

Фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 1. — С. 57–64.
DOI: 10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9

А.В. Кидяева^{1, 2}, А.С. Шумилова², Р.Ф. Насырова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапевтически резистентная шизофрения является одной из наиболее сложных клинических проблем психиатрии. Несмотря на рекомендацию клозапина как препарата первой линии, значительная доля пациентов не достигает ремиссии. Этим обусловлена необходимость поиска новых стратегий лечения, в частности, рациональной комбинированной терапии антипсихотиками.

Цель — оценить эффективность и фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.01.2021 по 01.01.2026, проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar.

Результаты. Анализ публикаций свидетельствует, что добавление карипразина к терапии клозапином является перспективной стратегией лечения пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, особенно при доминировании негативной симптоматики. Это может быть обусловлено взаимодействующим фармакогенетическим действием этой комбинации. Карипразин, являясь частичным агонистом D₂-рецепторов с высокой аффинностью к D₃-рецепторам, может компенсировать относительно слабое воздействие клозапина на дофаминовые системы. Эффективность карипразина, в отличие от клозапина, вероятно, не зависит от полиморфизма гена *DRD3*. Помимо этого карипразин, в отличие от большинства антипсихотиков, не является субстратом Р-гликопротеина, что потенциально позволяет избежать развития псевдорезистентности, связанной с повышением активности этого транспортера при антипсихотической терапии.

Заключение. Несмотря на оптимистичные данные, указывающие на эффективность и безопасность комбинированной терапии карипразином и клозапином пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, существующие доказательства основаны преимущественно на данных небольших исследований и клинических случаях. Для внедрения этой схемы лечения в широкую практику и разработки клинических рекомендаций необходимы крупные контролируемые исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтически резистентная шизофрения, клозапин, карипразин, D₃-рецептор, Р-гликопротеин, фармакогенетика

КОНТАКТЫ: Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Шумилова Анна Сергеевна, vb_anna@mail.ru ORCID: 0009-0002-1194-2442

Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Кидяева А.В., Шумилова А.С., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 1. — С. 57–64. — DOI: 10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetic Aspects of the Use of a Combination of Cariprazine and Clozapine in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia

A.V. Kidyayeva^{1, 2}, A.S. Shumilova², R.F. Nasyrova^{1, 2}

¹ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Treatment-resistant schizophrenia is one of the most challenging clinical problems in psychiatry. Despite the recommendation of clozapine as a first-line agent, a significant proportion of patients fail to achieve remission. This necessitates the search for new treatment strategies, particularly rational combination therapy with antipsychotics.

Aim — to evaluate the efficacy and pharmacogenetic aspects of the cariprazine and clozapine combination in treatment-resistant schizophrenia.

Methods. A search of full-text articles published from January 1, 2021, to January 1, 2026, was conducted in the PubMed, eLIBRARY.RU, and Google Scholar databases.

Results. An analysis of publications demonstrates that the addition of cariprazine to clozapine therapy is a promising treatment strategy for patients with treatment-resistant schizophrenia, particularly when negative symptoms predominate. This may be due to the complementary pharmacogenetic effects of this combination. Cariprazine, a partial D₂ receptor agonist with high affinity for D₂ receptors, can compensate for the relatively weak effect of clozapine on dopamine systems. Unlike clozapine, the efficacy of cariprazine is likely independent of DRD3 gene polymorphism. Furthermore, unlike most antipsychotics, cariprazine is not a P-glycoprotein substrate, potentially avoiding the development of pseudoresistance associated with increased activity of this transporter during antipsychotic therapy.

Conclusion. Despite encouraging data indicating the efficacy and safety of combination therapy with cariprazine and clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia, existing evidence is based primarily on small studies and case reports. Large controlled studies are needed to introduce this treatment regimen into widespread practice and develop clinical guidelines.

KEYWORDS: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, cariprazine, D₂ receptor, P-glycoprotein, pharmacogenetics

CONTACTS: Kidyayeva Alla Viktorovna, alla.kid@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8999-9296

Shumilova Anna Sergeevna, vb_anna@mail.ru ORCID: 0009-0002-1194-2442

Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Kidyayeva A.V., Shumilova A.S., Nasyrova R.F. Pharmacogenetic Aspects of the Use of a Combination of Cariprazine and Clozapine in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 1. — Pp. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/aez2-rv9r-kzu9 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Шизофрения представляет собой хроническое психическое расстройство, в основе которого лежит устойчивая нейробиологическая дисрегуляция со значительной вариабельностью индивидуального ответа на терапию [1, 2]. Оптимальной стратегией лечения шизофрении служит монотерапия антипсихотиками (АП) [4]. Однако в клинической практике она недостаточно эффективна для 20–30 % пациентов [3]. Терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя курсами АП различных химических классов в рекомендуемых терапевтических дозировках продолжительностью, как минимум, 6–8 недель каждый [5, 6]. Этот феномен приводит к снижению качества жизни пациентов, высокой частоте рецидивов, значительным экономическим затратам на лечение и худшему прогнозу [5].

С целью купирования психотической симптоматики при ТРШ рекомендовано применять клозапин в дозе 100–600 мг/сут [4]. Это единственный препарат, рекомендованный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) для фармакологического лечения ТРШ [7]. Однако исследования показывают, что от 30 до 40 % пациентов с ТРШ не достигают ремиссии при монотерапии клозапином, что в настоящее время классифицируется как ультрарезистентная шизофрения [8, 9]. Причины формирования резистентности могут быть

связаны как с фармакодинамическими изменениями, вызывающими невосприимчивость рецепторных систем, так и с фармакокинетическими факторами, ограничивающими доступность АП рецепторам. Это приводит к необходимости поиска новых стратегий усиления терапии ТРШ, одной из которых является добавление к клозапину второго АП [10, 11]. В этом случае свою эффективность и безопасность показывают АП третьего поколения, в частности, карипразин [12]. Опубликованные описания клинических случаев демонстрируют эффективность карипразина в качестве монотерапии при ТРШ [13], в том числе с коморбидным злоупотреблением психоактивных веществ [14], и простой шизофрении [15].

Цель — оценить эффективность и фармакогенетические аспекты применения комбинации карипразина и клозапина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы

Поиск статей, опубликованных с 01.01.2021 по 01.01.2026, проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar по ключевым словам *карипразин, клозапин, терапевтически резистентная шизофрения, генетика (cariprazine, clozapine, treatment-resistant schizophrenia, genetics)*. Первоначально было найдено 47 публикаций. Из них проанализированы 10 публикаций, наиболее точно удовлетворявших цели настоящей статьи (1 систематический и 1 нарративный обзоры, 1 про- и 1 ретроспективные исследования, 6 публикаций о клинических случаях).

Результаты

В опубликованных описаниях клинических случаев показана эффективность добавления карипразина в схему лечения при недостаточном ответе на клозапин ($n = 5$) [16, 17], особенно при преобладании в структуре расстройства негативной симптоматики ($n = 5$) [18], в том числе с дополнительным приемом венлафаксина для купирования аффективных нарушений ($n = 1$) [19]. Представлена успешная схема лечения ТРШ путем титрования дозы карипразина с одновременным постепенным снижением дозы клозапина до полной его отмены ($n = 3$). При этом значительное уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов сохранялось в течение 14 месяцев после начала приема карипразина [20]. Также положительный эффект принес перевод на терапию карипразином пациентов с ТРШ, принимавших ранее пролонгированную форму палиперидона и клозапин ($n = 2$) [17]. При оценке эффективности лечения у 8 пациентов с ТРШ (средний возраст 36,5 лет; стандартное отклонение (standard deviation, SD) 6,4 года) при присоединении карипразина (1,5–6 мг/сут) к клозапину (200–650 мг/сут) наблюдалось значительное снижение медианного общего балла по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (с 59 до 22,5, $p < 0,05$), в том числе по позитивной (с 11,5 до 5,5, $p < 0,05$) и негативной (с 15,5 до 3, $p < 0,05$) подшкалам, что соответствует снижению среднего балла на 48, 33,8 и 65,8 % соответственно [21].

Ретроспективный анализ 916 медицинских карт пациентов с шизофренией выявил 12 человек, получавших комбинированное лечение карипразином (4,5 мг/сут; SD = 1,06) и клозапином (295,84 мг/сут; SD = 142,95) в течение 3–60 недель (Me (Q_1 ; Q_3): 32 (10; 40)). Оценка эффективности лечения проводилась по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI-I). У большинства (9 из 12 пациентов, 75 %) наблюдался хороший ответ после 4–16 недель терапии (Me (Q_1 ; Q_3): 6 (4; 12)) в виде снижения выраженности позитивной, негативной, аффективной и тревожной симптоматики, а также улучшение общего функционирования [22].

В систематический обзор S. Pappa et al. (2025) было включено 52 клинических случая из 21 исследования эффективности и безопасности комбинации карипразина и клозапина у пациентов с недостаточным ответом на лечение шизофрении. Мужчины составляли 67 % пациентов, средний возраст — 37,7 лет, а средняя продолжительность заболевания — 13,8 лет. Карипразин заменял другой АП или служил добавкой к клозапину в 44,2 и 34,6 % случаев соответственно. Чаще всего доза карипразина составляла 4,5 мг/сут ($n = 17$), за ней следовали 3 мг/сут ($n = 14$), 6 мг/сут ($n = 13$), 1,5 мг/сут ($n = 7$) и 1,5 мг/сут через день ($n = 1$). Доза клозапина варьировалась от 37,5 до 900 мг/сут, при этом наиболее часто назначались дозы 200 мг/сут ($n = 9$), 400 мг/сут ($n = 8$), 300 и 100 мг/сут (обе $n = 4$). Позитивная симптоматика наблюдалась до начала лечения у 90 % пациентов, негативная — у 81 %. Комбинированная терапия снизила выраженность симптомов в 66 и 83 % случаев соответственно. У 19 пациентов общие баллы по шкале PANSS снизились на 43,4 %, при этом по подшкалам PANSS снижение составило 23,0 и 59,1 % соответственно [23]. Наибольшую перспективность демонстрирует добавление карипразина к клозапину пациентам с ТРШ с преобладанием негативной симптоматики и/или при выраженных дозозависимых нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) клозапина [24] (см. таблицу).

Перспективность комбинации карипразина и клозапина может быть обусловлена их взаимодополняющим фармакогенетическим действием, включающим в себя два ключевых аспекта: фармакодинамический, обусловленный генетически детерминированной чувствительностью рецепторного аппарата и сигнальных путей к воздействию АП, и фармакокинетический, определяемый генетическим контролем процессов абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции АП.

Фармакодинамика

В отличие от других АП, карипразин демонстрирует более высокую аффинность к дофаминовым рецепторам подтипа D_3 , чем D_2S или D_2L (K_i к ним составляет 0,085, 0,49 и 0,69 нМ соответственно) [25]. D_3 -рецептор кодируется геном *DRD3*, аллель Т

Таблица. Сравнение исследований, посвященных лечению клозапином и карипразином терапевтически резистентной шизофрении

Table. Comparison of studies on the treatment of treatment-resistant schizophrenia with clozapine and cariprazine

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Предшествующая терапия	Финальная терапия	Результат
Berardis D. et al., 2021 [16]	Серия клинических случаев / 2	Амисульприд, арипипразол, галоперидол, клозапин 450 мг/сут, оланзапин, палиперидон	Клозапин 400 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Снижение балла PANSS, снижение ИМТ, социально-трудовая реадaptация
		Галоперидол, клозапин 350 мг/сут, оланзапин, палиперидон	Клозапин 300 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Снижение балла PANSS, снижение ИМТ
Viegas F. et al., 2022 [17]	Клинический случай / 1	Клозапин 800 мг/сут + амисульприд 50 мг/сут, оланзапин, рисперидон	Клозапин 800 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Предшествующая терапия	Финальная терапия	Результат
Oloyede E. et al., 2022 [18]	Серия клинических случаев / 5	Амисульприд, арипипразол, кветиапин, клозапин 350 мг/сут, луразидон, оланзапин	Клозапин 350 мг/сут + карипразин 3 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социально-трудовая реадaptация
		Вальпроат натрия, венлафаксин, галоперидол, клозапин 325 мг/сут, рисперидон, флуфеназин, хлорпромазин, циталопрам	Клозапин 250 мг/сут + венлафаксин 225 мг/сут + вальпроат натрия 800 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, снижение массы тела, социальная реадaptация
		Арипипразол, галоперидол, оланзапин, палиперидон, рисперидон, клозапин 325 мг/сут	Клозапин 325 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
		Амисульприд, кветиапин, клозапин 600 мг/сут, миртазапин, оланзапин	Клозапин 600 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
		Амисульприд, арипипразол, галоперидол, зуклопентиксол, клозапин 400 мг/сут, оланзапин, пипотиазин, рисперидон	Клозапин 700 мг/сут + карипразин 1,5 мг/сут	Клиническое улучшение, снижение балла SANS, социальная реадaptация
Dmuhovskis A. et al., 2024 [19]	Клинический случай / 1	Арипипразол, кветиапин, оланзапин, рисперидон	Клозапин 100 мг/сут + венлафаксин 75 мг/сут + карипразин 6 мг/сут	Улучшение по CGI-S и CGI-I, социально-трудовая реадaptация
Duque-Yemai J.D. et al., 2022 [20]	Серия клинических случаев / 3	Клозапин 400 мг/сут, оланзапин, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
		Арипипразол, галоперидол, клозапин 500 мг/сут, оланзапин, палиперидон, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
		Клозапин 400 мг/сут, палиперидон, рисперидон	Карипразин 6 мг/сут	Клиническое улучшение, социальная реадaptация
Pappa S. et al., 2022 [21]	Пилотное исследование / 8	Арипипразол, клозапин + амисульприд, луразидон, рисперидон	Клозапин 200–650 мг/сут + карипразин 1,5–6 мг/сут	Снижение балла PANSS
Siwek M. et al., 2024 [22]	Ретроспективный анализ медицинских карт / 12	Нет данных	Клозапин (295,84 мг/сут; SD = 142,95) + карипразин (4,5 мг/сут; SD = 1,06)	Улучшение по CGI-I
Pappa S. et al., 2025 [23]	Систематический обзор / 52	38,5 % оланзапин, 34,6 % рисперидон, 32,7 % арипипразол, 23,1 % галоперидол, 11,5 % кветиапин и другие психотропные препараты	Клозапин (37,5–900 мг/сут) + карипразин (1,5–6 мг/сут)	Клиническое улучшение, снижение балла PANSS, улучшение по CGI-S, CGI-I, GAF, социально-трудовая реадaptация

Примечание. PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SANS — шкала оценки негативных симптомов; CGI-S — шкала общего клинического впечатления — тяжесть болезни; CGI-I — шкала общего клинического впечатления — глобальное улучшение; GAF — шкала глобальной оценки функционирования.

Note. PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; SANS — Scale for the Assessment of negative symptoms; CGI-S — Clinical Global Impression-Severity; CGI-I — Clinical Global Impression — Improvement Scale; GAF — Global Assessment of Functioning.

однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs6280 которого может быть связана с более высоким риском терапевтической резистентности при шизофрении из-за изменения сродства рецептора к дофамину [26]. Метаанализ, проведенный E.G. Jönsson et al. (2003) ($n = 233$), обнаружил, что аллель Ser OHB Ser9Gly гена *DRD3* ассоциирована с худшим ответом на клозапин по сравнению с аллелем Gly [27]. В исследовании R. Hwang et al. (2010) в европеоидной группе из 758 пациентов было выявлено снижение эффективности клозапина при наличии аллеля A rs6280 *DRD3* [28]. Таким образом, полиморфизм гена *DRD3* может способствовать формированию ультрарезистентной шизофрении.

В исследовании M. de Pieri et al. (2023) ($n = 20$) частота аллелей rs1800497 ($p = 0,005$, отношение шансов (ОШ) 45 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ): 2,1-938) и rs6277 ($p = 0,016$, ОШ 15 95%-ный ДИ: 0,9-251) *DRD2*, кодирующего белки D₂-рецептора, была значительно выше у пациентов, не ответивших на терапию, тогда как частота аллелей rs6280 *DRD3* существенно не отличалась между двумя группами. Авторы сделали вывод, что rs6280 *DRD3* не связан с ответом на лечение карипразином в популяции пациентов европеоидной расы с шизофренией и биполярным расстройством, в отличие от полиморфизмов rs1800497 и rs6277 *DRD2* [29]. Таким образом, ультрарезистентность при неблагоприятном полиморфизме *DRD3*, вероятно, может быть преодолена дополнительным приемом карипразина.

Фармакокинетика

Все больше данных свидетельствует о том, что фармакокинетические механизмы, в частности, транспорт АП через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), играют ключевую роль в формировании индивидуальной вариабельности результатов лечения [30]. К белкам-транспортерам относятся белок множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеин 1 (Р-гр) (*ABCB1* или *MDR1*), белок резистентности рака молочной железы 2 (*ABCG2*), белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (*ABCC1*), и другие транспортеры, расположенные на эндотелиальных клетках сосудов головного мозга [31]. Наиболее полно исследованным белком-транспортером в настоящее время является Р-гр, кодируемый высокополиморфным геном *ABCB1* [32]. Среди пациентов с психическими расстройствами, не отвечающими в достаточной мере на терапию, количество носителей низкофункциональных аллелей гена *ABCB1* достигает 77 % [33]. В настоящее время это является серьезной проблемой при терапии АП, поскольку подавляющее большинство АП представляют собой субстраты Р-гр [34].

Повышенная активность Р-гр может обуславливать терапевтическую резистентность при шизофрении [35] в связи с усилением оттока АП через ГЭБ и снижением их воздействия на рецепторную систему головного мозга [36]. Исследования продемонстрировали повышение активности Р-гр у пациентов с шизофренией, получающих терапию АП. При позитронно-эмиссионной томографии наблюдалось значительное снижение дозы поглощения субстрата

Р-гр — верапамила — в височной коре, базальных ганглиях и миндалевидном теле пациентов, а также тенденция к значительному ее снижению во всем головном мозге по сравнению со здоровыми лицами [35]. Исследование F.E. Çevik et al. (2025), проведенное на выборке из 60 пациентов с шизофренией и 60 здоровых контрольных лиц [37], показало, что в группе шизофрении изначальная экспрессия генов *ABCC1* и *ABCB1* была значительно ниже, чем в контрольной ($p < 0,001$), и повысилась в течение АП-терапии, хотя все равно не достигла уровня контрольной группы. Более высокая исходная экспрессия *ABCC1* была ассоциирована с более выраженной тяжестью симптомов шизофрении до начала лечения, тогда как более высокая исходная экспрессия *ABCB1* была связана с худшим клиническим ответом. Авторы сделали вывод, что экспрессия *ABCC1* и *ABCB1*, вероятно, подавляется во время обострения шизофрении и частично восстанавливается при АП-терапии [37].

Хроническое воспаление и окислительный стресс ухудшают функционирование ГЭБ и могут значительно ингибировать транскрипцию *ABCB1* [38, 39]. Транскриптомные и посмертные исследования демонстрируют снижение экспрессии генов, связанных с ГЭБ, при шизофрении, особенно в лобных областях головного мозга [40, 41]. Интересно, что частичное восстановление экспрессии *ABCB1* после лечения АП не привело к полной нормализации уровней белков-транспортеров. Это может быть связано с тем, что АП-терапия уменьшает воспаление, способствуя тем самым улучшению транскрипции генов белков-транспортеров, но напрямую не восстанавливает функционирование ГЭБ [42].

В свою очередь, сниженная базовая экспрессия *ABCB1* при обострении шизофрении может объяснять повышенную чувствительность пациентов к АП-субстратам Р-гр. Их воздействие на ГЭБ приводит к компенсаторному повышению экспрессии и активности Р-гр, усиливая эффлюкс таких АП из головного мозга. Это снижает внутримозговую концентрацию АП ниже терапевтического порога и способствует возобновлению или усилению психотической симптоматики, формируя тем самым псевдорезистентность.

Известно, что в эффлюксе клозапина принимают участие белки-транспортеры, кодируемые генами *ABCB1*, *ABCC1* и *ABCG2* [43]. Гомозиготные носители аллеля Т rs1045642 *ABCB1* имели повышенные уровни клозапина и норклозапина в сыворотке ($p = 0,054$) [43]. В исследовании 200 пациентов с ТРШ было установлено, что генотип СТ *ABCB1* был более распространен в группе пациентов, ответивших на лечение клозапином, в то время как минорный генотип ТТ *ABCB1* был распространен в группе пациентов, не ответивших на лечение. Средняя доза клозапина и распределение частоты генотипов rs1045642 *ABCB1* значительно различались в двух группах ($p < 0,05$) [44]. Также у носителей минорного генотипа 3435ТТ *ABCB1* уровень клозапина в плазме был в 1,6 раза выше, чем у носителей мажорного ($p = 0,046$) [45]. Пациентам с мажорным генотипом СС rs1045642 требуются более высокие дозы клозапина для достижения тех же концентраций в плазме, что и пациентам с генотипами СТ

или ТТ [46]. Пациенты — носители минорной аллели rs2032582 (2677T>G/A) *ABCB1* показывали более низкий клиренс клозапина в однофакторном анализе ($n = 12$) [47]. I. Piatkov et al. (2017) обнаружили, что гомозиготный минорный генотип rs212090 *ABCC1* был связан с повышенным уровнем клозапина и норклозапина в сыворотке ($p = 0,054$ и $0,010$ соответственно) [43]. Сильнее всего влияет на экспозицию клозапина в головном мозге, вероятно, вариант rs2231142 *ABCG2*. Активность эффлюкса клозапина через ГЭБ *in vivo* у носителей минорного генотипа 421AA оценивается примерно в 23 % от таковой у носителей мажорного генотипа 421CC [48].

Стратегией обхода псевдорезистентности может стать использование комбинации карипразина и клозапина. Карипразин и его метаболиты десметилкарипразин и дидесметилкарипразин, согласно результатам исследований *in vitro*, не являются субстратами Р-гр и *ABCG2* [49], в связи с чем его концентрация в головном мозге не должна существенно меняться при модуляции проницаемости ГЭБ, что можно отнести к несомненным преимуществам препарата. При этом слабое ингибирование карипразином Р-гр может позволить снизить принимаемую пациентом дозу клозапина, что, в свою очередь, позволяет минимизировать риск НЛР клозапина [50].

Обсуждение

С фармакологической точки зрения, сочетание препаратов с взаимодополняющими фармакодинамиками и фармакокинетическими профилями служит ключевым моментом в политерапии АП. Проведенный анализ литературных данных подтвердил, что сочетание карипразина и клозапина позволяет усилить терапевтический эффект друг друга и демонстрирует эффективность в отношении ТРШ с улучшением как позитивных, так и негативных симптомов [16–23].

Учитывая, что карипразин обладает сильными свойствами частичного агониста D_2 -рецепторов и, что особенно важно, еще более высокой аффинностью к D_3 -рецепторам, введение препарата в схему терапии ТРШ представляет собой фармакологически рациональную стратегию усиления действия клозапина, который имеет относительно слабое взаимодействие с этими подтипами дофаминовых рецепторов. Это может способствовать преодолению рецептор-опосредованной резистентности, позволяя воздействовать на дофаминергические пути, остающиеся недостаточно модулированными при монотерапии клозапином. Особый интерес представляет потенциальная возможность преодоления резистентности, ассоциированной с полиморфизмом rs6280 гена *DRD3*, кото-

рый, по некоторым данным, связан со сниженным ответом на клозапин [27, 28]. Поскольку эффективность карипразина, согласно исследованию M. de Pieri et al. (2023), не зависит от этого полиморфизма [29], его добавление может обеспечить клинический эффект у данной генетической подгруппы пациентов, реализуя принцип персонализированного подхода.

Комбинация клозапина, чей эффлюкс зависит от активности белков-транспортеров, с карипразином, не являющимся субстратом Р-гр и *ABCG2*, потенциально позволяет минимизировать риск развития псевдорезистентности, возникающей из-за адаптивного повышения активности ГЭБ при АП-терапии. Клозапин является субстратом этих транспортеров, а его концентрация в мозге и, следовательно, эффективность могут существенно изменяться в зависимости от полиморфизмов генов *ABCB1* и *ABCG2* [43–48]. Напротив, карипразин и его активные метаболиты *in vitro* не являются субстратами Р-гр и *ABCG2* [49]. Это означает, что его поступление в мозг в терапевтических значимых концентрациях более предсказуемо и менее подвержено влиянию индивидуальных вариаций активности ГЭБ.

Более того, слабое ингибирующее действие карипразина на Р-гр [50] теоретически может повышать концентрацию клозапина в мозге, что позволяет применять более низкие дозы последнего для достижения эффекта, снижая риски НЛР [51]. Таким образом, можно избежать феномена так называемой отрицательной резистентности, обусловленной интолерантностью к терапии. Лимитирующим фактором терапии клозапином нередко выступает индивидуальная гиперчувствительность, которая фактически не позволяет использовать потенциально эффективный препарат в адекватной дозе и достичь терапевтического окна концентрации препарата в плазме из-за развития у пациента НЛР [52, 53].

Заключение

Таким образом, комбинированная терапия карипразином и клозапином представляет собой фармакологически обоснованный перспективный метод лечения ТРШ, в том числе ультрарезистентных форм, направленный на преодоление как истинной (фармакодинамической), так и псевдорезистентности (фармакокинетической). Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований, текущие данные основаны преимущественно на описаниях клинических случаев, сериях наблюдений и ограниченных исследованиях. Требуются более крупные контролируемые исследования для более точной оценки профиля эффективности и безопасности, а также для определения наиболее подходящей целевой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J. Schizophrenia // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10323). – Pp. 473–486. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-Xe](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-Xe)
2. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 188 с.
3. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., Howes O., Lindenmayer J.P., Marder S., Olsson M., Potkin S.G., Correll C.U. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 80 (2). – <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>

REFERENCES

1. Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J. Schizophrenia // Lancet. – 2022. – Vol. 399 (10323). – Pp. 473–486. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-Xe](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-Xe)
2. Karlsson A., Lekrube I. Dopaminergic theory of schizophrenia pathogenesis. – London: Taylor & Francis, 2004. – 188 s.
3. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., Howes O., Lindenmayer J.P., Marder S., Olsson M., Potkin S.G., Correll C.U. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 80 (2). – <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>

4. Клинические рекомендации. Шизофрения // Рубрикатор клинических рекомендаций. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.01.2026).
5. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. – Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
6. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Эко, 2012. С. 102–117.
7. Sultan R.S., Olsson M., Correll C.U., Duncan E.J. Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (8). – Pp. 933–939. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11152>
8. Pandey A., Kalita K.N. Treatment-resistant schizophrenia: how far have we traveled? // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.994425>
9. Shumilova A.S., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Evolution of the Concept of Treatment-Resistant Schizophrenia // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2025. – Vol. 5 (2). – Pp. 37–48. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-2-37-48>
10. 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.v11i8.429>
11. Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментации клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований) // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 4. – С. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyp/mkbu-d67z-puxb>
12. Асдуллин А.Р., Бомов П.О., Богод Ю.А. Применение антипсихотиков третьего поколения в сочетании с клозапином при терапии резистентной шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – Т. 59, № 2. – С. 114–121. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>
13. Montgomery A., Rogowska M., Dratcu L. Cariprazine – an alternative treatment for clozapine-resistant schizophrenia? // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2023. – Vol. 21 (1). – Pp. 202–206. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>
14. Становая В.В., Шаманина М.В., Иванов М.В., Абрамова А.А., Перейма В.Ф., Черняков И.В. Клинический случай применения карипразина при терапевтически резистентной паранойидной шизофрении коморбидной с аддитивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 47–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.27.12.006>
15. Насырова Р.Ф. Клинический случай применения карипразина при терапевтически резистентной простой шизофрении // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, № 4. – С. 101–106. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-101-106>
16. Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N., Orsolini L., Fornaro M., Iasevoli F., Trotta S., Cottura P., Vellante F., Alessandrini M., Giannantonio M.D. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
17. Viegas F., Ferreira T., Campos C. Using cariprazine to ameliorate negative symptoms and metabolic side effects of clozapine and paliperidone – clinical cases // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – Pp. 1145–1149. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S343747>
18. Oloyede E., Clark I., Mace S., Whiskey E., Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
19. Dmuhovskis A., Taube M. Cariprazine and clozapine combination for the treatment of psychosis in a young, female patient with schizophrenia: A case report // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1452980>
20. Duque-Yemal J.D., Avila J.C. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: A case series // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S367922>
21. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., Raza-Syed A., Kamal M., Larkin F. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
22. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A., Król P., Dudek D. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia – a retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
23. Pappa S., Csehi R., Caldwell-Dunn E., Dombi Z.B., Hjorth S. Cariprazine and clozapine: A systematic review of a promising antipsychotic combination for treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 28 (8). – Pp. 1–17. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf053>
24. Абриталин Е.Ю., Борисов Д.А. Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных) // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 3. – С. 54–62. – <https://doi.org/10.48612/psyp/t6rp-v3zd-hvp5>
25. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2013. – Vol. 9 (2). – Pp. 193–206. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211>
26. Кравцов В.В., Филиппов И.А., Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты дофаминергической системы в фармакодинамике клозапина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 134–141. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071134>
27. Jönsson E.G., Kaiser R., Brockmüller J., Nimgaonkar V.L., Crocq M.A. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 14(1). – Pp. 9–12. – <https://doi.org/10.1097/00041444-200403000-00002>
28. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G., McKenna P.J., Munro J., Potkin S.G., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J*. – 2010. – Vol. 10 (3). – Pp. 200–218. – <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
29. De Pieri M., Ferrari M., Marino F., Traber R., Bolla E., Cosentino M. Functional single nucleotide polymorphisms in dopaminergic receptors D2 predict clinical response to cariprazine // *Front Pharmacol*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1182393>
4. Klinicheskie rekomendacii. Shizofreniya // Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (data obrashheniya 27.01.2026).
5. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2022. – Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
6. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevtsicheskoy rezistentnosti pri shizofrenii // Biologicheskiye metody terapii psichicheskikh rasstrojstv Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Jeho, 2012. S. 102–117.
7. Sultan R.S., Olsson M., Correll C.U., Duncan E.J. Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78 (8). – Pp. 933–939. – <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11152>
8. Pandey A., Kalita K.N. Treatment-resistant schizophrenia: how far have we traveled? // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.994425>
9. Shumilova A.S., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Evolution of the Concept of Treatment-Resistant Schizophrenia // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2025. – Vol. 5 (2). – Pp. 37–48. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2025-5-2-37-48>
10. 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.v11i8.429>
11. Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentacii klozapina drugimi antipsihotikami pri rezistentnoj shizofrenii (analiz randomizirovannykh kontroliruemykh issledovanij) // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2025. – № 4. – S. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyp/mkbu-d67z-puxb>
12. Asadullin A.R., Bormov P.O., Bogod Ju.A. Primenenie antipsihotikov tret'ego pokolenija v sochetanii s klozapinom pri terapii rezistentnoj shizofrenii // Obzorenije psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2025. – T. 59, № 2. – S. 114–121. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-2-1147>
13. Montgomery A., Rogowska M., Dratcu L. Cariprazine – an alternative treatment for clozapine-resistant schizophrenia? // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2023. – Vol. 21 (1). – Pp. 202–206. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.202>
14. Stanovaja V.V., Shamanina M.V., Ivanov M.V., Abramova A.A., Perejma V.F., Chernjakov I.V. Klinicheskij sluchaj primenenija kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj paranoidnoj klozapinnoj komorbidnoj s additivnym rasstrojstvom // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 4. – S. 47–52. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.27.12.006>
15. Nasyrova R.F. Klinicheskij sluchaj primenenija kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj prostoju shizofrenii // Obzorenije psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2022. – T. 56, № 4. – S. 101–106. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-101-106>
16. Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N., Orsolini L., Fornaro M., Iasevoli F., Trotta S., Cottura P., Vellante F., Alessandrini M., Giannantonio M.D. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (1). – Pp. 174–178. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
17. Viegas F., Ferreira T., Campos C. Using cariprazine to ameliorate negative symptoms and metabolic side effects of clozapine and paliperidone – clinical cases // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – Pp. 1145–1149. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S343747>
18. Oloyede E., Clark I., Mace S., Whiskey E., Taylor D. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253211066642>
19. Dmuhovskis A., Taube M. Cariprazine and clozapine combination for the treatment of psychosis in a young, female patient with schizophrenia: A case report // *Front Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1452980>
20. Duque-Yemal J.D., Avila J.C. Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: A case series // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2022. – Vol. 18. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S367922>
21. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., Raza-Syed A., Kamal M., Larkin F. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
22. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A., Król P., Dudek D. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia – a retrospective chart review // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
23. Pappa S., Csehi R., Caldwell-Dunn E., Dombi Z.B., Hjorth S. Cariprazine and clozapine: A systematic review of a promising antipsychotic combination for treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 28 (8). – Pp. 1–17. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf053>
24. Abritalin E.Ju., Borisov D.A. Primenenie kombinacii klozapina i kariprazina pri terapevtsicheskij rezistentnoj shizofrenii (obzor literaturnykh dannyh) // Sovremennaja terapija Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2025. – № 3. – S. 54–62. – <https://doi.org/10.48612/psyp/t6rp-v3zd-hvp5>
25. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2013. – Vol. 9 (2). – Pp. 193–206. – <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211>
26. Kravcov V.V., Filippov I.A., Vajman E.Je., Shnajder N.A., Nasyrova R.F. Farmakogeneticheskie aspekty dofaminergicheskoy sistemy v farmakodinamike klozapina // Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2020. – T. 120, № 7. – S. 134–141. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071134>
27. Jönsson E.G., Kaiser R., Brockmüller J., Nimgaonkar V.L., Crocq M.A. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 14(1). – Pp. 9–12. – <https://doi.org/10.1097/00041444-200403000-00002>
28. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G., McKenna P.J., Munro J., Potkin S.G., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J*. – 2010. – Vol. 10 (3). – Pp. 200–218. – <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
29. De Pieri M., Ferrari M., Marino F., Traber R., Bolla E., Cosentino M. Functional single nucleotide polymorphisms in dopaminergic receptors D2 predict clinical response to cariprazine // *Front Pharmacol*. – 2023. – Vol. 14. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1182393>

30. Luptáková D., Vallianatou T., Nilsson A., Shariatgorji R., Hammarlund-Udenaes M., Loryan I., Andrén P.E. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier // *Mol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26 (12). – Pp. 7732–7745. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01267-y>
31. Otmakhov A.P., Proydina D.S., Kibirova A.Y., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (4). – Pp. 26–34. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34>
32. Carrascal-Laso L., Isidoro-García M., Ramos-Gallego I., Franco-Martin M.A. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10 (18). – Art. 4275. – <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
33. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V. et al. Frequency of "Poor Transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personal Psychiatry Neurol*. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
34. Nasyrova R.F., Shnyder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins // *Genes*. – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
35. De Klerk O.L., Willemsen A.T., Bosker F.J., Bartels A.L., Hendrikse N.H., den Boer J.A., Dierckx R.A. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function // *Psychiatry Res*. – 2010. – Vol. 183 (2). – Pp. 151–156. – <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2010.05.002>
36. Miller D.S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier // *Clin Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 97. – Pp. 395–403. – <https://doi.org/10.1002/cpt.64>
37. Çevik F.E., Guzel Tanoglu E., Cakmur K.N., Esen M.F., Uzun F.R., Erkan M. Antipsychotic treatment-associated modulation of ABC transporter genes (ABCC1, ABCB1, and ABCA2) in schizophrenia: A longitudinal expression study // *Genes (Basel)*. – 2025. – Vol. 16 (12). – Art. 1471. – <https://doi.org/10.3390/genes16121471>
38. Lv S., Luo C. Blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications (Review) // *Int J Mol Med*. – 2025. – Vol. 56. – Art. 153. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5594>
39. Kealy J., Greene C., Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders // *Neurosci Lett*. – 2020. – Vol. 726. – Art. 133664. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>
40. Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S., Miller L.C., Wong J., McCrossin T., Cairns M., Weickert C.S. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (2). – Pp. 206–214. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.110>
41. Gandal M.J., Zhang P., Hadjimihael E., Walker R.L., Chen C., Liu S., Won H., van Bakel H., Varghese M., Wang Y. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder // *Science*. – 2018. – Vol. 362. – <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
42. Perkins D.O., Jeffries C.D., Clark S.R., Upthegrove R., Wannan C.M.J., Wray N.R., Li Q.S., Do K.Q., Walker E., Paul Amminger G. et al. Body fluid biomarkers and psychosis risk in The Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program: Design considerations // *Schizophrenia*. – 2025. – Vol. 11 (1). – Art. 78. – <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00610-4>
43. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S.L., Jones T., Boyages S.C., McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314>
44. Patil A.N., Pattanaik S., Kaur A., Banerjee D., Grover S. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101918. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>
45. Jaquenoud Sirof E., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S., Ansermot N., Baumann P., Eap C.B. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: Clinical pharmacogenetics of clozapine // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (4). – Pp. 319–326. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>
46. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Ossio M., Ciofi L., Guidotti E., Danesi R., Dell'Ossio L., Del Tacca M., Di Paolo A. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>
47. Albitar O., Harun S.N., Sheikh Ghadzi S.M. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and nortclozapine in healthy, non-smoking volunteers: The impact of race and genetics // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38 (7). – Pp. 571–581. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
48. Dickens D., Rädisch S., Chidzu G.N., Giannoudis A., Cross M.J., Malik H., Schaeffeler E., Sison-Young R.L., Wilkinson E.L., Goldring C.E., Schwab M., Pirmohamed M., Nies A.T. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process // *Mol Pharm*. – 2018. – Vol. 15 (8). – Pp. 3557–3572. – <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>
49. Periclou A., Phillips L., Ghahramani P., Kapás M., Carrothers T., Khariton T. Population pharmacokinetics of cariprazine and its major metabolites // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 46. – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00650-4>
50. Health Canada. Approved drug products: VRAYLAR (Cariprazine) oral capsules. – 2022. – URL: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/vraylar-pm-eng-22apr2022.pdf> (accessed January 27, 2026).
51. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
52. Сиволоп Ю.П., Портнова А.А. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 4. – С. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8t8-1aak-2gv3>
53. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshchevitsky S.J., Mosolov S.N. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // *Современная терапия психических расстройств*. – 2024. – № 4. – С. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>
30. Luptáková D., Vallianatou T., Nilsson A., Shariatgorji R., Hammarlund-Udenaes M., Loryan I., Andrén P.E. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier // *Mol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26 (12). – Pp. 7732–7745. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01267-y>
31. Otmakhov A.P., Proydina D.S., Kibirova A.Y., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy // *Personalized Psychiatry and Neurology*. – 2024. – Vol. 4 (4). – Pp. 26–34. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34>
32. Carrascal-Laso L., Isidoro-García M., Ramos-Gallego I., Franco-Martin M.A. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10 (18). – Art. 4275. – <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
33. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V. et al. Frequency of "Poor Transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personal Psychiatry Neurol*. – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
34. Nasyrova R.F., Shnyder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins // *Genes*. – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
35. De Klerk O.L., Willemsen A.T., Bosker F.J., Bartels A.L., Hendrikse N.H., den Boer J.A., Dierckx R.A. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function // *Psychiatry Res*. – 2010. – Vol. 183 (2). – Pp. 151–156. – <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2010.05.002>
36. Miller D.S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier // *Clin Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 97. – Pp. 395–403. – <https://doi.org/10.1002/cpt.64>
37. Çevik F.E., Guzel Tanoglu E., Cakmur K.N., Esen M.F., Uzun F.R., Erkan M. Antipsychotic treatment-associated modulation of ABC transporter genes (ABCC1, ABCB1, and ABCA2) in schizophrenia: A longitudinal expression study // *Genes (Basel)*. – 2025. – Vol. 16 (12). – Art. 1471. – <https://doi.org/10.3390/genes16121471>
38. Lv S., Luo C. Blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications (Review) // *Int J Mol Med*. – 2025. – Vol. 56. – Art. 153. – <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5594>
39. Kealy J., Greene C., Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders // *Neurosci Lett*. – 2020. – Vol. 726. – Art. 133664. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.033>
40. Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S., Miller L.C., Wong J., McCrossin T., Cairns M., Weickert C.S. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (2). – Pp. 206–214. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.110>
41. Gandal M.J., Zhang P., Hadjimihael E., Walker R.L., Chen C., Liu S., Won H., van Bakel H., Varghese M., Wang Y. et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder // *Science*. – 2018. – Vol. 362. – <https://doi.org/10.1126/science.aat8127>
42. Perkins D.O., Jeffries C.D., Clark S.R., Upthegrove R., Wannan C.M.J., Wray N.R., Li Q.S., Do K.Q., Walker E., Paul Amminger G. et al. Body fluid biomarkers and psychosis risk in The Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program: Design considerations // *Schizophrenia*. – 2025. – Vol. 11 (1). – Art. 78. – <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00610-4>
43. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S.L., Jones T., Boyages S.C., McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med*. – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314>
44. Patil A.N., Pattanaik S., Kaur A., Banerjee D., Grover S. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients // *Asian J Psychiatr*. – 2020. – Vol. 48. – Art. 101918. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>
45. Jaquenoud Sirof E., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S., Ansermot N., Baumann P., Eap C.B. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: Clinical pharmacogenetics of clozapine // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (4). – Pp. 319–326. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>
46. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Ossio M., Ciofi L., Guidotti E., Danesi R., Dell'Ossio L., Del Tacca M., Di Paolo A. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>
47. Albitar O., Harun S.N., Sheikh Ghadzi S.M. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and nortclozapine in healthy, non-smoking volunteers: The impact of race and genetics // *CNS Drugs*. – 2024. – Vol. 38 (7). – Pp. 571–581. – <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
48. Dickens D., Rädisch S., Chidzu G.N., Giannoudis A., Cross M.J., Malik H., Schaeffeler E., Sison-Young R.L., Wilkinson E.L., Goldring C.E., Schwab M., Pirmohamed M., Nies A.T. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process // *Mol Pharm*. – 2018. – Vol. 15 (8). – Pp. 3557–3572. – <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>
49. Periclou A., Phillips L., Ghahramani P., Kapás M., Carrothers T., Khariton T. Population pharmacokinetics of cariprazine and its major metabolites // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2021. – Vol. 46. – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00650-4>
50. Health Canada. Approved drug products: VRAYLAR (Cariprazine) oral capsules. – 2022. – URL: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/vraylar-pm-eng-22apr2022.pdf> (accessed January 27, 2026).
51. Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrektsii kardiometabolicheskikh narushenij antipsihoticheskoy farmakoterapii // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
52. Sivolap Ju.P., Portnova A.A. Klozapin: terapevticheskij potencial i vozmozhnosti snizheniya terapevticheskikh riskov // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2025. – № 4. – С. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d8t8-1aak-2gv3>
53. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshchevitsky S.J., Mosolov S.N. Farmakogeneticheskie prediktory metabolicheskikh narushenij pri primeneni klopazina // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 4. – С. 30–40. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004>