

# Влияние антипсихотика карипразина на когнитивное функционирование больных шизофренией: обзор доказательных исследований препарата

К.К. Яхин, Г.В. Орлов, В.Н. Коновалова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

## РЕЗЮМЕ

Когнитивные расстройства определяются как одна из ключевых групп расстройств при шизофрении, они занимают важное место в структуре шизофренического процесса и оказывают основное влияние на исход заболевания, показатели социальной и трудовой адаптации пациентов. В данной обзорной статье рассмотрены и сопоставлены данные ряда клинических исследований и обзоров публикаций о нейрохимических причинах формирования когнитивных расстройств при шизофрении. Обосновано наличие взаимосвязи между степенью выраженности негативных и когнитивных расстройств. На основе отечественных и зарубежных источников представлены механизмы влияния нового атипичного антипсихотика карипразина на показатели когнитивного функционирования пациентов с шизофренией. Анализ данных продемонстрировал способность карипразина оказывать положительный эффект на когнитивные функции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, когнитивные нарушения, антипсихотики, карипразин

**КОНТАКТЫ:** Яхин Каусар Камирович, yakhinkk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5958-5355>  
Орлов Григорий Владимирович, vrah16@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2776-9595>  
Коновалова Вероника Николаевна, nikakonovalova31@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4043-0780>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Яхин К.К., Орлов Г.В., Коновалова В.Н. Влияние антипсихотика карипразина на когнитивное функционирование больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 4. – С. 23–33 – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.94.43.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

## The Effect of the Antipsychotic Cariprazine on the Cognitive Functioning of Patients with Schizophrenia: Review of Evidence-Based Studies of the Drug

K.K. Yakhin, G.V. Orlov, V.N. Konovalova

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

## SUMMARY

Cognitive disorders are defined as one of the key groups of disorders in schizophrenia, they occupy an important place in the structure of the schizophrenic process and have a major impact on the outcome of the disease, indicators of social and labor adaptation of patients. This review article reviews and compares data from a number of clinical studies and reviews of publications on the neurochemical causes of the formation of cognitive disorders in schizophrenia. The existence of a relationship between the degree of severity of negative and cognitive disorders is substantiated. According to domestic and foreign sources, the mechanisms of influence of the new atypical antipsychotic cariprazine on the cognitive functioning of patients with schizophrenia are given. Data analysis demonstrated the ability of cariprazine to have a positive effect on cognitive functions.

**KEY WORDS:** schizophrenia, cognitive disorders, antipsychotic, cariprazin

**CONTACTS:** Yakhin Kausar Kamirovich, yakhinkk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5958-5355>  
Orlov Grigory Vladimirovich, vrah16@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2776-9595>  
Konovalova Veronika Nikolaevna, nikakonovalova31@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4043-0780>

**CITATION:** Yakhin K.K., Orlov G.V., Konovalova V.N. The influence of the antipsychotic cariprazine on the cognitive functioning of patients with schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 4. – Pp. 23–33. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.94.43.003 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Одним из основных факторов, определяющих течение шизофренического процесса и вероятность развития неблагоприятного исхода, обнаруживаемого у 94 % больных шизофренией, является когнитивный дефицит, который рассматривается в рамках дименсионального подхода как одно из основных проявлений шизофрении наряду с позитивной, негативной и аффективной симптоматикой [1, 2]. Когнитивные нарушения выявляются у подавляющего числа больных и носят генерализованный характер [3–5]. Часть исследователей придает когнитивным нарушениям довольно важное, если не решающее значение в нарушении социального функционирования и снижения качества жизни больных [6, 7]. Когнитивный дефицит наряду с продуктивной и негативной симптоматикой рассматривается как третья ключевая группа симптомов при шизофрении [8], являясь весомым предиктором неблагоприятного течения заболевания и снижения социального функционирования пациентов, что может стать огромным финансовым бременем для государства – 80 % пациентов становятся нетрудоспособными [9].

## Когнитивный дефицит при шизофрении

Со времен описания шизофрении Э. Крепелиным когнитивная дисфункция считалась базовым компонентом заболевания [10]. В настоящее время известно, что у больных шизофренией наблюдаются нарушения многих когнитивных функций, включая память, исполнительское функционирование, внимание, моторные навыки, пространственные функции [11]. В 1970-е годы диагностика шизофрении основывалась на ведущей позитивной симптоматике, в 1980-е на первое место вышла оценка позитивных и негативных симптомов. В последние годы исследователи сосредоточили внимание на когнитивных расстройствах, которые служат ключевым компонентом шизофрении [12]. Общепринятой в настоящее время является предложенная Marder и соавторами пятифакторная модель симптоматики шизофрении [13]. В этой модели наряду с позитивными, негативными и аффективными расстройствами выделена дезорганизация мышления, включающая концептуальную дезорганизацию, трудности абстрактного мышления, нарушения внимания, дезориентацию, снижение волевых возможностей, рассеянность и др.

Проведенные ранее исследования когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией подчеркивали всеобъемлющий характер когнитивных нарушений, тогда как в более поздних исследованиях подчеркивалось преобладание дефицита определенных когнитивных функций [14, 15]. Когнитивные расстройства при шизофрении неоднородны по своей структуре. В современной научной литературе имеются данные о том, что шизофрения ассоциирована с нарушениями многих когнитивных функций, в том числе активного и пассивного внимания, рабочей па-

мяти, работоспособности, исполнительских функций и социального когнитивного функционирования [16].

Наиболее выраженными и часто встречающимися симптомами когнитивного дефицита являются нарушения вербальной и пространственной памяти, слухового и зрительного гнозиса, недостаток устойчивости и избирательности внимания, сниженный контроль деятельности и ее организации, особенно в сфере мышления [17–21]. Проектом Национального института психического здоровья США MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) выявлены семь когнитивных доменов, при этом, по мнению исследователей, наиболее выраженные нарушения у пациентов, страдающих шизофренией, могут быть обнаружены в уровнях рабочей памяти и внимания [22]. Ввиду того что нарушения когнитивных функций выявляются у лиц с расстройствами шизофренического спектра [23], имеют устойчивый характер и наследуются, многие исследователи предлагают рассматривать когнитивную дисфункцию как потенциальный эндотип шизофрении [24].

Имеются данные о том, что отклонения когнитивных функций по сравнению с усредненной нормой выявляются и у родственников пациентов [25–31], а также у больных на преморбидном этапе заболевания [32–36], при впервые возникшем психотическом состоянии, и в дальнейшем персистируют на всем протяжении заболевания шизофренией [37–43]. У здоровых близких родственников больных шизофренией когнитивные нарушения в сфере исполнительной функции, скорости обработки информации, внимания и лексической памяти, а также произвольной регуляции деятельности, обработки зрительных и слуховых стимулов менее выражены [42, 43]. Как было выяснено исследователями, когнитивные нарушения могут наблюдаться до развития острого психотического состояния, усиливаться в процессе него, а у части пациентов имеют тенденцию к уменьшению в процессе терапии антипсихотическими препаратами [44–46].

В целом динамика когнитивных функций в процессе течения шизофренического процесса остается недостаточно изученной. Имеются различные данные о связи когнитивных нарушений и негативной симптоматики. По мнению многих исследователей, когнитивные нарушения, в первую очередь нарушения исполнительских функций, ассоциированы с негативной симптоматикой и симптомами дезорганизации мышления, включая структурные расстройства мышления [47–52].

Некоторыми авторами было показано, что улучшение когнитивного функционирования связано с редукцией негативных, а не позитивных симптомов [53]. В то же время исследователями ставится вопрос о том, насколько независимы нарушения памяти и исполнительских функций [54]. Кодирование информации и извлечение ее из памяти предполагает участие процессов, затрагивающих функции планирования, применения стратегий и своевременного исключения отвлекающих стимулов [55]. Leeson и соавторы (2009) [56] поддерживают точку зрения Cirillo и Seidman (2003) [57] о том, что уже на начальных стадиях шизофрении существует небольшое, но до-

волю значимое нарушение как кодирования, так и сохранения информации.

Hartmann-Riemer с соавторами (2015) [58] продемонстрировал, что эмоциональное снижение было более значимо связано с нейрокогнитивными нарушениями по сравнению с выраженностью негативной симптоматики. Было показано, что усиление негативной симптоматики, в частности, нарушения в мотивационной сфере пациентов с шизофренией, может влиять на их когнитивное функционирование. Это, в свою очередь, может привести к ослаблению произвольной регуляции психических функций (памяти, внимания, мышления), что, в конечном счете, может обусловить снижение психической и, как следствие, социальной активности больных шизофренией [59, 60].

Впрочем, по мнению некоторых авторов, негативные симптомы и когнитивные нарушения, хотя и связаны общим субстратом (префронтальной корой), все же рассматриваются как отдельные кластеры расстройств [60]. Известно, что одной из главных причин нейрокогнитивного дефицита служат патологические морфофункциональные изменения головного мозга: структурные нарушения гиппокампа, миндалин, префронтальной коры, верхней височной извилины, передней поясной извилины и ряда других [61–63], с различной степенью чувствительности различных когнитивных нарушений к особенностям функционирования дофаминовой и серотониновой нейротрансмиссивных систем [64]. Это подтверждает большое количество исследований, включая систематические обзоры Birur с соавторами и Dietsche с соавторами, а также метаанализ Brugger и Howes из Имперского колледжа Лондона, проведенные в 2017 г. [65, 66].

Исследование Ceaser и Varch из Университета Вашингтона говорит о важности патологической активности полосатого тела и нарушений процессов когнитивного контроля [67]. Исходя из анализа МРТ-картин можно заключить, что у больных шизофренией и здоровых добровольцев утрата серого вещества наиболее выражена в лобных и височных отделах и коррелирует с возрастом больных, ранним началом, выраженностью позитивных и негативных расстройств и используемыми дозами антипсихотической терапии [68]. Klöschel с соавторами (2016) было показано, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с большим объемом таламуса и меньшим – левой средней лобной извилины и левой верхней лобной доли. Нарушения рабочей памяти связывают как со структурными нарушениями в медиальной височной области у больных шизофренией (в частности, гиппокампа), так и с функциональными нарушениями префронтальной коры, обеспечивающей посредством когнитивного контроля процессы кодирования и извлечения информации. Плохие показатели темпа работоспособности и исполнительских функций коррелировали в данном исследовании со снижением объема левой средней лобной извилины [69]. Было показано, что результаты тестов на рабочую память были связаны с гемодинамическим ответом правой дорсолатеральной области, венролатеральных частей, а также височных областей префронтальной коры [70–72].

Гипотеза генетически обусловленной дисфункции NMDA-рецепторов ГАМК-ергических интернейронов коры (прежде всего префронтальных областей), получающих входящую глутаматергическую нейротрансмиссию от пирамидных нейронов вышележащих слоев коры, является ведущей в патофизиологии шизофренического процесса. NMDA-рецепторная дисфункция приводит к нарушению процессов синаптогенеза, синаптической пластичности и синаптического прунинга (удаления, элиминации «ненужных» синаптических связей) [73, 74]. Это может способствовать ослаблению активного синаптического прунинга, наблюдающегося в норме под влиянием половых стероидов, и сохранению большого количества нефункциональных, неэффективных глутаматергических синапсов, что, в свою очередь, приводит к усилению активности глутаматергических нейронов вышележащих слоев коры (ввиду недостаточности тормозного ГАМК-сигнала) и гибели их по причине NMDA-опосредованной эксайтотоксичности. Этот механизм может лежать в основе «кумулятивной токсичности» перенесенных шизофренических психозов и нарастания негативной симптоматики и когнитивных нарушений с течением времени. Кроме того, дисфункция NMDA-рецепторов ГАМК-ергических интернейронов коры ведет к снижению в них активности ГАМК-трансаминазы и содержания ГАМК, а это может оказывать неблагоприятное влияние на модуляцию активности дофаминергических и серотонинергических нейронных цепей [74, 75].

Таким образом, «глутаматергическая» теория, существующая наряду с «дофаминовой» и теорией «дофамин-серотонинового дисбаланса», дополняет объяснение нарушений, наблюдаемых при шизофрении. Дофаминергические проводящие пути в мезокортикальной системе (иннервирующей, в частности, префронтальную кору) регулируются нисходящими глутаматергическими влияниями пирамидных нейронов коры посредством тех самых ослабленных и дисфункциональных вставочных ГАМК-нейронов. В связи с вышесказанным гиперактивность глутаматергических пирамидных нейронов коры может способствовать угнетению дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортикальной системе, снижению выделения дофамина в префронтальной коре и развитию негативной, депрессивной и когнитивно-дефицитной симптоматики у больных шизофренией [73–76].

## **Способы коррекции когнитивных расстройств при шизофрении с помощью антипсихотиков с прокогнитивным эффектом**

По данным одних авторов, прием антипсихотиков первого поколения (АПП) улучшал выполнение нейропсихологических тестов параллельно с редукцией психотической симптоматики [76, 77], другие исследователи фиксировали ухудшение некоторых когнитивных функций на фоне антипсихотической терапии [78], третьи сообщали об отсутствии значимых изменений [79]. Кроме того, ряд исследователей считает, что АПП способны

вызвать когнитивные нарушения из-за наличия ряда дополнительных факторов, таких как высокая антидофаминергическая активность этих препаратов, экстрапирамидные расстройства и антихолинергические свойства корректоров, используемых, как правило, в сочетании с АПП [80–82].

Известно, что когнитивное снижение может быть достаточно выраженным на начальных стадиях шизофренического процесса, что делает попытки лекарственной терапии обоснованными и наиболее эффективными именно на ранних стадиях развития заболевания. В данном случае имеет место и нейропротективное действие используемых препаратов, которое подтверждается не только клинически очевидным улучшением когнитивных функций больных, но и положительными изменениями на структурном уровне, подтвержденными нейровизуализационными методами [83, 84].

Большинство исследователей признают важным определение новых и эффективных стратегий преодоления когнитивного дефицита при шизофрении, в связи с этим, исследователями активно ведется изучение прокогнитивного эффекта имеющихся и вновь синтезированных препаратов. За длительный период широкого использования АПП в психиатрии стало понятно, что одобренные в настоящее время антипсихотические препараты эффективно справляются с продуктивными симптомами шизофрении, но оказывают весьма слабо выраженное действие на негативную симптоматику, когнитивные нарушения, и аффективную симптоматику [74, 85–88]. Антипсихотики второго поколения (АВП) достоверно реже по сравнению с АПП вызывают экстрапирамидную симптоматику, акатизию, гиперпролактинемия, реже вызывают нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром, когнитивные нарушения, нейролептические депрессии, при этом даже могут обладать антидепрессивной, антинегативной и прокогнитивной активностью [75, 89–90].

В целом к прокогнитивным препаратам, потенциально эффективным при шизофрении, относят антипсихотики; агонисты дофамина; средства, оказывающие влияние на NMDA-рецепторы; препараты, ингибирующие обратный захват глицина; ингибиторы DAAO (D-amino acid oxidase) – фермента, ответственного за метаболизм D-серина, эндогенного ко-агониста NMDA-рецепторов; ампакины (влияют на АМПА-рецепторы); холинергические препараты; агонисты никотиновых рецепторов 4-го и 7-го типов; ингибиторы холинэстеразы; доноры ацетилхолина и др. [74].

Опосредованный механизм повышения дофаминергической активности в префронтальной коре с помощью блокады серотонинергических 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов или частичного агонизма к 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторам демонстрируют АВП, в частности, рисперидон, оланзапин и кветиапин. Существует несколько сравнительных исследований прокогнитивной эффективности данных препаратов. Результаты метаанализа 15 исследований, посвященных данному вопросу, не показали существенных различий в выраженности прокогнитивного эффекта между рисперидоном, оланзапином, зипрасидоном

и кветиапином. Данные препараты в равной мере способствовали умеренному улучшению внимания, исполнительных функций, рабочей памяти, зрительно-пространственной ориентации, беглости речи и распознаванию символов [91]. В другом систематическом обзоре результатов 12 исследований были выявлены прокогнитивные эффекты при применении рисперидона, оланзапина и кветиапина в показателях вербальной рабочей памяти и исполнительных функций [92]. Еще в одном крупном метаанализе, включавшем 10 исследований, было выявлено преимущество рисперидона, кветиапина и оланзапина над амисульпридом по суммарному коэффициенту когнитивных функций и показателям исполнительных функций, в то время как в отношении показателей скорости обработки информации и внимания наилучшие результаты наблюдались у кветиапина [93].

## **Анализ влияния карипразина на когнитивное функционирование больных шизофренией в рандомизированных клинических исследованиях**

Атипичные антипсихотические препараты, обладающие свойствами частичных агонистов дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, были представлены в качестве антипсихотиков третьего поколения [94–96]. На сегодня арсенал антипсихотиков третьего поколения включает три препарата: арипипразол (применяется с 2002 г.) и два новейших антипсихотика, внедренных в практику с 2015 г., – брекспипразол и карипразин. Частичные агонисты дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов обладают более низкой внутренней рецепторной активностью, чем полные агонисты, что позволяет им действовать либо как функциональные агонисты, либо как функциональные антагонисты в зависимости от окружающей нейромедиаторной среды [97].

При шизофрении частичный агонист D<sub>2</sub>-рецепторов ведет себя как функциональный антагонист в мезолимбическом дофаминовом пути, где гипердофаминергическая активность, как полагают, вызывает позитивную симптоматику, в то время как в мезокортикальном пути он действует как функциональный агонист, где гиподофаминергическая активность, вероятно, вызывает негативные симптомы и когнитивно-дефицитную симптоматику [97,98]. Арипипразол, первый препарат из этой группы, отличается от более ранних антипсихотиков частичной агонистической активностью в отношении D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов [99]. Карипразин имеет уникальный рецепторный профиль и характеризуется парциальным агонизмом преимущественно в отношении дофаминового D<sub>3</sub>-рецептора, в 10 раз превышающим таковой к D<sub>2</sub>-рецептору, парциальным агонизмом к серотониновым 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам с высоким аффинитетом, антагонизмом к серотониновым 5HT<sub>2B</sub>- и 5HT<sub>2A</sub>-рецепторам с высоким и умеренным аффинитетом, слабым взаимодействием (антагонизмом) с серотониновыми 5HT<sub>2C</sub>- и гистаминовыми H<sub>1</sub>-рецепторами, отсутствием аффинитета к норадренергическим



D1A-, холинергическим M1- и другим рецепторам [100, 101].

Поскольку рецептор дофамина D<sub>3</sub> преимущественно экспрессируется в мезолимбической системе, он был идентифицирован как потенциальная мишень для лечения негативных, когнитивных и аффективных симптомов, связанных с шизофренией [102–107]. Кроме того, карипразин имеет меньшую по сравнению с арипипразолом внутреннюю агонистическую активность в отношении D<sub>2</sub>-рецепторов, вследствие чего он гораздо реже арипипразола может приводить к обострению продуктивной психопатологической симптоматики, вызывать возбуждение, тревогу или бессонницу на старте терапии [108, 109]. Это уникальное сочетание свойств препарата может обуславливать значимое положительное влияние карипразина на негативную, когнитивную и аффективную (преимущественно депрессивную) симптоматику при шизофрении [107, 110], подтверждается результатами ряда доклинических исследований на животных моделях, где карипразин демонстрирует прокогнитивные и антиангедонические эффекты [107, 111, 112]. Теоретическим обоснованием для начала изучения возможного влияния карипразина на когнитивные функции у больных шизофренией стали результаты ряда доклинических исследований, проведенных на животных. В частности, у крыс карипразин достоверно предотвращал медикаментозно индуцированные нарушения пространственной памяти и функции распознавания новых объектов [113, 114].

В одном из первых долгосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) изучались как эффективность и безопасность карипразина при длительной противорецидивной терапии шизофрении, так и отдельно его эффективность в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики, а также влияние на качество жизни больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики по сравнению с аналогичными характеристиками рисперидона. Описанию результатов данного РКИ и сравнению изменений общего качества жизни больных шизофренией (QoL) при терапии карипразином и рисперидоном была посвящена публикация Németh и соавторов [115]. В представленном РКИ было выявлено статистически достоверное преимущество карипразина по сравнению с рисперидоном, как в отношении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики при шизофрении, так и в отношении переносимости и качества жизни больных [116, 117].

В 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа, в котором сравнивалась эффективность разных АВП при шизофрении с выраженной негативной симптоматикой либо с преобладанием в клинической картине негативной симптоматики и выраженных когнитивных нарушений. Авторы этого метаанализа, обобщив данные 21 РКИ, сделали вывод, что из всех АВП только для карипразина достаточно убедительно доказано преимущество перед другим АВП (рисперидоном) в устранении негативной симптоматики при шизофрении [118–120]. Парные сравнения других АВП между собой демонстрируют довольно противоречивые результаты, возможно, вследствие

того, что выборки пациентов слишком малы для того, чтобы делать какие-либо выводы.

Весьма важно то, что полученные данные демонстрируют, что карипразин в настоящее время остается единственным АВП, для которого доказано превосходство над рисперидоном в устранении негативной симптоматики при шизофрении. Ввиду всего вышесказанного карипразин может стать весьма важным расширением терапевтического арсенала психиатров [121]. Положительное влияние карипразина на когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией было отмечено в объединенном анализе трех исследований, где прием карипразина в дозе 1,5...9,0 мг/сут в течение 6 недель по сравнению с плацебо продемонстрировал статистически значимые результаты в отношении нарушений по когнитивной шкале PANSS ( $p < 0,001$ ), при этом достоверные положительные результаты были получены по каждому отдельному пункту когнитивной субшкалы ( $p < 0,001$  по каждому пункту) [122, 123]. Статистически значимую редукцию когнитивных симптомов у пациентов с шизофренией и уменьшение стойко преобладающих негативных симптомов продемонстрировало сравнительное исследование карипразина и рисперидона в течение 26 недель, достоверно лучшие результаты были достигнуты при приеме карипразина в дозировке 4,5 мг/сут в сравнении с приемом рисперидона 4,0 мг/сут по когнитивному фактору шкалы PANSS ( $p < 0,05$ ) [124].

Интерес представляют также данные исследования когнитивного функционирования пациентов, страдающих шизофренией, в которых были использованы батареи шкал Cognitive Drug Research (CDR) System Attention Battery [125], введенные в качестве дополнительной меры оценки эффективности проводимой терапии пациентам в третьей фазе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [126]. У пациентов с когнитивными нарушениями достоверно большее улучшение было отмечено для карипразина в дозе 3 мг/сут по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ), а также для карипразина в сравнении с арипипразолом ( $p < 0,01$ ). Было достигнуто значительное улучшение показателей когнитивного функционирования для карипразина в дозировке 3 и 6 мг/сут по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ). В целом было выявлено улучшение показателей когнитивной субшкалы PANSS, в том числе проявляющееся улучшением характеристик внимания (способностью фокусировать внимание и отвлекаемостью) [126].

## Обсуждение

Еще в середине прошлого века с появлением первых антипсихотических препаратов, показавших достаточно высокую эффективность при купировании продуктивной психопатологической симптоматики, у практикующих врачей-психиатров появилась уверенность, что основные проблемы в лечении психических расстройств решены. Однако выяснилось, что применение антипсихотиков кроме положительных эффектов имеет и множество нежелательных явлений, включая экстрапирамидные симптомы.

К концу XX в. фармакологическая наука расширила арсенал антипсихотических средств препаратами, не вызывающими столь выраженных неврологических побочных эффектов, которые, однако, приводили к побочным эффектам в виде метаболического синдрома и других нарушений [127, 128]. Потребности в коррекции когнитивной дисфункции пациентов с шизофренией потребовали разработки новых подходов к терапии этих больных. Применение АПП при лечении больных шизофренией не дало однозначных результатов в коррекции когнитивных нарушений [76–78]. Ряд исследователей [80–82] считает, что АПП способны привести к ухудшению когнитивного функционирования. Широкое внедрение в клиническую практику атипичных антипсихотиков, не только широко влияющих на дофаминовые рецепторы, но и обладающих агонистической активностью в отношении 5НТ1А-рецепторов и антагонизмом к 5НТ2В- и 5НТ2А-рецепторам серотонина, породило надежды на большую эффективность этой группы препаратов при коррекции когнитивных нарушений.

Несмотря на неоднозначность полученных данных при применении АВП была продемонстрирована более высокая эффективность их по сравнению с типичными антипсихотиками. Отметим, что срав-

нительный анализ влияния атипичных антипсихотиков на отдельные когнитивные функции [129–132] продемонстрировал необходимость дифференцированного их применения. Карипразин – один из современных антипсихотических препаратов третьего поколения, достаточно эффективный в отношении продуктивной, аффективной и негативной симптоматики, оказывающий выраженный прокогнитивный эффект при наличии благоприятного профиля безопасности и переносимости, что выгодно отличает его от представителей как первого, так и второго поколений антипсихотиков. Очевидно, что дальнейшее изучение прокогнитивного эффекта данного препарата откроет новые возможности для его клинического применения.

Данным литературным обзором мы постарались продемонстрировать, что карипразин в большом количестве клинических наблюдений демонстрирует высокую терапевтическую эффективность при лечении шизофрении с преобладанием когнитивных нарушений и негативной симптоматики. Перечисленные выше свойства карипразина позволяют рекомендовать его как наиболее предпочтительный препарат для долгосрочной терапии больных шизофренией.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Leifer F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: The results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 73–79.
- Софронов А.Г., Сликина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Gopal Y.V., Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation // *Adv Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – Pp. 38–44.
- Keefe R.S.E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? // *World Psychiatry.* – 2008. – Vol. 7. – Pp. 22–28.
- Gkintoni E., Pallis E.G., Bitsios P., Giakoumaki S.G. Neurocognitive performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 208. – Pp. 512–520. – DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.032
- Kuswanto C., Chin R., Sum M.Y. et al. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence? // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2016. – Vol. 61. – Pp. 66–89. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.002
- Keefe R.S.E., Kahn R.S. Cognitive decline and disrupted cognitive trajectory in schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0312
- Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32. – Pp. 250–258.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* – Edinburgh, Scotland: E & S Livingston, 1919.
- Heinrichs R., Zakanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 426–445.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – Pp. 8–16.
- Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – Pp. 825–835.
- Faraone S.V., Seidman L.J. et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study // *J Abnorm Psychol.* – 2001. – Vol. 108, no. 1. – Pp. 150–186.
- Francey S.M., Jackson H.J., Phillips L.J. et al. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 79, no. 1. – Pp. 127–136.
- Leifer F., Patterson T., Heaton R. et al. Validating measures of real-world outcome: The results of the VALERO Expert Survey and RAND Panel // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37. – Pp. 334–343.
- Harvey D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 73–79.
- Софронов А.Г., Сликина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
- Gopal Y.V., Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation // *Adv Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – Pp. 38–44.
- Keefe R.S.E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? // *World Psychiatry.* – 2008. – Vol. 7. – Pp. 22–28.
- Gkintoni E., Pallis E.G., Bitsios P., Giakoumaki S.G. Neurocognitive performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 208. – Pp. 512–520. – DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.032
- Kuswanto C., Chin R., Sum M.Y. et al. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence? // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2016. – Vol. 61. – Pp. 66–89. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.002
- Keefe R.S.E., Kahn R.S. Cognitive decline and disrupted cognitive trajectory in schizophrenia // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0312
- Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32. – Pp. 250–258.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* – Edinburgh, Scotland: E & S Livingston, 1919.
- Heinrichs R., Zakanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12, no. 3. – Pp. 426–445.
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – Pp. 8–16.
- Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – Pp. 825–835.
- Faraone S.V., Seidman L.J. et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study // *J Abnorm Psychol.* – 2001. – Vol. 108, no. 1. – Pp. 150–186.
- Francey S.M., Jackson H.J., Phillips L.J. et al. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 79, no. 1. – Pp. 127–136.

16. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophrenia Research*. – 2004. – Vol. 72 (1). – Pp. 41–51. – DOI: 10.1016/j.schres.2004.09.009
17. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia (review) // *Schizophrenia Bull.* – 1993. – Vol. 19. – Pp. 233–259.
18. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – Pp. 321–330.
19. Алфимова М.В., Трубников В.И. Межиндивидуальные различия в особенностях познавательной деятельности больных и лиц высокого риска по шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.
20. Verbenko V.A., Aristov M.A. Farmacologicheskaya terapiya schizofreniya (sovremenniy vzglyad) // *Tavricheskiy Jurnal Psichiatrii*. – 2015. – Vol. 19, no. 1 (70). – Pp. 5–14.
21. Sharma T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies. – Oxford, New York: Oxford University Press, 2000. – 526 p.
22. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 72. – Pp. 29–39.
23. Frommann I., Pukrop R., Brinkmeyer J. et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early and additional memory dysfunction in the late-prodromal state // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37, no. 4. – Pp. 861–873.
24. Fusar-Poli P., Perez J., Broome M. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2007. – Vol. 31. – Pp. 465–484.
25. Hoff A., Svetina C., Maurizio A. et al. Familial cognitive deficits in schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2005. – Vol. 133. – Pp. 43–49.
26. Hughes C., Kumari V., Das M. et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111, no. 3. – Pp. 185–192.
27. Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J. et al. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71. – Pp. 285–295.
28. Szoke A., Schurhoff F., Mathieu F. et al. Tests of executive function in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35. – Pp. 771–782.
29. Trandafir A., Meary A., Schurhoff F. et al. Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 81. – Pp. 217–226.
30. Whalley H.C., Harris J.C., Lawrie S.M. The neurobiological underpinnings of risk and conversion in relatives of patients with schizophrenia // *Int Rev Psychiatry.* – 2007. – Vol. 19. – Pp. 383–397.
31. Whyte M.C., McIntosh A.M., Johnstone E.C. et al. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 13–26.
32. Aylward E., Walker E., Bettes B. Intelligence in schizophrenia: Metaanalysis of the research // *Schizophr Bull.* – 1984. – Vol. 10. – Pp. 430–459.
33. Heinrichs W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12. – Pp. 426–445.
34. Henry J.D., Crawford J.R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits // *Cog Neuropsychiatry.* – 2005. – Vol. 10. – Pp. 1–33.
35. Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review // *Am J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165. – Pp. 579–587.
36. Addington J., Saeedi H., Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact of outcome // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 35–43.
37. Riley E.M.E., McGovern D., Mocker D. et al. Neuropsychological functioning in first episode psychosis – evidence of specific deficit // *Schizophr Res.* – 2000. – Vol. 43. – Pp. 47–55.
38. Hoff A., Svetina C., Shields G. et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 27–34.
39. Hoff A.L., Riordan H., O'Donnell D.W. et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients // *Am J Psychiatr.* – 1992. – Vol. 149. – Pp. 898–903.
40. Anticevic A., Haut K., Murray J.D. et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, no. 9. – Pp. 882. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
41. Anticevic A. Understanding the role of thalamic circuits in schizophrenia neuropathology // *Schizophrenia Research.* – 2017. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.044
42. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1998. – Vol. 24. – Pp. 425–435.
43. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокognитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – № 112 (8). – С. 7–14.
44. Bilder R.M., Reiter G., Bates J. et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode // *J Clin Experiment Neuropsychol.* – 2006. – Vol. 28. – Pp. 270–282.
16. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophrenia Research*. – 2004. – Vol. 72 (1). – Pp. 41–51. – DOI: 10.1016/j.schres.2004.09.009
17. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia (review) // *Schizophrenia Bull.* – 1993. – Vol. 19. – Pp. 233–259.
18. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – Pp. 321–330.
19. Алфимова М.В., Трубников В.И. Межиндивидуальные различия в особенностях познавательной деятельности больных и лиц высокого риска по шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.
20. Verbenko V.A., Aristov M.A. Farmacologicheskaya terapiya schizofreniya (sovremenniy vzglyad) // *Tavricheskiy Jurnal Psichiatrii*. – 2015. – Vol. 19, no. 1 (70). – Pp. 5–14.
21. Sharma T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies. – Oxford, New York: Oxford University Press, 2000. – 526 p.
22. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 72. – Pp. 29–39.
23. Frommann I., Pukrop R., Brinkmeyer J. et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early and additional memory dysfunction in the late-prodromal state // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37, no. 4. – Pp. 861–873.
24. Fusar-Poli P., Perez J., Broome M. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2007. – Vol. 31. – Pp. 465–484.
25. Hoff A., Svetina C., Maurizio A. et al. Familial cognitive deficits in schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2005. – Vol. 133. – Pp. 43–49.
26. Hughes C., Kumari V., Das M. et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. – Vol. 111, no. 3. – Pp. 185–192.
27. Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J. et al. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71. – Pp. 285–295.
28. Szoke A., Schurhoff F., Mathieu F. et al. Tests of executive function in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35. – Pp. 771–782.
29. Trandafir A., Meary A., Schurhoff F. et al. Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2006. – Vol. 81. – Pp. 217–226.
30. Whalley H.C., Harris J.C., Lawrie S.M. The neurobiological underpinnings of risk and conversion in relatives of patients with schizophrenia // *Int Rev Psychiatry.* – 2007. – Vol. 19. – Pp. 383–397.
31. Whyte M.C., McIntosh A.M., Johnstone E.C. et al. Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 13–26.
32. Aylward E., Walker E., Bettes B. Intelligence in schizophrenia: Metaanalysis of the research // *Schizophr Bull.* – 1984. – Vol. 10. – Pp. 430–459.
33. Heinrichs W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12. – Pp. 426–445.
34. Henry J.D., Crawford J.R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits // *Cog Neuropsychiatry.* – 2005. – Vol. 10. – Pp. 1–33.
35. Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review // *Am J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165. – Pp. 579–587.
36. Addington J., Saeedi H., Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact of outcome // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 35–43.
37. Riley E.M.E., McGovern D., Mocker D. et al. Neuropsychological functioning in first episode psychosis – evidence of specific deficit // *Schizophr Res.* – 2000. – Vol. 43. – Pp. 47–55.
38. Hoff A., Svetina C., Shields G. et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – Pp. 27–34.
39. Hoff A.L., Riordan H., O'Donnell D.W. et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients // *Am J Psychiatr.* – 1992. – Vol. 149. – Pp. 898–903.
40. Anticevic A., Haut K., Murray J.D. et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, no. 9. – Pp. 882. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
41. Anticevic A. Understanding the role of thalamic circuits in schizophrenia neuropathology // *Schizophrenia Research.* – 2017. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.044
42. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1998. – Vol. 24. – Pp. 425–435.
43. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокognитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – № 112 (8). – С. 7–14.
44. Bilder R.M., Reiter G., Bates J. et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode // *J Clin Experiment Neuropsychol.* – 2006. – Vol. 28. – Pp. 270–282.

45. Kremen W.S., Seidman L.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 158. – Pp. 181–194.
46. Birur B., Kraguljac N.V., Shelton R.C., Lahti A.C. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder – a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature // *NPJ Schizophrenia.* – 2017. – Vol. 3 (1). – Pp. 1–13.
47. Addington J., Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. – Pp. 173–182.
48. MacDonald A.W., Carter C.S., Kerns J.G., Ursu S., Barch D.M., Holmes A.J. et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 475–484.
49. Yoon J.H., Minzenberg M.J., Ursu S. et al. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: Relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function // *The American Journal of Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165 (8). – Pp. 1006–1014.
50. Greenwood K.E., Morris R., Sigmundsson T., Landau S., Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile, and chronicity // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – Pp. 782–792.
51. Dibben C.R., Rice C., Laws K., McKenna P.J. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39. – Pp. 381–392.
52. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
53. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
54. Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M.A., Barnes T.R.E., Joyce E.M. Dissociation of long-term verbal memory and frontoexecutive impairment in first-episode psychosis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 1–10
55. Ranganath C., Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia // *Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – Pp. 18–25.
56. Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M.A., Barnes T.R.E., Joyce E.M. Dissociation of long-term verbal memory and frontoexecutive impairment in first-episode psychosis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 1–10.
57. Cirillo M.A., Seidman L.J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms // *Neuropsychology Review.* – 2003. – Vol. 13. – Pp. 43–77.
58. Hartmann-Riemer M.N., Hager O.M. et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 169 (1–3). – Pp. 427–432.
59. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Дальникова А.А., Магомедова М.В. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2007. – № 4 (1). – С. 9–21.
60. Dorofeikova M., Petrova N. Characterisation of cognitive functioning in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 330.
61. Hopkins R., Lewis S. Structural imaging findings and macroscopic pathology // *The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation* / P.J. Harrison, G.W. Roberts (ed.). – Oxford, New York: Oxford University press, 2000. – Pp. 55–56.
62. Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 2001. – Vol. 49. – Pp. 1–52.
63. Velakoulis D., Wood S.J., Wong M.T. et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals // *Arch Gen Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63 (2). – Pp. 139–149.
64. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Гриценко И.К. и др. Взаимодействие генов дофаминовой системы и когнитивные функции у больных шизофренией, их родственников и здоровых лиц из общей популяции // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2006. – № 7. – С. 57–63.
65. Dietsche B., Kircher T., Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 51 (5). – Pp. 500–508.
66. Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia: A meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (11). – Pp. 1104–1111.
67. Ceaser A.E., Barch D.M. Striatal Activity is Associated with Deficits of Cognitive Control and Aberrant Salience for Patients with Schizophrenia // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 1–17.
68. Van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P., Schmaal L., Jiang W., Glahn D.C., Pearlson G.D., Yao N., Fukunaga M., Hashimoto R., Okada N., Yamamori H., Bustillo J.R., Clark V.P., Agartz L., Mueller B.A., Cahn W., de Zwart S.M.C., Hulshoff Pol H.E., Turner J.A. et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through metaanalysis (ENIGMA) consortium // *Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, no. 9. – Pp. 644–654. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
45. Kremen W.S., Seidman L.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 158. – Pp. 181–194.
46. Birur B., Kraguljac N.V., Shelton R.C., Lahti A.C. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder – a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature // *NPJ Schizophrenia.* – 2017. – Vol. 3 (1). – Pp. 1–13.
47. Addington J., Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. – Pp. 173–182.
48. MacDonald A.W., Carter C.S., Kerns J.G., Ursu S., Barch D.M., Holmes A.J. et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – Pp. 475–484.
49. Yoon J.H., Minzenberg M.J., Ursu S. et al. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: Relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function // *The American Journal of Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165 (8). – Pp. 1006–1014.
50. Greenwood K.E., Morris R., Sigmundsson T., Landau S., Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile, and chronicity // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2008. – Vol. 14. – Pp. 782–792.
51. Dibben C.R., Rice C., Laws K., McKenna P.J. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39. – Pp. 381–392.
52. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
53. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
54. Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M.A., Barnes T.R.E., Joyce E.M. Dissociation of long-term verbal memory and frontoexecutive impairment in first-episode psychosis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 1–10
55. Ranganath C., Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia // *Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – Pp. 18–25.
56. Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M.A., Barnes T.R.E., Joyce E.M. Dissociation of long-term verbal memory and frontoexecutive impairment in first-episode psychosis // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 11. – Pp. 1–10.
57. Cirillo M.A., Seidman L.J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms // *Neuropsychology Review.* – 2003. – Vol. 13. – Pp. 43–77.
58. Hartmann-Riemer M.N., Hager O.M. et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 169 (1–3). – Pp. 427–432.
59. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Дальникова А.А., Магомедова М.В. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2007. – № 4 (1). – С. 9–21.
60. Dorofeikova M., Petrova N. Characterisation of cognitive functioning in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 330.
61. Hopkins R., Lewis S. Structural imaging findings and macroscopic pathology // *The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation* / P.J. Harrison, G.W. Roberts (ed.). – Oxford, New York: Oxford University press, 2000. – Pp. 55–56.
62. Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 2001. – Vol. 49. – Pp. 1–52.
63. Velakoulis D., Wood S.J., Wong M.T. et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals // *Arch Gen Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63 (2). – Pp. 139–149.
64. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Гриценко И.К. и др. Взаимодействие генов дофаминовой системы и когнитивные функции у больных шизофренией, их родственников и здоровых лиц из общей популяции // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2006. – № 7. – С. 57–63.
65. Dietsche B., Kircher T., Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 51 (5). – Pp. 500–508.
66. Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia: A meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (11). – Pp. 1104–1111.
67. Ceaser A.E., Barch D.M. Striatal Activity is Associated with Deficits of Cognitive Control and Aberrant Salience for Patients with Schizophrenia // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 1–17.
68. Van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P., Schmaal L., Jiang W., Glahn D.C., Pearlson G.D., Yao N., Fukunaga M., Hashimoto R., Okada N., Yamamori H., Bustillo J.R., Clark V.P., Agartz L., Mueller B.A., Cahn W., de Zwart S.M.C., Hulshoff Pol H.E., Turner J.A. et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through metaanalysis (ENIGMA) consortium // *Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, no. 9. – Pp. 644–654. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023



69. Knöchel C., Stäblein M., Prvulovic D., Ghinea D., Wenzler S., Pantel J., Alves G., Linden D.E., Harrison O., Carvalho A., Reif A., Oertel-Knöchel V. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 171 (1–3). – Pp. 140–148.
70. Pu S., Nakagome K., Itakura M., Iwata M., Nagata I., Kaneko K. The association between cognitive deficits and prefrontal hemodynamic responses during performance of working memory task in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 172 (1–3). – Pp. 114–122.
71. Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2001. – Vol. 49. – Pp. 1–52.
72. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
73. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
74. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry // Wolters Cluwer. – 2017. – Vol. 1. – Pp. 3–15.
75. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Francis & Taylor, 2004. – 168 с.
76. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2018. – Vol. 5. – Pp. 27–37.
77. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or Zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, no. 1. – Pp. 35–42.
78. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – Pp. 297–308.
79. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, no. 2. – Pp. 126–135.
80. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
81. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
82. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1 (1). – Pp. 1–9.
83. Simon A.E., Cattapan-Ludewig K. et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 761–771.
84. Софроню А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Парфенов Ю.А. Оценка влияния нейрокогнитивных тренингов и фармакотерапии на когнитивный профиль у больных шизофренией // *Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева.* – 2011. – № 43. – С. 24–29.
85. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D., Palmer B.W., Gold J.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Capuano G., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Davis C.E., Hsiao J.K., Lieberman J.A. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – Pp. 633–647.
86. Nasrallah H., Tandon R., Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol // Psychiatr Sci.* – 2011. – Vol. 20. – Pp. 317–327.
87. Galderisi S., Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects // *Eur Psychiatry.* – 2009. – Vol. 24. – Pp. 493–500.
88. Harvey P.D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: Cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 73–79.
89. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777.
90. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., Werbeloff N., Fleischacker W.W., Keefe R.S., Boter H., Keet I.P., Prelipceanu D., Rybakowski J.K., Libiger J., Hummer M., Dollfus S., Lopez-Ibor J.J., Hranov L.G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rössler A., Kahn R.S. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) // *Am J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166. – Pp. 675–682.
91. Keefe R.S., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. – Pp. 201–222.
92. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 457–472.
93. Desameriq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, no. 2. – Pp. 127–134.
94. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – DOI: 10.2147/TCRM.S117321
69. Knöchel C., Stäblein M., Prvulovic D., Ghinea D., Wenzler S., Pantel J., Alves G., Linden D.E., Harrison O., Carvalho A., Reif A., Oertel-Knöchel V. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 171 (1–3). – Pp. 140–148.
70. Pu S., Nakagome K., Itakura M., Iwata M., Nagata I., Kaneko K. The association between cognitive deficits and prefrontal hemodynamic responses during performance of working memory task in patients with schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 172 (1–3). – Pp. 114–122.
71. Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2001. – Vol. 49. – Pp. 1–52.
72. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (1). – Pp. 316–338.
73. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
74. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry // Wolters Cluwer. – 2017. – Vol. 1. – Pp. 3–15.
75. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Francis & Taylor, 2004. – 168 с.
76. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2018. – Vol. 5. – Pp. 27–37.
77. Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U. et al. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or Zotepine: results from a double-blind study // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – Vol. 30, no. 1. – Pp. 35–42.
78. Sweeney J., Keilp J., Haas G. et al. Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia // *Psychiatry Research.* – 1991. – Vol. 37. – Pp. 297–308.
79. Berman K., Zee R., Weinberger D. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, no. 2. – Pp. 126–135.
80. Кабанов С.О., Мосолов С.Н. Нейролептики и нейрокогнитивный дефицит при шизофрении // *Российский психиатрический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 60–68.
81. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
82. Green M., Harvey P. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia Research Cognition.* – 2014. – Vol. 1 (1). – Pp. 1–9.
83. Simon A.E., Cattapan-Ludewig K. et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 761–771.
84. Софроню А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Парфенов Ю.А. Оценка влияния нейрокогнитивных тренингов и фармакотерапии на когнитивный профиль у больных шизофренией // *Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева.* – 2011. – № 43. – С. 24–29.
85. Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., Harvey P.D., Palmer B.W., Gold J.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Capuano G., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Davis C.E., Hsiao J.K., Lieberman J.A. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – Pp. 633–647.
86. Nasrallah H., Tandon R., Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol // Psychiatr Sci.* – 2011. – Vol. 20. – Pp. 317–327.
87. Galderisi S., Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects // *Eur Psychiatry.* – 2009. – Vol. 24. – Pp. 493–500.
88. Harvey P.D., Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: Cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11. – Pp. 73–79.
89. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777.
90. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., Werbeloff N., Fleischacker W.W., Keefe R.S., Boter H., Keet I.P., Prelipceanu D., Rybakowski J.K., Libiger J., Hummer M., Dollfus S., Lopez-Ibor J.J., Hranov L.G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rössler A., Kahn R.S. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) // *Am J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166. – Pp. 675–682.
91. Keefe R.S., Silva S.G., Perkins D.O., Lieberman J.A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. – Pp. 201–222.
92. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – Pp. 457–472.
93. Desameriq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, no. 2. – Pp. 127–134.
94. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 757–777. – DOI: 10.2147/TCRM.S117321

95. Raully-Lestienne I, Boutet-Robinet E., Ailhaud M.C., Newman-Tancredi A., Cussac D. Differential profile of typical, atypical and third generation antipsychotics at human 5-HT7a receptors coupled to adenylyl cyclase: detection of agonist and inverse agonist properties // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2007. – Vol. 376 (1–2). – Pp. 93–105. – DOI: 10.1007/s00210-007-0182-6
96. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике/ под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.*
97. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18 (4). – Pp. 251–267. – DOI: 10.2165/00023210-200418040-00005
98. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–19. – DOI: 10.3371/1935-1232-10.2.109
99. Casey A.B., Canal C.E. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole // *ACS Chem Neurosci.* – 2017. – Vol. 8 (6). – Pp. 1135–1146. – DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00087
100. Agai-Csongor E., Domány G., Nógrádi K. et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): A novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2012. – Vol. 22 (10). – Pp. 3437–3440. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.03.104
101. Durgam S., Earley W., Lu K. et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: a pooled post hoc analysis // *Int J Clin Pract.* – 2017. – Vol. 71 (12). – Art. no. e13037. – DOI: 10.1111/ijcp.13037
102. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectr.* – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – DOI: 10.1017/S1092852916000043
103. Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – DOI: 10.1124/jpet.109.160432
104. Girgis R.R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO // *Psychopharmacology.* – 2016. – Vol. 233 (19–20). – Pp. 3503–3512. – DOI: 10.1007/s00213-016-4382-y
105. Gyertyán I., Kiss B., Sággy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int.* – 2011. – Vol. 59 (6). – Pp. 925–935. – DOI: 10.1016/j.neuint.2011.07.002
106. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 788–796. – DOI: 10.1093/ijnp/pyx038
107. Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology.* – 2013. – Vol. 226 (1). – Pp. 91–100. – DOI: 10.1007/s00213-012-2896-5
108. Kiss B., Laszlovszky I., Horváth A. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. neurochemical characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2008. – Vol. 378 (5). – Pp. 515–528.
109. Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2014. – Vol. 1. – Pp. 9–14.
110. Joyce J.N., Millan M.J. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today.* – 2005. – Vol. 10 (13). – Pp. 917–925.
111. Gyertyán I., Sággy K., Lasz J. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II behavioural characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2008. – Vol. 378 (5). – Pp. 529–539. – DOI: 10.1007/s00210-008-0311-x
112. Joyce J.N., Millan M.J. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today.* – 2005. – Vol. 10 (13). – Pp. 917–925. – DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03491-4
113. Lasz J., Laszlovszky I., Gyertyán I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats // *Psychopharmacology.* – 2005. – Vol. 179 (3). – Pp. 567–575. – DOI: 10.1007/s00213-004-2096-z
114. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719 (1–3). – Pp. 25–33. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.022
115. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with Cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648.
116. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK=801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – Pp. 197–207.
117. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – Pp. 605–614.
95. Raully-Lestienne I, Boutet-Robinet E., Ailhaud M.C., Newman-Tancredi A., Cussac D. Differential profile of typical, atypical and third generation antipsychotics at human 5-HT7a receptors coupled to adenylyl cyclase: detection of agonist and inverse agonist properties // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2007. – Vol. 376 (1–2). – Pp. 93–105. – DOI: 10.1007/s00210-007-0182-6
96. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannyyh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike/ pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–61.*
97. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18 (4). – Pp. 251–267. – DOI: 10.2165/00023210-200418040-00005
98. Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2016. – Vol. 10 (2). – Pp. 109–19. – DOI: 10.3371/1935-1232-10.2.109
99. Casey A.B., Canal C.E. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole // *ACS Chem Neurosci.* – 2017. – Vol. 8 (6). – Pp. 1135–1146. – DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00087
100. Agai-Csongor E., Domány G., Nógrádi K. et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): A novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2012. – Vol. 22 (10). – Pp. 3437–3440. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.03.104
101. Durgam S., Earley W., Lu K. et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: a pooled post hoc analysis // *Int J Clin Pract.* – 2017. – Vol. 71 (12). – Art. no. e13037. – DOI: 10.1111/ijcp.13037
102. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectr.* – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – DOI: 10.1017/S1092852916000043
103. Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – DOI: 10.1124/jpet.109.160432
104. Girgis R.R., Slifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO // *Psychopharmacology.* – 2016. – Vol. 233 (19–20). – Pp. 3503–3512. – DOI: 10.1007/s00213-016-4382-y
105. Gyertyán I., Kiss B., Sággy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int.* – 2011. – Vol. 59 (6). – Pp. 925–935. – DOI: 10.1016/j.neuint.2011.07.002
106. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 788–796. – DOI: 10.1093/ijnp/pyx038
107. Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology.* – 2013. – Vol. 226 (1). – Pp. 91–100. – DOI: 10.1007/s00213-012-2896-5
108. Kiss B., Laszlovszky I., Horváth A. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. neurochemical characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2008. – Vol. 378 (5). – Pp. 515–528.
109. Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2014. – Vol. 1. – Pp. 9–14.
110. Joyce J.N., Millan M.J. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today.* – 2005. – Vol. 10 (13). – Pp. 917–925.
111. Gyertyán I., Sággy K., Lasz J. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II behavioural characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2008. – Vol. 378 (5). – Pp. 529–539. – DOI: 10.1007/s00210-008-0311-x
112. Joyce J.N., Millan M.J. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents // *Drug Discov Today.* – 2005. – Vol. 10 (13). – Pp. 917–925. – DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03491-4
113. Lasz J., Laszlovszky I., Gyertyán I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats // *Psychopharmacology.* – 2005. – Vol. 179 (3). – Pp. 567–575. – DOI: 10.1007/s00213-004-2096-z
114. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719 (1–3). – Pp. 25–33. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.022
115. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with Cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648.
116. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K. et al. Lurasidone reverses MK=801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze test in rats // *Behav Brain Res.* – 2008. – Vol. 186 – Pp. 197–207.
117. Horiguchi M., Huang M., Meltzer H. The role of 5-hydroxytryptamine 7 receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats // *J Pharmacol and Exp Ther.* – 2011. – Vol. 338 – Pp. 605–614.

118. Krause M., Zhu Y., Huhn M., Schneider-Thoma J., Bighelli I., Nikolakopoulou A., Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, no. 7. – Pp. 625–639.
119. Németh G., Laszlovsky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113.
120. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648.
121. 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 (1). – Pp. 29–41.
122. Marder S., Fleischhacker W.W., Earley W. et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (1). – Pp. 127–136. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.10.008
123. Fleischhacker W.W., Marder S., Lu K. et al. Efficacy of cariprazine versus placebo across schizophrenia symptom domains: Pooled analyses from 3 phase II/III trials // Poster presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology. – Miami, Florida; June 22–25, 2015.
124. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovsky I. et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors // *Eur Psychiatry.* – 2019. – Vol. 58. – Pp. 1–9. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
125. Simpson P.M., Surmon D.J., Wesnes K.A., Wilcock G.K. The cognitive drug research computerized assessment system for demented patients: A validation study // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 1991. – Vol. 6 (2). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1002/gps.930060208
126. Durgam S., Cutler A.J., Lu K., Migliore R., Ruth A., Laszlovsky I., N meth G., Meltzer H.Y. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2015, Dec. – Vol. 76 (12). – Art. no. e1574–82. – DOI: 10.4088/JCP.15m09997. – PMID: 26717533
127. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и соавт. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
128. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 3. – С. 19–27.
129. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015, Mar. – Vol. 131 (3). – Pp. 185–196. – DOI: 10.1111/acps.12374
130. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – Pp. 127–134.
131. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
132. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98 – Pp. 367–380.
118. Krause M., Zhu Y., Huhn M., Schneider-Thoma J., Bighelli I., Nikolakopoulou A., Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, no. 7. – Pp. 625–639.
119. Németh G., Laszlovsky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113.
120. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // *J Comp Eff Res.* – 2017. – Vol. 6 (8). – Pp. 639–648.
121. 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 (1). – Pp. 29–41.
122. Marder S., Fleischhacker W.W., Earley W. et al. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (1). – Pp. 127–136. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.10.008
123. Fleischhacker W.W., Marder S., Lu K. et al. Efficacy of cariprazine versus placebo across schizophrenia symptom domains: Pooled analyses from 3 phase II/III trials // Poster presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Psychopharmacology. – Miami, Florida; June 22–25, 2015.
124. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovsky I. et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors // *Eur Psychiatry.* – 2019. – Vol. 58. – Pp. 1–9. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
125. Simpson P.M., Surmon D.J., Wesnes K.A., Wilcock G.K. The cognitive drug research computerized assessment system for demented patients: A validation study // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 1991. – Vol. 6 (2). – Pp. 95–102. – DOI: 10.1002/gps.930060208
126. Durgam S., Cutler A.J., Lu K., Migliore R., Ruth A., Laszlovsky I., N meth G., Meltzer H.Y. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2015, Dec. – Vol. 76 (12). – Art. no. e1574–82. – DOI: 10.4088/JCP.15m09997. – PMID: 26717533
127. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. i soavt. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
128. Gorobets L.N., Litvinov A.V. Kariprazin: neuroendokrinnye i metabolicheskie aspekty perenosimosti u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 3. – С. 19–27.
129. Nielsen R., Levander S., Kjaersdam Telleus G. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015, Mar. – Vol. 131 (3). – Pp. 185–196. – DOI: 10.1111/acps.12374
130. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary A. et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70 (2). – Pp. 127–134.
131. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Magomedova M.V. Pervyy psikhoticheskii epizod: osobennosti terapii olanzapinom // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 62–67.
132. Spohn H., Strauss M. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* – 1989. – Vol. 98 – Pp. 367–380.