Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления

Д.С. ДАНИЛОВ

Therapeutic resistance in schizophrenia and biological methods of its overcoming

D.S. DANILOV

Кафедра психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; клиника психиатрии им. С.С. Корсакова, Москва

Несмотря на эффективность современной психофармакотерапии, во многих случаях прогноз при шизофрении остается неблагоприятным. У больных развиваются повторные обострения заболевания, нарастает тяжесть хронических психопатологических расстройств, формируется состояние дефекта, большинство пациентов неоднократно госпитализируются в психиатрические стационары. Наиболее неблагоприятное течение болезни наблюдается при резистентности пациентов к антипсихотическим средствам. В этом случае лечение не позволяет эффективно воздействовать на психопатологическую симптоматику и не сдерживает прогрессирование эндогенного процесса. Также низкую эффективность терапии обусловливают несоблюдение больными медицинских рекомендаций и плохая переносимость нейролептиков, ограничивающая возможность назначения адекватного лечения.

В отечественной психиатрии резистентность больных шизофренией к терапии была впервые подробно описана Г.Я. Авруцким и А.А. Недува [2, 16]. Было установлено, что в одних случаях больные могут быть резистентны к лечению изначально (прогнозируемая плохая курабельность), а в других — устойчивость к терапии формируется в процессе ее проведения (прогнозируемая недостаточная курабельность, адаптация к психотропным эффектам нейролептиков) [2, 16, 18]. Авторы подчеркивали важность разграничения собственно биологической резистентности и устойчивости к терапии из-за погрешностей при оказании медицинской помощи (псевдорезистентность), например вследствие ошибочности квалификации состояния больного или недостаточной интенсивности лечения. В дальнейшем описанные варианты резистентности стали определяться как «первичная», «вторичная» и «псевдорезистентность» [13, 15]. Отдельно предложено выделять «отрицательную резистентность», при которой возможность проведения адекватной терапии ограничена ее непереносимостью [13].

По разным оценкам [2, 24, 41, 55], резистентность к лечению наблюдается у 5—60% больных шизофренией. Различия представленных данных связаны главным образом с отсутствием общепризнанных критериев резистентности к терапии и трудностью четкого разграничения отдельных ее форм. Практически любой больной шизофренией в той или иной степени резистентен к антипсихотической терапии, так как негативные симптомы (например, эмоционально-волевые изменения личности или процессуальные нарушения мышления) плохо поддаются лекарственному воздействию. Однако обычно под резистентностью понимают устойчивость к терапии продуктивной симптоматики. Большое значение для констатации резистентности к нейролептикам имеет длительность и адекватность предшествующего лечения. Поэтому для достижения взаимопонимания между специалистами было предложено относить к терапевтической резистентности только случаи незначительного снижения тяжести продуктивных психопатологических расстройств или полного отсутствия положительной динамики в состоянии больного после последовательного лечения двумя нейролептиками различных фармакологических групп в течение 6—8 нед в среднетерапевтических или максимально допустимых дозировках [20]. При проведении клинических исследований предлагается применять более жесткие критерии, заключающиеся в более длительном периоде наблюдения и использовании бóльшего количества нейролептиков [40].

Данные о патофизиологических механизмах резистентности к антипсихотической терапии немногочисленны и пока не позволяют точно объяснить причины ее возникновения. Предполагается, что реакция больных на терапию может быть связана с индивидуальными особенностями нарушения функции нейромедиаторных систем головного мозга. Так, была установлена положительная корреляция между эффективностью лечения и концентрацией метаболитов дофамина (гомованилиновая кислота) в плазме крови до начала приема нейролептиков [32, 46]. Показано, что атипичные нейролептики более эффективны у больных с высокой концентрацией серотонина в плазме крови и тромбоцитах [68]. Высказывается предположение, что резистентность к лечению может быть следствием сниженной чувствительности дофаминовых рецепторов, повышения их плотности или адаптационных изменений на постсинаптическом уровне. Обсуждается возможность формирования резистентности к нейролептикам и из-за иммунологических нарушений [52, 54]. Вероятно, в ряде случаев устойчивость к лечению связана с особенностями фармакокинетики антипсихотического препарата — снижение биодоступности нейролептика из-за индивидуальных особенностей процессов всасывания, метаболизма и выделения. Так, у некоторых резистентных больных, несмотря на высокие дозировки, концентрация нейролептиков в крови остается низкой [59]. Было отмечено, что концентрация антипсихотических препаратов в сыворотке у разных пациентов может различаться в десятки раз [3, 21].

В условиях клинической практики при диагностике истинной терапевтической резистентности необходимо оценить адекватность проводимого лечения, исключить ошибочность диагноза и нарушение больным режима терапии. Важно оценить вероятность недостаточной эффективности лечения из-за возможности нежелательного фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия нейролептиков с принимаемыми больным другими лекарственными препаратами. Например, антациды замедляют всасывание нейролептиков в желудочно-кишечном тракте, а карбамазепин и парацетамол ускоряют их печеночный метабо-

© Д.С. Данилов, 2008

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2008;108:10:81—86

лизм. При констатации у больного состояния истинной резистентности необходимо рассмотреть вопрос о применении методов интенсификации лечебного воздействия.

Выбор терапевтической тактики в резистентных случаях заболевания чрезвычайно сложен. Современные методы оптимизации терапевтической программы эффективны не у всех больных, не приводя, как правило, к формированию терапевтических ремиссий высокого качества. Однако интенсификация терапии во многих случаях позволяет в той или иной степени адаптировать больного к жизни вне стационара и продолжить его лечение в амбулаторных условиях. Рассмотрим некоторые подходы к преодолению терапевтической резистентности.

Стратегия замены одного нейролептика другим основана на представлении о возможной большей восприимчивости больного к препарату иной фармакологической группы. До появления атипичных антипсихотиков попытки преодоления устойчивости больных к терапии были связаны с последовательным применением различных традиционных нейролептиков. Накопленный в настоящее время опыт такой тактики позволяет утверждать, что все типичные антипсихотики одинаково эффективны [29, 36] и пересмотр терапии вряд ли может способствовать улучшению состояния больного. Однако, на наш взгляд, это правило относительно верно лишь при условии адекватности проводимого лечения. Известно, что традиционные нейролептики различаются по выраженности антипсихотического эффекта. Поэтому назначение высокопотентных препаратов может быть полезно у ранее принимавших нейролептики меньшей мощности больных. Кроме того, отечественная психиатрия традиционно придерживалась точки зрения об индивидуальном спектре психотропной активности каждого нейролептика, что определяло дифференцированный выбор терапии в зависимости от индивидуальных клинических особенностей заболевания [2]. Поэтому при низкой эффективности лечения необходимо повторно оценить правильность выбора нейролептика с учетом специфичности его действия. Также важно учитывать индивидуальную реакцию больного на лечение.

В последнее время активно обсуждается вопрос эффективности атипичных нейролептиков у больных, резистентных к традиционным средствам. Считается, что назначение клозапина при этом приводит к улучшению состояния у 30—60% пациентов. Эффективность клозапина была подтверждена строго спланированными исследованиями, методология которых была основана на критериях доказательной медицины [23, 25, 71]. Установлено, что лечение данным препаратом более эффективно, чем традиционными антипсихотическими. Есть определенные разногласия в скорости наступления терапевтического эффекта при использовании клозапина в резистентных случаях заболевания. Одни авторы [61] наблюдали улучшение состояния уже через 4—8 нед после начала лечения, другие [63] — свидетельствуют о бóльшей отсроченности эффекта такой терапии. Несмотря на это, клозапин является единственным препаратом, официально рекомендованным к применению при резистентности к другим нейролептикам. Довольно примечательны результаты недавно проведенного повторного анализа эффективности клозапина при шизофрении, предпринятого J. Moncrieff [57]. Автор ставит под сомнение целесообразность такой терапии, подчеркивая, что данные о большей эффективности клозапина могут быть связаны с коротким периодом наблюдения и влиянием фармацевтических компаний, при финансовой поддержке которых проводились исследования.

Различие эффективности традиционных и атипичных нейролептиков нового поколения при резистентных случаях заболевания до сих пор не доказано. Есть данные о том, что назначение резистентным к традиционной терапии больным таких атипичных нейролептиков, как рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипразидон и др., повышает эффективность лечения [25, 53, 73]. Однако результаты не всех исследований оказались столь определенными [27]. Более того, высказывается мнение [43], что в случае резистентности к атипичным нейролептикам нового поколения может быть полезен переход к терапии препаратами типичного ряда. Результаты систематических обзоров свидетельствуют, что бóльшая эффективность атипичных нейролептиков по сравнению с традиционными не доказана, хотя и не полностью исключена. По всей видимости, атипичные нейролептики нового поколения менее эффективны, чем клозапин [48, 51], и поэтому не могут быть использованы в качестве его альтернативы. На это указывают и наши собственные данные [5, 6, 8]. Лишь немногочисленные исследования свидетельствуют, что эффективность «новых» атипичных антипсихотиков сопоставима с эффективностью клозапина [25, 28]. В то же время использование атипичных нейролептиков нового поколения может быть полезно для коррекции некоторых устойчивых к традиционной терапии негативных симптомов. Несмотря на то что эффективность этой группы препаратов в отношении дефицитарных расстройств остается спорной, показано, что их дифференцированное применение способствует смягчению некоторых проявлений шизофренического дефекта [7, 10].

Для оптимизации терапии в резистентных случаях заболевания применяются также ***высокие и сверхвысокие дозировки нейролептиков***. Традиционно считалось, это позволяет преодолеть резистентность к лечению, однако последние данные оказались не столь убедительными. Результаты сравнительных исследований [56, 65] применения средних и высоких дозировок традиционных антипсихотических препаратов свидетельствуют о равной эффективности обоих вариантов терапии. Однако другие исследования [42] подтверждают пользу применения сверхвысоких дозировок антипсихотических препаратов. Вероятно, важную роль играет длительность такой терапии. В связи с этим можно напомнить, что Г.Я. Авруцкий [2] подчеркивал, что преодоление резистентности при применении высоких доз традиционных нейролептиков возможно только при длительном лечении. Эффективность терапевтических и сверхвысоких дозировок атипичных нейролептиков нового поколения, вероятно, также сопоставима [72]. Интересно, что в некоторых случаях снижение дозировки нейролептика с максимально допустимой до среднетерапевтической может приводить к значительному стойкому улучшению состояния больных [69]. В этом случае речь идет, вероятно, о своего рода имитации метода «зигзагообразной» терапии.

Необходимо отметить, что по нашим наблюдениям, терапия сверхвысокими дозировками традиционных нейролептиков и клозапина в резистентных случаях заболевания иногда может приводить к парадоксальному ухудшению состояния больных, которое в большинстве таких случаев связано не с прогрессированием болезни, а с развитием побочных эффектов лечения (выраженное затормаживающее действие, усиление гипокинезии и акатизии). После снижения дозы нейролептика состояние больных улучшается, а тяжесть продуктивных расстройств возвращается к уровню, наблюдаемому до повышения дозы препарата.

В резистентных случаях заболевания повышению эффективности лечения может способствовать ***стратегия комбинированной терапии*** несколькими нейролептиками. Несмотря на то что большинство психиатров практикуют тактику полипрагмазии, исследования эффективности комбинированной терапии нейролептиками немногочисленны. Показано, что комбинированная терапия клозапином и некоторыми бензамидами (сульпирид, амисульпирид) приводит к улучшению состояния больных, у которых монотерапия клозапином оказалась недостаточно эффективной [58, 75]. Бóльшая эффективность такого сочетания объясняется тем, что клозапин в меньшей степени, чем другие нейролептики, блокирует дофаминовые D2-рецепторы, а его сочетание с сульпиридом или амисульпиридом, обладающими высоким сродством к этим рецепторам, позволяет более

эффективно воздействовать на дофаминергический компонент патогенеза шизофрении. Косвенно это предположение доказывается сопоставимостью сывороточных концентраций клозапина и амисульпирида при комбинированном лечении и монотерапии [58], что исключает возможность повышения эффективности комбинированной терапии вследствие фармакокинетического взаимодействия. К другим полезным сочетаниям некоторые авторы [37, 64] относят комбинацию клозапина и рисперидона, при которой наблюдается повышение концентрации клозапина в плазме крови, и, таким образом, терапевтический эффект достигается при использовании более низких доз препарата. Антипсихотический эффект клозапина должен также усиливаться при его сочетании с оланзапином, зипразидоном и арипипразолом [30, 44, 74], однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения. Несмотря на привлекательность метода комбинированной терапии, систематические обзоры работ на эту тему [26] свидетельствуют об отсутствии убедительных доказательств эффективности такого подхода. Тем не менее есть основания полагать, что в ряде случаев, особенно если состояние больного определяется синдромом сложной структуры, сочетание нескольких нейролептиков может быть полезно, поскольку расширяется спектр психотропной активности по сравнению с монотерапией.

В некоторых случаях преодолению терапевтической резистентности может способствовать ***комбинация нейролептиков с другими психотропными препаратами***. Доказательства эффективности таких сочетаний основаны на данных открытых исследований и отдельных клинических наблюдений. Результаты немногочисленных контролируемых исследований в небольших группах больных противоречивы. Есть сообщения об эффективности сочетания нейролептиков с солями лития [45]. Эффективность сочетания антипсихотиков с вальпроатами и карбамазепином [45] менее убедительна: необходимо учитывать, что карбамазепин снижает сывороточную концентрацию нейролептиков вследствие индукции микросомальных ферментов печени. Отмечено некоторое повышение эффективности лечения при комбинации антипсихотиков с ламотриджином [47, 66]. Комбинированная терапия нейролептиками и антидепрессантами не приводит к улучшению состояния больных в резистентных случаях заболевания, но она оправдана при наличии в структуре синдрома депрессивного аффекта или некоторых негативных расстройствах. Необходимо учитывать риск обострения эндогенного процесса из-за стимулирующего действия антидепрессантов на моноаминергическую систему. Комбинация нейролептиков с бензодиазепинами может быть полезна при необходимости усиления седативного эффекта, но такая терапия, по-видимому, неэффективна при фармакорезистентности. Однако изучение применения сочетания антипсихотиков с транквилизаторами в этих случаях не прекращается в связи с полученными данными о способности ГАМК-системы подавлять высвобождение дофамина в синаптическую щель и повышать чувствительность постсинаптических нейронов к нейролептикам [31]. В целом эффективность комбинации антипсихотиков с другими психотропными препаратами в резистентных случаях шизофрении пока не доказана [22, 50, 60, 70], но такое сочетание может использоваться в качестве симптоматической терапии: нормотимики-антиконвульсанты способствуют уменьшению выраженности импульсивности, агрессии и маниакального аффекта у больных шизофренией, антидепрессанты — депрессивной симптоматики, транквилизаторы — тревоги или возбуждения.

В связи с новыми данными о биохимических механизмах патогенеза шизофрении в последнее время стал повышаться интерес к некоторым экспериментальным средствам. Речь идет, в частности, о лекарственных препаратах, психотропное действие которых реализуется через систему возбуждающих аминокислот (глицин, d-серин, d-циклосерин). В наблюдениях [19, 33, 34] на небольшом числе больных было показано, что сочетание нейролептиков с высокими дозировками этих препаратов приводит к уменьшению выраженности негативных расстройств. Отдельные рандомизированные исследования свидетельствуют, что эффективность антипсихотической терапии может повышаться и при ее сочетании с омега3-полиненасыщенными жирными кислотами [38, 39]. Предполагается, что польза такой терапии связана со стимуляцией синтеза фосфолипидов нейрональных клеточных мембран. Однако систематизация таких данных пока невозможна из-за небольшого числа соответствующих исследований. Поэтому эффективность такой терапии остается недоказанной [67].

Традиционно при резистентности к нейролептикам в качестве альтернативного метода использовали ***электросудорожную терапию*** (ЭСТ). Повторная оценка эффективности такого подхода в резистентных случаях заболевания подтвердила данные, полученные ранее. В большинстве исследований ЭСТ применялась на фоне базового приема типичных и атипичных антипсихотиков [35, 49, 62], поэтому неясно, связано ли улучшение состояния больных с суммацией лечебного воздействия обоих методов или потенцированием ЭСТ эффективности нейролептической терапии. Комбинация антипсихотической терапии с ЭСТ официально рекомендована для применения при резистентности к стандартному лечению. Безусловно, эффективность такого подхода ограничена и редукция симптоматики наблюдается не у всех больных. Наилучшие результаты достигаются у пациентов, в структуре синдрома которых доминируют аффективная симптоматика или кататонические расстройства. Считается, что применение ЭСТ наиболее оправдано при резистентности больных к клозапину или при устойчивости к лечению традиционными нейролептиками и непереносимости клозапина.

К другим стратегиям преодоления терапевтической резистентности относится ***метод «отмены» лечения, метод зигзагообразной терапии, форсированная инсулинокоматозная терапия на фоне приема нейролептиков, экстракорпоральные методы повышения чувствительности к нейролептикам*** [1, 2, 4, 9, 11, 12]. Эффективность этих методик не доказана [14]; хотя в условиях практической медицины они до сих пор применяются [17], но значительно реже, чем раньше. Необходимо отметить, что, на наш взгляд, именно с имитацией метода «отмены» терапии связано часто наблюдаемое в клинической практике кратковременное улучшение состояния некоторых больных при отмене предшествующего лечения и назначении нейролептика другой фармакологической группы.

Таким образом, в условиях практической медицины при резистентности больного к антипсихотической терапии прежде всего необходимо оценить адекватность проводимого лечения, в том числе путем сопоставления спектра его психотропной активности и индивидуальных клинических особенностей заболевания. Важно исключить возможность несоблюдения больным режима терапии, особенно при амбулаторном лечении, или снижения активности нейролептика за счет лекарственного взаимодействия с другими препаратами. После исключения перечисленных факторов необходимо рассмотреть вопрос о введении в терапевтическую программу биологических методов преодоления устойчивости к лечению.

В настоящее время с позиции доказательной медицины подтверждена эффективность применения в резистентных случаях заболевания лишь клозапина и электросудорожной терапии. Успешность использования других методик остается спорной. Тем не менее длительный опыт использования «классических» подходов («отмена терапии», зигзагообразная терапия, терапия сверхвысокими дозировками нейролептиков, экстракорпоральные методы повышения чувствительности к лечению) свидетельствует об их эффективности у многих больных. Применение атипичных нейролептиков нового поколения для преодоления резистентности к

Виды резистентности к антипсихотической терапии, механизмы ее формирования и методы преодоления

Типы резистентности	Причины резистентности	Некоторые предикторы резистентности	Методы преодоления
Первичная резистентность	Активность современной биологической терапии недостаточна для эффективного влияния на проявления болезни	Ядерные формы заболевания Непрерывное течение заболевания Хроническая продуктивная симптоматика при длительном течении эндогенного процесса Негативные симптомы шизофрении (эмоционально-волевые изменения личности, психопатоподобные дефектные состояния, хронические процессуальные нарушения мышления)[1]	*Методы первого выбора* Назначение клозапина ЭСТ «Отмена терапии» Зигзагообразная терапия Плазмаферез *Методы второго выбора* Последовательная смена нейролептиков Комбинированная терапия
Вторичная резистентность	Адаптация больного к антипсихотическому эффекту при проведении длительной нейролептической терапии	Предикторы не установлены. Возможно, бóльшее значение имеет нарастание тяжести симптомов заболевания, устранение которых невозможно современными методами терапии, а не адаптация к психотропным эффектам нейролептика	*Методы первого выбора* Последовательная смена нейролептиков Комбинированная терапия *Методы второго выбора* Назначение клозапина ЭСТ «Отмена терапии» Зигзагообразная терапия Плазмаферез
Отрицательная резистентность	Плохая переносимость терапии вследствие индивидуальной повышенной чувствительности к побочным эффектам нейролептиков, ограничивающая возможность проведения адекватного лечения	Сопутствующее органическое поражение головного мозга Соматическая патология Неустановленные «индивидуальные» факторы	Индивидуальный подбор терапии для достижения ее лучшей переносимости при возможном сохранении достаточной мощности антипсихотического эффекта. У некоторых больных, например при несоблюдении схемы лечения из-за побочных эффектов, целесообразно достижение лучшей переносимости даже при снижении мощности антипсихотического эффекта
Псевдорезистентность	Несоблюдение больным режима терапии	Отсутствие критики и сознания болезни Одинокие больные Устранение родственников от участия в терапевтической программе	Дифференцированное применение методов формирования терапевтического сотрудничества
	Несоответствие спектра психотропной активности выбранной терапии клиническим особенностям состояния больного	Клинические, терапевтические и социальные предикторы отсутствуют. Ведущую роль играет качество оказания медицинской помощи	Интенсификация лечебного воздействия при помощи подбора терапии, спектр психотропной активности которой соответствует клиническим особенностям состояния больного

Примечание. [1] Необходимо отметить, что некоторые проявления дефицитарных расстройств, например вторичная кататония, в настоящее время считаются хорошо курабельными. Случаи длительно сохраняющейся кататонической симптоматики, развивающейся в структуре дефекта, являются следствием недостаточной интенсивности лечения.

лечению вряд ли рационально. Однако их использование может быть полезно для сглаживания некоторых негативных симптомов заболевания. Не доказанной остается эффективность комбинированной терапии нейролептиками и их сочетания с другими лекарственными препаратами, хотя такая тактика может повысить успешность лечения при синдромах сложной структуры.

Дифференцированный подход к выбору современных методов преодоления терапевтической резистентности не разработан. В условиях клинической практики оптимизация лечения часто проводится на основании личных предпочтений специалиста и уровня организации медицинской помощи. Большинство практических рекомендаций преодоления резистентности сводится к последовательному назначению нескольких традиционных и атипичных нейролептиков с последующим переходом к терапии клозапином, при неэффективности которого рассматривается вопрос о назначении ЭСТ. Однако, на наш взгляд, выбор лечения должен проводиться более дифференцированно. Одним из направлений для такого дифференцированного подхода может стать выделение «первичного» и «вторичного» видов резистентности. При первичной устойчивости к терапии, которая чаще всего наблюдается при злокачественных формах заболевания, целесообразно как можно раньше рассмотреть вопрос о применении интенсивных методов воздействия. Психофармакологическим подходом к преодолению этого вида резистентности является назначение клозапина, причем его применение часто оправдано уже с самого начала лечения злокачественных форм заболевания. Применение такой терапии позволяет быстро достичь развития максимально возможного антипсихотического эффекта. Лечение другими нейролептиками, антипсихотическая активность которых уступает клозапину, должно проводиться только при его выраженной непереносимости. При первичной резистентности в качестве методов выбора также могут быть использованы электросудорожная терапия, применение сверхвысоких дозировок нейролептиков, зигзагообразная терапия. При формировании вторичной биологической резистентности интенсификация лечения может быть начата с отмены предшествующей терапии и назначения нейролептика иной фармакологической группы, в том числе атипичного. Повышение эффективности лечения в этом случае достигается за счет возможной более высокой чувствительности больного к «новому» препарату, не принимаемому им ранее, или благодаря назначению нейролептика более высокой мощности. На этом этапе также может быть использована «отмена» терапии, метод терапевтических «зубцов», плазмаферез и форсированная инсулинокоматозная терапия. Клозапин у таких больных предпочтительно рассматривать в качестве резервного нейролептика максимальной мощности, когда другие методы становятся неэффективными.

Все сказанное выше суммировано в виде таблицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Хритинин Д.Ф., Никифоров И.А., Склянник А.Л.* Форсированный способ инсулинокоматозной терапии (методика, особенности действия). Журн неврол и психиат 1984; 84: 9: 1386—1389.
2. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных. М: Медицина 1988; 528.
3. *Вартанян Ф.Е.* Популяционная нейробиология и индивидуальная чувствительность. Психиат и психофармакотер 2004; 6: 4: 153—155.
4. *Давыдов А.Т., Нечипоренко В.В., Костюченко А.Л.* Экстракорпоральная гемокоррекция в терапии фармакорезистентных психических расстройств. Журн неврол и психиат 1997; 97: 8: 29—32.
5. *Данилов Д.С.* Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением: Дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 157.
6. *Данилов Д.С.* Эффективность атипичных нейролептиков при острых приступах приступообразно-прогредиентной шизофрении. Журн неврол и психиат 2007; 107: 11: 25—30.
7. *Данилов Д.С., Лукьянова Т.В.* Дифференцированный подход к назначению атипичных нейролептиков на поздних стадиях шизофрении. Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной психиатрии, психотерапии и наркологии»: к 200-летию психиатрической помощи в Пензенской губернии и 80-летию Пензенской психиатрической больницы: Материалы. Пенза: «Типография Тугушева» 2007; 250—252.
8. *Данилов Д.С.* Обзор современных методов оптимизации терапевтического сотрудничества при лечении больных шизофренией. Журн неврол и психиат 2008; 108: 4: в печати.
9. *Костицын Н.В.* Сравнительная эффективность плазмафереза и электросудорожной терапии у резистентных к психофармакотерапии больных эндогенными психозами. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н. Мослова. М: Бином 2002; 505—511.
10. *Лукьянова Т.В.* Психопатология и терапия шизофренического дефекта: Дис. ... канд. мед. наук. М 2004; 105.
11. *Малин Д.И.* Плазмаферез в психиатрии и наркологии. М: Спутник 1997; 143.
12. *Малин Д.И., Козырев В.В.* Клинико-психопатологические закономерности терапевтического действия экстракорпоральной гемосорбции и плазмафереза у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н. Мослова. М: Бином 2002; 485—494.
13. *Малин Д.И.* Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. Психиат и психофармакотер 2003; 5: 1: 38—40.
14. *Морозова М.А.* Резистентность к антипсихотикам и возможности оланзапина в рефрактерных к терапии случаях шизофрении. Психиат и психофармакотер 2002; 4: 3: 113—118.
15. *Мосолов С.Н.* Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. Психиат и психофармакотер 2002; 4: 4: 132—136.
16. *Недува А.А.* Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией. Журн неврол и психиат 1986; 86: 3: 424—428.
17. *Пантелеева Г.П.* Терапия основных форм шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии. Под ред. А.С. Тиганова. М: Медицина 1999; 528—537.
18. *Смулевич А.Б.* Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. М: Медицина 1987; 235.
19. *Тюльпин Ю.Г., Данилов Д.С.* Использование глицина для коррекции негативных симптомов при шизофрении. Съезд психиатров России, 13-й: Материалы. М 2000; 194.
20. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia: 2nd ed. Am J Psychiat 2004; 161: 2: 1—114.
21. *Baldessarini R., Tarazi F.* Медикаментозное лечение психозов и мании. В кн.: Клиническая фармакология. М: Практика 2006; 382—411.
22. *Basan A., Leucht S.* Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2003.
23. *Brambilla P., Barale F., Caverzasi E.* Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. International J Clin Psychopharmacol 2002; 17: 4: 189—195.
24. *Brenner H.D., Dencker S.J., Goldstein M. et al.* Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull 1990; 16: 4: 551—561.
25. *Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al.* Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiat 2001; 158: 4: 518—526.
26. *Chan J., Sweeting M.* Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. J Psychopharmacol 2007; 21: 6: 657—664.

27. *Conley R.R., Kelly D.L., Nelson M.W. et al.* Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2005; 28: 4: 163—168.
28. *Duggan L., Fenton M., Rathbone J. et al.* Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2005.
29. *Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al.* Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiat 2005; 6: 3: 132—191.
30. *Freudenreich O., Goff D.C.* Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatrica Scandinavica 2002; 106: 5: 323—330.
31. *Gaillard R., Ouanas A., Spadone C. et al.* Benzodiazépines et schizophrénie, revue de la littérature. L'Encephale 2006; 32: 6: 1003—1010.
32. *Garver D.L., Holcomb J.A., Christensen J.D.* Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophreniaspectrum. J Clin Psychiat 2000; 61: 12: 964—972.
33. *Heresco-Levy U., Ermilov M., Shimoni J. et al.* Placebo-controlled trial of d-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. Am J Psychiat 2002; 159: 3: 480—482.
34. *Heresco-Levy U., Ermilov M., Lichtenberg P. et al.* High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. Biol Psychiat 2004; 55: 2: 165—171.
35. *Hirose S., Ashby C.R., Mills M.J.* Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. J ECT 2001; 17: 1: 22—26.
36. *Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H., Ayd F.J.* Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр 1999; 728.
37. *Josiassen R.C., Joseph A., Kohegyi E. et al.* Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiat 2005; 162: 1: 130—136.
38. *Joy C.B., Mumby-Croft R., Joy L.A.* Polyunsaturated fatty acid: fish or evening primrose oil for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2001.
39. *Joy C.B., Mumby-Croft R., Joy L.A.* Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2003.
40. *Kane J., Honogfeld G., Singer J., Meltzer H.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiat 1988; 45: 9: 789—96.
41. *Kane J.M.* Factors which can make patient difficult to treat. Br J Psychiat 1996; 169: Suppl 31: 10—14.
42. *Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P.* The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiat 2003; 63: 12: 1—100.
43. *Kane J.M., Meltzer H.Y., Carson W.H. Jr. et al.* Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. J Clin Psychiat 2007; 68: 2: 213—223.
44. *Kaye N.S.* Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. J Clin Psychiat 2003; 64: 2: 215—216.
45. *Kelly D.L., Conley R.R., Feldman S. et al.* Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Psychiat Quarterly 2006; 77: 1: 81—95.
46. *Kim Y.K., Kim L., Lee M.S.* Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. Schizophr Res 2000; 44: 3: 165—175.
47. *Kremer I., Vass A., Gorelik I. et al.* Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. Biol Psychiat 2004; 56: 6: 441—446.
48. *Kumra S., Kranzler H., Gerbino-Rosen G. et al.* Clozapine and «High-Dose» Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: A 12-Week Randomized and Double-Blind Comparison. Biol Psychiat 2007; [Epub ahead of print].
49. *Kupchik M., Spivak B., Mester R. et al.* Combined electroconvulsive-clozapine therapy. Clin Neuropharmacol 2000; 23: 1: 14—16.
50. *Leucht S., Kissling W., McGrath J., White P.* Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2007.
51. *Lewis S.W., Barnes T.R., Davies L. et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32: 4: 715—723.
52. *Lin A., Kenis G., Bignotti S. et al.* The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. Schizophr Res 1998; 32: 1: 9—15.
53. *Loebel A.D., Khanna S., Rajadhyaksha S. et al.* Ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: a 52-week, open-label continuation study. J Clin Psychiat 2007; 68: 9: 1333—1338.
54. *Maes M., Bocchio Chiavetto L., Bignotti S. et al.* Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. Schizophr Res 2002; 54: 3: 281—291.
55. *Meltzer H., Kostakoglu A.* Treatment Resistant Schizophrenia in Comprehensive Care of Schizophrenia: A Textbook of Clinical Management). J.L. a. R. Murray. London: Martin Dunitz 2001; 181—203.
56. *Möller H.J.* Treatment of schizophrenia: State of the art. Eur Arch Psychiat and Clin Neuroscience 1996; 246: 5: 229—234.
57. *Moncrieff J.* Clozapine versus conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. Br J Psychiat 2003; 183: 161—166.
58. *Munro J., Matthiasson P., Osborne S. et al.* Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. Acta Psychiat Scandinavica 2004; 110: 4: 292—298.
59. *Ozdemir V., Kalow W., Okey A. et al.* Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C—A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 6: 603—607.
60. *Premkumar T.S., Pick J.* Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2006.
61. *Rosenheck R., Evans D., Herz L. et al.* How long to wait for a response to clozapine: A comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. Schizophr Bull 1999; 25: 4: 709—719.
62. *Shimizu E., Imai M., Fujisaki M. et al.* Maintenance electroconvulsive therapy: ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2007; 31: 2: 571—573.
63. *Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al.* Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. Psychopharmacology 2000; 148: 1: 83—89.
64. *Taylor C.G., Flynn S.W., Altman S. et al.* An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. Schizophr Res 2001; 48: 1: 155—158.
65. *Thompson C.* The use of high-dose antipsychotic medication. Br J Psychiat 1994; 164: 4: 448—458.
66. *Tiihonen J., Hallikainen T., Ryynänen O.P. et al.* Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. Biol Psychiat 2003; 54: 11: 1241—1248.
67. *Tuominen H.J., Tiihonen J., Wahlbeck K.* Glutamatergic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2007.
68. *Van der Heijden F.M., Tuinier S., Fekkes D. et al.* Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: 3: 259—265.
69. *Van Putten T., Marshall B.D., Liberman R. et al.* Systematic dosage reduction in treatment-resistant schizophrenic patients. Psychopharmacol Bull 1993; 29: 2: 315—320.
70. *Volz A., Khorsand V., Gillies D., Leucht S.* Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2007.
71. *Wahlbeck K., Cheine M., Essali M.A.* Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews 2001.
72. *Williams R.* Optimal dosing with risperidone: updated recommendations. Journal Clin Psychiat 2001; 62: 4: 282—289.
73. *Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al.* Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: A randomized double-blind study. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 6: 325—330.
74. *Ziegenbein M., Wittmann G., Kropp S.* Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. Clin Drug Investig 2006; 26: 3: 117—124.
75. *Zink M., Knopf U., Henn F.A. et al.* Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia: case reports and review of the literature. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 1: 26—31.