

Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков

Современная терапия психических расстройств. —
2025. — № 4. — С. 55–60.
DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3

Ю.П. Сиволап¹, А.А. Портнова²

¹ ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Антипсихотики незаменимы в лечении шизофрении и наряду со стабилизаторами настроения играют важную роль в терапии биполярного расстройства. Особая роль в психофармакологии принадлежит клозапину, первому антипсихотику второго поколения, который превосходит любые другие психофармакологические средства в лечении терапевтически резистентной шизофрении и в уменьшении риска суицида у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Наряду с выдающимися терапевтическими возможностями клозапина его применение связано с высокой вероятностью побочных эффектов и серьезных, в том числе летальных, осложнений терапии, наиболее опасным из которых считается агранулоцитоз. Высокий терапевтический потенциал клозапина в сочетании с возможными рисками неблагоприятных эффектов определяет необходимость рассмотрения одновременного применения клозапина с другими антипсихотиками, в том числе препаратами третьего поколения. Многообещающей с точки зрения как эффективности, так и безопасности комбинацией двух антипсихотиков, значительно различающихся между собой по фармакологическому профилю, представляется сочетание клозапина и карипразина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, биполярное расстройство, агранулоцитоз, антипсихотики второго поколения, антипсихотики третьего поколения, клозапин, карипразин

КОНТАКТЫ: Сиволап Юрий Павлович, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Портнова Анна Анатольевна, ORCID: 0000-0001-5938-0202

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 55–60. — DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Гедеон Рихтер».

ДИСКУССИЯ

Clozapine: Therapeutic Potential and Possibilities of Reducing Therapeutic Risks

Yu. P. Sivolap¹, A. A. Portnova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and practical center of child psychoneurology of department of public health, Moscow, Russia.

SUMMARY

Antipsychotics are indispensable in the treatment of schizophrenia and, along with mood stabilizers, play an important role in the treatment of bipolar disorder. A special role in psychopharmacology belongs to clozapine, the first second-generation antipsychotic, which surpasses any other psychopharmacological agents in the treatment of therapeutically resistant schizophrenia and in reducing the risk of suicide in patients with schizophrenia spectrum disorders. Along with the outstanding therapeutic capabilities of clozapine, its use is associated with a high probability of side effects and serious, including fatal, complications of therapy, the most dangerous of which is agranulocytosis. The high therapeutic potential of clozapine, combined with the possible risks of adverse effects, determines the need to consider the simultaneous use of clozapine with other antipsychotics, including third-generation drugs. A combination of clozapine and cariprazine seems promising from the point of view of both efficacy and safety of two antipsychotics, which differ significantly in their pharmacological profile.

KEYWORDS: schizophrenia, schizophrenic spectrum disorders, bipolar disorder, agranulocytosis, second-generation antipsychotics, third-generation antipsychotics, clozapine, cariprazine

CONTACTS: Yury Pavlovich Sivolap, yura-sivolap@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4494-149X
Anna Anatolyevna Portnova, ORCID: 0000-0001-5938-0202

CITATION: Sivolap Yu.P., Portnova A.A. Clozapine: therapeutic potential and possibilities of reducing therapeutic risks // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 55–60. — DOI: 10.48612/psyph/d8t8-1aak-2gv3 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: this article was prepared with the support of the pharmaceutical company "Gedeon Richter".

Антипсихотики представляют собой один из четырех классов психофармакологических лекарственных средств и применяются в лечении шизофрении, психозов другого происхождения, а также биполярного расстройства и некоторых других психических нарушений.

Особое место среди лекарственных средств данного класса занимает клозапин — первый атипичный антипсихотик или, в соответствии с современной терминологией, первый антипсихотик второго поколения.

Для оценки места клозапина среди других антипсихотиков, преимуществ и недостатков данного лекарственного средства, а также возможностей уменьшения рисков осложнений терапии клозапином нами были изучены базы данных PubMed/Medline, PsychInfo и EMBASE с использованием ключевых слов «клозапин» и «карипразин»; выбор второго ключевого слова основывался на предполагаемой вероятности уменьшения терапевтических рисков, связанных с назначением клозапина, при использовании его комбинации с карипразином.

Клозапин был синтезирован в 1958 г., прошел клинические испытания в 1960-е годы и впервые был предложен к применению в психиатрической практике в начале 1970-х годов, но благодаря непревзойденным фармакологическим свойствам до сих пор не знает себе равных в некоторых клинических ситуациях, связанных с лечением расстройств шизофренического спектра.

Клозапин обладает слабым сродством к дофаминовым D_1 - и еще меньшим сродством к D_2 -рецепторам; соотношение коэффициентов связывания с первыми и вторыми составляет 1,3. Кроме того, в корковых структурах клозапин связывается с серотониновыми 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{2А}-рецепторами [1, 2], чем, возможно, объясняется благоприятное воздействие препарата на депрессивные и негативные симптомы, а также на когнитивные нарушения у людей с шизофренией [3, 4].

В дополнение к дофаминергическим и серотонинергическим эффектам клозапин проявляет антигистаминные, антихолинергические и α -адренергические антагонистическими свойствами [1, 2]. По мнению P.D. Morrison и соавторов (2025), принципиальное отличие клозапина от всех остальных антипсихотиков объясняется его влиянием не столько на дофаминовые и серотониновые, сколько на мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, что сближает клозапин с хлорпромазином [5]. Сродством к мускариновым рецепторам определяется как особое влияние на позитивные и негативные симптомы шизофрении, так и повышенное слюноотделение — наиболее распространенный побочный эффект препарата [5, 6].

В ходе многочисленных исследований было обнаружено, что клозапин заметно превосходит типичные антипсихотики, в том числе галоперидол и хлорпромазин, в лечении резистентной шизофрении и, кроме того, гораздо реже вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, чем любой другой антипсихотик, в том числе препараты второго поколения, синтезированные и внедренные в клиническую практику много позже клозапина [7–12]. Более того, клозапин способен устранять проявления поздней дискинезии [1, 2], в том числе развивающейся в ее структуре дистонии как наиболее трудной терапевтической мишени, и даже рассматривается в качестве золотого стандарта в терапии данного типа нейролептических осложнений [13–16].

Практическое отсутствие экстрапирамидных эффектов клозапина объясняется слабым или, в соответствии с англоязычной терминологией, «рыхлым» (loose) характером его связи с дофаминовыми рецепторами [17, 18].

Несмотря на давность клинического применения, клозапин до сих пор превосходит любые другие антипсихотики в лечении терапевтически резистентных форм шизофрении и, кроме того, в большей степени, чем любой другой антипсихотик, способствует уменьшению суицидального риска у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Первыми исследователями, указавшими на особые возможности клозапина в снижении суицидальности при шизофрении, были H.Y. Meltzer и G. Okayli (1995), наблюдавшие 88 пациентов с шизофренией и показавшие уменьшение количества суицидальных попыток в течение двух лет после начала терапии

клозапином на 86 % по сравнению с двумя годами, предшествовавшими назначению клозапина, когда пациенты получали другие антипсихотики. Авторы отмечали также уменьшение симптомов депрессии и чувства безнадежности у пациентов с шизофренией под влиянием клозапина, чего не отмечалось при ранее проводившейся пациентам терапии [19].

Оценка результатов лечения 12 760 пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотикам, в Великобритании и Ирландии показала четырехкратное снижение числа суицидов под влиянием клозапина [20]. Примечательно, что антисуицидальные эффекты клозапина при шизофрении достигаются благодаря снижению импульсивности и агрессии и не связаны с его основными свойствами как мощного антипсихотика, и это сближает клозапин с литием, проявляющим максимальные среди стабилизаторов настроения антисуицидальные эффекты при биполярном расстройстве, причем в основе этих эффектов, не связанных с основными свойствами лития как стабилизатора настроения, также лежит уменьшение импульсивности и агрессии.

Данные общенациональных регистров Финляндии в отношении 66 881 пациента показали, что любая антипсихотическая терапия снижает смертность среди людей с шизофренией, причем продолжительность терапии находится в обратной зависимости с риском преждевременных смертей. Показано, что клозапин обладает свойством в наибольшей степени в сравнении с другими антипсихотиками, включая перфеназин, галоперидол, тиоридазин, рисперидон, оланзапин и особенно кветиапин, уменьшать смертность от любых причин у людей с шизофренией [21].

Заслуживает внимания клиническое описание трех трагических случаев, приведенное K. Patchan и соавторами (2015), наблюдавшими трех пациентов мужского пола 24, 25 и 29 лет с тяжелыми параноидными психозами и неоднократными суицидальными попытками [22]. Различные антипсихотики второго поколения, в том числе в сочетании с антидепрессантами, а также электросудорожная терапия не оказывали существенного влияния на суицидальные мысли и импульсивные суицидальные намерения, и лишь назначение клозапина в суточной дозе 300–400 мг привело к значительному снижению суицидальных мыслей и прекращению суицидальных попыток. К несчастью, после прекращения приема клозапина (у третьего из пациентов препарат был отменен из-за лейкопении) все три пациента покончили с собой [22].

J.M. Kane (2017) в обзорной статье, заголовок которой полностью отражает ее суть («Клозапин уменьшает смертность, связанную с любыми причинами»), указывает на то, что клозапин до сих пор остается единственным лекарственным средством с официальными показаниями к применению при резистентной к лечению шизофрении и шизофрении с высоким суицидальным риском, и приводит данные о том, что клозапин демонстрирует значительные преимущества перед другими пероральными антипсихотиками в снижении частоты рецидивов, уменьшении количества госпитализаций и прекращения приема лекарств по любым причинам [23].

Наряду с особыми возможностями в лечении резистентной шизофрении и в снижении суицидальности

клозапин рассматривают в качестве золотого стандарта в терапии постоянного возбуждения и агрессии (а также враждебности и склонности к насилию) у пациентов с шизофренией, причем отмеченный фармакологический эффект не обнаруживает прямой связи с собственно антипсихотическими свойствами клозапина, включая его воздействие на бред и галлюцинации [24].

Клозапин обладает выраженным снотворным действием и проявляет высокую эффективность при бессоннице у пациентов наркологической клиники и, видимо, именно этой особенностью объясняется то, что клозапин — чуть ли не единственный антипсихотик, выявляемый в сфере незаконного оборота психоактивных веществ.

По мнению С. DeBattista и А. Schatzberg (2024), клозапин во многих отношениях является лучшим приобретением¹ в лечении шизофрении с тех пор, как были обнаружены антипсихотические свойства хлорпромазина² [25]. Вместе с тем по мере применения клозапина в мировой психиатрической практике появились указания на то, что наряду с непревзойденными возможностями в лечении резистентной шизофрении и снижении суицидального риска клозапин способен вызывать серьезные побочные эффекты и приводить к опасным, в том числе летальным, осложнениям терапии.

После опубликованного в 1975 г. сообщения из Финляндии о 16 случаях агранулоцитоза с восемью смертельными исходами у пациентов, получавших клозапин [26], американское управление контроля пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) запретило применение клозапина в США.

Клозапин обладает опасным превосходством над другими лекарственными средствами в способности вызывать агранулоцитоз подобно тому, что данный препарат не знает равных среди антипсихотиков в лечении резистентной шизофрении и уменьшении суицидальности у пациентов с шизофренией. Предполагается, что причина агранулоцитоза заключается не в прямом токсическом влиянии на костный мозг, а в тяжелых аутоиммунных реакциях на клозапин [25].

В связи с высокой опасностью агранулоцитоза в США создан общенациональный регистр пациентов, принимающих клозапин, действующий на основе специальной стратегии оценки и смягчения рисков в связи с приемом клозапина (Clozapine REMS³ Program) с обязательным регулярным определением абсолютного количества нейтрофилов (absolute neutrophil count, ANC).

Риск агранулоцитоза максимален в начале терапии и постепенно снижается в течение 6–12 месяцев, и поэтому показатель ANC в течение полугода определяют еженедельно, в течение следующего полугодия — один раз в две недели и затем ежемесячно так долго, как долго продолжается терапия, и без регулярного анализа крови, клозапин не может от-

пускаться пациенту из аптеки в соответствии с принципом “no blood, no drug” («нет (анализа) крови, нет лекарства») [17].

Поскольку жесткий контроль состояния крови затрудняет доступ пациентов к препарату и снижает приверженность терапии, консенсус экспертов в соответствии с очередным Дельфийском протоколом разработал рекомендации, в соответствии с которыми ежемесячное определение ANC признается нецелесообразным через 2 года после начала терапии, но на всем ее дальнейшем протяжении необходим мониторинг возможного метаболического синдрома, запоров, желудочно-пищеводного рефлюкса, слюнотечения, ночного энуреза, тахикардии, ночного апноэ, дневной сонливости и других побочных эффектов; эксперты указывают на то, что целью новых рекомендаций служит снижение нагрузки на пациентов, повышение приверженности к лечению и его эффективности, и высказывают предположение, что внедрение научно обоснованных рекомендаций в практику может трансформировать лечение клозапином, оптимальный баланс между безопасностью и практичностью — улучшение жизни людей с терапевтически резистентной шизофренией [27].

Отметим, что после продолжительного запрета на применение препарата в США по мере накопления данных о его терапевтических возможностях FDA одобрило два показания для назначения клозапина: лечение резистентной шизофрении (1990) и снижение риска суицида при рекуррентном суицидальном поведении у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (2002). Вместе с тем клозапин получил пять «черных рамок предупреждения» (black box warning) FDA в связи со следующими возможными осложнениями терапии: миокардит; эпилептические судороги; ортостатическая гипотензия с обмороком и остановкой сердца; повышенная смертность пожилых пациентов с психозом, вызванным деменцией (с уточнением, что это касается всех антипсихотиков); агранулоцитоз, что следует рассматривать в качестве бесспорного указания на высокую опасность клозапина.

В соответствии с исследованиями VigiBase, глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения по фармакологическому надзору, побочные эффекты и осложнения терапии (в том числе с летальным исходом) при назначении клозапина включают миокардит, перикардит, панкреатит, аспирационную пневмонию, генерализованное воспаление с эозинофилией вследствие реакции на препарат, лекарственный паркинсонизм, симптомы отмены, рабдомиолиз, гематологические злокачественные образования, слюнотечение, синдром отмены и суицидальное поведение. К основным мерам предупреждения тяжелых и опасных осложнений относят осторожное наращивание дозы препарата при тщательном мониторинге возможных побочных эффектов [28].

Клозапин является третьим по степени токсичности лекарственным средством в США, и общемировая смертность от пневмонии в связи с приемом клозапина в 4 раза выше, чем от агранулоцитоза или миокардита [29].

Исследователи из Гонконга, подчеркивающие, что инфекционные заболевания представляют одну

¹ В оригинале — лучшей новой разработкой, “the best new development”.

² Первый антипсихотик, введенный в клиническую практику.

³ Risk Evaluation and Mitigation Strategy.

из основных причин преждевременных смертей при шизофрении, на основе наблюдения 11 051 пациента с шизофренией, из которых 1 450 принимали клозапин и 9 601 получали терапию оланзапином, показали более высокую частоту инфицирования при лечении клозапином (взвешенный показатель заболеваемости 7,26 на 100 человеко-лет) по сравнению с пациентами, принимавшими оланзапин (6,00 на 100 человеко-лет) [30].

Резюмируя приведенные данные, следует заключить, что при очевидных достоинствах клозапина высокий риск опасных осложнений и плохая переносимость ограничивают клиническое применение этого безусловно выдающегося антипсихотика.

Клозапин рассматривается в качестве лекарственного средства последней инстанции (drug of last resort) и должен назначаться лишь в случаях недостаточной эффективности не меньше, чем двух других антипсихотиков, причем по крайней мере один из них должен принадлежать к препаратам второго поколения [25]. В связи с риском опасных осложнений терапии клозапином авторы настоящей статьи считают неприемлемым применение этого препарата в качестве антипсихотика первой линии в случаях, когда можно рассчитывать на терапевтический эффект другого, более безопасного антипсихотика, и уж тем более недопустимым является использование клозапина вне показаний (off-label) для улучшения сна у пациентов психиатрической клиники при его бесспорном высокой эффективности при бессоннице.

Несмотря на превосходство клозапина над любыми другими антипсихотиками в лечении резистентных форм шизофрении, даже этот препарат не всегда обеспечивает необходимый эффект. В соответствии с данными различных исследований, 40–70 % пациентов с резистентной шизофренией демонстрируют неудовлетворительный ответ на адекватную терапию клозапином, и с точки зрения тяжелых и персистирующих симптомов, частоты обострений и количества госпитализаций, низкого качества жизни и расходов на лечение шизофрении, резистентная к клозапину, представляет собой еще более серьезную проблему, чем терапевтическая резистентность шизофрении как таковая [31].

Одним из условий констатации резистентности к клозапину служит достижение плазменной концентрации препарата не менее 350–420 нг/мл [32].

Резистентность шизофрении к клозапину определяет необходимость поиска стратегий аугментации. К сожалению, традиционные аугментирующие вмешательства, в том числе добавление другого антипсихотика, назначение антидепрессантов и стабилизаторов настроения, а также электросудорожная терапия и когнитивная терапия в большинстве случаев не позволяют усилить терапевтический ответ на клозапин [31].

Одним из условий констатации резистентности к клозапину служит достижение плазменной концентрации препарата не менее 350–420 нг/мл [32].

Предотвращение побочных эффектов клозапина в первую очередь достигается медленной титрацией препарата, а уменьшение возникших нежелательных действий — снижением дозы [32].

Дозы клозапина при назначении выходцам из Азии и коренным жителям Северной и Южной Америки, не-

обходимые для достижения плазменной концентрации в 350 нг/мл, должны быть ниже рекомендованных в США 300–600 мг в связи с недостаточной по сравнению с представителями европейской расы активностью фермента CYP1A2, метаболизирующего клозапин [29].

Одним из способов снижения рисков, связанных с терапией клозапином, служит ограничение нежелательных лекарственных комбинаций. Известно, что одновременное назначение клозапина и бензодиазепинов связано с повышенным риском развития кардиореспираторного коллапса, пневмонии, аспирационной пневмонии и делирия. Для снижения риска кардиореспираторного коллапса и аспирационной пневмонии следует избегать применения бензодиазепинов за неделю до начала приема клозапина и в течение первой недели титрования дозы. При продолжении приема бензодиазепинов следует очень медленно повышать дозу клозапина, тщательно мониторировать появление симптомов пневмонии на протяжении не менее двух недель и в течение нескольких недель после начала терапии ежедневно исключать признаки делирия [33].

В то же время существуют отдельные и требующие уточнения данные о возможности уменьшения риска развития поздней дискинезии, и без того низкого при терапии клозапином, при его одновременном приеме с клоназепамом [33].

Как для усиления терапевтического эффекта, так и для снижения суточной дозы клозапина с целью уменьшения побочных эффектов, которые обычно носят дозозависимый характер, рассматривается его сочетанный прием с другим антипсихотиком, причем второй антипсихотик, по нашему мнению, должен по возможности приближаться к клозапину по клинической эффективности и в максимальной степени отличаться от него по фармакологическим свойствам, в том числе побочным эффектам. С этой точки зрения для уменьшения дозы клозапина с целью снижения рисков дозозависимых осложнений к нему может быть добавлен оланзапин или кветиапин, но структурное и определенное фармакологическое сходство трех названных антипсихотиков позволяют в лучшем случае в неполной мере сохранить благоприятные эффекты клозапина, но при этом едва ли можно рассчитывать на расширение и увеличение терапевтического ответа.

Определенные перспективы в лечении пациентов с клиническими вариантами шизофрении, представляющими показания для назначения клозапина, связаны, по нашему мнению, с сочетанным приемом клозапина и карипразина, относящегося к третьему поколению антипсихотиков.

Если клозапин преимущественно связывается с дофаминовыми D₁- и в меньшей степени — D₂-рецепторами, то карипразин воздействует на рецепторы D₂–D₃, причем сродство препарата в качестве частичного агониста к D₃-рецепторам в 10 раз превосходит таковое в отношении D₂-рецепторов [34], что представляет существенное отличие карипразина от арипипразола как первого антипсихотика третьего поколения [25].

Сродство карипразина к D₂- и особенно к D₃-рецепторам определяет воздействие на негативные симптомы шизофрении, а также улучшение когнитивных функций, отмеченное по меньшей мере в экспериментальных исследованиях на животных [25].

Карипразин служит агонистом серотониновых 5-HT_{1A}- и антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов, что определяет дополнительные фармакологические возможности и клинические эффекты.

В лечении шизофрении карипразин продемонстрировал превосходство над плацебо на 40–80 % не менее чем в трех рандомизированных исследованиях и существенное уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов по шкале PANSS [25].

Карипразин реже антипсихотиков второго поколения (включая клозапин) вызывает метаболические и гормональные нарушения (в том числе сахарный диабет второго типа, гиперлипидемию, увеличение массы тела и повышение синтеза пролактина) и обеспечивает лучшую профилактику рецидивов шизофрении. Имеются также клинические подтверждения высокой приверженности пациентов к приему карипразина как в структуре монотерапии, так и в качестве дополнительного фармакологического средства при неадекватном ответе на антипсихотики [34].

Негативные симптомы шизофрении, включая уход от социальных контактов, слабость мотиваций и снижения продуктивности, играют ключевую роль в возникновении значительных психосоциальных нарушений и снижения качества жизни, и применение карипразина создает особые возможности для пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Подразделение по внедрению лекарственных средств в Мидленде и Ланкашире, Великобритания (Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit, UK), в 2019 г. рекомендовало карипразин для лечения шизофрении с преобладанием негативных симптомов [34].

В настоящее время карипразин получил одобрение для лечения шизофрении, а также маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством первого типа. Кроме того, в 2022 г. карипразин одобрен FDA в качестве дополнительного средства лечения большого депрессивного расстройства.

В соответствии с официальной инструкцией, в Российской Федерации карипразин назначается при шизофрении, маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодах биполярного расстройства I типа, а также при большом депрессивном расстройстве в качестве дополнения к терапии антидепрессантами.

Примечательно, что уже в начальной дозе 1,5 мг карипразин вызывает терапевтический ответ у мно-

гих пациентов с шизофренией и биполярным расстройством, и в ряде случаев эта же доза может быть достаточной при назначении карипразина в качестве дополнительного средства для лечения большого депрессивного расстройства⁴.

Как уже было сказано выше, фармакологический профиль и терапевтические возможности карипразина в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рассматривать данный препарат в качестве многообещающего антипсихотика в комбинированной терапии с клозапином.

Одновременный прием клозапина (в тех случаях, когда без этого антипсихотика с его уникальным фармакологическим профилем и высокими терапевтическими рисками невозможно обойтись) и карипразина потенциально позволяет добиться следующих целей.

1. Снижение дозы клозапина и, следовательно, вероятности дозозависимых тяжелых и опасных побочных эффектов без существенного уменьшения эффективности терапии.

2. Расширение терапевтического ответа благодаря влиянию по меньшей мере на три типа дофаминовых рецепторов: D₁–D₂ при лечении клозапином и D₂–D₃ при назначении карипразина.

3. Суммация благоприятного влияния обоих антипсихотиков на негативные и депрессивные симптомы, а также, предположительно, на когнитивные функции у пациентов с шизофренией.

4. Возможное уравнивание преимущественно седативного действия клозапина и стимулирующего действия карипразина с устранением избыточной седации и дневной сонливости, связанных с приемом клозапина.

Кроме того, увеличение мест связывания (различных типов дофаминовых рецепторов) при назначении двух антипсихотиков позволяет надеяться на усиление действия клозапина и достижение терапевтического результата при его неэффективности в лечении резистентной шизофрении благодаря аугментации карипразином.

Безусловно, высказанные нами предположения нуждаются в подтверждении результатами специальных сравнительных исследований.

⁴ В лечении шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая доза карипразина составляет интервал от 1,5 мг до 6 мг, в качестве дополнения к антидепрессантам при большом депрессивном расстройстве – от 1,5 мг до 3 мг.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (12–13). – С. 45–49.
2. Jann M.W. Clozapine // Pharmacotherapy. – 1991. – Vol. 11 (3). – Pp. 179–195. – <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1991.tb02628.x>
3. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
4. Robinson D.S. CNS receptor partial agonists: a new approach to drug discovery // Primary Psychiatry. – 2007. – Vol. 14 (8). – Pp. 22–24.
5. Morrison P.D., Jauhar S., Young A.H. The mechanism of action of clozapine // J-Psychopharmacol. – 2025. – Vol. 39 (4). – Pp. 297–300. – <https://doi.org/10.1177/02698811251319458>
6. Мосолов С.Н., Цукерзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с. – С. 11–61.
7. Карлссон А., Лекрубе И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – London: Francis & Taylor, 2004. – 188 с.

1. Mosolov S.N. Sovremennyy etap razvitiya psihofarmakoterapii // Russkij medicinskij zhurnal. – 2002. – № 10 (12–13). – S. 45–49.
2. Jann M.W. Clozapine // Pharmacotherapy. – 1991. – Vol. 11 (3). – Pp. 179–195. – <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1991.tb02628.x>
3. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1080 s.
4. Robinson D.S. CNS receptor partial agonists: a new approach to drug discovery // Primary Psychiatry. – 2007. – Vol. 14 (8). – Pp. 22–24.
5. Morrison P.D., Jauhar S., Young A.H. The mechanism of action of clozapine // J-Psychopharmacol. – 2025. – Vol. 39 (4). – Pp. 297–300. – <https://doi.org/10.1177/02698811251319458>
6. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsichoticheskaja farmakoterapija shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendacijam // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – 1080 s. – С. 11–61.
7. Karlsson A., Lekrube I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Francis & Taylor, 2004. – 188 s.

8. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клоzapина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Бинном, 2002. – 622 с. – С. 82–94.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 12-е изд., перераб. и доп. – М.: Человек и лекарство, 2011. – 956 с.
10. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D., Hall D.D., Kellams J.J. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // J Clin Psychiatry. – 1987. – Vol. 48 (7). – Pp. 263–267.
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–96. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
12. Claghorn J., Honigfeld G., Abuzzahab F.S. Sr., Wang R., Steinbook R., Tuason V., Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine // J Clin Psychopharmacol. – 1987. – Vol. 7 (6). Pp. 377–384.
13. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с. – С. 102–117.
14. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клоzapина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
15. Friedman J.H. Clozapine treatment of psychosis in patients with tardive dystonia: report of three cases // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (3). – Pp. 321–324. – <https://doi.org/10.1002/mds.870090308>
16. Trugman J.M., Leadbetter R., Zalis M.E., Burgdorf R.O., Wooten G.F. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (4). – Pp. 441–446. – <https://doi.org/10.1002/mds.870090411>
17. Freudenreich O. Psychotic Disorders: A Practical Guide. – Second Edition. – Cham: Humana Press, 2020. – 479 p.
18. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клоzapином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
19. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–90. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
20. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
21. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study) // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
22. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
23. Kane J.M. Clozapine Reduces All-Cause Mortality // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (10). – Pp. 920–921. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070770>
24. Faden J., Citrome L. A systematic review of clozapine for aggression and violence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // Schizophr Res. – 2024. – Vol. 268. – Pp. 265–281. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.008>
25. DeBattista C., Schatzberg A. Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology. – Tenth Edition. – Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2024. – 866 p.
26. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E., Harjula K., Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic // Acta Psychiatr Scand. – 1977. – Vol. 56 (4). – Pp. 241–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>
27. Siskind D., Northwood K., Pillinger T., Chan S., Correll C., Cotes R.O., Every-Palmer S., Hahn M., Howes O.D., Kane J.M., Kelly D., Korman N., Lappin J., Mena C., Myles N., McCutcheon R.A. Clozapine Delphi Expert Panel. Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: Consensus guidelines from a global Delphi panel // The Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (8). – e17. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00098-7)
28. De Las Cuevas C., Sanz E.J., de Leon J. Pharmacovigilance in action: Utilizing Vigi Base data to improve clozapine safety // Patient Prefer Adherence. – 2024. – Vol. 18. – Pp. 2261–2280. – <https://doi.org/10.2147/PPA.S495254>
29. De Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. L., Molden E., Solismaa A. et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 73–86. – <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
30. Hu Y., Tian W., Wei C., Sun G., Song S., Zhou L., Chu R.Y.K., Liu W., Liu B., Ng A.P.P., Lee K.C.K., Lo H.K.Y., Chang W.C., Wong W.C.W., Chan E.W.Y., Wong I.C.K., Lai F.T.T. Clozapine use and risk of infections in patients with schizophrenia in Hong Kong: A population-based cohort study // Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (9). – Pp. 628–637. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00201-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00201-9)
31. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429>
32. Nielsen J., Damkier P., Lublin H., Taylor D. Optimizing clozapine treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123 (6). – Pp. 411–422. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x>
33. Quiles C., de Leon J., Verdoux H. Benzodiazepines and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations // Expert-Opin Drug Metab Toxicol. – 2025. – Vol. 21 (9). – <https://doi.org/10.1080/17425255.2025.2548524>
34. Selvan P., Devkare P., Shetty A., Dharmadhikari S., Khandhedha C., Mane A., Mehta S., Andrade C. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1385925>
8. Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' novogo pokolenija antipsihoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz original'nyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola) // Novye dostizhenija v terapii psichicheskikh zabolevanij / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Binom, 2002. – 622 s. – S. 82–94.
9. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Ju.B. Belousova, V.V. Jasnečova. – 12-e izd., pererab. i dop. – M.: Čelovek i lekarstvo, 2011. – 956 s.
10. Small J.G., Milstein V., Marhenke J.D., Hall D.D., Kellams J.J. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis // J Clin Psychiatry. – 1987. – Vol. 48 (7). – Pp. 263–267.
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – Pp. 789–96. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
12. Claghorn J., Honigfeld G., Abuzzahab F.S. Sr., Wang R., Steinbook R., Tuason V., Klerman G. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine // J Clin Psychopharmacol. – 1987. – Vol. 7 (6). Pp. 377–384.
13. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennye metody preodolenija terapevtičkoj rezistentnosti pri shizofrenii // Mosolov S.N. Biologičeskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – kliničeskaja praktika / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-političeskaja mysl', 2012. – 1080 s. – C. 102–117.
14. Hasanova A.K., Kovriznyh I.V., Mosolov S.N. Antisuidičal'nij jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i kliničeskogo monitoringa) // Sovremennaja Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – S. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
15. Friedman J.H. Clozapine treatment of psychosis in patients with tardive dystonia: report of three cases // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (3). – Pp. 321–324. – <https://doi.org/10.1002/mds.870090308>
16. Trugman J.M., Leadbetter R., Zalis M.E., Burgdorf R.O., Wooten G.F. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis // Mov Disord. – 1994. – Vol. 9 (4). – Pp. 441–446. – <https://doi.org/10.1002/mds.870090411>
17. Freudenreich O. Psychotic Disorders: A Practical Guide. – Second Edition. – Cham: Humana Press, 2020. – 479 p.
18. Kirilochev O.O. Oslozhenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaja Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – S. 12–20. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
19. Meltzer H.Y., Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152 (2). – Pp. 183–90. – <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>
20. Munro J., O'Sullivan D., Andrews C., Arana A., Mortimer A., Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 175. – Pp. 576–580. – <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.576>
21. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study) // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9690). – Pp. 620–627. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
22. Patchan K.M., Richardson C., Vyas G., Kelly D.L. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern // Ann Clin Psychiatry. – 2015. – Vol. 27 (4). – Pp. 253–256.
23. Kane J.M. Clozapine Reduces All-Cause Mortality // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (10). – Pp. 920–921. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17070770>
24. Faden J., Citrome L. A systematic review of clozapine for aggression and violence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // Schizophr Res. – 2024. – Vol. 268. – Pp. 265–281. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.008>
25. DeBattista C., Schatzberg A. Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology. – Tenth Edition. – Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2024. – 866 p.
26. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E., Harjula K., Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic // Acta Psychiatr Scand. – 1977. – Vol. 56 (4). – Pp. 241–8. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00224.x>
27. Siskind D., Northwood K., Pillinger T., Chan S., Correll C., Cotes R.O., Every-Palmer S., Hahn M., Howes O.D., Kane J.M., Kelly D., Korman N., Lappin J., Mena C., Myles N., McCutcheon R.A. Clozapine Delphi Expert Panel. Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: Consensus guidelines from a global Delphi panel // The Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (8). – e17. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00098-7)
28. De Las Cuevas C., Sanz E.J., de Leon J. Pharmacovigilance in action: Utilizing Vigi Base data to improve clozapine safety // Patient Prefer Adherence. – 2024. – Vol. 18. – Pp. 2261–2280. – <https://doi.org/10.2147/PPA.S495254>
29. De Leon J., Schoretsanitis G., Smith R. L., Molden E., Solismaa A. et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (2). – Pp. 73–86. – <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
30. Hu Y., Tian W., Wei C., Sun G., Song S., Zhou L., Chu R.Y.K., Liu W., Liu B., Ng A.P.P., Lee K.C.K., Lo H.K.Y., Chang W.C., Wong W.C.W., Chan E.W.Y., Wong I.C.K., Lai F.T.T. Clozapine use and risk of infections in patients with schizophrenia in Hong Kong: A population-based cohort study // Lancet Psychiatry. – 2025. – Vol. 12 (9). – Pp. 628–637. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00201-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00201-9)
31. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (8). – Pp. 429–448. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429>
32. Nielsen J., Damkier P., Lublin H., Taylor D. Optimizing clozapine treatment // Acta Psychiatr Scand. – 2011. – Vol. 123 (6). – Pp. 411–422. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x>
33. Quiles C., de Leon J., Verdoux H. Benzodiazepines and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations // Expert-Opin Drug Metab Toxicol. – 2025. – Vol. 21 (9). – <https://doi.org/10.1080/17425255.2025.2548524>
34. Selvan P., Devkare P., Shetty A., Dharmadhikari S., Khandhedha C., Mane A., Mehta S., Andrade C. A review on the pharmacology of Cariprazine and its role in the treatment of negative symptoms of schizophrenia // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1385925. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1385925>