

Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства

В.Э. Медведев

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ данных современных научных публикаций, посвященных практическим аспектам применения антипсихотика карипразина при терапии шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР). Антипсихотик карипразин – частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы. Высокая эффективность при терапии больных шизофренией и БАР и хорошая переносимость препарата установлены в клинических исследованиях и в реальной медицинской практике. Карипразин выгодно отличается от многих антипсихотиков тем, что не оказывает отрицательного влияния на показатели метаболизма, уровень пролактина и интервал QT. Препарат может быть полезен для терапии взрослых больных шизофренией с продуктивными и негативными расстройствами и БАР, в том числе для больных, имеющих высокий риск метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, биполярное аффективное расстройство, антипсихотик, карипразин

КОНТАКТ: Медведев Владимир Эрнстович, medvedev_ve@rudn.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Медведев В.Э. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder

V.E. Medvedev

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

The review presents an analysis of contemporary scientific publications data dealing with practical aspects of treatment schizophrenia and bipolar affective disorder (BAD) with cariprazine. Antipsychotic cariprazine is a partial agonist of dopamine D_3/D_2 receptors with a predominant effect on D_3 receptors. High efficacy and good tolerability of cariprazine in treatment of schizophrenia and BAR patients are established in clinical trials and in real medical practice. Cariprazine favorably differs from many antipsychotics because it has no negative effect on metabolic parameters, prolactin levels and QT interval. The drug may be useful for treatment of adult patients with schizophrenia with positive and negative symptoms and BAD, including those with a high risk of metabolic and cardiovascular disorders.

KEY WORDS: schizophrenia, bipolar affective disorder, antipsychotic, cariprazine

CONTACT: Medvedev Vladimir, medvedev_ve@rudn.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X

CITATION: Medvedev V.E. Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 3. – Pp. 51–57. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declare no conflict of interest.

Введение

Карипразин (транс-N-(4-(2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1ил)этил)циклогексил)-N', N'-диметиламид) – производное пиперазина, частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов, с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы [1–3]. В исследовании пациентов с шизофренией методом позитронно-эмиссионной томографии фиксируется связывание препарата с дофаминовыми D_2/D_3 -рецепторами в хвостатом и прилежащем ядрах и в скорлупе [4]. Максимальное связывание (не менее 90 %) отмечается после 14 дней применения карипразина в дозировке 3 мг/день [4].

Воздействие карипразина именно на D_3 -, а не на D_2 -рецепторы, в сочетании с его парциальным аго-

низмом по отношению к D_3 -рецептору обуславливает терапевтический эффект карипразина при негативной, когнитивной и аффективной (депрессивной) симптоматике шизофрении [5].

Применение карипразина также приводит к повышению количества, плотности и интенсификации фосфорилирования (и функциональной активности) NMDA-рецепторов [6].

Наибольшее сродство карипразина *in vitro* установлено в отношении D_3 -рецепторов дофамина человека ($K_i = 0,085$ нМ), чуть меньшее – в отношении двух изоформ D_2 -рецепторов: D_{2L} ($K_i = 0,49$ нМ) и D_{2S} ($K_i = 0,69$ нМ) [5].

Карипразин также обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT_{2B} ($K_i = 0,58$ нМ) [4], меньшей – к рецепторам 5-HT_{1A}

($K_i = 3$ нМ) (действует как частичный агонист для данного рецептора, в то же время являясь антагонистом 5-НТ_{2B}). Клинически данные свойства реализуются благоприятным эффектом воздействия на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, что подтверждается результатами доклинических и клинических исследований [7].

Аффинность карипразина в отношении других рецепторов менее выражена. В литературе в этой связи упоминаются 5-НТ_{2A} ($K_i = 19$ нМ), гистаминовый рецептор H₁ ($K_i = 23$ нМ), 5-НТ₇ ($K_i = 111$ нМ) и рецепторы человека 5-НТ_{2C} ($K_i = 134$ нМ). В отношении всех изученных адренергических рецепторов карипразин обладает низкой активностью [5].

Карипразин быстро и практически полностью (общая абсорбция 95–98 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме после перорального приема [8]. Карипразин обладает высокой липофильностью и хорошо проходит гематоэнцефалический барьер [8, 9].

Пиковая концентрация в плазме крови C_{max} достигается через 3–4 ч после приема per os. Время достижения C_{max} карипразина не зависит от приема пищи [10, 11].

Стабильная концентрация карипразина в плазме крови при его постоянном приеме достигается в срок от 1 недели до 1 месяца [8]. Длительный период до стабилизации концентрации карипразина в крови означает, что при применении карипразина нельзя преждевременно делать выводы о его неэффективности в первые недели терапии [5, 8].

Метаболизируется карипразин системой цитохрома P450 (CYP3A4) и в меньшей степени – CYP2D6 [12]. В организме образуются два основных активных метаболита карипразина — дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин (диноркарипразин). После многократного приема наблюдается кумуляция карипразина и его метаболитов (дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин) в плазме. Оба метаболита фармакологически активны и обладают сходным с карипразином рецепторным и фармакологическим профилем. Равновесная концентрация для карипразина и дезметилкарипразина (но не для дидезметилкарипразина) достигается по прошествии 1 недели терапии [10]. Системное воздействие дезметилкарипразина составляет 30–40 % такового у карипразина и пропорционально принятой дозе.

Карипразин выводится из организма в основном в результате метаболизма в печени и последующего выделения метаболитов с мочой и в меньшей степени с калом. Период полувыведения препарата составляет от 2 до 6 суток [10, 11], период полувыведения его активного метаболита дидезметилкарипразина – 2–3 недели [11]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать сохранение эффекта препарата в течение определенного времени после прекращения приема, предотвращая быстрое развитие рецидива в случае несоблюдения режима терапии. Это дает препарату терапевтические преимущества при его применении у больных с пониженной комплаентностью и отказом от приема пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков либо с их непереносимостью, а также у пациентов

с пониженным уровнем критичности к своему состоянию или с выраженными когнитивными расстройствами, обуславливающими забывчивость при приеме лекарств [5].

Применение карипразина при шизофрении

Согласно данным многочисленных исследований [13–15] и отечественной практики применения, карипразин в стандартных дозировках 1,5–6,0 мг/сут эффективен на всех этапах лечения шизофрении у больных с гетерогенными проявлениями заболевания: депрессивно-бредовой, апато-абулической, кататонической, невротоподобной обсессивно-компульсивной симптоматикой, в том числе резистентной и коморбидной с аддитивными расстройствами [16–18].

При купировании обострения шизофрении в исследовании II фазы [19], а также в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [20] у пациентов с обострением шизофрении фиксируются высокая эффективность и хорошая переносимость карипразина во всех исследованных дозах (1,5–6,0 мг/сут). В исследовании J.M. Kane с соавт. (2015) через 6 недель терапии карипразином статистически значимые различия ($p < 0,001$) с плацебо также отмечают начиная уже с первой недели терапии (карипразин в дозе 6–9 мг/сут) или со второй недели (карипразин в дозе 3–6 мг/сут) и до конца исследования [21].

В клиническом аспекте, как подчеркивается в серии метаанализов исследований купирующей терапии шизофрении карипразином [22–24], применение препарата ассоциируется в первую очередь со статистически достоверным уменьшением агрессивности и других проявлений обострения.

Противорецидивная терапия шизофрении (до 72 недель) у взрослых свидетельствует о высокой профилактической эффективности карипразина [25–27]: рецидивы за время наблюдения наблюдаются лишь у 24,8 % пациентов на карипразине (против 47,5 % на плацебо, отношение риска [95 % ДИ] = 0,45 [0,28, 0,73]) (см. рисунок) [25].

Антинегативный эффект карипразина по шкале PANSS-Factor Score for Negative Symptoms (FSNS), фиксируемый в исследованиях продолжительностью 26 и более недель, наблюдается у большего числа пациентов, чем в группе применения рисперидона ($p = 0,0022$). Кроме того, начиная с десятой недели лечение карипразином по сравнению с терапией рисперидоном характеризуется более выраженным изменением средней исходной общей оценки по шкале PSP ($p < 0,0001$): у пациентов наблюдается более выраженное улучшение по таким субдоменам шкалы, как «самообслуживание», «личностное и социальное функционирование» и «социально полезная деятельность» [26, 27].

В опубликованном метаанализе M. Krause с соавт. (2018), обобщающем данные 21 исследования, авторы приходят к заключению, что из всех атипичных антипсихотиков на сегодняшний день только для карипразина убедительно и методологически корректно

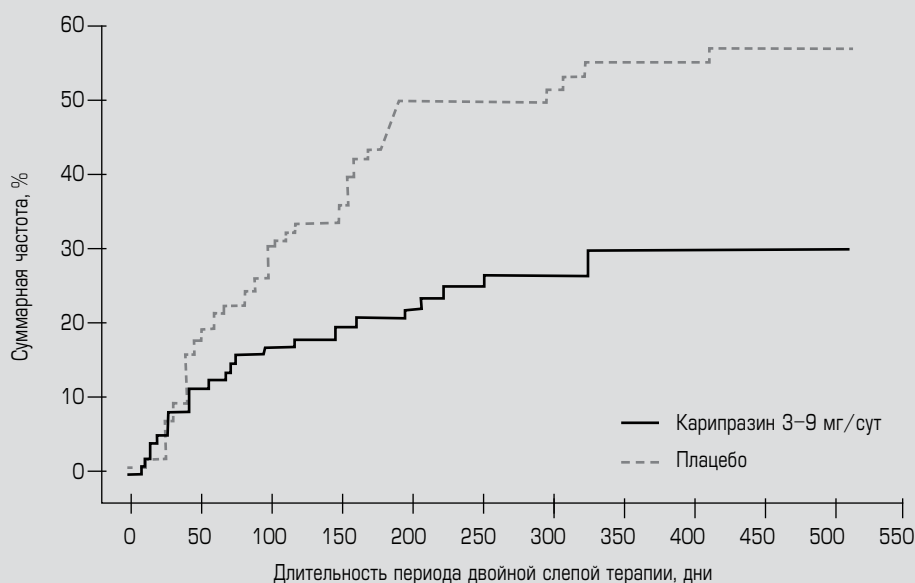


Рисунок. Суммарная частота рецидива на фоне терапии карипразином и плацебо (достоверное разделение кривых Каплана – Мейера между группами происходит примерно с 50-го дня)

Figure. Cumulative relapse rate with cariprazine and placebo (significant separation of Kaplan-Meier curves between groups occurs from about day 50)

доказано преимущество перед рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, протекающей с выраженными или преимущественными негативными и когнитивными расстройствами [28].

Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве

Карипразин показан для лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). При этом препарат эффективен у пациентов с биполярной депрессией, маниакальными и смешанными эпизодами [29–31].

При маниакальных эпизодах эффективность карипразина (в дозе от 3 мг/сут) фиксируется в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [32, 33]. В частности, S. Durgam с соавт. (2015) отмечают более значимое ($p < 0,001$) снижение общего балла по шкале мании Янга к концу третьей недели терапии у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами на плацебо. При этом достоверные различия наблюдаются уже к концу первой недели лечения. К концу третьей недели значимо большее число пациентов, получающих карипразин, соответствуют критериям терапевтического ответа и ремиссии по шкале Янга (48 и 42 % против 25 и 23 % в группе плацебо соответственно). По шкале CGI-S улучшение регистрируется буквально на второй день приема карипразина и сохраняется до конца его применения [32].

В исследовании J.R. Calabrese с соавт. (2015) авторы находят, что частота достижения терапевтического ответа на карипразине значимо ($p < 0,001$) выше (60,6 %), чем на плацебо (37,5 %), а значение показателя NNT (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь благоприятного клинического исхода по сравнению с контрольной группой)

для карипразина составляет 5 (95 %, ДИ: 3–8) против 7 (95 %, ДИ: 4–20) в группе плацебо [33].

При смешанных эпизодах БАР карипразин (в дозе от 3 мг/сут) значительно уменьшает как маниакальные, так и депрессивные симптомы.

Как показывает краткосрочное трехнедельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, карипразин обладает значимым превосходством над плацебо по шкале Янга по показателям «ответ на терапию» (58,9 и 44,1 % соответственно) и «ремиссия» (51,9 и 34,9 % соответственно) [34].

Сходные результаты наблюдаются и в других исследованиях по применению карипразина при смешанных и маниакальных состояниях в динамике БАР: значимо чаще достигаются ремиссия ($p = 0,0025$) и терапевтический ответ ($p = 0,0097$) в группе карипразина по сравнению с группой плацебо, величина эффекта составляет 0,40–0,58 [36–38], что сопоставимо с эффектами других атипичных антипсихотиков при БАР (арипипразол – 0,26, рисперидон – 0,66) [35].

R.S. McIntyre с соавт. (2019) анализируют результаты нескольких своих исследований для оценки эффективности карипразина при депрессии с сопутствующими маниакальными симптомами (не менее 4 баллов по шкале YMRS) [36]. По наблюдению авторов, у пациентов с сопутствующей маниакальной симптоматикой среднее снижение общего балла по шкале MADRS после курса лечения карипразином в дозах 1,5 и 3,0 мг/сут значимо больше, чем в группе плацебо ($p = 0,0033$ и $0,001$ соответственно).

При лечении депрессивных эпизодов в рамках БАР I типа карипразин в дозе 1,5–3,0 мг/сут более эффективен, чем плацебо, независимо от возраста и пола пациентов, продолжительности и тяжести заболевания, предшествующей фармакотерапии [31, 37]. Карипразин также рассматривается как один из препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [29].

Данные трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований карипразина при депрессии в рамках БАР I типа подтверждают большую эффективность (согласно шкале депрессии Монтомгери – Асберга, MADRS) препарата, чем плацебо (57 против 31 % соответственно) [36]. Так, в III фазе плацебо-контролируемого исследования первичные и ключевые вторичные конечные точки в отношении эффективности по сравнению с группой плацебо достигаются в группе пациентов, принимавших карипразин в дозе 1,5 мг/сут, к шестой неделе терапии [38, 39].

Обобщая данные других трех аналогичных по дизайну рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, M. Patel с соавт. (2021) приходят к заключению, что карипразин в дозе 1,5 мг/сут при биполярной депрессии I типа эффективнее плацебо вне зависимости от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность, наличие ожирения), динамики БАР (средняя продолжительность текущего эпизода, число предшествующих эпизодов на протяжении жизни, преобладающая полярность, тяжесть заболевания) и опыта предшествующей психофармакотерапии (прием лития, антагонистов/парциальных агонистов дофамина, противосудорожных препаратов) в течение четырех недель до рандомизации [40].

Отличительной особенностью терапии карипразином в зависимости от полярности фазы БАР является длительность минимального эффективного курса лечения, которая в случае маниакального эпизода составляет до трех недель, причем значимое улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии; при депрессии эффект достигается позднее – через шесть недель и более после начала лечения [29–40].

Безопасность и переносимость карипразина

Переносимость карипразина у **больных шизофренией** хорошая. Доля пациентов, выбывающих из исследований в связи с плохой переносимостью препарата, колеблется в пределах 6–10,8 % [41]. Спектр нежелательных явлений (НЯ) препарата включает лишь некоторые побочные эффекты, описываемые у других атипичных антипсихотиков [42–44].

Наиболее частыми (частота не менее 10 %) НЯ, возникающими на фоне приема любой дозировки препарата, являются акатизия, бессонница и головная боль. Не менее чем у 5 % пациентов или с частотой, в 2 раза превышающей частоту в группе плацебо, могут развиваться экстрапирамидные расстройства и тремор. Большинство указанных НЯ характеризуются легкой или средней степенью тяжести [21, 45].

Важно заметить, что клинически значимые метаболические изменения в уровне глюкозы крови натощак, липидов крови, а также удлинение интервала QTc (более 500 мс), изменение уровня артериального давления, офтальмологических нарушений на фоне приема карипразина, по данным исследователей, не наблюдаются [46].

Значимые изменения массы тела (более 7 % исходного) носят разнонаправленный характер: у 33 % пациентов отмечается увеличение веса, у 8 % – уменьшение. Увеличение массы тела более 7 % исходного на фоне приема карипразина достоверно меньше, чем при приеме рисперидона [47].

При длительной терапии (48 и более недель) карипразином не выявляется дисфункции печени [22, 41]. Ни в одном из клинических исследований не отмечается проявлений лекарственной гиперпролактинемии, которая требовала бы экстренных мер коррекции или отмены карипразина. Напротив, средний уровень пролактина снижается по сравнению с исходным значением. В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований обнаруживается, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина на 276,5–362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [48]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимающих карипразин в дозах от 3 мг/сут в течение двенадцати месяцев, уровень пролактина у пациентов снижается в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными [49].

Аналогичным образом регистрируется снижение уровня пролактина при замене ранее назначенного антипсихотика, вызывающего гиперпролактинемия, терапией карипразином [50].

По сравнению с другими современными антипсихотиками (рисперидон, азенапин, луразидон, брекспипразол, арипипразол) карипразин имеет в среднем менее выраженные метаболические НЯ [15, 44, 45]. В частности, он в меньшей степени влияет на массу тела, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие сахарного диабета II типа и метаболического синдрома. По данным S. Saccia и соавт. (2014), фармакогенная прибавка массы тела больше связана с рисперидоном, чем с карипразином [51].

Таким образом, даже длительное поддерживающее противорецидивное лечение карипразином при шизофрении в рекомендованном диапазоне доз (1,5–6,0 мг/сут) хорошо переносится [52].

При терапии БАР карипразин также хорошо переносится. Подчеркнем, что терапия карипразином маниакальных состояний не только обеспечивает более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо, но и не сопровождается инверсией аффекта [53].

Метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований карипразина при биполярной депрессии и трех – при мании в рамках БАР I типа показывает, что частота прекращения терапии карипразином вследствие возникновения НЯ сопоставима с частотой прекращения приема плацебо [54].

Данные метаанализа еще девяти РКИ подтверждают высокий уровень переносимости и безопасности карипразина у больных БАР [55]: не фиксируется достоверной разницы между прекращением приема карипразина по причине НЯ по сравнению с приемом плацебо (относительный риск $RR = 1,13$; 95 % ДИ: 0,77–1,66).

Акатизия на карипразине регистрируется у 33 % пациентов с БАР, однако к прекращению приема препарата это приводит менее чем в 5 % наблюдений

[42, 43, 56]. Частота НЯ в виде седации и увеличения веса более чем на 7 % составляет 3–10 % [23], тремора – 11,4 %, диспепсии – 11,4 % и рвоты – 10,1 % [34].

Среднее повышение уровня глюкозы натощак при приеме карипразина (6,6 мг/дл – 7,2 мг/дл) больше, чем при приеме плацебо (1,7 мг/дл) [23], но средние изменения массы тела и окружности талии на карипразине невелики (0,6 кг и 0,4 см) и соотносятся с таковыми при приеме плацебо (0,3 кг и 0,8 см) [32, 33, 38]. Уровень пролактина снижается при лечении БАР карипразином и при приеме плацебо (–3,0 и –3,3 нг/мл соответственно) [32].

Столь же благоприятный профиль переносимости в аспекте метаболических НЯ отмечается при сравнении карипразина с другими атипичными нейролептиками. Так, при терапии БАР рисперидоном уровень пролактина повышается (с 23,614 до 62,486 нг/мл), в то время как в группе карипразина снижается (с 19,325 до 5,429 нг/мл [30, 32, 38]).

При обобщении данных о переносимости карипразина очевидно, что препарат имеет наиболее

благоприятный нейроэндокринный профиль и может безопасно использоваться для лечения взрослых больных шизофренией и БАР, для которых представляет проблему риск развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, а также у пациентов, которым следует избегать набора веса.

Заключение

Современный антипсихотик карипразин – частичный агонист D_3 - и D_2 -дофаминовых рецепторов с преимущественным связыванием с D_3 -рецепторами – обладает высокой эффективностью при терапии больных шизофренией (в том числе с преобладающими негативными расстройствами) в дозе от 1,5 мг/сут, и БАР (как при маниакальной и смешанной (1,5–6,0 мг/сут), так и при депрессивной (1,5–3,0 мг/сут) фазе), а также более благоприятной, чем у других атипичных антипсихотиков, переносимостью в аспекте метаболических и кардиоваскулярных НЯ.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 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. – Pp. 328–340. – DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
- Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 2. – С. 22–29. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.59.55.004>
- Шмуkler А.Б. Карипразин (Реагила) – новый атипичный антипсихотик с уникальным спектром психотропной активности // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2020. – № 30 (1). – С. 110.
- Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 154.
- Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
- Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr.* – 2014. – Vol. 19 (3). – Pp. 268–277. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000680>
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2010. – Vol. 11. – Pp. 802–812.
- Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1657–1661. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S64915>
- Pásztor Mészáros G., Agai-Csongor E., Kapaš M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // *J Pharm Biomed Anal.* – 2008. – Vol. 48 (2). – Pp. 388–397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.12.016>
- Kapas M., Meszaros G.P., Yu B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, suppl. 4. – P. 433.
- Meszaros G.P., Kapas M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 217, suppl. 4. – Pp. 451–452. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70684-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70684-3)
- Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 128–129.
- 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. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
- Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем // *Формулы Фармазии.* – 2020. – № 2 (3). – С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
- Медведев В.Э. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами: учеб.-метод. пособие. – М.: ОАО «Кonti-Принт», 2014. – 72 с.
- Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Абриталин Е.Ю., Медведев В.Э., Морозов П.В. Опыт применения карипразина в стационарной и амбулаторной психиатрической практике // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2020. – № 6. – С. 25–30.
- 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. – Pp. 328–340. – DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
- Medvedev V.E. Cariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2019. – № 2. – С. 22–29. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.59.55.004>
- Shmukler A.B. Cariprazin (Reagila) – novyi atipichnyi antipsikhotik s unikal'nym spektrom psikhotroponoi aktivnosti // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2020. – № 30 (1). – С. 110.
- Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 154.
- Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
- Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr.* – 2014. – Vol. 19 (3). – Pp. 268–277. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000680>
- Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2010. – Vol. 11. – Pp. 802–812.
- Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – Pp. 1657–1661. – DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S64915>
- Pásztor Mészáros G., Agai-Csongor E., Kapaš M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // *J Pharm Biomed Anal.* – 2008. – Vol. 48 (2). – Pp. 388–397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.12.016>
- Kapas M., Meszaros G.P., Yu B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, suppl. 4. – P. 433.
- Meszaros G.P., Kapas M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D3/D2 antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 217, suppl. 4. – Pp. 451–452. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70684-3](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70684-3)
- Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // *Drug Metab Rev.* – 2008. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 128–129.
- Gorobets L.N., Litvinov A.V. Cariprazin: neuroendokrinnye i metabolicheskie aspekty perenosimosti u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 3. – С. 19–27. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.49.003>
- Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Shaidegger Yu.M. Cariprazin – sovremennyi antipsikhotik s blagopriyatnym neuroendokrinnyim profil'em // *Formuly Farmatsii.* – 2020. – № 2 (3). – С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
- Medvedev V.E. Lechenie shizofrenii sovremennymi atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami: ucheb.-metod. posobie. – М.: ОАО «Кonti-Принт», 2014. – 72 с.
- Morozov P.V., Medvedev V.E. Cariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya endogennykh psikhicheskikh rasstroistv // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Abritalin E.Yu., Medvedev V.E., Morozov P.V. Opyt primeneniya kariprazina v stacionar'noi i ambulatornoi psikiatricheskoi praktike // *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2020. – № 6. – С. 25–30.

18. Карипразин: от теории к практике [специальность «Психиатрия» 31.08.20]: пособие для врачей / под ред. В. Э. Медведева. – М.: ООО «Синапс», 2021. – 114 с.
19. Durgam S., Bose A., Starace A. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
20. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – Pp. 477–478.
21. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. Results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – Pp. 367–373. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
22. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77 (1). – Pp. 109–115. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10192>
23. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 319–328. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000187>
24. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and acceptability of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38 (1). – Pp. 55–59. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000834>
25. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176 (2–3). – Pp. 264–271.
26. Németh G., Laszlovszky 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. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
27. 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. – DOI: <https://doi.org/10.2217/ceer-2017-0024>
28. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. 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 (7). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
29. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
30. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психондocrinолога // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
31. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
32. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12238>
33. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
34. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.018>
35. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (2). – Pp. 375–389. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>
36. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2020, Aug. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
37. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
38. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
39. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
40. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>
41. Kariprazin: ot teorii k praktike [spetsial'nost' «Psikhiatriya» 31.08.20]: posobie dlya vrachei / pod red. V. E. Medvedeva. – М.: ООО «Синапс», 2021. – 114 с.
42. Durgam S., Bose A., Starace A. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
43. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, suppl. 2. – Pp. 477–478.
44. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. Efficacy and safety of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia. Results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – Pp. 367–373. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
45. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77 (1). – Pp. 109–115. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10192>
46. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32 (6). – Pp. 319–328. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000187>
47. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and acceptability of Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Clin Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38 (1). – Pp. 55–59. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000834>
48. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176 (2–3). – Pp. 264–271.
49. Németh G., Laszlovszky 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. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
50. 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. – DOI: <https://doi.org/10.2217/ceer-2017-0024>
51. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. 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 (7). – Pp. 625–639. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
52. Antonovich B.A. Primenenie kariprazina pri bipolyarnom affektivnom rasstroistve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
53. Gorobets L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nykh s bipolyarnym affektivnym rasstroistvom: vzglyad psikhonendokrinologa // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
54. Petrova N.N. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
55. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12238>
56. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
57. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.018>
58. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36 (2). – Pp. 375–389. – DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2010.192>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2020, Aug. – Vol. 25 (4). – Pp. 502–510. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
61. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
62. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
63. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>

41. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. // *Adv Ther.* – 2013. – Vol. 30. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
42. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2010. – № 110 (6). – С. 4–11.
43. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 2–9.
44. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
45. 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.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Lu K. et al. Long-term safety and tolerability of open-label cariprazine in patients with bipolar I disorder // *APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.* – 18–22 May 2013. – San Francisco, CA, 2013. – Pp. 163–164.
47. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // *Poster Presentation I-73. NCDU 50th Annual Meeting.* – June 14–17, 2010. – Boca Raton, FL, 2010. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)73059-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(11)73059-0)
48. 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: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
49. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums.* – 2018. – Vol. 23 (1). – Pp. 39–50. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000220>
50. Reagila (cariprazine): Assessment report // *European Medicines Agency, 2017.* – Available at: <http://www.ema.europa.eu> (accessed August 18, 2022).
51. Durgam S., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
52. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
53. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–370. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
55. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30 (11). – Pp. 1043–1054. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z>
56. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 1 (225). – Pp. 350–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.040>
57. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинические значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
58. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00038-3)
59. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
60. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Eckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
61. Малин Д.И., Рывкин П.В., Петрова З.В. Лекарственные взаимодействия психотропных средств у больных шизофренией и аффективными расстройствами с COVID-19 // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2022. – № 2. – С. 79–91.
62. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 2. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
63. Потاپов И.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе // *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* – 2014. – № 1. – С. 23–33.
64. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М.: Спутник, 1997. 163 с.
65. Малин Д.И., Козырев В.В. Клинико-патогенетические зависимости при экстракорпоральной гемосорбции у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2002. – № 1. – С. 58–62.
41. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. // *Adv Ther.* – 2013. – Vol. 30. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
42. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2010. – № 110 (6). – С. 4–11.
43. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov. // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2014. – № 1. – С. 2–9.
44. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 299–328.
45. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 11–61.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Lu K. et al. Long-term safety and tolerability of open-label cariprazine in patients with bipolar I disorder // *APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.* – 18–22 May 2013. – San Francisco, CA, 2013. – Pp. 163–164.
47. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // *Poster Presentation I-73. NCDU 50th Annual Meeting.* – June 14–17, 2010. – Boca Raton, FL, 2010. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)73059-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(11)73059-0)
48. 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: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
49. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums.* – 2018. – Vol. 23 (1). – Pp. 39–50. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852917000220>
50. Reagila (cariprazine): Assessment report // *European Medicines Agency, 2017.* – Available at: <http://www.ema.europa.eu> (accessed August 18, 2022).
51. Durgam S., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // *Schizophr Res.* – 2014. – Vol. 152. – Pp. 450–457. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
52. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1459-z>
53. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–370. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
55. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30 (11). – Pp. 1043–1054. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z>
56. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 1 (225). – Pp. 350–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.040>
57. Malin D.I. Ryvkin P.V. Klinicheskie znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsikhotikami vtorogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
58. Kapitany T., Meszaros K., Lenzinger E. et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (cyp2d6) and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 32. – Pp. 101–116. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00038-3)
59. Liverpool Drug Interaction Group // *Interactions with Experimental COVID-19 Therapies.* – 2020. – 9 April.
60. Goodlet K.J., Zmarlicka M.T., Peckham A.M. Drug–drug interaction and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs // *CNS Spectrums.* – 2018. – Pp. 1–26. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
61. Malin D.I., Ryvkin P.V., Petrova Z.V. Lekarstvennye vzaimodeistviya psikhotropnykh sredstv u bolnykh shizofreniei i affektivnymi rasstroistvami s COVID-19 // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2022. – № 2. – С. 79–91.
62. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Klinicheskie prediktory effektivnosti primeneniya elektrosudorozhnoi terapii pri terapevicheskii rezistentnoi shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 2. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.002>
63. Potapov I.V., Tsukarzi E.E. Mosolov S.N. Primenenie transkraniialnoi magnitnoi stimulyatsii pri rezistentnom verbalnom gallyutsinoze // *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii.* – 2014. – № 1. – С. 23–33.
64. Malin D.I. Plazmaferez v psikiatrii i narkologii. – M.: Sputnik, 1997. 163 s.
65. Malin D.I. Kozыrev V.V. Kliniko-patogeneticheskie zavisimosti pri ekstrakorporealnoi gemosorbtsii u bolnykh paranoidnoi shizofreniei s rezistentnostyuu k psikhofarmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2002. – № 1. – С. 58–62.