциональная роль D3-рецепторов в патогенезе шизофрении к настоящему времени не в полной мере изучена, к тому же могут существовать дополнительные, не только рецепторные механизмы действия карипразина. В этой связи определенный интерес представляют исследования, в которых шизофрения рассматривается в парадигме коннектомики, на основе которых можно предположить, что карипразин способен оказывать определенное противорезистентное влияние на нейронные связи в дополнение к рецепторным воздействиям.

Несмотря на отсутствие на текущий момент прямых исследований, подтверждающих последнее предположение, имеются косвенные свидетельства в его пользу. В частности, исследование X. Wang и соавт. (2023) продемонстрировало противоположные эффекты позитивных и негативных симптомов на процессы интеграции/сегрегации сетей головного мозга. При этом авторы обсуждают возможное наличие «латентных» или общих факторов, которые могли бы объединять разные психопатологические кластеры [39].

В работе J.M. Sheffield и соавт. (2015) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии были представлены доказательства связи между негативными и когнитивными симптомами шизофрении [40]. Эти данные указывают на возможные коннектомные взаимодействия при различных клинических проявлениях заболевания.

В исследовании M.A. Meier и соавт. (2019) под воздействием карипразина была зафиксирована значительная модуляция осцилляторной активности гиппокампа у крыс с моделью шизофрении [41]. Результаты данного исследования можно интерпретировать как косвенное свидетельство значительных изменений в коннектомных взаимодействиях лимбических структур мозга. Именно лимбическая система, согласно ряду работ, демонстрирует наиболее выраженные нарушения коннективности, ассоциированные как с негативной, так и с продуктивной симптоматикой [39, 42].

Влияние карипразина на нейронные связи, разумеется, нуждается в дальнейшем изучении. Перспективность подобных исследований, в частности, показана в работе L.S. Dominicus и соавт. (2023), которая рассматривает функциональную связность как средство оценки эффективности антипсихотической терапии [43].

Возвращаясь к обсуждению применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении, можно отметить, что, несмотря на неполную ясность синергического действия, имеющиеся данные о рецепторной активности данных препаратов позволяют рассматривать их лекарственную комбинацию перспективной, однако для более обоснованных выводов нужны дополнительные исследования.

Помимо оценки эффективности препарата, другим центральным аспектом любой новой терапевтической стратегии является ее безопасность. Ограничения в аугментации клозапина возникают вследствие высокого риска токсических реакций [6]. Помимо профиля безопасности собственно аугментирующего препарата, необходимо минимизировать риск фармакокинетических взаимодействий, способных изменить плазменную концентрацию клозапина. Карипразин (как и арипипразол) отвечает данному запросу, так как метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP2D6, тогда как клозапин — CYP1A2, следовательно, карипразин не влияет на стабильность уровня клозапина в крови [4].

Отдельная тема для обсуждения, сформулированная ранее, — определение особенностей состояния пациентов, для которых данная терапевтическая схема может иметь наибольшую перспективность. В большинстве проанализированных исследований значительная динамика отмечалась у пациентов с преобладанием негативной симптоматики, резистентной к монотерапии клозапином и различным его комбинациям, включающим в себя такие препараты, как амисульпирид и арипипразол [4, 30–35].

Другим важным аспектом аугментации является необходимость коррекции метаболических изменений и других дозозависимых побочных эффектов клозапина, в том числе за счет снижения его дозировки. В изученных публикациях при добавлении к терапии клозапином карипразина нередко появлялась возможность в дальнейшем снизить дозу клозапина [4, 6, 30–35, 44].

Таким образом, можно выделить следующие основные позиции для рассмотрения вопроса о применении карипразина в качестве аугментирующего агента действия клозапина: преобладание в клинической картине негативной симптоматики, выраженные дозозависимые побочные эффекты клозапина, неэффективность комбинаций с другими антипсихотиками.

Заключение

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше сведений об эффективном клиническом применении сочетания карипразина и клозапина. Чаще всего карипразин добавляют к терапии клозапином, однако ограниченно описаны и обратные ситуации, когда клозапин применяется для аугментации терапии карипразином. В исследованиях по этой теме была продемонстрирована перспективность добавления карипразина в схему лечения больных шизофренией с резистентностью к монотерапии клозапином и к другим схемам аугментации, у которых преобладает негативная симптоматика и/или выражены дозозависимые побочные эффекты клозапина.

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, они выполнены на ограниченном числе пациентов, что определяет необходимость дополнительного изучения такой лекарственной комбинации, более точной оценки профиля безопасности и эффективности, а также определения наиболее подходящей целевой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
2. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (дата обращения 12.08.2025).
3. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – Тематический выпуск № 1. – С. 3–40.
4. Vasiliiu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069432>
5. Mizuno Y., McCutcheon R.A., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, no. 4. – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
6. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A focus on the adverse effects of clozapine // Ther Adv Drug Saf. – 2018. – Vol. 9, no. 5. – Pp. 237–256. – <https://doi.org/10.1177/2042098618756261>
7. De la Chapelle A., Kari C., Nurminen M., Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study // Hum Genet. – 1977. – Vol. 37, no. 2. – Pp. 183–194. – <https://doi.org/10.1007/BF00393581>

REFERENCES

1. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Alfimov P.V. Algorithm of biological therapy of schizophrenia // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
2. Shizophreniya. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. Jelektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (data obrashheniya 12.08.2025).
3. Hasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoj terapii shizophrenii vseмирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Chast' 1. Obnovlennaja redakcija 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizophrenii i terapevticheski rezistentnyh sluchaev // Sovremennaya Terapiya Psicheskikh Rasstrojstv. – 2013. – Tematicheskij vypusk № 1. – S. 3–40.
4. Vasiliiu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069432>
5. Mizuno Y., McCutcheon R.A., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, no. 4. – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
6. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A focus on the adverse effects of clozapine // Ther Adv Drug Saf. – 2018. – Vol. 9, no. 5. – Pp. 237–256. – <https://doi.org/10.1177/2042098618756261>
7. De la Chapelle A., Kari C., Nurminen M., Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study // Hum Genet. – 1977. – Vol. 37, no. 2. – Pp. 183–194. – <https://doi.org/10.1007/BF00393581>

8. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик клозапин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 58–63.
9. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, no. 1. – Pp. 82–91.
10. 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. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, no. 9. – Pp. 789–796. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
12. Howes O.D., Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic) // Br J Psychiatry. – 2014. – Vol. 205, no. 1. – Pp. 1–3. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
13. Карлссон А., Лекрубе И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Dunitz, 2004. – 204 с.
14. Kimura H., Kanahara N., Iyo M. Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 403. – Art. 113126. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113126>
15. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–50.
16. Tanzer T., Warren N., McMahon L., et al. Treatment strategies for clozapine-induced nocturnal enuresis and urinary incontinence: A systematic review // CNS Spectr. – 2022. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1017/S1092852922000050>
17. Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мوشевитин С.Ю., Мосолов С.Н. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – с. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>
18. De Luca V., Müller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 10, no. 5. – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.1017/S1461145707007547>
19. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1503/jpn.140021>
20. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
21. Khan A.H., Zaidi S. Clozapine: improvement of negative symptoms of schizophrenia // Cureus. – 2017. – Vol. 9, no. 12. – <https://doi.org/10.7759/cureus.1973>
22. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
23. Bolonna A.A., Kerwin R.W. Partial agonism and schizophrenia // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 186, no. 1. – Pp. 7–10. – <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.7>
24. Srisuranant M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // J Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 62. – Pp. 38–47. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004>
25. Orsolini L., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy // Asian Jp Psychiatry. – 2022. – Vol. 72. – Art. 103121. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121>
26. Orsolini L., Valenta S.T., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: Two case reports // Eur Psychiatry. – 2022. – Vol. 65. – Pp. S355–S356. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.903>
27. Mohr P., Veleba B., Bittnerová D., Španiel F. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-prefering, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 333, no. 1. – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
29. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
30. Darriba H.B. Combined use of clozapine and cariprazine in treatment-resistant schizophrenia: Is it a good choice? // Eur Psychiatry. – 2021. – Vol. 64, suppl. 1. – Pp. S798–S799. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2116>
8. Danilov D.S. Atipichnyj nejroleptik klozapin (azaleptin): spektr terapevticheskikh jeffektov i povtornaja ocenka jeffektivnosti pri lechenii shizofrenii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 58–63.
9. Meltzer H.Y., Alphas L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, no. 1. – Pp. 82–91.
10. Hasanova A.K., Kovriznyh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal'nyj jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i klinicheskogo monitoringa) // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003>
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, no. 9. – Pp. 789–796. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
12. Howes O.D., Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic) // Br J Psychiatry. – 2014. – Vol. 205, no. 1. – Pp. 1–3. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
13. Karlsson A., Lekrube I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Dunitz, 2004. – 204 s.
14. Kimura H., Kanahara N., Iyo M. Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 403. – Art. 113126. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113126>
15. Mosolov S.N. Psihozy dofaminovoj giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsichoticheskoj farmakoterapii shizofrenii: chto nuzhno znat' praktikujushemu vrachu // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2018. – № 4. – С. 41–50.
16. Tanzer T., Warren N., McMahon L., et al. Treatment strategies for clozapine-induced nocturnal enuresis and urinary incontinence: A systematic review // CNS Spectr. – 2022. – Pp. 1–12. – <https://doi.org/10.1017/S1092852922000050>
17. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshhevitin S.Ju., Mosolov S.N. Farmakogeneticheskie prediktory metabolicheskikh narushenij pri primenenii klozapina // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – с. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>
18. De Luca V., Müller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 10, no. 5. – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.1017/S1461145707007547>
19. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 89–99. – <https://doi.org/10.1503/jpn.140021>
20. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessivno-kompul'sivnaja simptomatika, inducirovannaja primeneniem klozapina (algoritm korrekcii) // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003>
21. Khan A.H., Zaidi S. Clozapine: improvement of negative symptoms of schizophrenia // Cureus. – 2017. – Vol. 9, no. 12. – <https://doi.org/10.7759/cureus.1973>
22. Kirilochev O.O. Oslozhenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
23. Bolonna A.A., Kerwin R.W. Partial agonism and schizophrenia // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 186, no. 1. – Pp. 7–10. – <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.7>
24. Srisuranant M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // J Psychiatry Res. – 2015. – Vol. 62. – Pp. 38–47. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004>
25. Orsolini L., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy // Asian Jp Psychiatry. – 2022. – Vol. 72. – Art. 103121. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121>
26. Orsolini L., Valenta S.T., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: Two case reports // Eur Psychiatry. – 2022. – Vol. 65. – Pp. S355–S356. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.903>
27. Mohr P., Veleba B., Bittnerová D., Španiel F. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-prefering, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 333, no. 1. – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
29. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-receptorov v mehanizme dejstva sovremennykh antipsichotikov // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
30. Darriba H.B. Combined use of clozapine and cariprazine in treatment-resistant schizophrenia: Is it a good choice? // Eur Psychiatry. – 2021. – Vol. 64, suppl. 1. – Pp. S798–S799. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2116>

31. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L., et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: a report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
32. Bogren M., Bylund L., Hellebusch R., et al. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.887547>
33. Oloyede E., Clark I., Mace S. et al. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: A case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
34. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., et al. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
35. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A. et al. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia: A retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
36. Yin J., Barr A.M., Ramos-Miguel A., Procyshyn R.M. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: A comprehensive review // *Curr Neuropharmacol*. – 2017. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606093602>
37. Russell G., Reinfeld S., Kam O. et al. Case series on aripiprazole and dopamine supersensitivity psychosis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 37, no. 3. – Pp. 122–128. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000391>
38. Sahlsten Schölin J., Engh J.A., Kroken R.A., Løberg E.M. Successful switching from risperidone to cariprazine in a schizophrenic patient with pronounced functional deficit: Case report // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1155395>
39. Wang X., Chang Z., Wang R. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia // *Commun Biol*. – 2023. – Vol. 6. – <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04637-0>
40. Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72, no. 6. – Pp. 600–608. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0669>
41. Meier M.A., Lemerrier C.E., Kulisch C. et al. The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices // *Br J Pharmacol*. – 2020. – Vol. 177, no. 7. – Pp. 1622–1634. – <https://doi.org/10.1111/bph.14923>
42. Zhu T., Ma J., Yu Y. et al. Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.957685>
43. Dominicus L.S., van Rijn L., van der A J. et al. fMRI connectivity as a biomarker of antipsychotic treatment response: A systematic review // *Neuroimage Clin*. – 2023. – Vol. 40. – <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103515>
44. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
31. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L., et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: a report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
32. Bogren M., Bylund L., Hellebusch R., et al. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.887547>
33. Oloyede E., Clark I., Mace S. et al. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: A case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
34. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., et al. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
35. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A. et al. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia: A retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
36. Yin J., Barr A.M., Ramos-Miguel A., Procyshyn R.M. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: A comprehensive review // *Curr Neuropharmacol*. – 2017. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606093602>
37. Russell G., Reinfeld S., Kam O. et al. Case series on aripiprazole and dopamine supersensitivity psychosis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 37, no. 3. – Pp. 122–128. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000391>
38. Sahlsten Schölin J., Engh J.A., Kroken R.A., Løberg E.M. Successful switching from risperidone to cariprazine in a schizophrenic patient with pronounced functional deficit: Case report // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1155395>
39. Wang X., Chang Z., Wang R. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia // *Commun Biol*. – 2023. – Vol. 6. – <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04637-0>
40. Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72, no. 6. – Pp. 600–608. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0669>
41. Meier M.A., Lemerrier C.E., Kulisch C. et al. The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices // *Br J Pharmacol*. – 2020. – Vol. 177, no. 7. – Pp. 1622–1634. – <https://doi.org/10.1111/bph.14923>
42. Zhu T., Ma J., Yu Y. et al. Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.957685>
43. Dominicus L.S., van Rijn L., van der A J. et al. fMRI connectivity as a biomarker of antipsychotic treatment response: A systematic review // *Neuroimage Clin*. – 2023. – Vol. 40. – <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103515>
44. Kidjaeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrekcii kardiometabolicheskikh naruszenij antipsihoticheskoy farmakoterapii // *Sovremennaa Terapiia Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>