

Комбинированная терапия антипсихотиками

Современная терапия психических расстройств. —
2026. — № 2. — С. 33–44.
DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34

Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Комбинированная терапия антипсихотиками является распространенной практикой лечения психозов, прежде всего шизофрении, несмотря на недостаточный объем научно обоснованных данных высокого качества для рационального выбора вариантов такой терапии.

Цель данного нарративного обзора — интеграция современных научных данных о распространенности, принципах и вариантах комбинированной терапии антипсихотиками, ее эффективности и безопасности, фармакологических механизмах взаимодействия препаратов.

Методы. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU. Для формирования поисковых запросов использовали комбинацию ключевых слов: *antipsychotics, antipsychotic polypharmacy, combined treatment, combined therapy, psychotic disorders*, а также их русскоязычные эквиваленты. Критериями включения являлись рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о комбинированной терапии антипсихотиками. Критериями исключения были статьи низкого качества (ошибки в методологии, недостоверные данные, предвзятость или слабая аргументация), нерецензируемые публикации. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях.

Результаты. В обзоре раскрыто понятие комбинированной терапии антипсихотиками и приведены данные о распространенности различных вариантов ее применения. Частота назначения политерапии антипсихотическими препаратами при лечении психозов колеблется от 20 до 40 %. Комбинированную терапию можно применять для повышения эффективности профилактики рецидива и повторной госпитализации по сравнению с монотерапией антипсихотиками. Некоторые варианты комбинированной терапии могут уменьшать нежелательные явления психофармакотерапии, например, увеличение массы тела, нарушение обмена веществ и повышение уровня пролактина. С учетом фармакологического профиля препаратов предполагается эффективность применения комбинации карипразина с клозапином, особенно у пациентов с преимущественно негативными симптомами, обсуждаются фармакологические механизмы взаимодействия антипсихотиков.

Заключение. Политерапия антипсихотиками независимо от их класса широко используется в реальной клинической практике по многим причинам и, по данным ряда исследователей, обладает определенными преимуществами в снижении частоты госпитализаций и тяжести психопатологической симптоматики. Любая схема применения антипсихотиков должна включать препараты, которые дополняют друг друга, благоприятно влияют на эффективность, соответствуют обоснованным терапевтическим целям и позволяют избежать фармакокинетических и фармакодинамических рисков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, комбинированная терапия, лечение психозов, карипразин

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н. Комбинированная терапия антипсихотиками // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 33–44. — DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: автор заявляет, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Antipsychotic Polypharmacy Treatment

N.N. Petrova

Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Antipsychotic combination therapy is a common treatment for psychoses, particularly schizophrenia, despite a lack of high-quality scientific evidence to rationally select treatment options. The aim of this narrative review was to integrate current scientific data on the prevalence, principles, and options of antipsychotic combination therapy, its efficacy and safety, and the pharmacological mechanisms of drug interactions.

Methods. A search for relevant publications was conducted in the electronic databases PubMed, Scopus, and eLIBRARY.RU. A combination of keywords was used to generate search queries: *antipsychotics, antipsychotic polypharmacy, combined treatment, combined therapy, psychotic disorders*, and their Russian-language equivalents. Inclusion criteria were randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, and relevant full-text articles on antipsychotic combination therapy. Exclusion criteria were low-quality articles (errors in methodology, unreliable data, bias or weak argumentation) and non-peer-reviewed publications. The terminology used in this article corresponds to that used in the included publications.

Results. This review describes the concept and presents data on the prevalence of various antipsychotic combination therapy options. The frequency of antipsychotic polytherapy in the treatment of psychosis ranges from 20 to 40 % and can be used to increase the effectiveness of relapse prevention and rehospitalization compared to antipsychotic monotherapy. Some combination therapy options can reduce the adverse effects of psychopharmacotherapy, such as weight gain, metabolic disorders, and increased prolactin levels. Given the pharmacological profile of the drugs, the combination of cariprazine and clozapine is expected to be effective, especially in patients with predominantly negative symptoms. The pharmacological mechanisms of antipsychotic interactions are discussed.

Conclusion. Antipsychotic polytherapy, regardless of class, is widely used in real-world clinical practice for many reasons and offers certain advantages in reducing the frequency of hospitalizations and the severity of psychopathological symptoms. Any antipsychotic regimen should include drugs that complement each other, have a favorable effect on efficacy, meet valid therapeutic goals, and avoid pharmacokinetic and pharmacodynamic risks.

KEYWORDS: antipsychotics, combination therapy, treatment of psychosis, cariprazine

CONTACT: Petrova Nataliia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Petrova N.N. Antipsychotic polypharmacy treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2026. — No. 2. — Pp. 33–44. — DOI: 10.48612/psyph/zm82-1zpn-ft34 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: author declares that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Принято считать, что применение одного антипсихотического препарата — наиболее предпочтительный метод психофармакотерапии психоза. Монотерапия антипсихотиком остается «золотым стандартом» в современной доказательной психиатрии. Главная цель такого подхода — добиться максимального терапевтического эффекта при минимизации рисков для пациента. Есть данные, что переход с антипсихотической политерапии на монотерапию ассоциирован со снижением тяжести различных нежелательных явлений, включая двигательные нарушения и метаболические побочные эффекты [1]. Однако антипсихотическая полипрагмазия традиционно использовалась в клинической практике перед началом либо вместо лечения клозапином [2, 3].

К. Matsui с соавт. (2019) в систематическом обзоре и метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 341 пациента рассмотрели переход от одновременного приема двух антипсихотических препаратов к монотерапии. Пациенты, получавшие клозапин, были включены в три исследования. Было выявлено, что продолжение комбинированной терапии значительно эффективнее, чем переход на монотерапию в случае прекращения участия в исследовании по любым причинам. В то же время значительные различия в динамике психопатологических симптомов и массы тела, нейрокогнитивных функций, частоте рецидивов и экстрапирамидных симптомов между двумя группами отсутствовали. При этом качество доказательств было низким или очень низким. Отмечено, что с учетом низкого или очень низкого общего качества доказательств полученные результаты следует считать предварительными и неубедительными [4].

В. Galling с соавт. в систематическом обзоре и метаанализе РКИ (2017) показали, что вопрос об одновременном назначении нескольких антипсихотиков остается спорным, поскольку этот подход довольно затратный, а эффективность и безопасность его не доказаны [5]. Авторы установили, что полное исчезновение симптоматики шизофрении в результате комбинированной антипсихотической терапии было достигнуто быстрее, чем при монотерапии (16 исследований, $N = 694$, стандартизированная разность средних (standardized mean difference, SMD) = $-0,53$, 95%-ный доверительный интервал (ДИ): от $-0,87$ до $-0,19$, $p = 0,002$). Однако этот результат наблюдался при проведении открытых и сомнительных (малодостоверных) исследований (в обоих $p < 0,001$), а в двойных слепых и более достоверных исследованиях такой исход не был выявлен ($p = 0,120$ и $0,226$ соответственно). Различий по достижению терапевтического ответа и прекращению терапии обнаружено не было. Такие же результаты были получены при проведении исследований как с применением аугментации клозапином, так и без нее. Негативная симптоматика лучше купировалась при комбинированной терапии (18 исследований, $N = 931$, $SMD = -0,38$ 95%-ный ДИ: от $-0,63$ до $-0,13$, $p < 0,003$), но это было выявлено только в исследованиях с добавлением арипипразола (8 исследований, $N = 532$, $SMD = -0,41$, 95%-ный ДИ: от $-0,79$ до $-0,03$,

$p = 0,036$). Было обнаружено несколько побочных эффектов: комбинированная терапия с применением D2-антагонистов приводила к повышению уровня пролактина ($p = 0,015$), в то время как действие арипипразола заключалось в уменьшении уровня пролактина ($p < 0,001$) и снижении массы тела ($p = 0,030$). Авторы сделали вывод, что доказательство эффективности использования антипсихотической политерапии при шизофрении требует проведения двойных слепых / высококачественных достоверных исследований [5].

Комбинированная антипсихотическая терапия, представляющая собой одновременное применение двух и более антипсихотиков, остается распространенной практикой лечения психозов, прежде всего шизофрении, несмотря на недостаток научно обоснованных данных высокого качества для рационального выбора вариантов такой терапии.

Цель данного нарративного обзора — интегрировать современные научные данные о распространенности, принципах и вариантах комбинированной терапии антипсихотиками, ее эффективности и безопасности.

Методы

Стратегия поиска литературы

В основу статьи положен гибридный метод обзора литературы, который сочетает систематическую методологию поиска исследований с качественным описанием. Поиск релевантных публикаций проводили в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU. Для формирования поисковых запросов использовали комбинацию ключевых слов: *antipsychotics, antipsychotic polypharmacy, combined treatment, combined therapy, psychotic disorders*, а также их русскоязычные эквиваленты.

Критерии соответствия и процесс отбора публикаций

Критериями включения являлись РКИ, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о комбинированной терапии антипсихотиками. Критериями исключения были статьи низкого качества (ошибки в методологии, недостоверные данные, предвзятость или слабая аргументация) и нерецензируемые публикации. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В обзор вошли статьи на английском и русском языке. После первичного скрининга по названиям и аннотациям оценивали соответствие публикаций обозначенным выше критериям. В итоге после дополнительного поиска по цитируемой литературе были отобраны статьи, которые легли в основу данного обзора.

Анализ и синтез данных

С учетом нарративного характера обзора количественный анализ не проводили. Реализация систематического обзора на текущий момент была затруднена в связи с методологической гетерогенностью имеющихся исследований. Нарративный формат позволяет интегрировать разнородные данные.

Результаты

Распространенность комбинированной терапии антипсихотиками

Частота применения политерапии антипсихотическими препаратами при лечении людей с психическими расстройствами колеблется в диапазоне 20–40 % [6], частота использования комбинированной терапии антипсихотиками в западных странах составляет 20–30 % [7, 8].

Согласно известным нам данным, в амбулаторной практике частота комбинированной антипсихотической терапии достигала 60 % [9].

Распространенность полифармакотерапии антипсихотическими препаратами среди датских пациентов с шизофренией снизилась за последние десятилетия, хотя в 2024 году каждый третий пациент с шизофренией по-прежнему получал полифармакотерапию антипсихотическими препаратами. Примерно 50 % пациентов с шизофренией, применявших политерапию антипсихотическими препаратами в 2024 году, не получали лечения с использованием потенциально научно обоснованных комбинаций, включая клозапин и/или частичные агонисты дофаминовых рецепторов. Лечение с применением нескольких антипсихотических препаратов было связано как с более высокими общими дозами антипсихотиков, так и с показателями более тяжелого течения заболевания по сравнению с монотерапией антипсихотиками [10].

Практика применения нескольких антипсихотических препаратов одновременно распространена у пациентов с двойным диагнозом (коморбидность психического расстройства и зависимости от психоактивных веществ) во время госпитализации. На примере 907 пациентов было установлено, что при поступлении 74,1 % получали антипсихотические препараты, причем политерапия охватывала различные категории психических расстройств, что указывает на потенциальное использование препаратов не по назначению. Пациенты с аффективными расстройствами или расстройствами личности реже получали комбинированную терапию антипсихотическими препаратами при поступлении по сравнению с пациентами, имеющими диагноз психоза [11].

В общенациональном ретроспективном поперечном исследовании изучалась распространенность политерапии антипсихотическими препаратами среди пациентов судебно-психиатрических учреждений Гренландии [12]. Под политерапией авторы понимали одновременное назначение двух или более антипсихотических препаратов. В исследуемую группу вошли 74 пациента в возрасте 41,4 года (61 мужчина). Все включенные в исследование пациенты имели расстройства шизофренического спектра. Распространенность политерапии составила 35 %, причем была выявлена сильная связь с назначением клозапина, оланзапина и арипипразола, а также антипсихотиков первого поколения. Авторы сделали вывод, что тяжесть и сложность психических заболеваний делают пациентов судебно-психиатрических учреждений подверженными

высокому риску применения комбинированной терапии [12].

В исследовании S. Ochi с соавт. (2025) основное внимание уделялось различиям в частоте назначения психотропных препаратов между учреждениями, где клозапин был доступен для пациентов, и учреждениями, где клозапин был недоступен, с учетом наличия резистентности. По сравнению с группой, где клозапин был недоступен, в группе доступного препарата значительно выше были показатели монотерапии антипсихотиками (58,3 % против 50,7 %). Показатель монотерапии антипсихотиками в группе доступного клозапина у пациентов с резистентностью (63,3 %) был значительно выше, чем в аналогичной группе без резистентности (54,5 %), в группе без клозапина с резистентностью (49,6 %) и в группе без клозапина без резистентности (50,9 %). Авторы сделали вывод, что, доступность клозапина после выписки из стационара — важный фактор лечения пациентов с шизофренией [13].

Почему прибегают к комбинированной терапии антипсихотиками?

M. Højlund с соавт. (2024) провели поиск в базах данных MEDLINE и Embase с 1 января 2009 года по 30 апреля 2024 года любых оригинальных исследований (наблюдательных и интервенционных), сообщающих о распространенности политерапии антипсихотическими препаратами, независимо от возраста или диагноза. Было проанализировано 517 исследований с 599 отдельными временными точками, в которых сообщалось о 4 459 149 пациентах (средний возраст 39,5 лет [диапазон 6,4–86,3]). Большинство исследований включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра (52 %). В целом 24,8 % (95%-ный ДИ 22,9–26,7) пациентов получали политерапию антипсихотическими препаратами, при этом этот показатель колебался в широких пределах от 33,2 % (30,6–36,0) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра до 5,2 % (4,0–6,8) у людей с деменцией. Распространенность политерапии антипсихотическими препаратами варьировалась в зависимости от региона: от 15,4 % (95%-ный ДИ 12,9–18,2) в Северной Америке до 38,6 % (27,7–50,6) в Африке. Общая распространенность политерапии антипсихотиками значительно возросла с 1970 по 2023 год (коэффициент регрессии $\beta = 0,019$, 95%-ный ДИ 0,009–0,029; $p = 0,0002$) и была выше у взрослых, чем у детей и подростков (27,4 % против 7,0%, $p < 0,0001$), а также среди стационарных пациентов, чем среди амбулаторных (31,4 % против 19,9 %, $p < 0,0001$). По сравнению с монотерапией политерапия антипсихотиками была связана с повышенным риском рецидива (относительный риск (ОР) 1,42, 95%-ный ДИ 1,04–1,93; $p = 0,028$), госпитализации в психиатрическую больницу (ОР 1,24, 95%-ный ДИ 1,12–1,38; $p < 0,0001$), ухудшением общего функционирования и большим количеством побочных эффектов, включая экстрапирамидные симптомы, дистонию и применение антихолинергических препаратов, более высокий риск смерти от всех причин. Таким

образом, за последние 50 лет во всем мире увеличилась распространенность комбинированной терапии антипсихотическими препаратами, особенно среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра. При этом такая терапия связана с большей тяжестью заболевания и худшими исходами, чем монотерапия, с более высоким уровнем побочных эффектов, включая смерть от всех причин [14]. J. Tiihonen и H. Taipale (2024) представили критический анализ систематического обзора и метаанализа, проведенного M. Nøjlund с соавт. (2024) [14], утверждая, что имеет место классическое искажение результатов из-за тяжести заболевания, когда именно тяжесть заболевания, а не сама политерапия, влияет на исходы [15].

Политерапия с применением антипсихотических препаратов часто используется в реальной клинической практике, хотя и не рекомендуется клиническими руководствами, для достижения терапевтического эффекта при недостаточной эффективности монотерапии антипсихотиком и для преодоления резистентности. Число терапевтически резистентных больных стабильно составляет около 30 % [16]. Согласно РКИ и большим наблюдательным исследованиям, от 10 до 60 % пациентов с шизофренией не реагируют или дают только частичный ответ на монотерапию антипсихотиком, что указывает на необходимость применения дифференцированных подходов к лечению этой подгруппы пациентов с шизофренией, выходящих за рамки традиционных стратегий лечения [17].

Комбинированную терапию можно применять в определенных клинических ситуациях, в частности, когда монотерапия клозапином оказалась неэффективной или когда клозапин противопоказан. Добавление антипсихотика к клозапину должно быть следующим шагом, когда у пациентов наблюдается частичный ответ. Ряд исследований показал благоприятные эффекты сочетания антипсихотика с клозапином и другим антипсихотиком, причем добавление антипсихотика к уже принимаемому клозапину оказалось полезным в случаях с адекватной терапией предшествующим антипсихотическим препаратом в течение как минимум 4–6 недель [18–20].

J. Tiihonen с соавт. (2019) продемонстрировали потенциальные возможности применения двух антипсихотиков с разными рецепторными профилями при лечении шизофрении. В общенациональном когортном исследовании риск повторной госпитализации в психиатрическую клинику использовали в качестве маркера рецидива среди 62 250 пациентов с шизофренией, получавших 29 различных типов антипсихотической монотерапии и полифармакотерапии в период с 1 января 1996 года по 31 декабря 2015 года в Финляндии. Наименьший риск повторной госпитализации в психиатрический стационар был ассоциирован с лечением комбинацией клозапина и частичного агониста — арипипразола. Среди пациентов с первым эпизодом шизофрении различия между клозапином в сочетании с арипипразолом и монотерапией клозапином были особенно заметны. На агрегированном уровне любая политерапия антипсихотическими препаратами была связана с 7–13%-ным более низким риском повторной госпи-

тализации в психиатрическое отделение по сравнению с любой монотерапией [21].

Эффективность и переносимость политерапии антипсихотическими препаратами при расстройствах шизофренического спектра изучали M.W.H. Lochmann van Bennekom с соавт. (2024) в систематическом обзоре и метаанализе [22]. Авторы проанализировали индивидуальные данные 599 пациентов, полученные из 10 исследований, опубликованных до 1 сентября 2022 г. Обнаружили, что у пациентов с более высокими исходными общими баллами по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) вероятность достижения ответа по общему баллу PANSS была значительно выше у тех, кто получал комбинированную антипсихотическую терапию, чем у тех, кто получал монотерапию антипсихотиком. Анализ результатов по субшкалам PANSS показал, что этот эффект в большей степени обусловлен улучшением позитивных симптомов. У пациентов с менее тяжелым рефрактерным заболеванием и преимущественно негативными симптомами комбинированная терапия, по-видимому, не более эффективна, чем монотерапия [22].

В рамках общенационального исследования на основе данных медицинского страхования оценили сравнительную эффективность монотерапии антипсихотическими препаратами и полифармакотерапии у пациентов с шизофренией, получающих лечение клозапином [23]. Данные были собраны из базы данных Агентства по обзору медицинского страхования в Южной Корее в период с января 2010 года по декабрь 2019 года. Монотерапия клозапином была связана с самым низким риском прекращения лечения как при индивидуальном, так и при групповом сравнении. Данное ретроспективное наблюдательное популяционное исследование показывает, что комбинированная терапия с клозапином более эффективна в снижении риска психиатрической госпитализации при сравнении групп антипсихотиков с монотерапией клозапином [23].

Таким образом, комбинированную терапию антипсихотиками можно применять с целью повышения эффективности профилактики рецидива и повторной госпитализации по сравнению с антипсихотической монотерапией.

Целью систематического обзора C. Lawrence с соавт. (2025) была оценка доказательств эффективности и переносимости комбинированной терапии антипсихотиками по сравнению с монотерапией антипсихотиками в стандартных дозах при лечении шизофрении [24]. В обзор было включено 14 исследований. В двух исследованиях было продемонстрировано клинически значимое улучшение при применении комбинированной терапии по сравнению со стандартным лечением. Не было получено четких доказательств того, что политерапия переносится хуже, чем монотерапия антипсихотиками в стандартной дозе [24].

С точки зрения эффективности представляется вероятным, что комбинированная терапия будет назначаться пациентам с преобладающими и стойкими негативными симптомами и пациентам

с резидуальными продуктивными симптомами, например, пациентам с хроническими слуховыми вербальными галлюцинациями, которые лишь частично купируются антипсихотической монотерапией. Это относится и к коррекции когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией [25, 26].

Исследование Н. Taipale с соавт. (2023) посвящено вопросу сравнительной безопасности политерапии антипсихотическими препаратами. Авторы использовали финский регистр выписки из больниц для выявления всех людей с диагнозом шизофрении, которые были госпитализированы в период с 1972 по 2014 год и были живы на 1 января 1996 года. Авторы обнаружили, что монотерапия антипсихотиками применялась в 45,9 % случаев в течение периода наблюдения, политерапия антипсихотиками — в 33,8 % случаев, а отказ от приема антипсихотических препаратов наблюдался в 20,3 % случаев. Во всех категориях дозировок не было существенных различий между моно- и политерапией по количеству госпитализаций по сердечно-сосудистым и другим непсихиатрическим причинам. Монотерапия антипсихотиками в трех самых высоких категориях дозировок была связана с более высоким риском госпитализации по непсихиатрическим причинам, чем политерапия в тех же дозировках. Самая высокая категория дозировок антипсихотиков при монотерапии ассоциировалась с более высоким риском госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, чем политерапия в аналогичной дозировке. Не было выявлено ни одной категории дозировок, при которой монотерапия антипсихотическими препаратами по сравнению с соответствующей дозировкой политерапии была бы связана со значительным снижением риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний или по непсихиатрическим причинам. Все категории дозировки моно- и политерапии антипсихотическими препаратами ассоциировались со снижением риска госпитализации по психиатрическим причинам по сравнению с неиспользованием антипсихотических препаратов. Таким образом, результаты показывают, что монотерапия антипсихотиками не связана с более низким риском госпитализации по поводу серьезных проблем со здоровьем по сравнению с политерапией антипсихотиками [27].

По мнению R.W. Buchanan и J. Kreyenbuhl (2023), результаты исследования Н. Taipale служат частью новой совокупности доказательств, ставящих под сомнение убеждение о том, что политерапия антипсихотиками менее безопасна, чем монотерапия антипсихотиками. Однако в исследовании Н. Taipale не рассматривали относительную частоту менее серьезных с медицинской точки зрения побочных эффектов, которые могут не приводить к госпитализации или смерти, но все же доставляют неудобства человеку, принимающему эти препараты (например, экстрапирамидные симптомы, седация и ухудшение когнитивного функционирования). Важный вопрос, возникающий в результате исследования, заключается в следующем: каков основной механизм кажущейся большей безопасности

политерапии высокими дозами антипсихотических препаратов по сравнению с монотерапией высокими дозами антипсихотических препаратов? Авторы предполагают, что это связано с дозировками отдельных препаратов, составляющих терапевтическую комбинацию, которые были ниже, чем дозировка одного препарата в монотерапии высокими дозами. Авторы также отмечают, что в других областях медицины руководства по лечению фактически рекомендуют одновременное применение препаратов с различными механизмами действия для улучшения ответа на лечение. Появление ряда новых антипсихотических препаратов с механизмами действия, не ограничивающимися полным антагонизмом дофаминовых D2-рецепторов (например, арипипразол, карипразин) расширяет возможности использования комбинаций антипсихотических препаратов с различными механизмами действия. Данные о том, что полифармакотерапия высокими дозами антипсихотических препаратов была связана со снижением риска госпитализации по поводу различных сопутствующих заболеваний по сравнению с монотерапией высокими дозами антипсихотических препаратов, а также что полифармакотерапия низкими и высокими дозами антипсихотических препаратов была связана со снижением риска психиатрической госпитализации, вносят важный вклад в переосмысление роли полифармакотерапии антипсихотическими препаратами в лечении пациентов с шизофренией [28].

Вероятно, проблема заключается не в комбинированной терапии как таковой, а скорее в комбинации отдельных препаратов и их дозах. На примере пациентов с параноидной шизофренией, проходящих лечение в условиях дневного стационара, было показано, что сама политерапия антипсихотиками не была определяющим фактором в отношении приверженности терапии и побочных эффектов [9]. Некоторые варианты комбинированной терапии могут уменьшать нежелательные явления психофармакотерапии, например, увеличение массы тела, нарушение обмена веществ и повышение уровня пролактина [29].

В ретроспективном поперечном фармакоэпидемиологическом исследовании изучались схемы лечения и предикторы политерапии антипсихотическими препаратами среди 934 пациентов с диагнозом психотического расстройства в университетской психиатрической клинике в Восточной Турции в период с 2001 по 2021 год [30]. Применение более двух антипсихотиков было выявлено в 37,7 % случаев и значительно чаще встречалось у мужчин, лиц в возрасте 55–65 лет, пациентов с шизофренией. Атипичные антипсихотики назначались в 95,25 % случаев, а наиболее распространенным вариантом применения были комбинации двух атипичных антипсихотиков (52,5 %). Наиболее часто назначаемыми препаратами были оланзапин (33,04 %), рисперидон (27,88 %) и кветиапин (19,58 %). При шизоаффективном расстройстве наиболее часто применяли как антипсихотическую политерапию, так и комбинацию антипсихотиков с другими психотропными препаратами. Наличие бредовой

симптоматики, амбулаторное наблюдение и сопутствующие заболевания также были ассоциированы с комбинированной терапией [30].

S. Hjorth (2021) предложил ряд практических рекомендаций по применению комбинированной антипсихотической терапии [31]:

- рассматривайте возможность применения комбинированной антипсихотической терапии у пациентов с более чем двумя неудачными попытками монотерапии (проводившейся в достаточных дозах и с достаточной продолжительностью), включая попытку применения клозапина;
- опирайтесь на рациональное фармакологическое обоснование комбинированной антипсихотической терапии, обращайте внимание на фармакодинамическую цель. Следует сочетать препараты с комплементарными профилями воздействия на нейрорецепторы, учитывать фармакокинетику;
- следите за общими дозами антипсихотиков и стремитесь снизить суммарную дозу;
- клозапин — наиболее изученный препарат для проведения комбинированной терапии, в связи с чем его следует рассматривать в первую очередь;
- анализируйте возможность сочетания в рамках планируемой антипсихотической политерапии препаратов длительного и короткого действия;
- устанавливайте период достаточной длительности для оценки результатов комбинированного лечения.

Выбор антипсихотиков для комбинированной терапии

В рамках фармакодинамически обоснованных и взаимосвязанных причин назначения комбинированной терапии антипсихотиками обычно упоминается стремление повысить эффективность и распространить клинический эффект терапии на наиболее устойчивые симптомы, а также намерение скорректировать дозу антипсихотических препаратов в зависимости от нежелательных явлений. Причины, ориентированные на определенные терапевтические мишени, включают попытку оптимизировать занятость D2-рецепторов и/или достичь общего более благоприятного ответа на лечение (по показателям эффективности и/или нежелательных явлений) за счет фармакологического воздействия на другие группы и/или подтипы рецепторов [32].

Каждый антипсихотик имеет уникальный спектр нейрорхимической активности, который определяется различиями в степени сродства препаратов к нейрорхимическим мишеням (в первую очередь постсинаптическим рецепторам), что следует учитывать при выборе рациональных схем комбинированной терапии [33]. Рациональная тактика проведения комбинированной терапии предполагает, что спектры нейрорхимического действия препаратов, входящих в состав комбинации, не должны совпадать.

Общая фармакокинетика (длительность периода полувыведения и пути метаболизма, в частности) может существенно отражаться на концентрации препарата в крови и приводить к лекарственным взаимодействиям, повышающим риск нежелательных лекарственных реакций [34].

Какие антипсихотики чаще используют в рамках комбинированной терапии?

В литературе в рамках комбинированной терапии нередко упоминаются антипсихотические препараты первого и второго поколений, такие как галоперидол, оланзапин, рисперидон, кветиапин и клозапин. Кроме того, первый из антипсихотических препаратов третьего поколения — арипипразол — по-видимому, часто используется в качестве дополнения ко многим вышеупомянутым препаратам и первого, и второго поколения [35, 36].

Описан ряд клинических случаев, которые позволяют предположить, что включение карипразина в комбинированную терапию также целесообразно [37–40].

Комбинированная терапия с применением более высоких суммарных доз антипсихотиков и, следовательно, полной занятостью рецепторов-мишеней (например, D2-рецепторов), по крайней мере препаратами-антагонистами, будут усиливать побочные эффекты. И наоборот, благоприятного влияния на переносимость препаратов можно достичь за счет добавления к клозапину, рисперидону, оланзапину или галоперидолу частичных агонистов дофаминовых рецепторов, что может снизить тяжесть нежелательных явлений, связанных с метаболическим синдромом и развитием гиперпролактинемии [40–44].

После двух и более неудачных попыток монотерапии стойких резидуальных симптомов шизофрении независимо от их характера рекомендуется применение клозапина [45]. Препараты, обладающие выраженным сродством и антагонизмом или частичным агонизмом к D2-рецепторам, обычно используются для снижения тяжести продуктивных симптомов, однако негативные/когнитивные симптомы, как правило, хуже поддаются лечению даже при применении клозапина. С фармакологической точки зрения частичные агонисты, относящиеся к классу антипсихотиков третьего поколения, такие как арипипразол или карипразин, должны повышать эффективность клозапина. Поскольку оба препарата имеют длительный период полувыведения (у карипразина больше, чем у арипипразола), комбинация соответствует фармакокинетической цели, состоящей в сочетании препаратов короткого и длительного действия.

Учитывая основной фармакологический профиль карипразина, можно предположить, что его комбинация с клозапином будет эффективна [31, 38, 39], особенно у пациентов с преимущественно негативными симптомами [46].

Частичный агонист D2- и D3-рецепторов (а также 5-HT_{1A}-рецепторов) карипразин может оказаться эффективным компонентом комбинированной терапии благодаря компенсации относительного слабого взаимодействия с указанными рецепторами таких препаратов, как клозапин и кветиапин. Особенно это касается первичных негативных симптомов с учетом выраженного сродства карипразина к D3-рецепторам и длительный период полувыведения препарата [47–50].

Другие комбинации антипсихотиков, такие как клозапин с рисперидоном и оланзапин с рисперидоном,

по-видимому, фармакологически менее обоснованы [51]. Хотя низкое сродство клозапина к D2-рецепторам может быть дополнено более высоким аффинитетом рисперидона к D2-рецепторам, препарат (вместе со своим активным метаболитом палипери-доном) чаще вызывает экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и гиперпролактинемия. Более того, поскольку оба препарата обладают выраженным антагонизмом к альфа-1-адренорецепторам и H1-гистаминовым рецепторам, комбинация клозапина с рисперидоном может привести к острой ортостатической гипотензии, а также к повышению риска развития гиперсенсибилизации. Аналогичные аргументы применимы также к комбинации оланзапина с рисперидоном, поскольку любые возможные преимущества дополнительной блокады D2-рецепторов потенциально нивелируются более высокой вероятностью развития побочных эффектов (например, повышение уровня пролактина и риска развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС)) [52–54].

Среди еще более сомнительных или с фармакологической точки зрения даже бесполезных комбинаций антипсихотиков можно отметить комбинации клозапина с кветиапином и арипипразола с карипразином.

Клозапин и кветиапин — это относительно слабые антагонисты D2-рецепторов, которые обладают рядом других фармакологических свойств (например, антагонизмом к альфа-1, M1-холиновым, H1-гистаминовым рецепторам). Таким образом, вероятное отсутствие фармакологического потенциала для повышения эффективности, а также возможное усиление нежелательных явлений (например, седативного эффекта, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и изменения интервала QTc) делает применение такой комбинации нецелесообразным [55].

Фармакологические профили карипразина и арипипразола в целом совпадают, за исключением того, что карипразин обладает гораздо более высо-

ким сродством к D3-рецепторам [56]. Отсюда следует, что такая комбинация в целом лишена смысла. Важно отметить, что при применении карипразина образуется активный метаболит очень длительного действия, который обладает практически таким же профилем и сродством к рецепторам, как исходный препарат. В равновесном состоянии карипразин можно считать пероральным препаратом «длительного действия», который дополнительно способствует соблюдению режима терапии и предупреждению рецидивов [57, 58].

Применение частичного агониста дофаминовых рецепторов из класса антипсихотиков третьего поколения в комбинации, например, карипразина с клозапином, представляется наиболее целесообразным, поскольку удовлетворяет критерию сочетания двух препаратов со взаимодополняющими фармакодинамическими, а также фармакокинетическими профилями (см. таблицу) [46]. Описаны и потенциальные фармакогенетические предпосылки для использования комбинации клозапина и карипразина [59].

Обсуждение

В последние несколько десятилетий распространенность полифармации в психиатрии растет [60]. Значительная частота антипсихотической политерапии в реальной клинической практике может быть следствием попыток преодоления терапевтической резистентности и недостаточной эффективности антипсихотической монотерапии [35].

Почти 25 лет назад политерапия антипсихотическими препаратами подвергалась критике за более высокую стоимость, недоказанную эффективность и большее количество побочных эффектов [61]. Однако в последние годы антипсихотическая политерапия стала относительно приемлемой с точки зрения как практикующих врачей, так и научных исследователей [5, 62, 63].

Таблица. Характеристика комбинированной терапии антипсихотиками

Table. Characteristics of antipsychotic combination therapy

Общая оценка	Комбинация АПП	Примечания
Целесообразно	CLZ + CAR CLZ + ARI OLA + CAR QUE + CAR	Комплементарные профили ФД и ФК обеспечивают потенциальное повышение эффективности, а также улучшение профиля НЯ; применение комбинации препаратов короткого и длительного действия способствует улучшению соблюдения режима лечения
Возможно, но есть недостатки	RIS + CAR HAL + CAR	Возможно некоторое улучшение, но при сложных ФД взаимодействиях — трудности оптимизации доз для достижения эффективности и приемлемого профиля безопасности
	CLZ + RIS OLA + RIS	Сомнительное повышение эффективности; увеличение частоты развития и тяжести НЯ
Нецелесообразно	CLZ + QUE ARI + CAR	Существенное совпадение профилей ФК и ФД

Примечания. CLZ — клозапин, CAR — карипразин, ARI — арипипразол, OLA — оланзапин, QUE — кветиапин, RIS — рисперидон, ФК — фармакокинетика, ФД — фармакодинамика, НЯ — нежелательные явления.

Notes. CLZ — clozapine, CAR — cariprazine, ARI — aripiprazole, OLA — olanzapine, QUE — quetiapine, RIS — risperidone, ФК — pharmacokinetics, ФД — pharmacodynamics.

P. Kasteridis с соавт. (2019) сравнили эффективность антипсихотической поли- и монотерапии у 17 255 пациентов, используя данные первичных медицинских карт о незапланированных госпитализациях (по всем причинам), посещениях отделений неотложной помощи и смертности в качестве показателей исхода. Было установлено, что политерапия не была связана с повышенным риском всех трех исходов. Авторы предположили, что когда врачи считали применение антипсихотической политерапии необходимым, это не влияло на использование медицинских услуг и смертность [64].

K. Hattа с соавт. (2019) сообщили о реальном опыте лечения 1 543 пациентов с острым психозом, в том числе 87,6 % пациентов с шизофренией в Японии. Среди всех пациентов 42,8, 15,7 и 3,6 % ответили на первый, второй и третий антипсихотик соответственно. Для остальных 552 пациентов частота терапевтического ответа на фоне политерапии составила 89,8 %. По сравнению с остальными пациентами побочные эффекты у пациентов, получавших комбинированную терапию антипсихотиками, встречались не чаще. Авторы пришли к выводу, что антипсихотическая политерапия может быть вариантом лечения в острой фазе для пациентов, которые не реагируют ни на первый, ни на второй антипсихотик [65].

Основную проблему политерапии антипсихотиками видели в повышении риска развития побочных эффектов в связи с чрезмерно высокими суммарными дозами препаратов (в хлорпромазиновых эквивалентах) и риском лекарственных взаимодействий [14]. Важно правильно использовать политерапию антипсихотиками, чтобы нивелировать эти риски для достижения лучших результатов лечения, основываясь на соотношении фармакологических и клинических эффектов комплексной антипсихотической терапии [66].

S.K. Lin (2020) проанализировал ряд репрезентативных исследований с участием большого числа пациентов и сравнил поли- и монотерапию антипсихотиками за десятилетие. Результаты показали, что определенная доля пациентов может получить пользу от политерапии антипсихотиками без негативных последствий [67].

В исследовании S. Crutzen с соавт. (2026) использовались данные из натуралистического продольного когортного исследования (PHAMOUS, 2013–2021, 5 107 пациентов). Потенциальное избыточное лечение определялось как доза антипсихотического препарата, равная или превышающая эквивалент 5 мг рисперидона, или политерапия антипсихотиками в сочетании с высокой субъективной тяжестью побочных эффектов. Одна треть пациентов на протяжении всего исследования получала потенциально избыточное лечение, при этом частота применения дозы, превышающей эквивалент 5 мг рисперидона, снизилась, распространенность политерапии антипсихотиками увеличилась, а субъективная тяжесть побочных эффектов уменьшилась. Более высокая доза препаратов и политерапия были связаны с большей субъективной тяжестью побочных эффектов. Авторы сделали вывод, что для констатации

избыточного лечения следует учитывать клинический анамнез, количество рецидивов, предпочтения пациента, общее состояние его здоровья, предыдущие попытки снижения дозы антипсихотических препаратов и тяжесть заболевания [68].

P.M. Llorca с соавт. (2026) в своем исследовании отмечают, что ряд предыдущих исследований показали определенные преимущества политерапии антипсихотиками перед монотерапией в отношении эффективности и прекращения лечения по любым причинам. В общенациональном исследовании авторы оценили воспроизводимость и надежность этих результатов. Основная цель заключалась в сравнении частоты повторных госпитализаций в психиатрические учреждения при применении поли- и монотерапии антипсихотиками у пациентов с психозами. В исследование было включено 234 959 взрослых пациентов со средним периодом наблюдения 7 лет, имевших как минимум одну госпитализацию в психиатрическое учреждение в период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2020 года. Первичным результатом было время до повторной госпитализации в психиатрическое учреждение. Лечение антипсихотическими препаратами было связано со снижением риска повторной госпитализации в психиатрическое отделение на 20–50 % по сравнению с отсутствием лечения. Повторная госпитализация оставалась распространенным явлением (71,6 %). Медианная суммарная продолжительность повторной госпитализации составила 67 дней, и 21,8 % пациентов имели более четырех госпитализаций. Среди 71,1 % пациентов, получавших антипсихотическую политерапию, несколько комбинаций продемонстрировали явные преимущества. Комбинации с клозапином (с рисперидоном или амисульпридом) и комбинации «локсапин — амисульприд» снижали риск повторной госпитализации. Комбинации с кветиапином также снижали риск на 10–20 % по сравнению с монотерапией кветиапином. Таким образом, эти результаты, установленные на большой когорте, подтверждают ранее полученные данные о том, что антипсихотическая политерапия снижает риск повторной госпитализации и может быть полезна для определенных субпопуляций пациентов с психотическими расстройствами [69].

Комплексная антипсихотическая терапия может быть альтернативой монотерапии в таких клинических ситуациях, как недоступность, неэффективность или непереносимость клозапина, частичный ответ на клозапин, противопоказания к клозапину, противодействие побочным эффектам другого антипсихотика.

На сегодняшний день разрыв между результатами доказательной медицины и реальной практикой врача достаточно велик. Результаты новых исследований позволяют рекомендовать комбинированную антипсихотическую терапию пациентам, которым не помогли минимум три курса монотерапии антипсихотиками, включая терапию клозапином. При этом следует учитывать дозы препаратов, например, часто в комбинации используют более низкие дозы каждого из препаратов по сравнению с тем,

как если бы они применялись по отдельности. Следует учитывать, что большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны в дальнейшем благополучно перейти к монотерапии антипсихотиком, тем самым снизив затраты на лечение [70].

Ограничения и направления будущих исследований

Основное ограничение представленного анализа связано с ограниченной доказательной базой комбинированной антипсихотической терапии, при этом монотерапия антипсихотиками считается стандартом лечения. Проводимые клинические исследования носят преимущественно наблюдательный характер и отличаются неоднородностью выборок. Для преодоления указанных ограничений и укрепления доказательной базы необходимо проведение РКИ, оценивающих эффективность и безопасность различных комбинаций антипсихотиков в различных дозировках с учетом особенностей фармакологического действия препаратов.

Заключение

Монотерапия антипсихотиком остается стандартом лечения психоза, однако все больше данных, полученных преимущественно в обсервационных исследованиях, свидетельствуют о том, что определенные комбинации антипсихотиков могут иметь благоприятный эффект у некоторых пациентов. Политерапия антипсихотиками независимо от их класса широко используется в реальной клинической практике по многим причинам и может способствовать снижению частоты госпитализаций и тяжести психопатологической симптоматики. Любая схема применения антипсихотиков должна включать препараты, которые дополняют друг друга, благоприятно влияют на эффективность, соответствуют обоснованным терапевтическим целям и позволяют избежать фармакокинетических и фармакодинамических рисков. Комбинированная терапия антипсихотиками, включающая антипсихотики третьего поколения, может быть особенно целесообразной в сочетании с применением клозапина при терапевтически резистентной шизофрении. Нужно учесть, что при комбинированной терапии не следует откладывать назначение клозапина при терапевтической резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

- Shakir M., van Harten P.N., Hoogendoorn A.W., Willems A.E., Tenback D.E. Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. The SwAP trial II: Results on side effects // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 274. – Pp. 105–112. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.09.007>
- Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: A survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 58–62.
- Nielsen J., Dahm M., Lublin H. et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 965–71.
- Matsui K., Tokumasu T., Takekita Y., Inada K., Kanazawa T., Kishimoto T., Takasu S., Tani H., Tarutani S., Hashimoto N., Yamada H., Yamanouchi Y., Takeuchi H. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 209. – Pp. 50–57. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.030>
- Galling B., Roldan A., Hagi K., Rietschel L., Walyzada F., Zheng W. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – Pp. 77–89. – <https://doi.org/10.1002/wps.20387>
- Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 138. – Pp. 18–28.
- Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: A comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 661–81. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.007>
- Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – Pp. 1083–93. – <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>
- Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике (мультицентровое кросс-секционное натуралистическое обсервационное исследование) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 3. – С. 16–19.
- Højlund M., Rohde C., Gasse C., Hallas J., Fink-Jensen A., Correll C.U., Köhler-Forsberg O. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia between 1999 and 2024 in Denmark: Prevalence, time trends, and combinations // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 100. – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.08.580>
- Jobe L.B., Mårtensson S., Düring S.W. Polypharmacy in antipsychotic pharmacological treatment among patients with dual diagnosis in Denmark // *Nord J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 78 (2). – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2023.2277820>
- Lassen S., Heintz T., Pedersen T., Jentz C., Nathanielsen N., Heilmann P., Sørensen L.U. Nationwide study on antipsychotic polypharmacy among forensic psychiatric patients // *Int J Circumpolar Health.* – 2023. – Vol. 82 (1). – Art. 2218654. – <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2218654>

REFERENCES

- Shakir M., van Harten P.N., Hoogendoorn A.W., Willems A.E., Tenback D.E. Switching a combination of first- and second-generation antipsychotic polypharmacy to antipsychotic monotherapy in long-term inpatients with schizophrenia and related disorders. The SwAP trial II: Results on side effects // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 274. – Pp. 105–112. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.09.007>
- Correll C.U., Shaikh L., Gallego J.A. et al. Antipsychotic polypharmacy: A survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 58–62.
- Nielsen J., Dahm M., Lublin H. et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24. – Pp. 965–71.
- Matsui K., Tokumasu T., Takekita Y., Inada K., Kanazawa T., Kishimoto T., Takasu S., Tani H., Tarutani S., Hashimoto N., Yamada H., Yamanouchi Y., Takeuchi H. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2019. – Vol. 209. – Pp. 50–57. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.030>
- Galling B., Roldan A., Hagi K., Rietschel L., Walyzada F., Zheng W. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – Pp. 77–89. – <https://doi.org/10.1002/wps.20387>
- Gallego J.A., Bonetti J., Zhang J. et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 138. – Pp. 18–28.
- Correll C.U., Gallego J.A. Antipsychotic polypharmacy: A comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice // *Psychiatr Clin North Am.* – 2012. – Vol. 35. – Pp. 661–81. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.06.007>
- Fleischhacker W.W., Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – Pp. 1083–93. – <https://doi.org/10.1017/S1461145712000399>
- Dorofeykova M.V., Petrova N.N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia in clinical practice (multicenter cross-sectional naturalistic observational study) // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv.* – 2016. – № 3. – S. 16–19.
- Højlund M., Rohde C., Gasse C., Hallas J., Fink-Jensen A., Correll C.U., Köhler-Forsberg O. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia between 1999 and 2024 in Denmark: Prevalence, time trends, and combinations // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 100. – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.08.580>
- Jobe L.B., Mårtensson S., Düring S.W. Polypharmacy in antipsychotic pharmacological treatment among patients with dual diagnosis in Denmark // *Nord J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 78 (2). – Pp. 112–119. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2023.2277820>
- Lassen S., Heintz T., Pedersen T., Jentz C., Nathanielsen N., Heilmann P., Sørensen L.U. Nationwide study on antipsychotic polypharmacy among forensic psychiatric patients // *Int J Circumpolar Health.* – 2023. – Vol. 82 (1). – Art. 2218654. – <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2218654>

13. Ochi S., Kodaka F., Hasegawa N., Tsuboi T., Ohi K., Igarashi S., Fukumoto K., Iga J.I., Muraoka H., Iida H., Tagata H., Kashiwagi H., Numata S., Yamagata H., Takeshima M., Ichihashi K., Hashimoto N., Nagasawa T., Nakamura T., Matsumoto J., Yamada H., Hori H., Ueno S.I., Inada K., Hashimoto R., Yasui-Furukori N. Associations between clozapine availability, the diagnosis of treatment-resistant schizophrenia subgroups, antipsychotic monotherapy, and concomitant psychotropics among patients with schizophrenia: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 11, no. 28 (4). – Art. pyaf011. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf011>
14. Højlund M., Köhler-Forsberg O., Gregersen A.T., Rohde C., Mellentin A.I., Anhøj S.J., Kemp A.F., Fuglsang N.B., Wiuff A.C., Nissen L., Sørensen M.A., Madsen N.M., Wagner C.B., Agharazi A., Søndergaard C., Sandmark M., Reinhart J., Correll C.U. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 975–989. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00314-6)
15. Tiihonen J., Taipale H. The challenges of antipsychotic polypharmacy // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 945–946. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00367-5)
16. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
17. Pae C.U. Antipsychotic Polypharmacy in treatment of schizophrenia; should or should not? // *Chonnam Med J.* – 2020. – Vol. 56 (3). – Pp. 157–165. – <https://doi.org/10.4068/cmj.2020.56.3.157>
18. 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. М.: Социально-политическая мысль, 2012.* – С. 102–117.
19. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – Pp. 198–204. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31803b6fbb>
20. Taylor D.M., Smith L., Gee S.H., Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic — a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125. – Pp. 15–24. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
21. Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (5). – Pp. 499–507. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
22. Lochmann van Bennekom M.W.H., Int'Hout J., Gijssman H.J., Akdede B.B.K., Yağcıoğlu A.E.A., Barnes T.R.E., Galling B., Gueorguieva R., Kasper S., Kreinin A., Nielsen J., Nielsen R.E., Remington G., Repo-Tiihonen E., Schmidt-Kraepelin C., Shafit S.S., Xiao L., Correll C.U., Verkes R.J. Efficacy and tolerability of antipsychotic polypharmacy for schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 272. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.035>
23. Joo S.W., Kim H., Jo Y.T., Ahn S., Choi Y.J., Choi W., Park S., Lee J. Comparative effectiveness of antipsychotic monotherapy and polypharmacy in schizophrenia patients with clozapine treatment: A nationwide, health insurance data-based study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 59. – Pp. 36–44. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.03.010>
24. Lawrence C., Roberts C., Galides C., Chamberlain S.R., Hou R. Antipsychotic polypharmacy and high-dose antipsychotic therapy compared to antipsychotic monotherapy at standard doses in schizophrenia — A systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 39 (2). – Pp. 132–140. – <https://doi.org/10.1177/02698811241303652>
25. Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P., Tiihonen J. Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2013. – Vol. 48. – Pp. 631–8. – <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0586-6>
26. Drake R.J., Addington J., Viswanathan A.C., Lewis S.W., Cotter J., Yung A.R. et al. How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – e283–289. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09369>
27. Taipale H., Tanskanen A., Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 377–385. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220446>
28. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J. An argument for antipsychotic polypharmacy // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 334–336. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230180>
29. Lähteenvuori M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
30. Dağdemir E., Ceyhan H.A., Okutucu F.T. Antipsychotic treatment patterns and predictors of polypharmacy in psychotic disorders: 20-year real-world data from a tertiary center // *Ir J Med Sci.* – 2025. – <https://doi.org/10.1007/s11845-025-04228-4>
31. Hjorth S. The more, the merrier...? Antipsychotic polypharmacy treatment strategies in schizophrenia from a pharmacology perspective // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 760181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.760181>
32. Gallego J.A., Nielsen J., de Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 527–42. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>
13. Ochi S., Kodaka F., Hasegawa N., Tsuboi T., Ohi K., Igarashi S., Fukumoto K., Iga J.I., Muraoka H., Iida H., Tagata H., Kashiwagi H., Numata S., Yamagata H., Takeshima M., Ichihashi K., Hashimoto N., Nagasawa T., Nakamura T., Matsumoto J., Yamada H., Hori H., Ueno S.I., Inada K., Hashimoto R., Yasui-Furukori N. Associations between clozapine availability, the diagnosis of treatment-resistant schizophrenia subgroups, antipsychotic monotherapy, and concomitant psychotropics among patients with schizophrenia: A real-world nationwide study // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2025. – Vol. 11, no. 28 (4). – Art. pyaf011. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaf011>
14. Højlund M., Köhler-Forsberg O., Gregersen A.T., Rohde C., Mellentin A.I., Anhøj S.J., Kemp A.F., Fuglsang N.B., Wiuff A.C., Nissen L., Sørensen M.A., Madsen N.M., Wagner C.B., Agharazi A., Søndergaard C., Sandmark M., Reinhart J., Correll C.U. Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 975–989. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00314-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00314-6)
15. Tiihonen J., Taipale H. The challenges of antipsychotic polypharmacy // *Lancet Psychiatry.* – 2024. – Vol. 11 (12). – Pp. 945–946. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00367-5)
16. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodolenija // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
17. Pae C.U. Antipsychotic Polypharmacy in treatment of schizophrenia; should or should not? // *Chonnam Med J.* – 2020. – Vol. 56 (3). – Pp. 157–165. – <https://doi.org/10.4068/cmj.2020.56.3.157>
18. Mosolov S.N., Cukarzi J.E., Oleneva E.V., Alifimov P.V. Sovremennye metody preodolenija terapevtscheskoj rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina — klinicheskoy praktike. M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012.* – С. 102–117.
19. Paton C., Whittington C., Barnes T.R. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – Pp. 198–204. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31803b6fbb>
20. Taylor D.M., Smith L., Gee S.H., Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic — a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125. – Pp. 15–24. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
21. Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J., Vattulainen P., Correll C.U., Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76 (5). – Pp. 499–507. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
22. Lochmann van Bennekom M.W.H., Int'Hout J., Gijssman H.J., Akdede B.B.K., Yağcıoğlu A.E.A., Barnes T.R.E., Galling B., Gueorguieva R., Kasper S., Kreinin A., Nielsen J., Nielsen R.E., Remington G., Repo-Tiihonen E., Schmidt-Kraepelin C., Shafit S.S., Xiao L., Correll C.U., Verkes R.J. Efficacy and tolerability of antipsychotic polypharmacy for schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Schizophr Res.* – 2024. – Vol. 272. – Pp. 1–11. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.07.035>
23. Joo S.W., Kim H., Jo Y.T., Ahn S., Choi Y.J., Choi W., Park S., Lee J. Comparative effectiveness of antipsychotic monotherapy and polypharmacy in schizophrenia patients with clozapine treatment: A nationwide, health insurance data-based study // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2022. – Vol. 59. – Pp. 36–44. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.03.010>
24. Lawrence C., Roberts C., Galides C., Chamberlain S.R., Hou R. Antipsychotic polypharmacy and high-dose antipsychotic therapy compared to antipsychotic monotherapy at standard doses in schizophrenia — A systematic review // *J Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 39 (2). – Pp. 132–140. – <https://doi.org/10.1177/02698811241303652>
25. Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P., Tiihonen J. Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2013. – Vol. 48. – Pp. 631–8. – <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0586-6>
26. Drake R.J., Addington J., Viswanathan A.C., Lewis S.W., Cotter J., Yung A.R. et al. How age and gender predict illness course in a first-episode nonaffective psychosis cohort // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – e283–289. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09369>
27. Taipale H., Tanskanen A., Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 377–385. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220446>
28. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J. An argument for antipsychotic polypharmacy // *Am J Psychiatry.* – 2023. – Vol. 180 (5). – Pp. 334–336. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230180>
29. Lähteenvuori M., Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81 (11). – Pp. 1273–1284. – <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
30. Dağdemir E., Ceyhan H.A., Okutucu F.T. Antipsychotic treatment patterns and predictors of polypharmacy in psychotic disorders: 20-year real-world data from a tertiary center // *Ir J Med Sci.* – 2025. – <https://doi.org/10.1007/s11845-025-04228-4>
31. Hjorth S. The more, the merrier...? Antipsychotic polypharmacy treatment strategies in schizophrenia from a pharmacology perspective // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 760181. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.760181>
32. Gallego J.A., Nielsen J., de Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 527–42. – <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>

33. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли «эквивалентная хлорпромазиновая» доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 15–20.
34. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
35. Malandain L., Thibaut F., Grimaldi-Bensouda L., Falissard B., Abenham L., Nordon C. et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study // Schizophr Res. – 2018. – Vol. 192. – Pp. 213–8. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.015>
36. Azorin J.M., Simon N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2020. – Vol. 16. – Art. 117586. – <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646>
37. Aibel T. Cariprazine: Patients with treatment-resistant schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 2327–32. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S315653>
38. de Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N. et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19. – Pp. 174–8. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
39. Muller H.H.O., Moeller S. Decline in psychotic symptoms in addition to cardiac and metabolic safety with cariprazine after poor response to previous antipsychotic treatments – A series of two cases // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1089–93. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S303817>
40. Rodriguez C.J., Sahlsten S.J., Hjorth S. Case report: Cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 727666. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
41. 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>
42. Reynolds G.P. High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists – time to rethink guidelines? // J Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 35. Art. 2698811211026456. – <https://doi.org/10.1177/02698811211026456>
43. Buhagiar K., Templeton G., Blyth H., Dey M., Giacco D. Mortality risk from long-term treatment with antipsychotic polypharmacy vs monotherapy among adults with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 223. – Art. 1828. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.026>
44. Halaris A., Wuest J. Metabolic syndrome reversal with cariprazine // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39. – Pp. 413–6. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001074>
45. Labad J., Montalvo I., Gonzalez-Rodriguez A., Garcia-Rizo C., Crespo-Facorro B., Monreal J.A. et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 222. – Art. 8896. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>
46. de Bartolomeis A., Ciccarelli M., Vellucci L., Fornaro M., Iasevoli F., Barone A. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia // Expert Opin Pharmacother. – 2022. – Vol. 23, no. 18. – Pp. 2035–2052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
47. Клинические рекомендации. Шизофрения / Российское общество психиатров. – 2024. – ID: 451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 [дата обращения 06.03.2026].
48. Nemeth G., Laszlovsky I., Czobor P., Szalai E., Szatmari B., Harsanyi J. et al. Cariprazine vs. risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – Pp. 1103–13. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
49. McIntyre R.S., Daniel D.G., Earley W.R., Patel M., Laszlovsky I., Goetzghebeur P. et al. Effects of Cariprazine on attentional processes in patients with schizophrenia: Post hoc analysis from a randomized, controlled phase 3 study // 172nd Annual Meeting of American Psychiatric Association. – San Francisco, CA, 2019.
50. Nakamura T., Kubota T., Iwakaji A., Imada M., Kapas M., Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – Art. 32738. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
51. Булатова Д.Р., Малин Д.И. Аугментации клоzapина 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>
52. Sobow T., Magierski R., Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // Postępy Psychiatrii i Neurologii. – 2009. – Vol. 18. – Pp. 333–7.
53. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 165–82. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
33. Popov M.Ju., Kozlovskaja P.V. Javljajetsja li «ekvivalentnaja hlompromazinovaja» doza v psihofarmakoterapii otrazheniem horoshej klinicheskoj praktiki? // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2016. – № 2. – S. 15–20.
34. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennyye vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psihiatricheskoj praktike // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2019. – № 1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
35. Malandain L., Thibaut F., Grimaldi-Bensouda L., Falissard B., Abenham L., Nordon C. et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study // Schizophr Res. – 2018. – Vol. 192. – Pp. 213–8. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.015>
36. Azorin J.M., Simon N. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2020. – Vol. 16. – Art. 117586. – <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1821646>
37. Aibel T. Cariprazine: Patients with treatment-resistant schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 2327–32. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S315653>
38. de Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Giardini A., Lauretis I., Serroni N. et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: A report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19. – Pp. 174–8. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
39. Muller H.H.O., Moeller S. Decline in psychotic symptoms in addition to cardiac and metabolic safety with cariprazine after poor response to previous antipsychotic treatments – A series of two cases // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 1089–93. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S303817>
40. Rodriguez C.J., Sahlsten S.J., Hjorth S. Case report: Cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 727666. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
41. Kidjaeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrekcii kardiometabolicheskix narusenij antipsihoticheskoj farmakoterapii // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 3. – S. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005>
42. Reynolds G.P. High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists – time to rethink guidelines? // J Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 35. Art. 2698811211026456. – <https://doi.org/10.1177/02698811211026456>
43. Buhagiar K., Templeton G., Blyth H., Dey M., Giacco D. Mortality risk from long-term treatment with antipsychotic polypharmacy vs monotherapy among adults with serious mental illness: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 223. – Art. 1828. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.08.026>
44. Halaris A., Wuest J. Metabolic syndrome reversal with cariprazine // J Clin Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 39. – Pp. 413–6. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001074>
45. Labad J., Montalvo I., Gonzalez-Rodriguez A., Garcia-Rizo C., Crespo-Facorro B., Monreal J.A. et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis // Schizophr Res. – 2020. – Vol. 222. – Art. 8896. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>
46. de Bartolomeis A., Ciccarelli M., Vellucci L., Fornaro M., Iasevoli F., Barone A. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia // Expert Opin Pharmacother. – 2022. – Vol. 23, no. 18. – Pp. 2035–2052. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
47. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – 2024. – ID: 451. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 [data obrashhenija 06.03.2026].
48. Nemeth G., Laszlovsky I., Czobor P., Szalai E., Szatmari B., Harsanyi J. et al. Cariprazine vs. risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – Pp. 1103–13. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
49. McIntyre R.S., Daniel D.G., Earley W.R., Patel M., Laszlovsky I., Goetzghebeur P. et al. Effects of Cariprazine on attentional processes in patients with schizophrenia: Post hoc analysis from a randomized, controlled phase 3 study // 172nd Annual Meeting of American Psychiatric Association. – San Francisco, CA, 2019.
50. Nakamura T., Kubota T., Iwakaji A., Imada M., Kapas M., Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – Art. 32738. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
51. Bulatova D.R., Malin D.I. Augmentacii klozapina drugimi antipsihotikami pri rezistentnoj shizofrenii (analiz randomizirovannyh kontrolirovannyh issledovanij) // Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 4. – S. 28–37. – <https://doi.org/10.48612/psyp/mkbu-d67z-puxb>
52. Sobow T., Magierski R., Kloszewska I. Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // Postępy Psychiatrii i Neurologii. – 2009. – Vol. 18. – Pp. 333–7.
53. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22. – Pp. 165–82. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>

54. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., Zhang Q., Ma E., Motammarri B. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52. – Art. 75167. – <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
55. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
56. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and Cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7. – Pp. 29–41. – <https://doi.org/10.1177/2045125316672136>
57. Kiss B., Nemethy Z., Fazekas K., Kurko D., Gyertyan I., Saghy K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – Art. 322948. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S188760>
58. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabassy A. et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of Cariprazine treatment in patients with schizophrenia: Indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Art. 253750. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S210340>
59. 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. – <https://doi.org/10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9>
60. Wastesson J.W., Morin L., Tan E.C.K., Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2018. – Vol. 17, no. 12. – Pp. 1185–1196. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
61. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based? // *Acta Psychiatr Scand*. – 2002. – Vol. 106, no. 5. – Pp. 321–2. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e011.x>
62. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Never say never, but never say always // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 125. – Pp. 349–351. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01841.x>
63. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: Polypharmacy and heroic dosing // *BJ Psych Bull*. – 2017. – Vol. 41, no. 3. – Pp. 164–168. – <https://doi.org/10.1192/pb.bp.115.053223>
64. Kasteridis P., Ride J., Gutacker N., Aylott L., Dare C., Doran T., Gilbody S., Goddard M., Gravelle H., Kendrick T., Mason A., Rice N., Siddiqi N., Williams R., Jacobs R. Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England // *Psychiatr Serv*. – 2019. – Vol. 1, no. 70 (8). – Pp. 650–656. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
65. Hatta K., Otachi T., Sudo Y., Kuga H., Takebayashi H., Hayashi H. et al. A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 198. – Pp. 194–201. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.006>
66. Kim J.J., Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Exploring hidden issues in the use of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (4). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.600>
67. Lin S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 1, no. 23 (2). – Pp. 125–131. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
68. Crutzen S., Gangadin S., Hua K.H., Visser E., Jörg F., van der Meer L., Pijnenborg G.H.M., Veling W., Castelein S. Trends in antipsychotic polypharmacy and potential overtreatment with antipsychotics: A naturalistic cohort study of people in long-term care // *Schizophr Bull*. – 2026. – Vol. 16, no. 52 (1). – sbaf041. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf041>
69. Llorca P.M., Falissard B., Baloché E., Bourmane R., Schmidt A., Cals-Maurette M., Panes A., Nuss P. Real-world effectiveness of antipsychotic polytherapy on rehospitalization in psychotic disorders: A French nationwide cohort analysis // *Compr Psychiatry*. – 2026. – Vol. 148. – Art. 152704. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2026.152704>
70. Петрова Н.Н., Дорофеева М.В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против // *Современная терапия психических расстройств*. – 2016. – № 1. – С. 11–17.
54. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., Zhang Q., Ma E., Motammarri B. et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 52. – Art. 75167. – <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
55. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study // *Adv Ther*. – 2007. – Vol. 24. – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1007/BF02849987>
56. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and Cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 7. – Pp. 29–41. – <https://doi.org/10.1177/2045125316672136>
57. Kiss B., Nemethy Z., Fazekas K., Kurko D., Gyertyan I., Saghy K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – Art. 322948. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S188760>
58. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabassy A. et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of Cariprazine treatment in patients with schizophrenia: Indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Art. 253750. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S210340>
59. Kidjaeva A.V., Shumilova A.S., Nasyrova R.F. Farmakogeneticheskie aspekty primeneniya kombinacii kariprazina i klozapina u pacientov s terapevicheski rezistentnoj shizofreniej // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2026. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.48612/psyph/aez2-rv9r-kzu9>
60. Wastesson J.W., Morin L., Tan E.C.K., Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin Drug Saf*. – 2018. – Vol. 17, no. 12. – Pp. 1185–1196. – <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
61. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based? // *Acta Psychiatr Scand*. – 2002. – Vol. 106, no. 5. – Pp. 321–2. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e011.x>
62. Stahl S.M. Antipsychotic polypharmacy: Never say never, but never say always // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 125. – Pp. 349–351. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01841.x>
63. Moore B.A., Morrisette D.A., Meyer J.M., Stahl S.M. Drug information update. Unconventional treatment strategies for schizophrenia: Polypharmacy and heroic dosing // *BJ Psych Bull*. – 2017. – Vol. 41, no. 3. – Pp. 164–168. – <https://doi.org/10.1192/pb.bp.115.053223>
64. Kasteridis P., Ride J., Gutacker N., Aylott L., Dare C., Doran T., Gilbody S., Goddard M., Gravelle H., Kendrick T., Mason A., Rice N., Siddiqi N., Williams R., Jacobs R. Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England // *Psychiatr Serv*. – 2019. – Vol. 1, no. 70 (8). – Pp. 650–656. – <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
65. Hatta K., Otachi T., Sudo Y., Kuga H., Takebayashi H., Hayashi H. et al. A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 198. – Pp. 194–201. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.006>
66. Kim J.J., Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Exploring hidden issues in the use of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2021. – Vol. 19 (4). – Pp. 600–609. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.600>
67. Lin S.K. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2020. – Vol. 1, no. 23 (2). – Pp. 125–131. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz068>
68. Crutzen S., Gangadin S., Hua K.H., Visser E., Jörg F., van der Meer L., Pijnenborg G.H.M., Veling W., Castelein S. Trends in antipsychotic polypharmacy and potential overtreatment with antipsychotics: A naturalistic cohort study of people in long-term care // *Schizophr Bull*. – 2026. – Vol. 16, no. 52 (1). – sbaf041. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf041>
69. Llorca P.M., Falissard B., Baloché E., Bourmane R., Schmidt A., Cals-Maurette M., Panes A., Nuss P. Real-world effectiveness of antipsychotic polytherapy on rehospitalization in psychotic disorders: A French nationwide cohort analysis // *Compr Psychiatry*. – 2026. – Vol. 148. – Art. 152704. – <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2026.152704>
70. Petrova N.N., Dorofeykova M.V. Antipsihoticheskaia polipragmazia: za i protiv // *Sovremennaa Terapiia Psichiceskih Rasstrojstv*. – 2016. – № 1. – С. 11–17.