

# Аугментация клозапина другим антипсихотиком при резистентной шизофрении (систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований)

Д.Р. Булатова, Д.И. Малин

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

## РЕЗЮМЕ

В проведенном систематическом обзоре дана оценка эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении (КРШ). Обзор выполнен по критериям PRISMA и включает 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 1192 пациентов с длительностью наблюдения от 6 до 52 недель. В ходе исследования установлено, что амисульприд является наиболее эффективным антипсихотиком, который позволяет добиться терапевтического эффекта с редукцией продуктивной и негативной психопатологической симптоматики при его добавлении к клозапину при КРШ. Арипипразол мало влиял на динамику продуктивной психопатологической симптоматики, однако приводил к снижению массы тела, уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови и устранял синдром гиперпролактинемии. Большинство рассмотренных в обзоре работ имеют ряд ограничений. Вошедшие в обзор исследования различаются по методам оценки, масштабу и году проведения, критериям отбора, характеру и длительности проводимой терапии. Результаты многих исследований опираются на единичные РКИ с небольшим числом пациентов и высоким риском ошибки второго рода, что не исключает ложноотрицательного результата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, резистентность к клозапину, аугментация клозапина

**КОНТАКТЫ:** Булатова Диляра Рустемовна, dlybulatovai@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4166-3384

Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментация клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 28–37. — DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** работа выполнена в рамках темы Государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, НИОКТР № 124020800062-5 «Персонификация различных методов биологической терапии аффективных расстройств и шизофрении в разные возрастные периоды» и подготовки Клинических рекомендаций Минздрава России «Шизофрения (F20.0) (у взрослых)».

## Augmentation of Clozapine with Another Antipsychotic in Treatment-Resistant Schizophrenia (Systematic Analysis of Randomised Controlled Trials)

D.R. Bulatova, D.I. Malin

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

Presented systematic review assesses the efficacy of clozapine augmentation with other antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia (CRS). The review was performed according to the PRISMA criteria and included 20 randomized controlled trials (RCTs) involving 1192 patients with an observation period of 6 to 52 weeks. The study found that amisulpride is the most effective antipsychotic, which allows achieving a therapeutic effect with a reduction in positive and negative psychopathological symptoms when added to clozapine in CRS. Aripiprazole had little effect on the dynamics of productive psychopathological symptoms, but led to a decrease in body weight, cholesterol and low-density lipoprotein levels in the blood serum and eliminated hyperprolactinemia syndrome. Most of the studies included in the review have a number of limitations. The studies included in the review differ in evaluation methods, scale and year of implementation, selection criteria, nature and duration of therapy. The results of many studies are based on single RCTs with a small number of patients and a high risk of a second type error, which does not exclude a false negative result.

**KEYWORDS:** schizophrenia, clozapine- resistance, clozapine augmentation

**CONTACTS:** Bulatova Dilyara Rustemovna, dlybulatovai@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4166-3384

Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

**CITATION:** Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentation of clozapine with other antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia (analysis of randomized controlled trials) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 28–37. — DOI: 10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb [in Russian].

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

**FUNDING:** the work was carried out within the framework of the State Assignment of the V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, NIOKTR No. 124020800062-5 "Personification of various methods of biological therapy of affective disorders and schizophrenia in different age periods", and the preparation of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia "Schizophrenia (F20.0) (in adults)".

## Введение

Шизофрения представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм хронических психических заболеваний, клиническая картина которой характеризуется сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, а также когнитивными расстройствами, приводящими к социальной дезадаптации [1]. По данным ряда исследований, до 1 % населения мира страдают шизофренией, а риск развития болезни в течение жизни составляет 7,2 на 1000 человек [2, 3]. При этом смертность при шизофрении от различных причин в несколько раз превышает смертность в общей популяции [3].

На сегодняшний день основным способом лечения шизофрении остается антипсихотическая фармакотерапия. Антипсихотические препараты применяют как для купирования острых симптомов, так и в период ремиссии с целью профилактики рецидива, поддержания социальной адаптации и качества жизни [4–6]. Однако широкое использование антипсихотиков не смогло полностью решить проблему лечения шизофрении. По разным оценкам, от 25 до 50 % пациентов проявляют резистентность к антипсихотической терапии [7, 8]. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов показывают, что клозапин превосходит другие антипсихотики при лечении терапевтически резистентной шизофрении [9]. Однако от 40 до 70 % пациентов не поддаются лечению клозапином [10]. Кроме того, назначение клозапина может быть ограничено в связи с его плохой переносимостью и развитием побочных эффектов и осложнений [11]. В связи с этим в клинической практике возникает потребность усиления действия клозапина с помощью добавления еще одного антипсихотика [12–14]. Однако на сегодняшний день четких доказательств такой стратегии не представлено [15–18].

В психиатрии назначение двух и более антипсихотиков рассматривают как антипсихотическую полипрагмазию [13, 15, 19]. Она опасна тем, что одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов может приводить к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям и способствовать развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений [20]. В отношении антипсихотических средств это может характеризоваться возрастанием метаболических, нейроэндокринных и экстрапирамидных нарушений [15, 21, 22], а также усилением кардиотоксического действия с удлинением интервала QT [23, 24]. При этом большинство современных рекомендаций по лечению шизофрении указывают на предпочтительность антипсихотической монотерапии даже при терапевтически резистентной шизофрении [25–28]. В руководстве Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологическому лечению шизофрении (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) рекомендуется использовать сочетание нескольких антипсихотиков только в определенных индивидуальных случаях, например, у пациентов с шизофренией, не отвечающих на терапию высокими дозами клозапина, или на короткий период при переходе с одного препарата на другой [5].

Несмотря на это в клинической практике часто приходится сталкиваться с назначением нескольких антипсихотиков [15, 29–31]. Распространенность применения антипсихотической полипрагмазии при лечении шизофрении в различных странах мира варьируется от 20 до 70 % и постепенно увеличивается с каждым годом [32–35]. Причины, по которым назначают несколько антипсихотиков, могут быть различными. Как правило, второй антипсихотик применяют с целью аугментации при недостаточной эффективности монотерапии для достижения более быстрого терапевтического эффекта, а также для усиления воздействия на негативные симптомы и когнитивные нарушения [36–38] или вместо бензодиазепинов для коррекции сна [39]. Значительная часть проведенных исследований касается возможности аугментации клозапина другим антипсихотиком при клозапин-резистентной шизофрении (КРШ) [17–19].

**Цель** настоящего обзора — дать обоснованную оценку результатов РКИ по анализу эффективности аугментации клозапина другим антипсихотиком при лечении КРШ.

## Методика исследования

Систематический обзор проведен согласно критериям PRISMA. Для решения поставленных задач выполнен поиск в базе данных Google Scholar и PubMed РКИ на английском языке, посвященных оценке эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при лечении КРШ. Был использован следующий набор ключевых слов: *clozapine augmentation*, *clozapine-resistant schizophrenia*. В обзор были включены только РКИ численностью участников не менее 15 человек. По данному запросу было идентифицировано 1628 публикаций, из них 1570 в Google Scholar и 58 в PubMed (см. рисунок). На первом этапе были



исключены публикации, названия которых не соответствуют теме данного обзора, а также дублированные публикации. В результате первого этапа идентификации было отобрано 34 статьи. На втором этапе скрининга после изучения тезисов (абстракт) было исключено 9 статей и оставлено 25 публикаций. На третьем этапе после прочтения полных версий статей было исключено еще 5, включая 2 статьи, посвященные пимозиду (данный антипсихотик не используется в Российской Федерации), и оставлено 20 статей. Таким образом, в общей сложности было проанализировано 20 РКИ с участием 1192 пациентов и длительностью наблюдения от 6 до 52 недель.

## Результаты

Анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по аугментации клозапина другими антипсихотиками

Нами было выявлено 15 РКИ с использованием в качестве контроля плацебо для оценки эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ. Характеристики этих исследований и их результаты представлены в табл. 1.

Большинство опубликованных плацебо-контролируемых исследований было посвящено оценке

аугментации клозапина антипсихотиками, обладающими высоким сродством к дофаминовым  $D_2$ -рецепторам, такими как сульпирид, пимозид, амисульприд, рисперидон, zipрасидон. Это связано с тем, что клозапин обладает низким сродством к  $D_2$ -рецепторам, а добавление другого антипсихотика с их мощной блокадой расширяет спектр фармакологического воздействия и может повысить эффективность терапии [40]. Другой стратегией аугментации клозапина при КРШ являлось назначение арипипразола. Арипипразол — антипсихотик третьего поколения, который является частичным агонистом дофаминовых  $D_2/D_3$ -рецепторов, а также агонистом серотониновых  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{2A}$  и  $5-HT_{2C}$ -рецепторов. Препарат подавляет активность дофамина при его высоком содержании и стимулирует активность при его низком уровне [41].

### Сульпирид + клозапин vs клозапин + плацебо

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 28 пациентов с шизофренией, не реагирующих на клозапин, была изучена эффективность добавления к клозапину в дозе 400 мг/сут сульпирида в дозе 600 мг/сут. В группе, принимавшей сульпирид в сочетании с клозапином, наблюдалась более значительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) и шкале оценки позитивных симптомов (SAPS) по сравнению с плацебо [42].

**Таблица 1.** Характеристика и результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по аугментации эффекта клозапина другими антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении

**Table 1.** Characteristics and results of randomized placebo-controlled studies on augmentation of the effect of clozapine with other antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia

| № | Авторы (страна)                           | Терапия (количество больных)                                                       | Продолжительность лечения | Оценка эффективности терапии                                   | Результат                                                                                                                                                                     |
|---|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Shiloh R. et al., 1997 [42] (Израиль)     | Сульпирид 600 мг + клозапин 400 мг<br>Плацебо + клозапин 400 мг<br>(n = 28)        | 10 недель                 | BPRS, SAPS                                                     | Уменьшение выраженности продуктивной симптоматики по сравнению с плацебо                                                                                                      |
| 2 | Assion H.J. et al., 2008. [44] (Германия) | Амисульприд 400..600 мг + клозапин 300 мг<br>Плацебо + клозапин 300 мг<br>(n = 16) | 6 недель                  | BPRS, CGI, GAF и MADRS, ERS, пролактин                         | Улучшение состояния по шкале CGI, GAF и MADRS, увеличение ЭПС и уровня пролактина по сравнению с плацебо                                                                      |
| 3 | Barnes et al., 2017 [45] (Великобритания) | Амисульприд 800 мг + клозапин 400 мг<br>Плацебо + клозапин 400 мг<br>(n = 68)      | 12 недель                 | PANSS, BPRS CDSS, SAS, BARS, AIMS, ИМТ, ЭКГ                    | Уменьшение выраженности негативных симптомов, увеличение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и увеличение уровня пролактина по сравнению с плацебо              |
| 4 | Zhu M.H. et al., 2022 [40] (Китай)        | Амисульприд 800 мг + клозапин 550 мг<br>Плацебо + клозапин 550 мг<br>(n = 80)      | 12 недель                 | PANSS, SANS, CGI, RBANS, TESS, лабораторное обследование и ЭКГ | Улучшение состояния по шкале позитивных и негативных симптомов сравнению с плацебо. Не выявлено различий по ИМТ, скорректированному интервалу QT и лабораторными показателями |
| 5 | Josiassen R. et al., 2005 [46] (США)      | Рisperидон 6 мг + клозапин 500 мг<br>Плацебо + клозапин 500 мг<br>(n = 40)         | 6 и 12 недель             | BPRS, SANS, SAS                                                | Улучшение состояния по сравнению с плацебо без увеличения выраженности ЭПС                                                                                                    |

Окончание таблицы 1

| №  | Авторы (страна)                                | Терапия (количество больных)                                                           | Продолжительность лечения | Оценка эффективности терапии                         | Результат                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | Anil Yagcioglu A.E. et al., 2005 [47] (Турция) | Рisperидон 6 мг + клозапин (нет данных)<br>Плацебо + клозапин (нет данных)<br>(n = 30) | 6 недель                  | PANSS, CGI, UKU, CDSS, GAF                           | Не выявлено статистически значимых различий между группами                                                                                                                 |
| 7  | Honer W.G. et al., 2006 [48]. (Канада)         | Рisperидон 3 мг + клозапин 400 мг<br>Плацебо + клозапин 400 мг<br>(n = 68)             | 18 недель                 | PANSS                                                | Не выявлено статистически значимых различий между группами                                                                                                                 |
| 8  | Freudenreich O. et al., 2007 [49] (США)        | Рisperидон 4 мг + клозапин 700 мг<br>Плацебо + клозапин 700 мг<br>(n = 24)             | 8 недель                  | PANSS, SANS AIMS                                     | Не выявлено статистически значимых различий между группами                                                                                                                 |
| 9  | Weiner E et al., 2010 [50] (США)               | Рisperидон 4 мг + клозапин (нет данных)<br>Плацебо + клозапин (нет данных)<br>(n = 64) | 16 недель                 | BPRS, SANS CGI, SAS                                  | Незначительное улучшение в отношении позитивных симптомов и выраженное улучшение в отношении негативных симптомов, более высокий уровень пролактина по сравнению с плацебо |
| 10 | Muscattello M.R. et al., 2014 [51] (Италия)    | Зипрасидон 80 мг + клозапин 600 мг<br>Плацебо + клозапин 600 мг<br>(n = 40)            | 16 недель                 | PANSS, BPRS CDSS, ЭКГ                                | Уменьшение выраженности позитивных и негативных симптомов и улучшение когнитивных функций, не было различий в отношении увеличения интервала QT по сравнению с плацебо     |
| 11 | Chang J.S. et al., 2008 [52] (Корея)           | Арипипразол 30 мг + клозапин 400 мг<br>Плацебо + клозапин 400 мг<br>(n = 61)           | 8 недель                  | BPRS SANS MADRS, UKU                                 | Уменьшение выраженности негативных симптомов, снижение уровня триглицеридов и пролактина по сравнению с плацебо                                                            |
| 12 | Muscattello M.R. et al., 2011 [53] (Италия)    | Арипипразол 30 мг + клозапин 400 мг<br>Плацебо + клозапин 400 мг<br>(n = 31)           | 24 недели                 | BPRS, SAPS CDSS                                      | Уменьшение выраженности позитивной и общей психопатологической симптоматики по сравнению с плацебо                                                                         |
| 13 | Fleischhacker W.W. et al., 2010 [54] (Австрия) | Арипипразол 15 мг + клозапин 900 мг<br>Плацебо + клозапин 900 мг<br>(n = 207)          | 16 недель                 | PANSS, CGI, SAS, ИМТ, ЭКГ, лабораторные обследования | Отсутствие влияния на позитивные и негативные симптомы, снижение ИМТ, холестерина и ЛПНП, увеличение ЭПС по сравнению с плацебо                                            |

**Примечание.** PANSS — шкала позитивных и негативных синдромов; BPRS — шкала краткой психиатрической оценки; CGI — шкала глобального клинического впечатления; SAPS — шкала оценки позитивных симптомов; SANS — шкала оценки негативных симптомов; MADRS — шкала оценки депрессии Монтгомери — Асберг; HAM-D — шкала оценки депрессии Гамильтона; CDSS — шкала оценки депрессии Калгари при шизофрении; GAF — шкала оценки глобального функционирования; SAS — шкала Симпсона — Ангуса; BARS — шкала оценки акатизии Барнса; AIMS — шкала аномальных непроизвольных движений; UKU — шкала оценки побочных эффектов; ERS — шкала экстрапирамидных симптомов; LUNSERS — шкала оценки побочных эффектов нейролептиков Ливерпульского университета; TESS — шкала симптомов, возникающих при лечении; ЭПС — экстрапирамидные симптомы; ЭКГ — электрокардиограмма; ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

**Note.** PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS — Brief Psychiatric Rating Scale; CGI — Clinical Global Impression scale; SAPS — Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS — Scale for the Assessment of Negative Symptoms; MADRS — Montgomery — Åsberg Depression Rating Scale; HAM-D — Hamilton Depression Rating Scale; CDSS — Calgary Depression Scale for Schizophrenia; GAF — Global Assessment of Functioning scale; SAS — Simpson — Angus Scale; BARS — Barnes Akathisia Rating Scale; AIMS — Abnormal Involuntary Movement Scale; UKU — Udvag for Kliniske Undersøgelser (Side Effect Rating Scale); ERS — Extrapyramidal Symptom Rating Scale; LUNSERS — Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale; TESS — Treatment Emergent Symptom Scale; ЭПС — extrapyramidal symptoms; ЭКГ — electrocardiogram; ИМТ — body mass index; ЛПНП — low-density lipoprotein.

#### Амисульприд + клозапин vs с клозапин + плацебо

Это антипсихотик второго поколения, обладающий высоким сродством к дофаминовым  $D_2/D_3$ -рецепторам и по своим фармакологическим характеристиками близкий к сульпириду [43]. Эффективность амисульприда в качестве аугментации терапии клозапином была изучена в трех РКИ, результаты которых нельзя считать однозначными. Так, результаты 6-недельного РКИ с участием 16 пациентов, которым

назначали амисульприд в дозе 400 и 600 мг/сут в сочетании с клозапином 300 мг/сут, показали, что применение более высокой дозы препарата приводит к улучшению состояния пациентов, оцениваемого по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF), шкале глобального клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) и шкале депрессии Монтгомери — Асберг (Montgomery-Åsberg Depression Rating

Scale, MADRS) по сравнению с плацебо. Однако по краткой психиатрической оценочной шкале (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) к окончанию курса терапии различий по сравнению с плацебо отмечено не было. Авторы [43] объясняют это малой мощностью исследования. Кроме того, в группе пациентов, у которых клозапин аугментировался амисульпридом, отмечалось более частое появление экстрапирамидных побочных эффектов, таких как тремор, брадикинезия, акатизия и повышение уровня пролактина в сыворотке крови [44]. В другом 6-недельном РКИ, проведенном в Манчестерском университете с участием 68 больных с КРШ, не было выявлено различий между амисульпридом, который назначали в дозе 400 мг/сут, и плацебо к окончанию курса терапии по динамике психического состояния, оцениваемого на основании общего балла шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Однако был отмечен положительный эффект по влиянию на негативные симптомы этой шкалы. При этом с амисульпридом было связано большее количество побочных эффектов, в том числе увеличение интервала QT [45]. Наиболее обнадеживающие результаты продемонстрировало исследование, проведенное в Шанхайском центре психического здоровья [40]. В группе пациентов, получавших амисульприд в дозе 800 мг/сут в сочетании с клозапином 550 мг/сут, по сравнению с группой получавших плацебо на 6-й и 12-й неделях лечения, наблюдалось статистически значимое снижение общего балла PANSS, а также меньшие показатели тяжести состояния и более высокая эффективность терапии по шкале CGI по сравнению с плацебо. Различий по выраженности побочных эффектов, таких как индекс массы тела, скорректированный интервал QT и изменения лабораторных показателей, отмечено не было. На основании полученных результатов авторы [40] делают выводы, что добавление высоких доз амисульприда к клозапину может быть эффективной и безопасной стратегией при КРШ.

#### *Рisperидон + клозапин vs клозапин + плацебо*

Рisperидон — антипсихотик второго поколения, который обладает высоким сродством в дофаминовым  $D_2$ - и серотониновым 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам [43]. В общей сложности нами было выявлено пять исследований по аугментации клозапина рisperидоном при КРШ. В ходе одного 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ с участием 40 пациентов с КРШ сравнивали эффективность назначения рisperидона в дозе 6 мг/сут в сочетании с клозапином 500 мг/сут по сравнению с приемом плацебо. В группе рisperидона наблюдалась более выраженная редукция продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале BPRS и шкале оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS). Профиль побочных эффектов при назначении рisperидона не отличался от плацебо. На основании полученных результатов авторы делают выводы, что при КРШ добавление рisperидона к клозапину способно улучшать психическое состояние и уменьшать выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении, без усиления побочных

эффектов [46]. В то же время результаты других РКИ не были столь оптимистичными и не подтвердили эффективности назначения рisperидона для аугментации действия клозапина при КРШ [47–50].

#### *Зипрасидон + клозапин vs клозапин + плацебо*

Зипрасидон — антипсихотик второго поколения, который так же, как и рisperидон, обладает высоким сродством в дофаминовым  $D_2$ -рецепторам и серотониновым 5-HT<sub>2</sub>-рецепторам [43]. В 16-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 40 пациентов была предпринята попытка оценить эффективность аугментации эффекта клозапина в дозе 600 мг/сут зипрасидоном при КРШ. Результаты исследования показали, что присоединение зипрасидона в дозе 80 мг/сут приводило к значимому уменьшению позитивных и негативных симптомов, оцениваемых по шкалам PANSS и BPRS, и улучшению когнитивных функций по сравнению с плацебо. Не было зафиксировано различий в отношении изменения величины интервала QT между исследуемыми группами. На основании полученных данных авторы делают вывод, что добавление зипрасидона к клозапину может быть эффективной стратегией в отношении негативных и когнитивных симптомов при КРШ [51].

#### *Арипипразол + клозапин vs клозапин + плацебо*

Нами было выявлено три РКИ, в которых арипипразол назначали для аугментации эффекта клозапина в сравнении с плацебо при КРШ. В 8-недельном исследовании, проведенном у 62 пациентов, была предпринята попытка оценить эффективность добавления арипипразола в дозе 5–30 мг/сут к клозапину 400 мг/сут при КРШ. К концу окончания курса терапии был выявлен положительный эффект арипипразола в отношении редукции негативных симптомов, оцениваемых по шкале SANS. Уровень пролактина и триглицеридов был значительно ниже в группе, принимавшей арипипразол, чем в группе, принимавшей плацебо. Не было выявлено существенных различий между двумя группами в отношении выраженности экстрапирамидной симптоматики и уровня глюкозы в сыворотке крови [52]. В другом 24-недельном РКИ с участием 40 пациентов, из которых 31 завершили лечение, было продемонстрировано, что добавление арипипразола в дозе 30 мг/сут к клозапину 400 мг/сут положительно влияет на динамику позитивной и общей психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкале BPRS и шкале оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS). При этом положительного влияния на когнитивные функции зафиксировано не было [53]. Результаты другого более масштабного исследования не подтвердили способности арипипразола улучшать психическое состояние пациентов при КРШ. Так, 16-недельное РКИ, проведенное в 55 научных центрах 10 европейских стран и Южной Америке, с участием 207 пациентов не показало, что добавление арипипразола в дозе 15 мг/сут к терапии клозапином 900 мг/сут способно уменьшить выраженность позитивной и негативной симптоматики при КРШ, оцениваемой по шкале PANSS, по сравнению с плацебо. Однако положительным моментом являлось то, что арипипразол приводил к уменьшению

массы тела, снижению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, и увеличивал выраженность экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с плацебо [54].

### Анализ результатов сравнительных рандомизированных исследований

Нами было выявлено семь РКИ, в которых была проведена сравнительная оценка эффективности использования различных антипсихотиков с целью аугментации терапии клозапином при КРШ. Характеристика исследований и их результаты представлены в табл. 2.

#### Рisperидон + клозапин vs сульпирид + клозапин

Эффективность рисперидона 6 мг в сутки в сравнении с сульпиридом 600 мг/сут. в сочетании с клозапином была изучена у 60 пациентов. К окончанию курса лечения длительностью 6 недель различий между группами по числу респондеров с 20- и 50%-ной редукцией симптоматики по шкалам PANSS и BPRS выявить не удалось [55].

#### Рisperидон + клозапин vs ziprasidon + клозапин

В двух РКИ длительностью 6 и 52 недель с участием 24 и 26 пациентов соответственно сравнивалась эффективность рисперидона 6 мг/сут и ziprasidona 120 мг в сутки в сочетании с клозапином в дозе 400 и 450 мг/сут. Улучшение психического состояния по сравнению с исходным уровнем к окончанию курса терапии, оцениваемого с использованием шкал PANSS, SANS, шкалы оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), CGI было отмечено в обеих группах. При этом значимых различий между группами по динамике психопатологической симптоматики обнаружено не было. С ziprasidonom было связано более частое развитие акатизии [56, 57].

#### Арипипразол + клозапин vs галоперидол + клозапин

В двух многоцентровых РКИ длительностью 3 месяца и 12 недель с участием 106 пациентов с КРШ сравнивалась эффективность арипипразола 15 и 9 мг/сут и галоперидола 5 и 2 мг в сутки в сочетании с клозапином 400 мг/сут. К окончанию курса лечения динамика показателей по шкале BPRS в обеих группах

**Таблица 2.** Характеристика и результаты сравнительных рандомизированных исследований по аугментации эффекта клозапина различными антипсихотиками при клозапин-резистентной шизофрении

**Table 2.** Characteristics and results of comparative randomized studies on augmentation of the effect of clozapine with different antipsychotics in clozapine-resistant schizophrenia

| № | Авторы (страна)                          | Терапия (количество больных)                                                                          | Продолжительность лечения | Оценка эффективности терапии     | Результат                                                                                                                                                                     |
|---|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Kong Q.R., 2001 [55] (Китай)             | Рisperидон 6 мг + клозапин 400 мг<br>Сульпирид 600 мг + клозапин 400 мг<br>(n = 60)                   | 6 недель                  | PANSS, BPRS                      | Не выявлено статистически значимых различий между группами по числу респондеров с 20- и 50%-ной редукцией симптоматики                                                        |
| 2 | Zink M. et al., 2009 [56] (Германия)     | Рisperидон 4 мг + клозапин 400 мг<br>Ziprasidon 120 мг + клозапин 400 мг<br>(n = 24)                  | 6 недель                  | PANSS, HAM-D, SANS, CGI          | Улучшение состояния в обеих группах без выраженных различий между ними                                                                                                        |
| 3 | Kuwilsky A. et al., 2010 [57] (Германия) | Рisperидон 4 мг + клозапин 450 мг<br>Ziprasidon 120 мг + клозапин 450 мг<br>(n = 26)                  | 52 недели                 | PANSS, CGI, HAMD, SANS, ERS, HAS | Устойчивое улучшение психического состояния было отмечено в обеих группах, без выраженных различий между ними. С ziprasidonom было связано более частое развитие акатизии     |
| 4 | Barbui C. et al., 2011 [58] (Италия)     | Арипипразол 15 мг + клозапин 400 мг<br>Галоперидол 5 мг + клозапин 400 мг<br>(n = 106)                | 3 месяца                  | BPRS, LUNBERS                    | Не выявлено различий между группами. Отмечалась лучшая переносимость арипипразола по сравнению с галоперидолом                                                                |
| 5 | Cipriani A. et al., 2013 [59] (Италия)   | Арипипразол 9мг+ клозапин 400 мг<br>Галоперидол 2 мг + клозапин 400 мг<br>(n = 106)                   | 12 недель                 | BPRS, LUNBERS                    | Не выявлено различий между группами. Отмечалась лучшая переносимость арипипразола по сравнению с галоперидолом                                                                |
| 6 | Genç Y et al., 2007 [60] (Турция)        | Кветиапин 800 мг + клозапин 450 мг<br>Амисульприд 600 мг + клозапин 450 мг<br>(n = 56)                | 8 недель                  | BPRS, SAPS, SANS, CGI, UKU, SAS  | Улучшение состояния было отмечено в обеих группах. Амисульприд был более эффективным, чем кветиапин начиная с 3-й недели терапии. Различий в побочных эффектах не наблюдалось |
| 7 | Wen R.H. et al., 2015 [61] (Китай)       | Кветиапин 750 мг + клозапин 400 и более мг<br>Ziprasidon 120 мг + клозапин 400 и более мг<br>(n = 63) | 12 недель                 | PANSS, CGI                       | Терапия ziprasidonom была более эффективной, чем терапия кветиапином                                                                                                          |

**Примечание.** HAS — шкала акатизии (Hillside).

**Note.** HAS — Hillside Akathisia Scale.

между собой не различалась, однако уровень переносимости, оцениваемый по шкале оценки побочных эффектов нейролептиков Ливерпульского университета (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale, LUNSERS), был значительно выше в группе с арипипразолом [58, 59].

#### *Кветиапин + клозапин vs амисульприд + клозапин*

Сравнительная эффективность аугментации клозапина в дозе 450 мг/сут кветиапином в дозе 800 мг в сутки и амисульпридом в дозе 600 мг/сут была изучена в РКИ длительностью 8 недель с участием 50 пациентов. К концу восьмой недели в обеих группах наблюдалось значительное улучшение психического состояния по сравнению с началом терапии, однако улучшение, связанное с применением амисульприда, было значительно более выраженным, чем при применении кветиапина. Эта разница была отмечена уже на третьей неделе наблюдения по шкале CGI и на шестой неделе по шкалам BPRS, SANS и SAPS. По данным шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) и шкалы Симпсона — Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson–Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms, SAS), оба препарата хорошо переносились [60].

#### *Кветиапин + клозапин vs зипрасидон + клозапин*

Эффективность кветиапина 750 мг/сут и зипрасидона 120 мг/сут в сочетании с клозапином была изучена в 12-недельном РКИ с участием 63 пациентов. Результаты исследования показали, что в среднесрочной перспективе комбинация зипрасидона с клозапином дает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с кветиапином в отношении числа респондеров с 50%-ной редукцией симптоматики по шкале PANSS и улучшения состояния по шкале CGI [61].

Большинство из приведенных в обзоре исследований имели ряд ограничений. Опубликованные работы различаются по методологии, масштабу и году проведения, использованию диагностических инструментов, критериям отбора, характеру и длительности проводимой терапии, что отразилось в неоднородности полученных данных. Результаты многих исследований опираются на единичные небольшие РКИ с высоким риском ошибки второго рода, что не исключает ложноотрицательного результата.

## Обсуждение

В настоящем обзоре были проанализированы 13 рандомизированных плацебо-контролируемых и 7 рандомизированных сравнительных исследований по аугментации клозапина другими антипсихотиками. Анализ результатов опубликованных РКИ показал, что наиболее перспективным препаратом является амисульприд, который продемонстрировал свою эффективность практически во всех проведенных исследованиях. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях он показал эффективность в отношении редукции как позитивной, так и негативной симптоматики [40, 44], в одном — только негативной симптоматики [45] и был более эффективен по сравнению с кветиапином [60]. От-

мечался зависимый от дозы эффект амисульприда. Его оптимальная дозировка при комбинации с клозапином составляла 600–800 мг/сут. Сульпирид и зипрасидон продемонстрировали свою эффективность в единичных исследованиях [42, 51].

Эффективность арипипразола была изучена в трех плацебо-контролируемых исследованиях. В двух работах было продемонстрировано его позитивное влияние на негативную и общую психопатологическую симптоматику [52, 53]. В другом более масштабном исследовании это не было подтверждено [54]. Однако арипипразол оказывал влияние на выраженность метаболических побочных эффектов и приводил к снижению массы тела, уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, а также устранял синдром гиперпролактинемии [52, 54]. В двух исследованиях было показано, что эффективность арипипразола не отличалась от галоперидола при их добавлении к клозапину, при этом арипипразол обладал лучшей переносимостью [58, 59]. Следует отметить, что положительный эффект арипипразола при метаболическом синдроме и гиперпролактинемии, вызванной приемом антипсихотиков, был продемонстрирован в ряде наблюдательных исследований [62, 63] и РКИ [64], и подтвержден данными метаанализов [65, 66].

Анализ результатов РКИ и сделанные на их основе выводы в целом согласуются с опубликованными в последние годы систематическими обзорами и метаанализами, посвященными стратегии аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ [17, 18, 67].

## Заключение

Несмотря на появление новых антипсихотических средств и широкое их применение в клинической практике лечение шизофрении остается сложной и нерешенной задачей. Клозапин является единственным антипсихотиком, показавшим свою эффективность в лечении резистентной шизофрении. Однако от 40 до 70 % пациентов не реагируют или слабо реагируют на лечение клозапином. В связи с этим возникает потребность аугментации действия клозапина другими антипсихотиками с целью достижения более выраженного терапевтического эффекта. На сегодняшний день был проведен ряд наблюдательных и РКИ по оценке эффективности аугментации клозапина другими антипсихотиками при КРШ. Эти исследования имеют ряд ограничений, и их оценка не дает однозначного ответа на вопрос об эффективности такого подхода, что подтверждается результатами опубликованных систематических обзоров с метаанализами.

Проведенный нами систематический обзор двадцати РКИ, показал, что амисульприд является наиболее эффективным антипсихотиком, который позволяет добиться терапевтического эффекта с редукцией продуктивной и негативной психопатологической симптоматики при его добавлении к клозапину при КРШ. По нашему мнению, окончательно расставить «точки над и» в этом вопросе помогут хорошо спланированные РКИ с большой однородной выборкой и оценкой таких параметров, как степень терапевтического ответа, частота рецидивов, переносимость и качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотрофармакотерапия. Шизофрения // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378.
6. Wils R.S., Gotfredsen D.R., Hjorthøj C. et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 182. – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.030>
7. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
8. Frederick C., Nucifora Jr., Woznica E. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
9. Samara M.T., Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al., Cascella N., Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
11. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002.12>
12. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo controlled studies // Acta Psychiatr Scand. – 2009. – Vol. 119. – Pp. 419–425.
13. Correll C.U., RummelCKluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457.
14. McDonagh M.S., Dana T., Selph S. et al. Treatments for schizophrenia in adults: A systematic review. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. – Report no. 17 (18)-EHC031-EF. 20.
15. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations // Drugs. – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
16. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G. et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (7). – Pp. 675–684. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624>
17. Grover S., Sarkar S., Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: A systematic review and meta-analysis // Acta Neuropsychiatr. – 2023. – Vol. 35 (2). – Pp. 65–75. – <https://doi.org/10.1017/neu.2022.30>
18. Mishra A., Maiti R., Mishra B.R., Srinivasan A. Augmentation strategies for partial or non-responders to clozapine in patients with schizophrenia: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2024. – Vol. 31, no. 22 (2). – Pp. 232–252. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1119>
19. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018>
20. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рыбкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – С. 1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
21. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 275. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y>
22. Мосолов С.Н., Рыбкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потанов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
23. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // Can J Psychiatry. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – <https://doi.org/10.1177/070674371506000503>
1. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
2. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2 (5). – e141. – <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Psihofarmakoterapija. Shizofrenija // Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – M.: GjeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
5. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 318–378.
6. Wils R.S., Gotfredsen D.R., Hjorthøj C. et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 182. – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.030>
7. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
8. Frederick C., Nucifora Jr., Woznica E. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – Art. MY20096AH1C. – <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
9. Samara M.T., Dold M., Gianatsi M. et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis // JAMA Psychiatry. – 2016. – Vol. 73 (3). – Pp. 199–210. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
10. Nucifora F.C., Jr, Woznica E., Lee B.J. et al., Cascella N., Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // Neurobiol Dis. – 2019. – Vol. 131. – Art. 104257. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
11. Kirilochev O.O. Osloznenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002.12>
12. Taylor D.M., Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo controlled studies // Acta Psychiatr Scand. – 2009. – Vol. 119. – Pp. 419–425.
13. Correll C.U., RummelCKluge C., Corves C. et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 443–457.
14. McDonagh M.S., Dana T., Selph S. et al. Treatments for schizophrenia in adults: A systematic review. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. – Report no. 17 (18)-EHC031-EF. 20.
15. Lähteenvuo M., Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations // Drugs. – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
16. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G. et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (7). – Pp. 675–684. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624>
17. Grover S., Sarkar S., Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: A systematic review and meta-analysis // Acta Neuropsychiatr. – 2023. – Vol. 35 (2). – Pp. 65–75. – <https://doi.org/10.1017/neu.2022.30>
18. Mishra A., Maiti R., Mishra B.R., Srinivasan A. Augmentation strategies for partial or non-responders to clozapine in patients with schizophrenia: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2024. – Vol. 31, no. 22 (2). – Pp. 232–252. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1119>
19. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018>
20. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstviya preparatov, primerjaemyh v psikiatricheskoj praktike // Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2019. – S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
21. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 275. – <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y>
22. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskij M.Ja., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psikiatrija. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
23. Hiroyoshi T., Takefumi S., Gary R., Hiroyuki U. Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review // Can J Psychiatry. – 2015. – Vol. 60 (5). – Pp. 215–220. – <https://doi.org/10.1177/070674371506000503>

24. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
25. Минздрав РФ. Клинические рекомендации. Шизофрения. Взрослые: электронное издание / Общественная организация «Российское общество психиатров». – М., 2021. – 217 с. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3) [дата обращения 10.10.2025].
26. NCCMH. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. – London: NICE, 2014. – Clinical Guideline no. 178.
27. Pringsheim T., Kelly M., Urness D., Teehan M., Ismail Z., Gardner D. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia // Can J Psychiatry. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 673–83. – <https://doi.org/10.1177/0706743717719898>
28. Finnish W. Group set up by the FMSD and the FP Association. Schizophrenia: current care guidelines. – 2020. – URL: <https://www.kaypahoito.fi/hoi35050> (accessed December 3, 2020).
29. Костюк Г.П., Шмуклер А.Б., Голубев С.А. и др. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–9.
30. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000082>
31. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S. et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (10). – Pp. 1377–138. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013>
32. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018>
33. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey // Asian J Psychiatry. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 74–80. – <https://doi.org/10.1016/j.aip.2019.08.010>
34. Дорофейкова М.В., Н.Н. Петрова Н.Н. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике мультицентровое кросс-секционное натуралистическое наблюдательное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 16–19.
35. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных шизофренией на этапе амбулаторного лечения // Современная терапия психических расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
36. Sernyak M.J., Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 1597–600. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1203>
37. Lin C.H., Wang F.C., Lin S.C. et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study // Int Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 28. – Pp. 267–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283633a83>
38. Stummer L., Markovic M., Maroney M. Pharmacologic treatment options for insomnia in patients with schizophrenia // Medicines. – 2018. – Vol. 5. – Art. 88. – <https://doi.org/10.1097/10.3390/medicines5030088>
39. Dodds T.J. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature // Prim Care Companion CNS Disord. – 2017. – Vol. 3 (2). – Art. 19. – <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037>
40. Zhu M.H., Liu Z.J., Hu Q.Y. et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mil Med Res. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 59. – <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0>
41. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (1). – Pp. 381–9. – <https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175>
42. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 1997. – Vol. 171. – Pp. 569–73. – <https://doi.org/10.1192/bjp.171.6.569>
43. Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide. – 5th ed. by Stephen M. Stahl. – New York, NY: Cambridge Medicine, 2014. – 802 p.
44. Assion H.J., Reinbold H., Lemanski S. et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiatry. – 2008. – Vol. 41 (1). – Pp. 24–8. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-993209>
45. Barnes T.R., Leeson V.C., Paton C. et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness // Health Technol Assess. – 2017. – Vol. 21 (49). – Pp. 1–56. – <https://doi.org/10.3310/hta214905>
24. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguncev V.V., Kornetov A.N. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlineniya intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
25. Minzdrav RF. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija. Vzsroslye: jelektronnoe izdanie / Obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe obshhestvo psihatrov». – M., 2021. – 217 s. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/451_3) [data obrashhenija 10.10.2025].
26. NCCMH. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. – London: NICE, 2014. – Clinical Guideline no. 178.
27. Pringsheim T., Kelly M., Urness D., Teehan M., Ismail Z., Gardner D. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia // Can J Psychiatry. – 2017. – Vol. 62 (9). – Pp. 673–83. – <https://doi.org/10.1177/0706743717719898>
28. Finnish W. Group set up by the FMSD and the FP Association. Schizophrenia: current care guidelines. – 2020. – URL: <https://www.kaypahoito.fi/hoi35050> (accessed December 3, 2020).
29. Kostjuk G.P., Shmukler A.B., Golubev S.A. i dr. Jepidemiologicheskie aspekty diagnostiki shizofrenii v Moskve // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2017. – № 3. – S. 5–9.
30. Westaway K., Sluggett J., Alderman C. et al. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness // Int J Evid-Based Healthc. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 104–112. – <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000082>
31. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller L.S. et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (10). – Pp. 1377–138. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1013>
32. Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 138 (1). – Pp. 18–28. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.018>
33. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey // Asian J Psychiatry. – 2019. – Vol. 45. – Pp. 74–80. – <https://doi.org/10.1016/j.aip.2019.08.010>
34. Dorofejkova M.V., N.N. Petrova N.N. Antipsihoticheskaja polipragmazija pri shizofrenii v klinicheskoi praktike multitsentrovoe kross-sekcionnoe naturalisticheskoe observacionnoe issledovanie // Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv. – 2016. – № 3. – S. 16–19.
35. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Ocenka racional'nosti primenenija psihofarmakoterapii u bolnyh shizofreniej na jetape ambulatornogo lechenija // Sovremennaja terapija psicheskikh rasstrojstv // Sovremennaa Terapiia Psicheskikh Rasstrojstv. – 2022. – № 2. – S. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
36. Sernyak M.J., Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing // J Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 1597–600. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1203>
37. Lin C.H., Wang F.C., Lin S.C. et al. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study // Int Clin Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 28. – Pp. 267–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283633a83>
38. Stummer L., Markovic M., Maroney M. Pharmacologic treatment options for insomnia in patients with schizophrenia // Medicines. – 2018. – Vol. 5. – Art. 88. – <https://doi.org/10.1097/10.3390/medicines5030088>
39. Dodds T.J. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature // Prim Care Companion CNS Disord. – 2017. – Vol. 3 (2). – Art. 19. – <https://doi.org/10.4088/PCC.16r02037>
40. Zhu M.H., Liu Z.J., Hu Q.Y. et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mil Med Res. – 2022. – Vol. 9 (1). – Art. 59. – <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0>
41. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (1). – Pp. 381–9. – <https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175>
42. Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study // Br J Psychiatry. – 1997. – Vol. 171. – Pp. 569–73. – <https://doi.org/10.1192/bjp.171.6.569>
43. Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide. – 5th ed. by Stephen M. Stahl. – New York, NY: Cambridge Medicine, 2014. – 802 p.
44. Assion H.J., Reinbold H., Lemanski S. et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiatry. – 2008. – Vol. 41 (1). – Pp. 24–8. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-993209>
45. Barnes T.R., Leeson V.C., Paton C. et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness // Health Technol Assess. – 2017. – Vol. 21 (49). – Pp. 1–56. – <https://doi.org/10.3310/hta214905>

46. Josiassen R, Joseph A, Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.130>
47. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: Efficacy and safety // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (1). – Pp. 63–72. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0109>
48. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // *New Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354 (5). – Pp. 472–482. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053222>
49. Freudenreich O., Henderson D.C. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 92 (1–3). – Pp. 90–4. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.030>
50. Weiner E., Conley R.R., Ball M.P. et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (11). – Pp. 2274–83. – <https://doi.org/10.1038/npp.2010.101>
51. Muscatello M.R., Pandolfo G., Micò U. et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34 (1). – Pp. 129–33. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000042>
52. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (5). – Pp. 720–31. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0505>
53. Muscatello M.R., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 93–9. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.011>
54. Fleischhacker W.W., Heikkinen M.E., Olié J. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13 (8). – Pp. 1115–25. – <https://doi.org/10.1017/S1461145710000490>
55. Kong G.R. Clozapine combined with risperidone and sulpiride in treatment resistant schizophrenia // *Shandong Archives of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 14. – Pp. 119–20.
56. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B., Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: A randomised controlled clinical trial // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23 (3). – Pp. 305–14. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089593>
57. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43 (6). – Pp. 216–20. – <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254089>
58. Barbui C., Accordini S., Nosè M. et al. Study Group. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: A randomized, controlled trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 266–73. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318219c8a3>
59. Cipriani A., Accordini S., Nosè M. et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A 12-month, randomized, naturalistic trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 533–7. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318296884f>
60. Genç Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
61. Wen R.H., Liu S. A comparative study of clozapine combined with ziprasidone or quetiapine for treatment resistant schizophrenia // *Medical Journal of Chinese People's Health*. – 2015. – Vol. 27 (2). – Pp. 4–6.
62. Yeager A., Shad M.U. Aripiprazole for the management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia a retrospective case series prim care companion // *CNS Disord*. – 2020. – Vol. 30, no. 22 (1). – Art. 19br02536. – <https://doi.org/10.4088/PCC.19br02536>
63. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Эффективность и переносимость коррекционной терапии частичным агонистом дофаминовых рецепторов арипипразолом нейролептической гиперпролактинемии у больных с расстройствами шизофренического спектра // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 42–50.
64. Liang J., Yan J., Zhang X.Y. Randomized, double-blind, placebo controlled study of aripiprazole reducing the elevation of prolactin induced by paliperidone in the treatment of schizophrenia // *Zhongguo Xin Yao Za Zhi*. – 2014. – Vol. 11. – Pp. 1300–1310.
65. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (8). – e70179. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179>
66. Jiang Q., Li T., Zhao L. et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 5 (15). – Art. 1337274. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1337274>
67. Samara M., Lappas A.S., Pinioti E. et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for schizophrenia non-responsive to prior treatment: A systematic review and network meta-analysis // *E Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 7 (84). – Art. 103291. – <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103291>
46. Josiassen R, Joseph A, Kohegyi E. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – Pp. 130–136. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.130>
47. Anil Yagcioglu A.E., Kivircik Akdede B.B., Turgut T.I. et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: Efficacy and safety // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (1). – Pp. 63–72. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0109>
48. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y. et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia // *New Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354 (5). – Pp. 472–482. – <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053222>
49. Freudenreich O., Henderson D.C. et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2007. – Vol. 92 (1–3). – Pp. 90–4. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.030>
50. Weiner E., Conley R.R., Ball M.P. et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (11). – Pp. 2274–83. – <https://doi.org/10.1038/npp.2010.101>
51. Muscatello M.R., Pandolfo G., Micò U. et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychopharmacol*. – 2014. – Vol. 34 (1). – Pp. 129–33. – <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000042>
52. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J. et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (5). – Pp. 720–31. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0505>
53. Muscatello M.R., Bruno A., Pandolfo G. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 93–9. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.011>
54. Fleischhacker W.W., Heikkinen M.E., Olié J. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13 (8). – Pp. 1115–25. – <https://doi.org/10.1017/S1461145710000490>
55. Kong G.R. Clozapine combined with risperidone and sulpiride in treatment resistant schizophrenia // *Shandong Archives of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 14. – Pp. 119–20.
56. Zink M., Kuwilsky A., Krumm B., Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: A randomised controlled clinical trial // *J Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 23 (3). – Pp. 305–14. – <https://doi.org/10.1177/0269881108089593>
57. Kuwilsky A., Krumm B., Englisch S. et al. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43 (6). – Pp. 216–20. – <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254089>
58. Barbui C., Accordini S., Nosè M. et al. Study Group. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: A randomized, controlled trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 31 (3). – Pp. 266–73. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318219c8a3>
59. Cipriani A., Accordini S., Nosè M. et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A 12-month, randomized, naturalistic trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 33 (4). – Pp. 533–7. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318296884f>
60. Genç Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
61. Wen R.H., Liu S. A comparative study of clozapine combined with ziprasidone or quetiapine for treatment resistant schizophrenia // *Medical Journal of Chinese People's Health*. – 2015. – Vol. 27 (2). – Pp. 4–6.
62. Yeager A., Shad M.U. Aripiprazole for the management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia a retrospective case series prim care companion // *CNS Disord*. – 2020. – Vol. 30, no. 22 (1). – Art. 19br02536. – <https://doi.org/10.4088/PCC.19br02536>
63. Gorobec L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Jefferktivnost i perenosimost korrekcionnoj terapii chastichnym agonistom dofaminovyh receptorov aripiprazolom nejrolepticheskoj giperprolaktinemii u bolnyh s rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 42–50.
64. Liang J., Yan J., Zhang X.Y. Randomized, double-blind, placebo controlled study of aripiprazole reducing the elevation of prolactin induced by paliperidone in the treatment of schizophrenia // *Zhongguo Xin Yao Za Zhi*. – 2014. – Vol. 11. – Pp. 1300–1310.
65. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (8). – e70179. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070179>
66. Jiang Q., Li T., Zhao L. et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 5 (15). – Art. 1337274. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1337274>
67. Samara M., Lappas A.S., Pinioti E. et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for schizophrenia non-responsive to prior treatment: A systematic review and network meta-analysis // *E Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 7 (84). – Art. 103291. – <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103291>