

Эффективность длительной антипсихотической терапии комбинацией клозапина и галоперидола в высоких дозах при резистентной непрерывной параноидной шизофрении

А.В. Калач¹, клинический ординатор кафедры психиатрии и психосоматики (*k.anastasia2919@gmail.com*),
ORCID: 0009-0008-5466-8950

¹ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

Описано многолетнее клиническое наблюдение пациента с непрерывной параноидной шизофренией, проявляющейся парафренным синдромом, у которого ослабление психотической симптоматики достигалось при использовании комбинации высоких доз клозапина (600 мг/сут) и галоперидола (60 мг/сут), в сочетании с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (1 мг/сут) в качестве сопутствующей терапии. Представленный случай демонстрирует возможность частичного преодоления терапевтической резистентности при помощи применения указанной терапии и одновременно ее достаточно хорошей индивидуальной переносимости.

Ключевые слова: шизофрения непрерывная параноидная, парафренный синдром, терапевтическая резистентность, комбинированная антипсихотическая терапия, клозапин, галоперидол, высокие дозы антипсихотических средств, типичные антипсихотические средства, атипичные антипсихотические средства, сопутствующая терапия, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.

Efficacy of long-term combination antipsychotic therapy with high-dose clozapine and haloperidol in treatment-resistant continuous paranoid schizophrenia

A.V. Kalach¹, Clinical Resident of the Department of Psychiatry and Psychosomatics (*k.anastasia2919@gmail.com*),
ORCID: 0009-0008-5466-8950

¹ N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation (119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2)

This long-term clinical observation presents a patient with continuous paranoid schizophrenia manifesting as paraphrenic syndrome. A reduction of psychotic symptoms was achieved with a combination of high-dose clozapine (600 mg/day) and haloperidol (60 mg/day) in combination with bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine (1 mg/day) as concomitant therapy. This case demonstrates the possibility of partially overcoming treatment resistance through such therapy and its reasonably good individual tolerability.

Key words: continuous paranoid schizophrenia, paraphrenic syndrome, therapeutic resistance, combination antipsychotic therapy, clozapine, haloperidol, high-dose antipsychotics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, concomitant therapy, bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос преодоления терапевтической резистентности при шизофрении изучался в большом числе научных исследований. Их результаты обобщены в систематических обзорах, метаанализах и обычных обзорах литературы [1–10]. На основании полученных данных предложены разные подходы к решению проблемы. Их можно разделить на психофармакотерапевтические (основаны на использовании лекарств и изменении схемы лекарственной терапии) и непсихофармакотерапевтические (основаны на использовании не-

лекарственных процедур, которые обычно не применяются для лечения нерезистентных больных) методы: терапия клозапином, временная отмена («обрыв») антипсихотической терапии, электросудорожная терапия (ЭСТ), плазмаферез, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) коры головного мозга и т.д.

Несмотря на большое число предложенных подходов, проблема терапевтической резистентности при шизофрении не решена. По самым последним данным, среди впервые заболевших пациентов резистентность к терапии достигает 20–30 %, а по мере прогрессирования заболе-

вания может увеличиваться до 60 % [4, 14–16]. Поэтому вопрос преодоления терапевтической резистентности продолжает активно изучаться психиатрами разных регионов мира [7, 13, 14, 17–23]. Ситуация сложности преодоления терапевтической резистентности связана не только с тем, что предложенные подходы не всегда эффективны (касается психофармакотерапевтических и непсихофармакотерапевтических методов), но и из-за недостаточной оснащенности некоторых психиатрических учреждений, которая необходима для их использования (в основном касается непсихофармакотерапевтических методов — ЭСТ, ТМС, плазмаферез и т.д.). В таких учреждениях надежду на преодоление терапевтической резистентности приходится возлагать только на лекарственную терапию.

Наш коллектив накопил ряд данных об эффективности применения у больных шизофренией, резистентных к стандартной антипсихотической терапии, комбинации клозапина и типичных нейролептиков (в средних терапевтических и максимально допустимых дозах). Некоторые данные были опубликованы ранее [11, 24, 25]. В настоящей статье представлено описание еще одного такого случая — эффективности терапии сочетанием высоких доз клозапина и галоперидола в сочетании с адъювантной терапией бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у больного с непрерывной параноидной шизофренией, резистентного к стандартной антипсихотической терапии, состояние которого в течение многих лет определялось парафренным синдромом с эпизодами проявления психомоторного возбуждения и периодами острых тревожных состояний.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной А., в настоящее время — 29 лет.

Манифестация. Заболел остро в 19 лет, когда внезапно начал придерживаться жесткой диеты и увлекся религией: читал религиозную литературу, много времени посвящал молитвам. Стал рассказывать, что за ним «следят друзья, переодетые в незнакомых людей», говорил, что эти люди «хотят его защитить». «Казалось», что его «показывают по телевизору и теперь все его знают», «странным образом смотрят в метро». Считал, что он наделен особыми способностями, говорил, что «может помочь многим людям». Рассказывал, что в социальных сетях кто-то подавал ему «знаки, что он избранный». Считал, что эти люди «говорят с ним от лица президента». Ушел из дома, объяснив, что должен «предотвратить теракт и найти президента». Считал, что происходило «что-то непонятное, но очень важное». Отдал свой мобильный телефон прохожему, оставил на дереве куртку с документами.

Был госпитализирован в психиатрический стационар с диагнозом «Острое психотическое расстройство. Острый параноид с переходом в острую парафрению». При поступлении озирался по сторонам. Внимательно рассматривал окружающих. Мимика быстро менялась: то улыбался, то настороженно смотрел на врачей. Сам рассказал, что в последнее время был «активным» и «мало спал».

В стационаре, в связи с выраженностью бредовых идей и периодами яркого психомоторного возбуждения, принимал комбинированную терапию галоперидолом 20 мг/сут, клозапином 300 мг/сут, диазепамом 10 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепином 1 мг/сут¹, тригексифенидилом. Первоначально назначенный диазепам был заменен на бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, который применялся в качестве адъювантной терапии с целью купирования острых тревожных состояний и снижения яркого психомоторного возбуждения. Лечился 2 месяца. Состояние постепенно значительно улучшилось. Психотическая симптоматика была полностью купирована. Бредовых идей не высказывал. Сформировалась критика. Перед выпиской говорил: «это все мне показалось», «такого не могло происходить в реальности». Терапию переносил хорошо, за исключением легкой акатизии, которая была скорректирована тригексифенидилом. Был выписан домой с рекомендацией приема клозапина 300 мг/сут, галоперидола 5 мг/сут, тригексифенидила и коррекции схемы лечения в амбулаторных условиях.

Первый приступ. Наблюдался психиатром амбулаторно 1,5 года. Принимал терапию клозапином 300 мг/сут, галоперидолом 5 мг/сут, тригексифенидилом. В это время отчислился из вуза, т.к. «понял, что не может справиться с нагрузкой». Поступил в другой институт. Учился заочно. На первом курсе, в возрасте 21 года, психическое состояние ухудшилось. Жаловался на «упадок сил», трудность понимания материалов лекций и семинаров. Для оценки состояния вновь был госпитализирован в психиатрическое учреждение с диагнозом «Острое психотическое расстройство (в анамнезе). Эмоционально-волевое снижение личности (?). Нейролептический синдром — психические проявления (?)».

При поступлении беседовал с некоторым напряжением. Объяснил, что «не очень хочет оставаться в клинике». Описывал, что «трудно сосредоточиться», стал «вялым», «рассеянным», появилась «какая-то лень». Оценивал свое состояние как дискомфортное. Считал, что оно изменилось «само по себе». Психотической симптоматики не выявлялось. К перенесенному в прошлом психозу был

¹ Диазепам и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин применялись последовательно и одновременно с антипсихотическими средствами.

критичен. Лечился клозапином 250 мг/сут. Состояние улучшилось. Говорил, что «стало легче сообщать и концентрировать внимание». Читал в отделе книги, готовился к занятиям в институте. В остальное время был малозаметен, залеживался в кровати, но сонлив не был. Захотел возобновить учебу. Терапию переносил хорошо. Через 15 дней был выписан домой.

После выписки возобновил учебу в институте. В течение 3-х лет состояние оставалось стабильным. Продолжал заочно учиться и помогал матери по работе: выполнял обязанности курьера — развозил документы. Регулярно посещал психиатра. Принимал терапию клозапином 250 мг/сут. К концу 3-го года амбулаторного лечения по инициативе психиатра клозапин был постепенно заменен на кветиапин 400 мг/сут в связи с существовавшими в то время перебоями поставок клозапина в аптечную сеть. Через несколько месяцев после этого, — пациенту 24 года, — состояние резко ухудшилось. Стал беспокоен, постоянно ходил по квартире, по ночам не мог уснуть, «смотрел в потолок». Днем был напряжен, сидел неподвижно, «смотрел в одну точку» и говорил о том, что ему необходимо встретиться с подругой, затем стал настойчиво просить у матери: «нам нужно поехать к бабушке». На обращения матери реагировал, но продолжал просить одно и то же. Плакал, говорил, что «не знает, что с ним происходит», просил «дать клозапин».

Второй приступ. Вновь был госпитализирован в психиатрический стационар с диагнозом «Шизофрения шубообразная параноидная. Очередной (второй) приступ. Острый парафренный синдром. Эмоционально-волевое снижение». При поступлении был напряжен, малодоступен. Говорил, что «в голове много мыслей», подробнее сообщил только о том, что накануне «проснулся от плохого сна», «не мог пошевелить ни рукой, ни ногой, казалось, что с ним в комнате брат». Со временем рассказал, что люди могут «телепатически читать его мысли», называл имена пациентов, которые это делали. Называл себя «богом», «Иисусом», а своим «предназначением» считал «помощь людям».

В связи с тяжестью состояния лечился 5,5 месяцев клозапином до 500 мг/сут, галоперидолом до 60 мг/сут (в т. ч. парентерально), хлорпромазином до 400 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепином до 2 мг/сут (в т. ч. парентерально), тригексифенидилом. Состояние несколько улучшилось. Говорил: «больше никто не читает мои мысли». Считал, что это ему «показалось», а «на самом деле быть не могло». Был спокоен, не заторможен и не сонлив. Однако продолжал считать себя «Иисусом-пророком», своей задачей считал «улучшение продовольственности земли для того, чтобы все люди питались правильно и смогли попасть в рай». Переносимость терапии была хорошей. Был выписан с диагнозом «Шизофрения не-

прерывная параноидная, резистентная к терапии. Хронический парафренный синдром. Эмоционально-волевое снижение».

Первые месяцы дома принимал терапию клозапином 500 мг/сут, галоперидолом 60 мг/сут, хлорпромазином 100 мг/сут, тригексифенидилом. Оставался убежден в том, что он — «Иисус», но «еще не пришло время для поступков». Периодически внезапно возникали состояния, которые сам называл «тревогой». В такие периоды, которые длились несколько часов, был беспокоен, ходил по квартире. Начинал молиться, закрывал лицо руками. Плакал, говорил: «Боже!». Называл себя «Иисусом». Через 3 месяца после выписки доза клозапина была повышена до 600 мг/сут. Галоперидол, хлорпромазин и тригексифенидил принимал по-прежнему. В течение полугода состояние улучшилось. Гораздо реже говорил о своем особом предназначении, о том, что он — «Иисус». «Тревожные состояния» развивались реже. Продолжил обучение в вузе и начал изучать английский язык.

Наблюдение и коррекция схемы терапии.

В течение следующего года доза галоперидола амбулаторно была снижена до 40 мг/сут, хлорпромазин был отменен, остальные лекарства принимал по-прежнему. Сначала состояние оставалось стабильным. Почти не говорил о том, что он — «Иисус». Однако через 3 месяца — пациенту 25 лет — состояние вновь ухудшилось. Стал напряженным. Выглядел неопрятно. Часто закрывал лицо руками и обращался к богу. Почти постоянно рассуждал о своем особом предназначении. Рассказывал о своей «миссии», говорил, что должен сделать так, чтобы «люди не страдали». Доза галоперидола амбулаторно была увеличена до 60 мг/сут, клозапин и тригексифенидил принимал по-прежнему. Постепенно состояние улучшилось. Был спокоен. Сам не рассказывал о своем особом предназначении. Однако, когда его спрашивали об этом, отвечал: «Я — Иисус», но дальше об этом не рассказывал.

Следующие 2 года состояние было стабильным. Окончил обучение в вузе, получил диплом. Начал работать по специальности в государственном учреждении. Ходил в тренажерный зал, общался с друзьями. Познакомился с девушкой, стали встречаться. Отмечал отсутствие семейизвержения при сохранении либидо и эрекции. Время от времени на работе чувствовал «сонливость». Руководитель выделили ему час на дневной сон. Других нежелательных явлений, которые можно было бы связать с проводимой терапией, не наблюдалось. В связи с сексуальной дисфункцией и сонливостью доза клозапина была снижена до 500 мг/сут, галоперидола — до 40 мг/сут, тригексифенидил принимал в прежней дозе.

Третий приступ. Состояние было устойчивым 4 месяца после снижения доз антипсихотических средств. Затем оно снова ухудшилось — ему

27 лет. Плохо спал по ночам при отсутствии сонливости днем. Вновь еженедельно по несколько раз внезапно развивались состояния, которые называл «тревожными» или «претревожными». Например, поздно вечером быстро и без стука, что было для него необычно, вошел в комнату родителей, вскочил на кровать со словами «как же мне тяжело». Много раз повторял: «О боже». Впервые рассказал нескольким товарищам, что считает себя «Иисусом». Сам попросил о внеочередном обращении к психиатру.

Был госпитализирован в психиатрический стационар с диагнозом «Шизофрения непрерывная параноидная. Обострение. Парафренный синдром. Эмоционально-волевое снижение». При поступлении на беседу согласился сразу. Войдя в кабинет, сказал врачам: «Кто меня уже знает, поднимите руку». Со знакомыми врачами поздоровался за руку, спросил: «Как дела?». Говорил быстро, сбивчиво, с напором. Активно жестикулировал. Начиная плакать. Объяснял: «Моя миссия очень тяжелая». Называл себя «Иисусом»: «Вы не представляете, как я сильно чувствую себя Иисусом». Периодически замолкал, а затем просил напомнить, о чем его спросили и что он рассказывал. Описывал: «Два дня назад на меня нахлынули эмоции, и я начал кричать “спаси меня, господи, я горю”», «я был реально в аду где-то 4 секунды и все тело горело», «я подумал, что ковид возник из-за меня, так как в то время я изучал Коран, и, возможно, это как-то связано». К своим переживаниям не был критичен, однако говорил, что с ним «что-то не так».

Проводилась терапия клозапином 600 мг/сут, галоперидолом 60 мг/сут (в т. ч. парентерально), бромдигидрохлорфенилбензодиазепином 1 мг/сут (в т. ч. парентерально), тригексифенидилом. Через 1,5 месяца был выписан с улучшением. В течение нескольких недель перед выпиской был спокоен. Почти не рассуждал о своем особом предназначении и о религии. Хотя по-прежнему, если его спрашивали, называл себя «Иисусом». Говорил об этом очень коротко и безэмоционально. Объяснял, что «сейчас это не имеет значения». Рассказывал, что хочет продолжить работать и заниматься спортом. Переносимость терапии была хорошей. Засыпал вскоре после отбоя. Просыпался незадолго до завтрака. В середине дня спал около 1,5 часов. В остальное время был бодрым, активным. Общался с пациентами, помогал ухаживать за беспомощными больными, гулял.

После выписки продолжил наблюдаться психиатром амбулаторно. Принимал клозапин 600 мг/сут, галоперидол 60 мг/сут, тригексифенидил. Сначала работал на прежнем месте, но потом уволился, объяснив это тем, что «работа не интересная». Стал помогать матери в ее работе, развозя документы, в т. ч. на дальние расстояния. Эта помощь оплачивалась организацией, в которой работала мать. Регулярно ходил в трена-

жерный зал. Встречался с товарищами. Вместе с родителями или товарищем несколько раз летал на отдых за рубеж — каждый раз на несколько недель. Во время поездок вел себя правильно. Состояния, которые называл «тревогой», возникали очень редко и быстро проходили.

В течение 2,5 лет, которые прошли с момента последней выписки из стационара до момента завершения подготовки рукописи настоящей статьи, схема антипсихотической терапии не менялась, дозы нейролептиков не снижались. Все это время состояние оставалось устойчивым. Вел себя правильно. По-прежнему считал себя «Иисусом», но сам об этом не заговаривал и, если не спрашивали, не рассказывал. Спокойно говорил: «Это не важно». Своим «особым предназначением» не тяготился. Стал регулярно и с удовольствием посещать уроки вокала, бассейн, создал ютуб-канал, вместе с товарищем ходил на курсы по финансовому инвестированию. Побочных эффектов, кроме описываемой им сексуальной дисфункции, не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия активно обсуждается вопрос о возможности преодоления терапевтической резистентности при шизофрении при помощи использования комбинации нескольких антипсихотических средств. Обычно изучается эффективность комбинированной терапии клозапином (нейролептик, лечение которым наиболее эффективно в отношении продуктивной симптоматики [26–28]) и другими атипичными (чаще) и типичными (реже) антипсихотическими средствами [10, 12, 21, 24, 29–33]. Однако полученные результаты противоречивы и пока не позволяют точно определить ценность комбинированной терапии при резистентной продуктивной симптоматике. Отмечается необходимость продолжения таких исследований [6, 15, 31, 34, 35].

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность ослабления психотической симптоматики при резистентной непрерывной параноидной шизофрении при комбинированной терапии клозапином и галоперидолом в сочетании с препаратами бензодиазепинового ряда, в частности, с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. В описанном случае такое лечение позволяло нивелировать проявления психоза и добиться длительной устойчивости психического состояния пациента, что проявлялось в виде дезактуализации парафренной симптоматики. Терапия переносилась хорошо. Важно, что у представленного больного улучшение состояния достигалось только при применении высоких доз клозапина и галоперидола, а их снижение приводило к усилению бредовых парафренных переживаний.

Иллюстрация эффективности комбинированной терапии клозапином и галоперидолом в высоких дозах дополняет прежние данные, свидетельствующие о пользе применения при резистентной шизофрении сочетания клозапина и типичных нейролептиков в сочетании с адъювантной терапией бромдигидрохлорфенилбензодиазепином [24, 30, 36, 37 и другие]. Возможно, такую терапевтическую тактику стоит шире применять в психиатрических учреждениях, которые не оснащены специальной медицинской аппаратурой, необходимой для проведения непсихотерапевтических методов преодоления резистентности (ЭСТ, ТМС, плазмаферез и т.д.). В ближайшее время наш коллектив планирует обобщить отдельные клинические наблюдения эффективности комбинированной терапии клозапином и типичными нейролептиками и представить их в виде когортного научного исследования.

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Одним из наиболее известных и значимых представителей бензодиазепинового ряда является отечественный препарат Феназепам® (МНН бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), который применяется для лечения различных невротических и психопатических расстройств, купирования тревоги, сопровождающейся острыми проявлениями, включая панические атаки, психомоторного возбуждения, а также для лечения расстройств сна [38].

Обширный клинический опыт применения препарата Феназепам® позволил включить его в широкий перечень клинических рекомендаций, таких как «Шизофрения», «Генерализованное тревожное расстройство», «Биполярное аффективное расстройство» и др. Несмотря на сопоставимые риски лекарственного взаимодействия, Феназепам® значительно превосходит другие препараты бензодиазепинового ряда по анксиолитическому и снотворному действиям [39].

Для лечения невротических и психопатических расстройств Феназепам® применяется в дозах 1 мг 2–3 раза в сутки, для купирования приступов тревоги, ажитации, страха, в том числе при панических атаках, прием препарата начинают с дозы 1–2 мг, при необходимости повторяя прием до полного купирования симптомов. При курсовом лечении продолжительность применения Феназепама® составляет 2 недели и в отдельных случаях может быть увеличена до 2 месяцев, с постепенным уменьшением дозы при отмене [38].

Новая форма выпуска препарата Феназепам® — таблетки, диспергируемые в полости рта, или ородиспергируемые таблетки (ОДТ) — позволила добиться лучших показателей фармакокине-

тики по сравнению с обычной таблетированной формой: скорость действия диспергируемых таблеток выше при более благоприятном профиле переносимости (менее выражена утренняя сонливость). При этом диспергируемые таблетки более удобны в применении — они растворяются во рту за несколько секунд, их не нужно глотать или запивать водой, что позволяет принять таблетку в любое время, когда это необходимо. Все это позволило сделать терапию более эффективной и удобной для пациентов, что, в свою очередь, увеличивает комплаенс.

Медведев В.Э.

Литература

1. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008;108(10):81-86.
2. Данилов Д.С. Купирующая терапия обострений непрерывной параноидной шизофрении (эффективность клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и типичных нейролептиков и ее зависимость от клинических особенностей заболевания). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010;3(60):82-88.
3. Данилов Д.С., Морозова В.Д. Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии. Российский психиатрический журнал. 2010;(4):75-83.
4. Малин Д.И. Современный взгляд на эффективность электросудорожной терапии в лечении больных шизофренией. Современная терапия психических расстройств. 2024;(2):14-21.
5. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. В кн.: Мосолов С.Н., редактор. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. Москва: Социально-политическая мысль; 2012. С. 102-117.
6. Barber S., Olotu U., Corsi M., Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar;3(3):CD006324. doi: 10.1002/14651858.CD006324.pub3
7. Samara M., Alevizopoulos G., Bozikas V.P., et al. Current perspectives on the recognition and management of treatment-resistant schizophrenia: challenges and opportunities. Expert Rev Neurother. 2025 Mar;25(5):505-19. doi: 10.1080/14737175.2025.2484434
8. Schneider-Thoma J., Hamza T., Chalkou K., et al. Efficacy of clozapine versus second-generation antipsychotics in people with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2025 Apr;12(4):254-65. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00001-X
9. Sinclair D.J., Zhao S., Qi F., et al. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar;3(3):CD011847. doi: 10.1002/14651858.CD011847.pub2
10. Wagner E., Borgwardt S., Hasan A. Management of treatment-resistant schizophrenia (article in German). Nervenarzt. 2024 May;95(5):423-31. doi: 10.1007/s00115-024-01608-6
11. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). Москва: Миклош; 2010. 320 с.

12. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. Москва: Медицинское информационное агентство; 2010. 276 с.
13. Данилов Д.С., Морозова В.Д., Лукьянова Т.В. Терапевтическая резистентность и методы ее преодоления. В кн.: Иванец НН, редактор. Сборник тезисов Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии». Москва: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2012. С. 162-164.
14. Помяткин А.Н. Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении. Диссертация кандидата медицинских наук. Москва; 2023. 250 с.
15. Gallinger B., Roldán A., Hagi K., et al. Antipsychotic augmentation vs monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017 Feb;16(1):77-89. doi: 10.1002/wps.20387
16. Kane J.M., Correll C.U. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):187-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2966
17. Кайдан М.А. Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности). Диссертация кандидата медицинских наук. Москва; 2025. 153 с.
18. Помяткин А.Н., Тихонов Д.В., Каледа В.Г. Аугментация терапии резистентной шизофрении методом ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8):107-114.
19. Становая В.В., Гусейнова З.Т., Иванов М.В., Бигдай Е.В. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023;57(4):120-130.
20. Anand R., Turolla A., Chinellato G., et al. Effect of evenamide, a glutamate inhibitor, in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS): final, 1-year results from a phase 2, open-label, rater-blinded, randomized, international clinical trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2024 Dec;28(1):pyae061. doi: 10.1093/ijnp/pyae061
21. Cipolla S., Delli Carpini F., Catapano P., et al. Two long-acting antipsychotics in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report. *Clin Pract*. 2025 Mar;15(3):55. doi: 10.3390/clinpract15030055
22. Moriarty S.E., Parhami P., Parikh J., Galicki L. Antipsychotic polypharmacy for treatment resistant schizoaffective disorder: A case report. *Cureus*. 2025 Mar;17(3):e80204. doi: 10.7759/cureus.80204
23. Ochi S., Kodaka F., Hasegawa N., et al. 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 Apr;28(4):pyaf011. doi: 10.1093/ijnp/pyaf011
24. Данилов Д.С. Возможность формирования ремиссии высокого качества при длительном хроническом течении шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(11):80-85.
25. Данилов Д.С. Эффективность терапии шизофрении атипичными нейролептиками (значение различных клинико-социальных факторов). Диссертация доктора медицинских наук. Москва; 2011. 439 с.
26. Данилов Д.С. Применение клозапина при лечении шизофрении. Москва, Новокузнецк: ОАО «Органика»; 2010. 48с.
27. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик клозапин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011;21(4):58-63.
28. Данилов Д.С. Клозапин (азалептин): терапевтические возможности при лечении шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2012;(2):18-24.
29. Chang J.S., Ahn Y.M., Park H.J., et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):720-31. doi: 10.4088/jcp.v69n0505
30. Cipriani A., Accordini S., Nosè M., et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):533-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e318296884f
31. Dold M., Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014 May;17(2):33-7. doi: 10.1136/eb-2014-101813
32. Siskind D.J., Lee M., Ravindran A., et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 Aug;52(8):751-67. doi:10.1177/0004867418772351
33. Wagner E., Kane J.M., Correll C.U., et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia — recommendations from an international expert survey among the treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group. *Schizophr Bull*. 2020 Dec;46(6):1459-70. doi: 10.1093/schbul/sbaa060
34. Correll C.U., Rubio J.M., Inczedy-Farkas G., et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul;74(7):675-84. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0624
35. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019 Mar;80(2):18com12123. doi:10.4088/JCP.18com12123
36. Barbui C., Accordini S., Nosè M., et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):266-73. doi: 10.1097/JCP.0b013e318219c3a3
37. Nosè M., Accordini S., Artioli P., et al. Rationale and design of an independent randomised controlled trial evaluating the effectiveness of aripiprazole or haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Trials*. 2009 May;10:31. doi: 10.1186/1745-6215-10-31
38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феназепам®, таблетки, диспергируемые в полости рта, РУ ЛП-№(005387)-(РГ-РУ) от 07.05.2024.
39. Середин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П.// Феназепам: 25 лет в медицинской практике, Москва: «Наука». — 2007.

Автор выражает благодарность доктору медицинских наук, заведующему третьим отделением клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России Дмитрию Сергеевичу Данилову (телеграм-канал — https://t.me/from_Danilov) за идею для настоящей статьи и научное редактирование ее рукописи.