

Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством

А.Р. Асадуллин^{1,2,3}, К.А. Гасенко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Республика Башкортостан

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Республиканский клинический психотерапевтический центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Республика Башкортостан

⁴ БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Солодников», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Мезолимбическая дофаминергическая система играет ключевую роль в патогенезе психических расстройств (шизофрении, биполярного расстройства (БР) и пр.) и развитии расстройств, обусловленных употреблением психоактивных веществ (РПАВ). Общие генетические маркеры и лежащие в основе заболеваний клеточные процессы, например киндлинг (физиологические и поведенческие изменения, вызванные многократным повторением стимулов малой интенсивности), подтверждают тесную связь между этими нарушениями, которая также выражается в высокой частоте сопутствующих заболеваний. Частичные агонисты дофаминовых рецепторов представляют собой новый класс антипсихотических средств с оригинальными фармакодинамическими свойствами, из которых два (карипразин и арипипразол) были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения биполярного расстройства (FDA). В то же время целесообразность применения частичных агонистов/антагонистов дофамина при РПАВ не столь однозначна. Последние исследования показали, что дофаминовые D₃-рецепторы играют важнейшую роль в развитии РПАВ и БР. Следовательно, допустимо предположить, что частичные агонисты/антагонисты D₂/D₃-рецепторов можно считать потенциально эффективным классом препаратов для лечения обоих расстройств. В настоящем описательном обзоре рассмотрены перспективы применения упомянутых лекарственных средств в терапии психических заболеваний, особенно у пациентов с коморбидными расстройствами (БР и РПАВ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, карипразин, психофармакотерапия, частичный агонист, антипсихотическое средство, биполярное расстройство

КОНТАКТЫ: Асадуллин Азат Раилевич, droar@yandex.ru, SPIN-код: 3740-7843, ORCID: 0000-0001-7148-4485, Researcher ID: A-7168-2018
Гасенко Ксения Александровна, ksenia.gasenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4516-3324

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential Role of Third Generation Antipsychotics in Reducing Dependence in Patients with Bipolar Disorder

A.R. Asadullin^{1, 2, 3}, K.A. Gasenko⁴

¹ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan

² M. Bekhterev National Medical Research Center for Neurology and Psychiatry, Saint-Petersburg, Russia

³ State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Bashkortostan Republican Clinical Psychotherapy Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Republic of Bashkortostan

⁴ Budgetary Healthcare Institution of Omsk region "Clinical Psychiatric Hospital named after N.N. Solodnikov", Omsk, Russia

SUMMARY

The mesolimbic dopamine system plays a key role in the pathogenesis of psychiatric disorders (schizophrenia, bipolar disorder (BD), etc.) and the development of substance use disorders (SUDs). Common genetic markers and underlying cellular processes, such as kindling, physiological and behavioral changes induced by repeated repetition of low-intensity stimuli, confirm the close relationship between these disorders, which also turns into a high level of comorbidity. Dopamine partial agonists represent a new class of antipsychotics with novel pharmacodynamic properties. Two of them including Cariprazine have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of bipolar disorder. At the same time, the expediency of using partial dopamine agonists/antagonists acting on D₂- and D₃-receptors, in treatment of SUDs is not so unambiguous. However, recent studies have shown that dopamine D₃-receptors play a critical role in the development of SUDs and BD. Therefore, it can be assumed that D₂/D₃-receptor partial agonists/antagonists can be considered a potentially effective class of drugs for the treatment of both disorders. This descriptive review discusses the prospects for the use of these drugs in the treatment of psychiatric disorders, especially in patients with comorbid disorders (BD and SUD).

KEY WORDS: substance use disorder, cariprazine, psychopharmacotherapy, partial agonist, antipsychotic, bipolar disorder

CONTACTS: Asadullin Azat Railevich, droar@yandex.ru, SPIN code: 3740-7843, ORCID: 0000-0001-7148-4485, Researcher ID: A-7168-2018
Gasenko Ksenia Alexandrovna, ksenia.gasenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4516-3324

CITATION: Asadullin A.R., Gasenko K.A. Potential Role of Third Generation Antipsychotics in Reducing Dependence in Patients with Bipolar Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 15–22. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Биполярное расстройство (БР) – это мультифакторальное психическое расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами (гипо)мании и депрессии и затрагивающее от 40 до 50 миллионов человек во всем мире [1, 2]. Клинически БР подразделяется на два основных подтипа: биполярное расстройство I типа, при котором маниакальные эпизоды чередуются с депрессивными эпизодами, и биполярное расстройство II типа, характеризующееся возникновением по крайней мере одного гипоманиакального и одного депрессивного эпизода. Биполярное расстройство имеет самый высокий уровень самоубийств среди всех психических расстройств и примерно в 20–30 раз превышает аналогичный показатель среди населения в целом [3]. Это в сочетании с типичным началом в молодом возрасте, часто хроническим течением, преждевременной смертью и сокращением продолжительности жизни на 10–20 лет, а также в сочетании с трудностями в адекватной длительной фармакотерапии делает БР серьезной проблемой общественного здравоохранения и вносит большой удельный вес в глобальное бремя болезни, которое нарастает последние 20 лет [4, 5].

Как БР, так и расстройства, обусловленные употреблением психоактивных веществ (РПАВ), широко распространены среди населения в целом. Большинство эпидемиологических и клинических исследований проводились в соответствии с критериями DSM-IV или МКБ-10, которые различают злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) и зависимость от них как самостоятельные диагностические объекты. В зависимости от используемой диагностической системы (МКБ или DSM) и изученной выборки БР в общей популяции имеет пожизненную распространенность от 1,3 до 4,5 % [6].

Расстройства, связанные с употреблением ПАВ, являются одними из наиболее распространенных психиатрических сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у пациентов с диагнозом БР [7]. Исследование Н. Grunze с коллегами выявило в 10 раз более высокий риск расстройства, связанного с употреблением алкоголя, и в 8 раз более высокий риск, связанный с употреблением других ПАВ, у пациентов с диагнозом БР [6]. Оценки пожизненной коморбидности БР и расстройства, связанного с употреблением алкоголя, значительны и находятся в диапазоне 40–70 %, впрочем, с небольшим преобладанием для БР I, а также с преимущественным вовлечением мужчин [8].

Сопутствующие заболевания увеличивают трудности лечения и влияют на прогноз БР. Как БР, так и РПАВ сами по себе связаны с тяжелыми последствиями, но сопутствующее развитие РПАВ дополнительно усложняет и без того неоднородную клиническую картину БР, часто маскируя симптомы основного заболевания и усугубляя неблагоприятные исходы у пациентов [9]. Центральным принципом клинической коморбидности является наличие у одного и того же пациента двух или более видов синдромов, которые относятся к разным диагностическим категориям [10]. Например, сопутствующие расстройства при БР

связаны с более тяжелыми подтипами (в частности, смешанными состояниями), более ранним возрастом начала заболевания, усилением симптомов, плохим симптоматическим и функциональным восстановлением, снижением ответа на фармакологическое лечение, снижением качества жизни [11]. Сопутствующие заболевания могут ухудшить течение заболевания, отсрочить реабилитацию, продлить госпитализацию, увеличить частоту рецидивов и повысить риск самоубийства, ухудшить социальные и когнитивные функции пациентов, а также снизить качество их жизни [9, 10]. Более того, сообщалось, что более ранний средний возраст смерти у пациентов с БР по сравнению с общей популяцией в том числе обусловлен и наличием сопутствующей патологии, которая является значительным фактором риска [12]. Сочетание с другими психическими болезнями, особенно РПАВ, считается скорее нормой, чем исключением. По данным разных авторов, от четверти до половины пациентов с БР имеют сопутствующие РПАВ [13]. Кроме того, у пациентов с БР и сопутствующим РПАВ средний возраст дебюта (20,7 года) был ниже, чем у пациентов с БР без риска развития РПАВ в течение жизни (24,0 года). Также было обнаружено, что более ранний дебют положительно коррелирует с тяжестью течения и риском ранней смерти [14].

Сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на выбор фармакотерапевтической стратегии у пациентов с БР, так как возможные лекарственные взаимодействия могут привести к неблагоприятному ответу в отношении каждого из заболеваний. Современные концепции лечения признают взаимосвязь между этими расстройствами с использованием комплексного терапевтического подхода, при котором оба расстройства решаются в одной и той же обстановке многопрофильной командой.

Нейробиологические основы и общности исследуемых заболеваний

Обнаруженная связь между БР и зависимостями поднимает резонный вопрос: почему люди с БР подвергаются повышенному риску РПАВ и зависимости? Зависимость от табака, алкоголя или наркотиков часто является сопутствующей патологией многих психических расстройств, включая и БР. Хорошо известный факт – высокий уровень курения среди пациентов с БР, а среди их родственников, особенно первой линии, наблюдается повышенный уровень расстройств, связанных с употреблением ПАВ, и курения [15–17]. Этот высокий уровень сопутствующих заболеваний требует объяснения, но разделение причины и следствия остается сложной задачей. Расстройства, обусловленные употреблением ПАВ, могут быть следствием причин, лежащих в основе психических расстройств, т. е. представлять собой форму самолечения, тем самым увеличивая риск зависимости [18]. Однако РПАВ могут существенно увеличить риск последующего развития и рецидива различных психических расстройств [9].

Существует несколько потенциальных механизмов. Во-первых, люди, страдающие БР, занимаются «самолечением» с помощью алкоголя или наркотиков, чтобы облегчить колебания настроения [19]. Однако А. Lembke в своей проблемной статье фактически развенчал данную концепцию [20]. Второй потенциальный механизм – это общая нейробиология между БР и зависимостями, вследствие чего пациенты с БР подвержены большему риску зависимости [21]. Большая часть исследований зависимости последних лет была сосредоточена на дофаминовой нейромедиаторной системе, и вполне вероятно, что уязвимость к зависимостям при БР может быть опосредована, по крайней мере частично, через дофаминергическую дисрегуляцию [22].

В настоящее время обнаружено пять подтипов рецепторов D_1 – D_5 , кодируемых у людей генами DRD_1 , DRD_2 , DRD_3 , DRD_4 и DRD_5 соответственно, которые и опосредуют, по существу, все физиологические функции дофамина. Эти функции включают, но не ограничиваются ими, следующее: произвольное движение, вознаграждение, регулирование сна, питание, аффект, внимание, когнитивные функции, обоняние, зрение, гормональную регуляцию, симпатическую регуляцию и сексуальные взаимоотношения [23, 24]. Известно также, что дофаминовые рецепторы влияют на иммунную систему, а также на сердечно-сосудистую, почечную и желудочно-кишечную функции [25]. Основное, что интересует нас, это доминирующая роль дофамина в патогенезе практически всех психических расстройств, описанная еще А. Carlsson в 1959 г. [26].

Один из механизмов, объясняющий коморбидность РПАВ и БР, состоит в так называемом киндлинг-эффекте («раскачке»), при котором повторяющаяся стимуляция усиливает сенситизацию нейронов, а повышенная сенситизация делает их более восприимчивыми к воздействию стимулов. После каждой стимуляции функциональное состояние мозга изменяется, облегчая распространение возбуждения в последующем, – в основе эффекта лежит явление нейрональной пластичности [27]. G. Goddard описавший эффект одним из первых в 1960-е годы, сравнил этот процесс с разжиганием огня, раскачиванием маятника [28]. Сенситизация наблюдается при обоих диагнозах, что клинически проявляется как утяжеление картины обоих заболеваний. Доказано, что киндлинг – явление генетически детерминированное и соответственно, некоторые люди могут быть более подвержены сенситизации нейронов, что повышает риск развития как РПАВ и БР, так и их сочетания [29].

Другая интересная концепция описывает возможную генетическую общность вовлеченных иницирующих механизмов. Однако достоверные генетические основы, участвующие в патофизиологии БР и коморбидного РПАВ, в настоящее время неясны. Тем не менее в последние годы благодаря технологиям GWAS (genome-wide association studies – полногеномные ассоциативные исследования) знания о генах риска обоих заболеваний были значительно усовершенствованы. В случае БР исследования GWAS обнаружили несколько генетических маркеров, и многие гены и полиморфизмы перекрываются

с маркерами, связанными с шизофренией или глубокой депрессией [30]. Это свидетельствует о том, что БР можно рассматривать как точку в спектре риска, начиная от тяжелой депрессии и заканчивая шизофренией [31]. На это также указывают более высокая частота и клиническая тяжесть РПАВ при сочетании с шизофренией и депрессией [32].

На основе предыдущих исследований была высказана более узконаправленная концепция объяснения коморбидности РПАВ и БР, связанная с дисрегуляцией дофаминергической системы, роль которой давно признана в развитии как БР, так и РПАВ.

Считается, что дофамин (ДА), один из основных нейротрансмиттеров в мозге, служит «виновником», приводящим к эйфории, которая вызывается употреблением наркотиков [25, 33]. Поскольку большинство наркотиков в итоге активируют дофаминергическую систему и повышают скорость передачи дофамина в мозге, модулирование дофаминовой системы может эффективно воздействовать на большинство зависимостей, по крайней мере, теоретически [34]. Было проведено огромное число исследований с целью изучения потенциальных фармакологических мишеней в дофаминергической системе. Согласно этой гипотезе, депрессия при БР характеризуется повышением уровня переносчика дофамина в полосатом теле, что приводит к снижению активности дофаминергической системы [35]. Соответственно, состояние мании при БР сопровождается повышением количества незанятых дофаминовых D_2/D_3 -рецепторов, а также повышением активности системы вознаграждения в вентральном отделе полосатого тела, что усиливает дофаминергическую нейротрансмиссию [36]. В патогенез РПАВ также вовлечены нейротрансмиттеры головного мозга. Однако основная роль в кодировании процессов вознаграждения и подкрепления принадлежит дофаминергической системе [34].

Согласно одной из точек зрения, употребление ПАВ снижает нейротрансмиссию ДА, вызывая гиподофаминергическое состояние, которое способствует дальнейшему употреблению наркотиков для преодоления дефицита ДА. Другая точка зрения заключается в том, что употребление наркотиков усиливает нейротрансмиссию ДА, вызывая сенсibilизированную гипердофаминергическую реакцию на наркотики и наркотические сигналы. В последнее время пристальный интерес прикован к системе D_3 -рецепторов (D_3R) и особенно к ее функционалу в формировании зависимости. С момента клонирования D_3R в начале 1990-х годов этот рецептор считается потенциальным кандидатом для исследования «крейвинга» (тяги к употреблению ПАВ), что в первую очередь объясняется анатомической локализацией этих рецепторов, поскольку они широко представлены в лимбических отделах мозга, которые включают нейронные сети «вознаграждения».

Избирательное распределение D_3R на ключевые нейросхемы, которые лежат в основе обработки мотивационно значимых событий, определило этот рецептор главной целью усилий по синтезу фармакологических препаратов за последнее десятилетие [37, 38]. Во-первых, высокие уровни D_3R присутствуют

в мезолимбической системе ДА, которая берет начало в вентральной покрышечной области (VTA) и проецируется на лимбические области переднего мозга, включая «расширенную миндалину», которая состоит из ядра ложа конечной полоски, центрального ядра миндалины и оболочечного субрегиона прилежащего ядра (оболочка NAc). Эта система, по-видимому, играет активирующую роль в усвоении мотивационной значимости стимула и напрямую связана с инициацией употребления алкоголя и клиникой зависимости. Это позволяет предположить, что она опосредует мотивацию, эмоции и, следовательно, может играть определенную роль в патогенезе зависимости. Что касается исследований плотности рецепторов дофамина у лиц с расстройством, связанным с употреблением стимуляторов, данные указывают на двунаправленные различия в семействе рецепторов дофамина второго типа, с более низкой доступностью рецепторов второго типа (D_2R) в полосатом теле и более высокой доступностью рецепторов третьего типа (D_3R) в областях среднего мозга [39].

Общепризнано, что вознаграждение, вызванное употреблением опиоидов, связано с активацией мю-опиоидных рецепторов, расположенных в ГАМКергических интернейронах или ГАМКергических афферентах в вентральной покрышечной области, и соответственно, стимуляция этих рецепторов подавляет ГАМКергическую активность нейронов и, следовательно, растормаживает ДА-нейроны. Поскольку D_3R обладает наибольшей аффинностью связывания с ДА среди всех пяти подтипов рецепторов, разумно предсказать, что блокада D_3R ослабит эффекты, вызываемые опиоидами [40]. Также определено, что клиническая картина и риск рецидива зависимости от катинонов могут реализовываться через систему D_3R . Предполагается, что схемы, связанные с D_3R , способствуют компульсивности и привычному поведению, а схемы, связанные с D_3R , – импульсивности и чувствительности к вознаграждению [41]. Напротив, блокада D_3R мало влияет на естественные вознаграждения, такие как самостоятельное введение сахарозы и сексуальная активность [40].

За последние 10 лет понимание клинического значения D_3R прогрессировало, в том числе и благодаря идентификации полиморфизмов гена D_3 , использованию более селективных лигандов позитронно-эмиссионной томографии, таких как [(11C)–(+)-PHNO, и изучению клинического потенциала агонистов D_3R . Серьезные побочные эффекты, возникающие при применении противопаркинсонических агонистов ДА у предрасположенных субъектов, т. е. нарушения импульсного контроля, могут поддержать теорию о вовлеченности D_3R в патогенез компульсивного поведения при расстройствах зависимости [19]. Также была предложена новая специфическая роль D_3 -рецептора в отношении нейропластичности, разрастания дендритов в дофаминергических нейронах, которое может быть использовано для замедления течения заболевания, наблюдаемого у пациентов с болезнью Паркинсона, а также для формирования ремиссии у пациентов с зависимостями [42].

Аналогичные механизмы могут лежать в основе антидепрессантоподобных эффектов, наблюдаемых у агонистов ДА при совместном применении со стандартным лечением. В настоящее время высказывают гипотезу, что они предположительно связаны с гиперактивными D_3 -рецепторами. Таким образом, нет ничего удивительного в том, что способность антипсихотиков третьего поколения к блокаде D_3 -рецепторов было предложено использовать для лечения аддиктивных расстройств. Соответственно, поскольку большинство ПАВ в конечном счете активируют дофаминергическую систему и повышают передачу дофамина в мозге, фармакологическое модулирование дофаминовой системы теоретически может помочь в эффективной терапии большинства зависимостей [25, 33].

На сегодняшний день были созданы D_3R -селективные соединения с высоким сродством и различной эффективностью, показывающие потенциально положительные результаты в исследовании *in vitro*. Антагонисты и частичные агонисты D_3R показали особенно многообещающие результаты в моделях поведения, иницирующего рецидив, у грызунов, вызванный стрессом, крейвингом и поисковым поведением. Так, существует ряд исследований и клинических случаев, в которых предполагается, что карипразин может улучшать как психотические, так и аддиктивные симптомы у субъектов с персистирующими психотическими расстройствами, вызванными употреблением психомиметических веществ [38, 42, 43]. Среди атипичных нейролептиков карипразин проявляет наибольшее сродство к связыванию с D_3R и предрасположенность к D_3R в отличие от D_2R . Гипотеза влияния на зависимость у человека состоит в том, что это фармакологическое воздействие D_3R модулирует путь обработки сигнала-вознаграждения, что потенциально может привести к снижению крейвинга. Примечательно, что большинство пациентов с БР, принимающих карипразин, сообщали не только об улучшении положительных и отрицательных психотических симптомов основного заболевания, но также и о резком снижении тяги к ПАВ и снижении количества употребляемого ПАВ, что косвенно подтверждает наше предположение [44].

Возможно ли сочетанное лечение биполярного расстройства и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ?

Традиционно терапия РПАВ как сопутствующего заболевания при БР или других психических расстройствах проводится либо параллельно (когда лечение обоих расстройств проводится одновременно, но в рамках разных программ), либо последовательно (сначала РПАВ, а затем БР). Комплексные психофармакологические вмешательства помогают снизить уровень злоупотребления ПАВ, в том числе и у пациентов с коморбидным БР. Так, вальпроат и налтрексон могут уменьшить употребление

алкоголя, а цитиколин способен уменьшить употребление кокаина и улучшить когнитивные способности. В то же время существует очень ограниченное количество вариантов фармакотерапии, и в представленном нами обзоре подчеркивается необходимость дополнительных исследований в этой области и более масштабных многосайтовых исследований с обобщаемыми выборками, в том числе с применением недавно разработанных соединений агонистов ДА, с целью обеспечить более четкие рекомендации для клинической практики.

Как правило, при лечении БР используют нормотимические и противосудорожные средства либо антипсихотики, модуляторы дофаминовых рецепторов, которые одобрены для лечения БР I, за исключением луразидона, все одобрены для лечения маниакальных эпизодов [45]. В то же время существует значительно меньше научно обоснованных одобренных вариантов лечения депрессивной фазы БР I [46]. Обычные антидепрессанты назначают главным образом при лечении биполярной депрессии I типа, но они продемонстрировали ограниченную эффективность в клинических испытаниях и могут увеличить риск дестабилизации настроения (например, инверсию аффекта) при длительном применении. В настоящее время методы лечения острой биполярной депрессии I типа, одобренные FDA, включают атипичные нейролептики кветиапин (монотерапия), луразидон (монотерапия или дополнение с литием или вальпроатом) и оланзапин (комбинированное лечение с флуоксетином) [47].

24 мая 2019 г. карипразин также был одобрен FDA для лечения биполярной депрессии, и в дополнение к кветиапину он обеспечивает лечение симптомов как маниакального, так и депрессивного полюсов БР [48]. Однако нет рекомендаций для терапии сочетанной БР и РПАВ: несмотря на то что необходимость фармакотерапии БР при РПАВ признана уже давно, эффективные методы лечения в настоящее время отсутствуют [10]. До недавнего времени разработка методов лечения зависимости была направлена на полное прекращение употребления ПАВ (абстиненцию), что было необходимо для одобрения FDA лекарств при расстройствах, связанных с употреблением ПАВ. Перечень актуальных препаратов лечения зависимости относительно невелик и включает в себя (в зависимости от ПАВ) бупренорфин, налтрексон, топирамат, варениклин, бупропион, клонидин и метадон [34]. Современное понимание механистических процессов, лежащих в основе зависимости, предполагает возможность использовать те препараты, применение которых ранее считалось «моветоном», например антипсихотиков. Однако они могут обеспечить гораздо более широкий набор клинически благоприятных результатов, в отличие от того небольшого перечня препаратов, рекомендованных FDA для лечения зависимости.

Многомерный, персонализированный и динамичный подход к лечению РПАВ может основываться на применении лекарств, методах нейромодуляции, поведенческих подходах и их комбинациях по мере продвижения пациента к выздоровлению [39]. Рекомендации FDA, во многом ориентируясь на программы реабилитации пациентов, страдающих РПАВ, унаследовали дихотомическое рабочее определение выздоровления из 12-ступенчатых программ, где полное «освобождение от наркотиков» было не просто золотым стандартом, а единственно принятым стандартом, при отсутствии которого зависимый человек не считался выздоровевшим [49]. Таким образом, совершенствование и развитие нейробиологии и фармакологии показало, что воздержание не является единственным клинически значимым исходом для каждого человека и что альтернативные конечные точки, например снижение дней тяжелого пьянства при алкоголизме, могут способствовать выздоровлению, даже если воздержание не достигнуто полностью. Так, стандартом эффективности противопоэтической терапии при клинических исследованиях считается снижение потребления алкоголя (измеряемое в процентах от числа дней употребления алкоголя) [50].

Так же, как и методы лечения РПАВ, меняются и подходы к лечению аффективных расстройств. Расстройства настроения теперь концептуализируются как лежащие вдоль спектра от депрессии на одном конце до мании на другом, с включением субсиндромальной мании с депрессией и субсиндромальной депрессии с манией между ними [51]. Эти сдвиги в концептуализации как диагностики, так и лечения аффективных расстройств оказывают несомненное влияние на клиническую практику, и именно в этом контексте новый фармакологический агент карипразин вводится для лечения расстройств настроения по всему спектру БР от мании до депрессии и имеет потенциальную возможность снижать тяжесть течения и исхода большинства РПАВ.

Помимо карипразина потенциальную активность в терапии БР и положительное влияние на зависимость имеют и фармакологические «коллеги» арипипразол и брекспипразол. Однако арипипразол иногда дает ложноположительный результат на содержание наркотических соединений в анализе мочи, что может привести к неправильному толкованию результатов терапии и иметь юридические последствия [52]. В то же время использование карипразина при лечении зависимости от психостимуляторов может иметь перспективы, например, в ряде исследований сообщали о глобальном функциональном улучшении, снижении тяги к метамфетамину, что подтверждено отрицательными анализами мочи на наркотики [43, 53]. К. Gao с коллегами, используя платформу машинного обучения на основе протеома (ML) для обнаружения оптимальных соединений против кокаиновой зависимости, определили карипразин как «почти оптимальный вариант» для дальнейшей лекарственной стратегии [54]. Описана серия случаев, когда перевод пациента на монотерапию карипразином не только облегчал симптомы психического заболевания, но и приводил к резкому снижению или отказу употребления алкоголя [6, 55].

Очень интересно и перспективно описание случаев терапии пациентов, которые после назначения карипразина снизили уровень курения сигарет [43, 55, 56].

Заключение

Таким образом, мы уверенно полагаем, что коморбидность БР и РПАВ несомненно высока и требует адекватной сочетанной фармакотерапии. Это поможет избежать множества осложнений и повысит качество жизни пациентов с коморбидными диагнозами. Однако на сегодняшний день одновременное лечение РПАВ и БР, которые предположительно имеют общие механизмы, связанные с D_2 - и D_3 -рецепторами, практически не рассматривалось в рамках концепций современной фармакотерапии.

Можно предположить, что перспективной стратегией терапии может стать воздействие на оба расстройства посредством модуляции функции D_2 - и D_3 -рецепторов в сочетании с методами терапии, направленными на усиление основного лечения (физиотерапия, психотерапия и др.). Поскольку механизм действия карипразина реализуется через воздействие (частичный агонистический эффект) на рецепторы обоих типов (D_2 и D_3) в непосредствен-

ной близости от серотониновых рецепторов, а также обладает доказанной эффективностью при БР I, препарат считается потенциально действенным средством лечения в этой популяции пациентов. В то же время, учитывая, что механизм действия любого ПАВ связан с быстрым повышением уровня дофамина в мезолимбических областях мозга, что приводит к выраженной и быстрой эйфории, перспективным видится механизм, при котором этот повышенный дофаминергический тонус может быть смягчен.

Также очень важно понимание того, что воздействия на механизмы, лежащие в основе рецидива РПАВ, имеют основополагающее значение для успеха в долгосрочной терапии, направленной на уменьшение эйфоризирующих эффектов ПАВ, негативного подкрепления в острую фазу зависимости и негативного аффекта, возникающего во время абстиненции. Таким образом, частичный агонист D_2 - и D_3 -рецепторов карипразин описан нами как многообещающий фармакологический агент, направленный на успешную терапию обоих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Биполярное расстройство // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Эко, 2018. – С. 379–439.
- Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53, no. 6. – Pp. 817–829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: a review // *Current Psychiatry Reports*. – 2020. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
- Gordovez F.J.A., McMahon F.J. The genetics of bipolar disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 544–559. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze H., Schaefer M., Scherk H. et al. Comorbid bipolar and alcohol use disorder – a therapeutic challenge // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 24–32. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660432>
- Lalli M., Brouillette K., Kapczinski F. et al. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: a systematic review // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 144. – Pp. 285–295. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Menculini G., Steardo Jr L., Verdolini N. et al. Substance use disorders in bipolar disorders: Clinical correlates and treatment response to mood stabilizers // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 326–333. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.001>
- Wang, Z., Li T., Li S. et al. The prevalence and clinical correlates of medical disorders comorbidities in patients with bipolar disorder // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03819-0>
- Altinbas K., Evren C. Comorbid substance use disorder in bipolar disorder: A hard rock to roll on the treatment road // *Dusunen Adam*. – 2021. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 111–113. – DOI: <https://doi.org/10.14744/DAJPN.2021.00128>
- Burdick K.E., Millett C.E., Yocum A. K et al. Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative // *Bipolar Disorders*. – 2022. – Vol. 24 (7). – Pp. 709–719. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Schneider F., Erhart M., Hewer W. et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill: a German registry study // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2019. – Vol. 116, no. 23–24. – P. 405. – DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
- Preuss U.W., Schaefer M., Born C. et al. Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, no. 11. – Pp. 12–56. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. 25 Years of the International Bipolar Collaborative Network (BCN) // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2021. – Vol. 9, no. 1. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00218-w>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Биполярное расстройство // *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo*. – М.: Ekho, 2018. – S. 379–439.
- Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53, no. 6. – Pp. 817–829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
- Miller J.N., Black D.W. Bipolar disorder and suicide: a review // *Current Psychiatry Reports*. – 2020. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
- Gordovez F.J.A., McMahon F.J. The genetics of bipolar disorder // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 544–559. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grunze H., Schaefer M., Scherk H. et al. Comorbid bipolar and alcohol use disorder – a therapeutic challenge // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 24–32. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660432>
- Lalli M., Brouillette K., Kapczinski F. et al. Substance use as a risk factor for bipolar disorder: a systematic review // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 144. – Pp. 285–295. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Menculini G., Steardo Jr L., Verdolini N. et al. Substance use disorders in bipolar disorders: Clinical correlates and treatment response to mood stabilizers // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 300. – Pp. 326–333. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.001>
- Wang, Z., Li T., Li S. et al. The prevalence and clinical correlates of medical disorders comorbidities in patients with bipolar disorder // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03819-0>
- Altinbas K., Evren C. Comorbid substance use disorder in bipolar disorder: A hard rock to roll on the treatment road // *Dusunen Adam*. – 2021. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 111–113. – DOI: <https://doi.org/10.14744/DAJPN.2021.00128>
- Burdick K.E., Millett C.E., Yocum A. K et al. Predictors of functional impairment in bipolar disorder: Results from 13 cohorts from seven countries by the global bipolar cohort collaborative // *Bipolar Disorders*. – 2022. – Vol. 24 (7). – Pp. 709–719. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13208>
- Schneider F., Erhart M., Hewer W. et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill: a German registry study // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2019. – Vol. 116, no. 23–24. – P. 405. – DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>
- Preuss U.W., Schaefer M., Born C. et al. Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57, no. 11. – Pp. 12–56. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. 25 Years of the International Bipolar Collaborative Network (BCN) // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2021. – Vol. 9, no. 1. – Pp. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00218-w>

15. Grover S., Avasthi A., Chakravarty R. et al. Prevalence and association of comorbid substance dependence on the course and outcome of bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study) // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 64, no. 5. – Pp. 449–456. – DOI: https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_665_21
16. Грунце А., Борн К., Грунце Х. Влияние курения на течение и прогноз биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 1. – С. 2–9. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.001>
17. Grunze A., Mosolov S., Grunze H., Born C. The detrimental effects of smoking on the course and outcome in adults with bipolar disorder – A narrative review // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1114432. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1114432>
18. Suh J.J., Ruffins S., Robins C.E. et al. Self-medication hypothesis: Connecting affective experience and drug choice // *Psychoanalytic Psychology*. – 2008. – Vol. 25, no. 3. – Art. 518. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0736-9735.25.3.518>
19. Khokhar J.Y., Dwiell L.L., Henricks A.M. et al. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – Pp. 78–85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
20. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 524–529. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694532>
21. Gómez-Coronado N., Sethi R., Bortolasci C.C. et al. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 241. – Pp. 388–401. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.041>
22. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Урицкий Б.Л. «Синтетическая» наркомания: гены дофаминергической системы в вопросе употребления синтетических каннабиноидов подростками // *Психическое здоровье*. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 11–12.
23. Асадуллин А.Р., Юлдашев В.Л., Николаев И.В. и др. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц, употребляющих и не употребляющих синтетические катиноны // *Неврологический вестник*. – 2017. – № 49 (1). – С. 30–33
24. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
25. Li M., Zhou L., Sun X. et al. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 145. – Pp. 12–45. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112458>
26. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system // *Pharmacological Reviews*. – 1959. – Vol. 11, no. 2. – Pp. 490–493.
27. Ballester P.L., Romano M.T., de Azevedo Cardoso T. et al. Brain age in mood and psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, no. 1. – Pp. 42–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13371>
28. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // *Experimental Neurology*. – 1969. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 295–330.
29. von Rüden E.L., Wolf F., Keck M. et al. Genetic modulation of HSPA1A accelerates kindling progression and exerts pro-convulsant effects // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 386. – Pp. 108–120. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.031>
30. de Marco A., Scozia G., Manfredi L. et al. A Systematic review of genetic polymorphisms associated with bipolar disorder comorbid to substance abuse // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 03–13. – DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13081303>
31. Hunt G.E., Large M.M., Cleary M. et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 191. – Pp. 234–258. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
32. Liu J., Li J. Drug addiction: a curable mental disorder? // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39, no. 12. – Pp. 1823–1829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0180-x>
33. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2019. – № 4–1. – С. 12–20.
34. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 334. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
35. Zhao L., Lin Y., Lao G. et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 170. – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.039>
36. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
37. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D3 receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187, no. 1. – Pp. 4–34. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x>
15. Grover S., Avasthi A., Chakravarty R. et al. Prevalence and association of comorbid substance dependence on the course and outcome of bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course and outcome study from India (BiD-CoIN study) // *Indian Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 64, no. 5. – Pp. 449–456. – DOI: https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_665_21
16. Gruntse A., Born K., Gruntse Kh. Vliyaniye kureniya na techeniye i prognoz bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2022. – № 1. – S. 2–9. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.001>
17. Grunze A., Mosolov S., Grunze H., Born C. The detrimental effects of smoking on the course and outcome in adults with bipolar disorder – A narrative review // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1114432. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1114432>
18. Suh J.J., Ruffins S., Robins C.E. et al. Self-medication hypothesis: Connecting affective experience and drug choice // *Psychoanalytic Psychology*. – 2008. – Vol. 25, no. 3. – Art. 518. – DOI: <https://doi.org/10.1037/0736-9735.25.3.518>
19. Khokhar J.Y., Dwiell L.L., Henricks A.M. et al. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – Pp. 78–85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
20. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 524–529. – DOI: <https://doi.org/10.3109/00952990.2012.694532>
21. Gómez-Coronado N., Sethi R., Bortolasci C.C. et al. A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 241. – Pp. 388–401. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.041>
22. Asadullin A.R., Yuldashev V.L., Nikolaev I.V. i dr. Polimorfnye varianty gena retseptora do-famina drd4 u lits, upotreblayushchikh i ne upotreblayushchikh sinteticheskije katinony // *Nevrologicheskii vestnik*. – 2017. – № 49 (1). – S. 30–33.
23. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
24. Flace P., Livrea P., Basile G.A. et al. The cerebellar dopaminergic system // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 614–650. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.650614>
25. Li M., Zhou L., Sun X. et al. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 145. – Pp. 12–45. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112458>
26. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system // *Pharmacological Reviews*. – 1959. – Vol. 11, no. 2. – Pp. 490–493.
27. Ballester P.L., Romano M.T., de Azevedo Cardoso T. et al. Brain age in mood and psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, no. 1. – Pp. 42–55. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13371>
28. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // *Experimental Neurology*. – 1969. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 295–330.
29. von Rüden E.L., Wolf F., Keck M. et al. Genetic modulation of HSPA1A accelerates kindling progression and exerts pro-convulsant effects // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 386. – Pp. 108–120. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.031>
30. de Marco A., Scozia G., Manfredi L. et al. A Systematic review of genetic polymorphisms associated with bipolar disorder comorbid to substance abuse // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 03–13. – DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13081303>
31. Hunt G.E., Large M.M., Cleary M. et al. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 191. – Pp. 234–258. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
32. Liu J., Li J. Drug addiction: a curable mental disorder? // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39, no. 12. – Pp. 1823–1829. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0180-x>
33. Krupitskii E.M., Akhmetova E.A., Asadullin A.R. Farmakogenetika khimicheskikh zavisimosti // *Obozrenie psikhii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. – 2019. – № 4–1. – S. 12–20.
34. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 334. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
35. Zhao L., Lin Y., Lao G. et al. Association study of dopamine receptor genes polymorphism with cognitive functions in bipolar I disorder patients // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 170. – Pp. 85–90. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.039>
36. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
37. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D3 receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187, no. 1. – Pp. 4–34. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x>

38. Tretyak V., Kirsch D.E., Le V. et al. Coping drinking motives, neural functional coupling during emotion processing, and alcohol use in young adults with bipolar disorder // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2022. – Vol. 46, no. 8. – Pp. 1482–1496. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14885>
39. You Z.B., Bi G.H., Galaj E. et al. Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, no. 8. – Pp. 1415–1424. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0284-5>
40. Worhunsky P.D., Angarita G.A., Zhai Z.W. et al. Multimodal investigation of dopamine D₂/D₃ receptors, default mode network suppression, and cognitive control in cocaine-use disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 2. – Pp. 316–324. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00874-7>
41. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence // *The Cocaine Crisis*. – 1987, January. – Pp. 65–74. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1837-8_7
42. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: possible clinical applications of selective drugs // *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, no. 9. – Pp. 1437–1447. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.012>
43. Calabrese F., Tarazi F.I., Racagni G. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
44. Truong T.T., Li B. Case series: cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder // *The American Journal on Addictions*. – 2022. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13241>
45. Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 293–299. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000510>
46. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 4. – С. 36–45.
47. Earley W., Burgess M.V., Rekedal L. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, no. 6. – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
48. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
49. Volkow N.D. Personalizing the treatment of substance use disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 2. – Pp. 113–116. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
50. Volkow N.D., Woodcock J., Compton W.M. et al. Medication development in opioid addiction: meaningful clinical end points // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, no. 434. – Pp. 25–95. – DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan25>
51. Stahl S.M., Laredo S., Morrissette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
52. Caricasole V., Spagnolo G., Di Bernardo I. et al. Aripiprazole causing false positive urine amphetamine drug screen in an adult patient with bipolar disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2019. – Vol. 94. – Art. 152126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152126>
53. Ricci V., Di Salvo G., Maina G. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after cariprazine therapy: presentation of a case report // *Journal of Addictive Diseases*. – 2022. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 145–148. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1945398>
54. Gao K., Chen D., Robison A.J. et al. Proteome-informed machine learning studies of cocaine addiction // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 12, no. 45. – Pp. 11122–11134. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.1c03133>
55. Rodriguez Cruz J., SahlstenSchölin J., Hjorth S. Case report: cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Art. 1419. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
56. Wesolowska A., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M. et al. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 779–790. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1471057>
38. Tretyak V., Kirsch D.E., Le V. et al. Coping drinking motives, neural functional coupling during emotion processing, and alcohol use in young adults with bipolar disorder // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2022. – Vol. 46, no. 8. – Pp. 1482–1496. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.14885>
39. You Z.B., Bi G.H., Galaj E. et al. Dopamine D3R antagonist VK4-116 attenuates oxycodone self-administration and reinstatement without compromising its antinociceptive effects // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44, no. 8. – Pp. 1415–1424. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0284-5>
40. Worhunsky P.D., Angarita G.A., Zhai Z.W. et al. Multimodal investigation of dopamine D₂/D₃ receptors, default mode network suppression, and cognitive control in cocaine-use disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, no. 2. – Pp. 316–324. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00874-7>
41. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence // *The Cocaine Crisis*. – 1987, January. – Pp. 65–74. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1837-8_7
42. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: possible clinical applications of selective drugs // *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, no. 9. – Pp. 1437–1447. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.012>
43. Calabrese F., Tarazi F.I., Racagni G. et al. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 3. – Pp. 343–351. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
44. Truong T.T., Li B. Case series: cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder // *The American Journal on Addictions*. – 2022. – Vol. 31, no. 1. – Pp. 85–88. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13241>
45. Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 293–299. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000510>
46. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Algorithm biological therapy of depression in bipolar affective disorder // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. – 2020. – № 4. – S. 36–45.
47. Earley W., Burgess M.V., Rekedal L. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, no. 6. – Pp. 439–448. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
48. Medvedev V.E. Cariprazin – sovremenniy preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. – 2022. – № 3. – S. 51–57. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
49. Volkow N.D. Personalizing the treatment of substance use disorders // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, no. 2. – Pp. 113–116. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
50. Volkow N.D., Woodcock J., Compton W.M. et al. Medication development in opioid addiction: meaningful clinical end points // *Science Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 10, no. 434. – Pp. 25–95. – DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan25>
51. Stahl S.M., Laredo S., Morrissette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
52. Caricasole V., Spagnolo G., Di Bernardo I. et al. Aripiprazole causing false positive urine amphetamine drug screen in an adult patient with bipolar disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2019. – Vol. 94. – Art. 152126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152126>
53. Ricci V., Di Salvo G., Maina G. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after cariprazine therapy: presentation of a case report // *Journal of Addictive Diseases*. – 2022. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 145–148. – DOI: <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1945398>
54. Gao K., Chen D., Robison A.J. et al. Proteome-informed machine learning studies of cocaine addiction // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2021. – Vol. 12, no. 45. – Pp. 11122–11134. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.1c03133>
55. Rodriguez Cruz J., SahlstenSchölin J., Hjorth S. Case report: cariprazine in a patient with schizophrenia, substance abuse, and cognitive dysfunction // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Art. 1419. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727666>
56. Wesolowska A., Partyka A., Jastrzębska-Więsek M. et al. The preclinical discovery and development of cariprazine for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2018. – Vol. 13, no. 8. – Pp. 779–790. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1471057>