

# Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств

Современная терапия психических расстройств. –  
2023. – № 2. – С. 21–29.  
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003

**Р.Ф. Насырова**

*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия*

## **РЕЗЮМЕ**

Карипразин в настоящее время одобрен для лечения пациентов с депрессивными и смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа, кроме того, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях также изучалась его эффективность у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. В обзоре обобщены потенциальные преимущества карипразина для лечения основных симптомов биполярного расстройства I типа и большого депрессивного расстройства с учетом его фармакодинамических свойств, эффективности и переносимости. Его преимущественное сродство к D<sub>3</sub>-рецептору с функциональной избирательностью в соответствии с преобладающим нейронным окружением способствует его эффективности при широком спектре психопатологических симптомов (включая расстройство настроения, ангедонию и когнитивные нарушения), высокой безопасности и хорошей переносимости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** карипразин, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, антипсихотики третьего поколения, механизм действия

**КОНТАКТ:** Насырова Регина Фаритовна, reginaf@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

НОВЫЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА

## Third-Generation Antipsychotic Cariprazine as a Promising Drug for the Treatment of Depressive Disorders

**R.F. Nasyrova**

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia*

### **SUMMARY**

Cariprazine is currently approved for the treatment of patients with depressive and mixed episodes of Bipolar I disorder. Several randomized controlled trials have been carried out to investigate its efficacy in patients with major depressive disorder. This review summarizes the potential benefits of Cariprazine for the treatment of major symptoms of Bipolar I disorder and major depressive disorder considering its pharmacodynamic properties, efficacy and tolerance. Its preferential affinity for the D<sub>3</sub> receptor, with functional selectivity according to the predominant neural environment, contributes to its efficacy in a wide range of psychopathological symptoms (including mood disorder, anhedonia and cognitive impairment), high safety and good tolerance.

**KEY WORDS:** cariprazine, unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, third-generation antipsychotics, pathogenesis

**CONTACTS:** Nasyrova Regina Faritovna, reginaf@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

**CITATION:** Nasyrova R.F. Third-generation antipsychotic cariprazine as a promising drug for the treatment of depressive disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 2. – Pp. 21–29. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.86.41.003 [in Russian]

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

## **Введение**

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является широко распространенным и сложным психическим расстройством, затрагивающим несколько поведенческих доменов и проявляющимся широким спектром симптомов, а именно депрессивным настроением, ангедонией, тревогой и когнитивными нарушениями, которые могут приводить к инвалидности и ухудшению качества жизни пациентов [1–3]. Несмотря на многочисленные исследования в области лечения депрессии, ее этиология до сих пор до конца не изучена. Расстройство может быть вызвано генетическими, эпигенетическими факторами и факторами окружающей среды [4].

На основании моноаминергической гипотезы возникновения депрессии в качестве антидепрессантов были разработаны ингибиторы обратного захвата моноаминов, и в настоящее время они широко используются в клинической практике [5]. Однако эти препараты имеют ограниченную эффективность и медленное начало терапевтического действия. Для преодоления этих ограничений было реализовано несколько стратегий, включая переход на другие препараты, введение комбинированной или аугментационной терапии [6]. В клинической практике наиболее часто используемыми аугментирующими препаратами являются атипичные антипсихотики [7].

До 60 % пациентов с РДР, получающих лечение с помощью доступных в настоящее время методов лечения, не достигают полной ремиссии и у них развивается терапевтическая резистентность [8, 9]. Принимая это во внимание, важно изучить новые стратегии для достижения полной ремиссии и предотвращения рецидивов депрессивных эпизодов. Лучшее понимание патофизиологии депрессии может значительно облегчить разработку новых, более эффективных методов лечения.

Терапевтический эффект антипсихотиков как при шизофрении, так и при мании обусловлен блокадой дофаминергической передачи. Антипсихотические препараты имеют общий механизм действия: антагонизм в отношении постсинаптических дофаминовых  $D_2$ -рецепторов [10]. При этом одна группа антипсихотиков, частичных агонистов дофаминовых рецепторов, отличается по своему влиянию на дофаминовую систему. В отличие от большинства других антипсихотиков, антипсихотики третьего поколения также обладают внутренней активностью агонистов дофамина  $D_2/D_3$  и действуют по-разному (как агонисты или антагонисты) в различных областях мозга [11].

Можно предположить, что концепция антипсихотиков третьего поколения началась с введения арипипразола, поскольку этот препарат отличался от всех предшествующих антипсихотиков влиянием на дофаминовую нейротрансмиссию, являясь частичным агонистом дофаминовых  $D_2$ -рецепторов [12]. Выявлены и другие особенности антипсихотиков третьего поколения, такие как влияние на дофаминовые  $D_3$ -рецепторы и различные серотониновые рецепторы, особенно 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>. В клинических исследованиях было показано, что прокогнитивные и антинегативные эффекты данной группы препаратов при шизофрении положительно связаны с их дозой [13].

Современные научные данные об использовании антипсихотиков третьего поколения включают показания к их применению при шизофрении, а также при депрессии и биполярном аффективном расстройстве (БАР). Хотя БАР и РДР относятся к отдельным диагностическим категориям согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) и Американскому диагностическому и статистическому руководству (DSM-5), многие представления о патогенезе депрессии экстраполируются на БАР [14]. Имеется некоторое сходство и в фармакотерапии обоих психических расстройств, а в показаниях некоторых антипсихотиков можно обнаружить как униполярную, так и биполярную депрессию. Также отметим, что депрессивные симптомы признаны важной и отдельной областью симптомов при шизофрении [15]. Антипсихотики третьего поколения, в частности карипразин, в настоящее время зарекомендовали себя эффективными средствами для лечения депрессивных расстройств.

Цель настоящей работы – представить патогенетическое обоснование и доказательства использования антипсихотика третьего поколения карипразина для лечения уни- и биполярных депрессивных расстройств.

## Патогенез депрессивных расстройств

Основная теория патогенеза депрессивных расстройств в настоящее время сосредоточена на том, что болезнь возникает в результате нарушения моноаминергической нейротрансмиссии (включая три моноамина: серотонин (5-НТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА)). Показано, что терапия антидепрессантами изменяет системы нейротрансмиссии. Установлена взаимосвязь развития депрессивных нарушений с нейродегенеративными заболеваниями базальных ганглиев, такими как болезни Паркинсона и Хантингтона, которые связаны с дисбалансом дофаминергической нейротрансмиссии [16].

Нарушение моноаминергической передачи может быть следствием истощения моноаминов, нарушения синтеза и регуляции активности моноаминов (обратный захват нейротрансмиттера специфическим переносчиком), а также изменения экспрессии рецепторов. Более того, существуют прямые и непрямые взаимосвязи между серотониновыми, дофаминовыми и норадреналиновыми нейронами, которые опосредованы воздействием на различные типы ауто- и гетерорецепторов. Серотонин традиционно считается нейротрансммитером, связанным с депрессией, на основании фармакологических исследований антидепрессантов, которые нацелены на серотониновую систему [17]. Показано, что влияние серотониновой системы на нейротрансмиссию норадреналина и дофамина является комплексным через механизмы, опосредованные серотониновыми рецепторами 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub> соответственно [18]. В то же время комплексное положительное и отрицательное влияние системы норадреналина на нейротрансмиссию серотонина опосредованно реализуется через  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Мультимодалный эффект, оказываемый на центральную нейротрансмиссию моноаминов (влияние на транспортеры обратного захвата и на различные моноаминовые ауто/гетерорецепторы), вероятно, повышает эффективность терапии при резистентной депрессии [15, 16, 19].

Установлено снижение плотности постсинаптических серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> у пациентов с депрессией. Отсроченное начало действия, характерное для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), может быть обусловлено периодом, необходимым для десенсibilизации серотониновых ауторецепторов 5-HT<sub>1A</sub>. Предполагается, что изначально ауторецепторы 5-HT<sub>1A</sub> компенсируют ингибированный обратный захват серотонина, уменьшая высвобождение нейромедиатора. Хроническое введение антидепрессантов приводит к десенсibilизации ауторецепторов 5-HT<sub>1A</sub>, что инактивирует этот механизм отрицательной обратной связи, тем самым обеспечивая заметное увеличение количества внеклеточного серотонина и активацию постсинаптических серотониновых рецепторов [15, 16, 19].

Рецепторы 5-HT<sub>2A</sub> выполняют как возбуждающую, так и тормозную роль в зависимости от области мозга и, вероятно, являются мишенью действия антипсихотиков второго и третьего поколений. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антагонизм к рецепторам 5-HT<sub>2A</sub> потенцирует высвобождение норадреналина при лечении СИОЗС [16, 20].

Многие симптомы, наблюдаемые при депрессии, такие как ангедония и снижение мотивации, также связаны с дисфункцией дофаминовой системы. Исследования, проведенные на животных, подтверждают эту точку зрения и показывают, что комбинация атипичного антипсихотика и СИОЗС синергетически увеличивает высвобождение дофамина в префронтальных областях мозга, тем самым улучшая мотивацию, удовольствие и аппетит [21–24].

Система дофамина является уникальной среди нейромедиаторных систем мозга тем, что имеет дискретные проекции на определенные области мозга, участвующие в моторном поведении, познании и эмоциях. Дофаминовые нейроны демонстрируют несколько паттернов активности, включая тоническую и фазовую активацию, которая регулируется множественными афферентными системами [25]. Нарушения в этих регуляторных системах могут лежать в основе патофизиологии депрессии. При депрессии нарушения возникают в медиальных лобных областях коры и затрагивают миндалевидное тело [26–28].

## Нейрогенез и нейропластичность

Одним из основных факторов, поддерживающих выживание нейронов и стимулирующих их рост и дифференцировку, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). [29] Показано, что антидепрессивный эффект флуоксетина связан с усилением нейрогенеза в гиппокампе, и BDNF может играть ключевую роль в этом процессе [30]. Установлена связь между стрессовыми событиями и изменением уровня BDNF, увеличивающим риск развития депрессивных расстройств [31].

Считается, что BDNF может играть важную роль в патогенезе депрессии. Установлена взаимосвязь между функционированием рецептора нейротрофического фактора мозга (BDNF) тирозинкиназы B (TrkB) и серотонинергической передачей [32]. Также BDNF задействован в функционировании серотонинергических нейронов. Экспрессия BDNF и его рецептора TrkB происходит в серотонинергических нейронах. BDNF повышает выживаемость и дифференцировку серотонинергических нейронов. Введение BDNF в мозг также приводит к зависимой от потребности регуляции обратного захвата серотонина. Считается, что увеличение внеклеточной концентрации серотонина может увеличить концентрацию BDNF [33, 34].

Классические нейролептики действуют как D<sub>2</sub>-антагонисты с высоким сродством к рецепторам. Атипичные антипсихотики проявляют более низкое сродство к D<sub>2</sub>-рецепторам и оказывают множественное модулирующее действие (в частности, на серотониновые и норадреналиновые рецепторы), улучшают нейрогенез гиппокампа и морфологию нейронов.

Улучшение структурной пластичности, включая образование новых нейронов и глиальных клеток, может модифицировать патогенез психических расстройств [35–37]. На животных моделях депрессии показано, что длительное лечение клозапином усиливает нейрогенез и что этот эффект сохраняется даже после окончания лечения, а также регистрируется повышенная выживаемость нейронов [38]. Длительное лечение галоперидолом отрицательно влияет на количество новых клеток и количество выживших нейронов. Установлено, что только животные, получавшие клозапин, у которых наблюдалось улучшение нейропластичности, были способны оправиться от депрессивно-подобного фенотипа и когнитивного дефицита. Напротив, у животных, получавших галоперидол, наблюдались нарушения нейропластичности, что приводило к серьезным нарушениям эмоционального и когнитивного поведения [38].

Также имеются данные о роли в патофизиологии депрессии структурных изменений в гиппокампе и префронтальной коре [39–41]. Антидепрессанты, независимо от механизма их действия, способны усиливать процессы нейропластичности [40]. Имеющиеся результаты демонстрируют критически важное понимание влияния антипсихотических препаратов на данные изменения. Установлено, что структурные нарушения, наблюдаемые при шизофрении, могут быть уменьшены атипичными антипсихотиками. Показано, что лечение атипичным (оланзапином), но не классическим (галоперидол) антипсихотиком способствует повышению нейропластичности в префронтальной коре [42]. Продемонстрировано различное влияние классических и атипичных антипсихотиков на синаптическую пластичность нейронов в гиппокампе и префронтальной коре. Это согласуется с результатами исследования, демонстрирующими ремоделирование нейронов как значимый нейропластический механизм тимоаналептического действия антидепрессантов [40].

Атипичные антипсихотики имеют более сложный фармакологический профиль, чем классические нейролептики, проявляя сродство к связыванию с различными рецепторами нейротрансмиттеров, включая несколько рецепторов серотонина и норадреналина. Изменяя модуляцию серотонинергической и норадренергической систем, атипичные антипсихотики улучшают нейропластичность [43].

## Механизм терапевтического действия антипсихотиков при аффективных расстройствах

Механизм терапевтического действия антипсихотиков при мании и депрессии в настоящее время объясняется на основе дофаминергической концепции БАР, предполагающей повышение дофаминергической активности при мании и ее снижение при депрессии [44, 45]. Дофаминергическая концепция БАР подразумевает вовлеченность стриарных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов, что объясняет повышенную дофаминергическую нейротрансмиссию при мании, и увеличение стриарного транспортера дофамина

(DAT), приводящего к снижению дофаминергической функции в депрессивной фазе [46]. Это было подтверждено в недавнем исследовании Yatham et al., которое продемонстрировало снижение транспортера дофамина в скорлупе и прилежащем ядре во время острого маниакального эпизода, что свидетельствует о гиперактивности дофаминергической системы. Следовательно, терапевтическое действие при мании, как и профилактика маниакальных эпизодов БАР, могут быть связаны с антидофаминергической активностью, в основном за счет блокирования  $D_2$ -рецепторов, что проявляется у всех трех поколений антипсихотических препаратов [47].

Установлено, что тимоаналептическая активность обусловлена ингибированием транспортеров норадреналина, дофамина и/или серотонина и, кроме того, специфическим воздействием на некоторые серотонинергические рецепторы. Антидепрессивный эффект кветиапина может быть ассоциирован с блокированием переносчика норадреналина и активацией серотонинового рецептора 5-HT<sub>1A</sub> его основным активным метаболитом – норкветиапином, как и у многих антидепрессантов [48]. Такой эффект луразидона может быть связан с активацией серотонинового рецептора 5-HT<sub>1A</sub> и антагонизмом к рецепторам 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>. У карипразина такой эффект может быть обусловлен частичным агонизмом к  $D_2$ -,  $D_3$ - и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторам.

## **Применение антипсихотика третьего поколения карипразина для терапии депрессивных расстройств**

Карипразин является «стабилизатором дофамина» с более высоким сродством к  $D_3$ -рецепторам, чем дофамин, таким образом, усиливая дофаминергическую нейротрансмиссию в прилежащем ядре и гиппокампе. Он связывается с  $D_3$ -рецепторами с аффинностью в 10 раз выше, чем с  $D_2$ -рецепторами, оказывает антагонистическое действие на 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы, является частичным агонистом рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>, обладает умеренной и низкой активностью в отношении гистаминовых рецепторов H<sub>1</sub>- и 5-HT<sub>2C</sub> [49]. Карипразин – антипсихотик третьего поколения, в настоящее время изучаемый в качестве дополнительной терапии у пациентов с РДР, у которых регистрируется недостаточная реакция на стандартную терапию антидепрессантами. Карипразин также исследуется в качестве монотерапии для лечения биполярной депрессии I типа [50, 51] и РДР [52].

Карипразин обладает антидепрессивными свойствами, возможно, из-за его высокой аффинности к  $D_3$ -рецепторам [53, 54], которые экспрессируются в областях мозга, задействованных в мотивации и поведении, связанном с системой вознаграждения. Препарат был одобрен для лечения биполярной депрессии в 2019 г. на основании результатов трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Результаты показали, что препарат является эффективным и хорошо пере-

носимым средством для лечения биполярной депрессии при использовании в дозах 1,5–3,0 мг/день [55, 56].

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали эффективность карипразина в редукации депрессивных симптомов при биполярной депрессии I типа [52]. Карипразин в дозе 1,5 мг/сут обладал наиболее высокой эффективностью и хорошей безопасностью при лечении пациентов с биполярной депрессией I типа [52]. В ретроспективном анализе объединенных данных трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было обнаружено, что карипразин эффективен при целом ряде симптомов биполярной депрессии I типа, таких как усталость и ангедония (за исключением внутреннего напряжения) в дозах 1,5 и 3,0 мг у взрослых пациентов [57]. Кроме того, карипразин может быть также эффективен для редукации когнитивной дисфункции [58, 59]. При изучении безопасности результаты объединенного анализа четырех исследований с участием пациентов с биполярной депрессией показали, что карипразин в дозах 1,5 и 3,0 мг хорошо переносится с минимальными метаболическими изменениями по сравнению с плацебо [58, 59]. Наиболее частыми нежелательными реакциями, с которыми сталкивались пациенты, были акатизия, беспокойство, тошнота и утомляемость. Важно отметить, что карипразин не дестабилизировал настроение и не вызывал маниакального переключения. Кроме того, в группе пациентов, принимающих карипразин, частота суицидальных тенденций была низкой [58, 59].

Анализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал, что карипразин эффективен при лечении биполярной депрессии I типа со смешанными проявлениями в дозах 1,5 и 3,0 мг в день [59]. Терапевтический потенциал карипразина в лечении депрессивных симптомов был показан в различных животных моделях [60–62] и в клинических исследованиях, включая ранее опубликованное плацебо-контролируемое исследование второй фазы, которое продемонстрировало, что дополнительное назначение карипразина в дозе 2,0–4,5 мг/сут эффективно и в целом хорошо переносилось при терапевтически резистентном РДР [52]. Результаты 18–19-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности, безопасности и переносимости более широкого диапазона доз карипразина (1,5–4,5 мг/сут) в качестве антидепрессивной терапии с неадекватным ответом на антидепрессанты в анамнезе, продемонстрировали, что карипразин уменьшал симптомы депрессии. При этом карипразин значительно улучшал у пациентов показатели шкалы общего клинического впечатления (CGI-I) по сравнению с плацебо. У большей части участников был достигнут ответ, оцениваемый по шкале MADRS, при применении карипразина по сравнению с плацебо, но различия не были статистически значимыми [63].

У пациентов с БАР прием карипразина в дозах 1,5 и 3,0 мг приводил к небольшому, но значимому уменьшению депрессивных симптомов, оцениваемых

по шкале MADRS (SMD = -0,26, 95%-ный ДИ: -0,49... -0,02;  $p = 0,040$  и SMD = 0,21, 95%-ный ДИ: -0,41... -0,01;  $p = 0,045$  соответственно) [64].

В открытом 26-недельном исследовании третьей фазы оценивали долгосрочную безопасность и переносимость карипразина, используемого в качестве дополнения к терапии антидепрессантами у пациентов с РДР. Результаты показали, что карипразин в целом безопасен и хорошо переносится [65].

В 19-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании второй фазы оценивали эффективность, безопасность и переносимость присоединения карипразина (0,1–0,3 и 1,0–2,0 мг/сут) в качестве антидепрессанта для лечения резистентных к лечению пациентов с РДР. Более высокие дозы приводили к большим изменениям показателей MADRS и шкалы общего клинического впечатления, а также показателей ответа и ремиссии по MADRS по сравнению с плацебо, при этом регистрируемые параметры эффективности карипразина не достигали уровня статистической значимости. Никаких различий по каким-либо показателям между карипразином в дозе 0,1–0,3 мг/сут и плацебо не наблюдалось. Карипразин относительно хорошо переносился, а частые нежелательные явления, возникающие при лечении (частота более чем на 5 % и вдвое выше, чем в группе плацебо) в обеих группах дозировки включали головную боль, артралгию, беспокойство, утомляемость, повышенный аппетит, бессонницу, сухость во рту и запор. При этом обе дозы карипразина переносились относительно хорошо. У пациентов, принимавших карипразин в дозе 1,0–2,0 мг/сут, наблюдалось большее среднее снижение показателей симптомов депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [66].

Также было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с гибкими дозами у пациентов с РДР с недостаточным ответом на антидепрессанты. По сравнению с плацебо снижение общего балла по шкале MADRS на 8-й неделе было значительно больше при дополнительном приеме карипразина в дозе 2,0–4,5 мг/сут, но не при применении карипразина в дозе 1–2 мг/сут. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, о которых сообщалось у более чем 10 % пациентов при приеме карипразина, включали акатизию (22,3 %), бессонницу (13,6 %) и тошноту (12,8 %) [50].

Ряд двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал эффективность карипразина в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам при резистентном к лечению эпизоде РДР [52]. При этом в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, выполненном Earley et al. [63], не удалось обнаружить значимого улучшения. Метаанализ, проведенный Vázquez et al. [67], установил, что карипразин более эффективен, чем плацебо в достижении дополнительного антидепрессивного эффекта у резистентных к терапии пациентов с РДР. Чтобы полностью прояснить роль карипразина в качестве средства аугментации недостаточно эффективной тимоаналептической терапии пациентов с РДР, необходимы дальнейшие исследования.

Пациенты с БАР и РДР часто имеют нарушения во многих когнитивных областях, таких как память, беглость речи, исполнительные функции, внимание, скорость обработки информации и аффективная память [68]. Эти нейрокогнитивные нарушения могут существенно снижать работоспособность и социальную адаптацию, ухудшать качество жизни [69]. Антагонисты дофамина способны усиливать когнитивные нарушения и вызывать экстрапирамидные реакции [49]. Исследования на животных моделях продемонстрировали эффекты карипразина как частичных агонистов  $D_3$ -рецепторов в стриатуме, прилежащем ядре и вентральном гиппокампе, играющих важную роль в реализации механизма памяти [70]. Кроме того, карипразин значительно уменьшает вызванный фенциклидином (PCP) когнитивный дефицит в исследованиях на животных *in vivo* за счет его активности в отношении  $D_3$ -рецептора [71]. Считается, что соединения, обладающие частичным агонизмом в отношении  $D_3$ -рецепторов, действуют как функциональные агонисты в областях мозга с относительным дефицитом дофамина, вызывая, таким образом, прокогнитивные эффекты [72]. Следовательно, применение препаратов с таким механизмом действия может существенно улучшать социальное функционирование пациентов с РДР [73].

Отметим, что карипразин образует два активных метаболита, десметилкарипразин (DCAR) и дидесметилкарипразин (DDCAR), с периодом полувыведения, основанным на времени достижения равновесного состояния (2–4 дня для карипразина, 1–2 дня для DCAR и 1–3 недели для DDCAR), при этом DDCAR является преобладающим циркулирующим компонентом в равновесном состоянии [74–76]. Также отметим, что благодаря длительному периоду полувыведения карипразина возможно его введение один раз в сутки, что облегчает соблюдение режима терапии [77]. Длительный период полувыведения карипразина и его активных метаболитов, особенно (DDCAR), отличает карипразин от других антипсихотиков, период полувыведения которых, включая их метаболиты, составляет менее четырех дней [76]. Эти особенности фармакокинетики карипразина являются важным преимуществом, позволяющим решить проблему низкой эффективности фармакотерапии при несоблюдении режима лечения после выписки из стационара и первых амбулаторных приемов.

## Заключение

Вероятно, депрессивные состояния являются гетерогенными расстройствами, и их сложный патогенез обуславливает большую вариабельность реакции на разные препараты. Только одна треть пациентов с депрессивным эпизодом отвечает на лечение первой линии. При рефрактерной депрессии терапией выбора может являться сочетание антидепрессантов с атипичными антипсихотиками. Обычно для этого используются более низкие дозы антипсихотиков, чем при шизофрении. Частичные агонисты дофаминовых рецепторов представляют собой новое поколение атипичных антипсихотиков,

показавших тимоаналептический эффект. Антипсихотик третьего поколения карипразин был исследован в качестве средства для лечения депрессивных эпизодов при как при БАР, так и при РДР. При этом карипразин показал достаточно высокую эффективность, улучшение показателей социального функционирования и обладал высокой безопасностью, что делает его перспективным препаратом в терапии депрессии. По-видимому, такие особенности клинического действия препарата связаны с его уникальным фармакологическим профилем и прежде всего с модулирующим действием на дофаминергическую систему, включая сбалансированное агонистическое и антагонистическое влияние на  $D_2$  /  $D_3$ -рецепторы [78]. Карипразин является также частичным агонистом и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов и антагонистом рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> и, кроме того, обладает самым высоким сродством к  $D_3$ -рецепторам [79, 80], что отчасти объясняет его эффективность при БАР и РДР [81].

Клиническая эффективность и высокая безопасность карипразина при лечении расстройств аффективного спектра была подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Необходимо провести более долгосрочные сравнительные исследования, чтобы подтвердить эффективность препарата при лечении РДР. Длительный период полувыведения карипразина по сравнению с другими антипсихотиками и антидепрессантами дает важное преимущество с учетом того, что пациенты с депрессивными нарушениями часто не соблюдают режим лечения. Важно отметить, что карипразин также демонстрирует благоприятный профиль в отношении метаболических, сердечно-сосудистых, гематологических параметров [82].

Таким образом, появление карипразина расширяет наши терапевтические возможности при лечении резистентных к стандартной тимоаналептической терапии депрессивных эпизодов в рамках БАР и РДР.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 873278. – <https://doi.org/10.1155/2013/873278>
- Mergl R. et al. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition // *Depression and Anxiety*. – 2007. – Vol. 24, no. 3. – Pp. 185–195. – <https://doi.org/10.1002/da.20192>
- Sheehan D.V. Establishing the real cost of depression // *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. – 2002. – Vol. 11, no. 8, suppl. – Pp. 7–25.
- Dean J., Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени В.В. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Алфимов Р.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентных депрессиях // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 438–473.
- Perez-Caballero L. et al. Monoaminergic system and depression // *Cell and Tissue research*. – 2019. – Vol. 377. – Pp. 107–113. – <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Lang U.E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31, no. 6. – Pp. 761–777. – <https://doi.org/10.1159/000350094>
- Blier P., Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 128. – Pp. S3–S10. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70003-9)
- Horacek J. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20. – Pp. 389–409. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
- Carlsson A. Dopamine receptor agonists: intrinsic activity vs. state of receptor // *Journal of Neural Transmission*. – 1983. – Vol. 57. – Pp. 309–315. – <https://doi.org/10.1007/BF01249001>
- Keltner N.L., Johnson V. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? // *Perspectives in Psychiatric Care*. – 2002. – Vol. 38, no. 4. – Art. 157. – <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2002.tb01566.x>
- Mailman R.B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16, no. 5. – Pp. 488–501. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder—the state of the art for 2021 // *Psychiatria Polska*. – 2021. – Vol. 55, no. 3. – Pp. 481–496. – <https://doi.org/10.12740/pp/132961>
- Ceskova E., Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 741–747. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
- Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 45. – Pp. 54–63. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Carlsson A. The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression // *Pharmacopsychiatry*. – 1976. – Vol. 9, no. 01. – Pp. 2–10. – <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094471>
- Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 873278. – <https://doi.org/10.1155/2013/873278>
- Mergl R. et al. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition // *Depression and Anxiety*. – 2007. – Vol. 24, no. 3. – Pp. 185–195. – <https://doi.org/10.1002/da.20192>
- Sheehan D.V. Establishing the real cost of depression // *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. – 2002. – Vol. 11, no. 8, suppl. – Pp. 7–25.
- Dean J., Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – Pp. 101–111. – <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie hipotezy rekurrentnoj depressii [obzor] // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni V.V. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Alfimov R.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Metody preodoleniya terapevtecheskoy rezistentnosti pri rekurrentnykh depressijah // *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike*. – М.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – С. 438–473.
- Perez-Caballero L. et al. Monoaminergic system and depression // *Cell and Tissue research*. – 2019. – Vol. 377. – Pp. 107–113. – <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Lang U.E., Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2013. – Vol. 31, no. 6. – Pp. 761–777. – <https://doi.org/10.1159/000350094>
- Blier P., Blondeau C. Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 128. – Pp. S3–S10. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70003-9)
- Horacek J. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20. – Pp. 389–409. – <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
- Carlsson A. Dopamine receptor agonists: intrinsic activity vs. state of receptor // *Journal of Neural Transmission*. – 1983. – Vol. 57. – Pp. 309–315. – <https://doi.org/10.1007/BF01249001>
- Keltner N.L., Johnson V. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? // *Perspectives in Psychiatric Care*. – 2002. – Vol. 38, no. 4. – Art. 157. – <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2002.tb01566.x>
- Mailman R.B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16, no. 5. – Pp. 488–501. – <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder—the state of the art for 2021 // *Psychiatria Polska*. – 2021. – Vol. 55, no. 3. – Pp. 481–496. – <https://doi.org/10.12740/pp/132961>
- Ceskova E., Silhan P. Novel treatment options in depression and psychosis // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – Pp. 741–747. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S157475>
- Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 45. – Pp. 54–63. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Carlsson A. The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression // *Pharmacopsychiatry*. – 1976. – Vol. 9, no. 01. – Pp. 2–10. – <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094471>

18. De Deurwaerdère P., Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – Vol. 151. – Pp. 175–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>
19. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, no. 24. – Art. 9532. – <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
20. Ślifirski G., Król M., Turlo J. 5-HT receptors and the development of new antidepressants // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, no. 16. – Art. 9015. – <https://doi.org/10.3390/ijms22169015>
21. Eshel N. et al. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 479–486. – <https://doi.org/10.1038/nn.4239>
22. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – Vol. 5, no. 6. – Pp. 483–494. – <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
23. Wise R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on // *Neurotoxicity Research*. – 2008. – Vol. 14. – Pp. 169–183. – <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
24. Pandit R. et al. Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41, no. 9. – Pp. 2241–2251. – <https://doi.org/10.1038/npp.2016.19>
25. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 24–532. – <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
26. Sultan K.T., Brown K.N., Shi S.H. Production and organization of neocortical interneurons // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 221. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00221>
27. Buzsaki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*. – 2004. – Vol. 304, no. 5679. – Pp. 1926–1929. – <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
28. Steullet P. et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176, no. 1. – Pp. 41–51. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.021>
29. Taliáz D. et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 80–92. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
30. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, no. 7215. – Pp. 894–902. – <https://doi.org/10.1038/nature07455>
31. Hall J., Thomas K.L., Everitt B.J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning // *Nature Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3, no. 6. – Pp. 533–535. – <https://doi.org/10.1038/75698>
32. Li P., Snyder G.L., Vanover S.E., Vanover K.E. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 16, no. 29. – Pp. 3385–3403. – <https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>
33. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 73–83. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
34. Szapacs M.E. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2004. – Vol. 140, no. 1–2. – Pp. 81–92. – <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.03.026>
35. Santarelli L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants // *Science*. – 2003. – Vol. 301, no. 5634. – Pp. 805–809. – <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
36. Surget A. et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation // *Molecular Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, no. 12. – Pp. 1177–1188. – <https://doi.org/10.1038/mp.2011.48>
37. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
38. Chikama K. et al. Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse // *Brain Res*. – 2017. – Vol. 1676. – Pp. 77–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.006>
39. Patrício P. et al. Differential and converging molecular mechanisms of antidepressants' action in the hippocampal dentate gyrus // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 338–349. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.176>
40. Bessa J.M. et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling // *Molecular Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, no. 8. – Pp. 764–773. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
41. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
42. Wang H.D., Deutch A.Y. Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss: reversal by atypical antipsychotic drug treatment // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 1276–1286. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301521>
43. Morais M. et al. The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, no. 6. – Pp. e1146–e1146. – <https://doi.org/10.1038/tp.2017.120>
18. De Deurwaerdère P., Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – Vol. 151. – Pp. 175–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>
19. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, no. 24. – Art. 9532. – <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
20. Ślifirski G., Król M., Turlo J. 5-HT receptors and the development of new antidepressants // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, no. 16. – Art. 9015. – <https://doi.org/10.3390/ijms22169015>
21. Eshel N. et al. Dopamine neurons share common response function for reward prediction error // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, no. 3. – Pp. 479–486. – <https://doi.org/10.1038/nn.4239>
22. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – Vol. 5, no. 6. – Pp. 483–494. – <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
23. Wise R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on // *Neurotoxicity Research*. – 2008. – Vol. 14. – Pp. 169–183. – <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
24. Pandit R. et al. Melanocortin 3 receptor signaling in midbrain dopamine neurons increases the motivation for food reward // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41, no. 9. – Pp. 2241–2251. – <https://doi.org/10.1038/npp.2016.19>
25. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17, no. 8. – Pp. 24–532. – <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
26. Sultan K.T., Brown K.N., Shi S.H. Production and organization of neocortical interneurons // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 221. – <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00221>
27. Buzsaki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*. – 2004. – Vol. 304, no. 5679. – Pp. 1926–1929. – <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
28. Steullet P. et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176, no. 1. – Pp. 41–51. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.021>
29. Taliáz D. et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 80–92. – <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
30. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, no. 7215. – Pp. 894–902. – <https://doi.org/10.1038/nature07455>
31. Hall J., Thomas K.L., Everitt B.J. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning // *Nature Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3, no. 6. – Pp. 533–535. – <https://doi.org/10.1038/75698>
32. Li P., Snyder G.L., Vanover S.E., Vanover K.E. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: Past, present and future // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 16, no. 29. – Pp. 3385–3403. – <https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>
33. Martinowich K., Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 1. – Pp. 73–83. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
34. Szapacs M.E. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2004. – Vol. 140, no. 1–2. – Pp. 81–92. – <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.03.026>
35. Santarelli L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants // *Science*. – 2003. – Vol. 301, no. 5634. – Pp. 805–809. – <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
36. Surget A. et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation // *Molecular Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16, no. 12. – Pp. 1177–1188. – <https://doi.org/10.1038/mp.2011.48>
37. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
38. Chikama K. et al. Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse // *Brain Res*. – 2017. – Vol. 1676. – Pp. 77–82. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.006>
39. Patrício P. et al. Differential and converging molecular mechanisms of antidepressants' action in the hippocampal dentate gyrus // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 338–349. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.176>
40. Bessa J.M. et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling // *Molecular Psychiatry*. – 2009. – Vol. 14, no. 8. – Pp. 764–773. – <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
41. Mateus-Pinheiro A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis // *Translational Psychiatry*. – 2013. – Vol. 3, no. 1. – Pp. e210–e210. – <https://doi.org/10.1038/tp.2012.141>
42. Wang H.D., Deutch A.Y. Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss: reversal by atypical antipsychotic drug treatment // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 1276–1286. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301521>
43. Morais M. et al. The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, no. 6. – Pp. e1146–e1146. – <https://doi.org/10.1038/tp.2017.120>

44. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American Journal of Psychiatry*. – 1965. – Vol. 122, no. 5. – Pp. 509–522. – <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
45. Bunney W.E. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders // *Psychopharmacology Communications*. – 1975. – Vol. 1, no. 6. – Pp. 599–609.
46. Ashok A. et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22. – Pp. 666–679. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
47. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
48. Jensen N.H. et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – Pp. 2303–2312. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
49. Tuppurainen H. et al. Extrapyramidal side-effects and dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor binding in substantia nigra // *Nord J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 64, no. 4. – Pp. 233–238. – <https://doi.org/10.3109/08039480903484076>
50. Durgam S. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, no. 3. – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
51. Медведев В.Э. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
52. Durgam S. et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 3. – Art. 6112. – <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10070>
53. Kiss B., Horti F., Bobok A. Poster# 16 cariprazine, a D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> dopamine receptor partial agonist antipsychotic, displays greater D<sub>3</sub> receptor occupancy in vivo compared with other antipsychotics // *Schizophrenia Research*. – 2012. – No. 136. – Art. S190. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)70588-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)70588-1)
54. Slifstein M. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia: a clinical PET study with [11C](+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – Pp. S520–S521.
55. Tohen M. Cariprazine as a treatment option for depressive episodes associated with bipolar I disorder in adults: an evidence-based review of recent data // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 2005–2012. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240860>
56. Петрова Н.Н. Расстройства аутистического спектра во взрослом возрасте. Обзор // *Психиатрия, Психотерапия и Клиническая Психология*. – 2022. – Т.13, № 2. – С. 179–191. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.13.2.003>
57. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
58. Ragguett R.M., McIntyre R.S. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review // *Expert Rev Neurother*. – 2019. – Vol. 19, no. 4. – Pp. 317–323. – <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580571>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 4. – Pp. 502–510. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Lam R.W. et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, no. 8. – Pp. 685–693. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0805>
61. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, no. 9. – Pp. 980–991. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>
62. Wright B.M., Eiland III E.H., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2013. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 344–359. – <https://doi.org/10.1002/phar.1204>
63. Earley W.R. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2018. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 62–80.
64. Pinto J.V. et al. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22, no. 4. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
65. Vieta E. et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246>
66. Fava M. et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 312–321. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000235>
44. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // *American Journal of Psychiatry*. – 1965. – Vol. 122, no. 5. – Pp. 509–522. – <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
45. Bunney W.E. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders // *Psychopharmacology Communications*. – 1975. – Vol. 1, no. 6. – Pp. 599–609.
46. Ashok A. et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22. – Pp. 666–679. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
47. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
48. Jensen N.H. et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – Pp. 2303–2312. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301646>
49. Tuppurainen H. et al. Extrapyramidal side-effects and dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor binding in substantia nigra // *Nord J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 64, no. 4. – Pp. 233–238. – <https://doi.org/10.3109/08039480903484076>
50. Durgam S. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, no. 3. – Pp. 271–281. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020164>
51. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennyyi preparat dlya lecheniya shizofrenii i bipolyarnogo rasstroistva // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
52. Durgam S. et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77, no. 3. – Art. 6112. – <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10070>
53. Kiss B., Horti F., Bobok A. Poster# 16 cariprazine, a D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> dopamine receptor partial agonist antipsychotic, displays greater D<sub>3</sub> receptor occupancy in vivo compared with other antipsychotics // *Schizophrenia Research*. – 2012. – No. 136. – Art. S190. – [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)70588-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)70588-1)
54. Slifstein M. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia: a clinical PET study with [11C](+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – Pp. S520–S521.
55. Tohen M. Cariprazine as a treatment option for depressive episodes associated with bipolar I disorder in adults: an evidence-based review of recent data // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2021. – Vol. 15. – Pp. 2005–2012. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S240860>
56. Petrova N.N. Rasstroistva autisticheskogo spektra vo vzrosлом vozraste. Obzor // *Psikhiatriya, Psikhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya*. – 2022. – Т.13, № 2. – С. 179–191. – <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.13.2.003>
57. Yatham L.N. et al. A positron emission tomography study of dopamine transporter density in patients with bipolar disorder with current mania and those with recently remitted mania // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, no. 12. – Pp. 1217–1224. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3541>
58. Ragguett R.M., McIntyre R.S. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review // *Expert Rev Neurother*. – 2019. – Vol. 19, no. 4. – Pp. 317–323. – <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580571>
59. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W., Patel M., Stahl S.M. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS spectrums*. – 2020. – Vol. 25, no. 4. – Pp. 502–510. – <https://doi.org/10.1017/S1092852919001287>
60. Lam R.W. et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, no. 8. – Pp. 685–693. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0805>
61. Nelson J.C., Papakostas G.I. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, no. 9. – Pp. 980–991. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030312>
62. Wright B.M., Eiland III E.H., Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2013. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 344–359. – <https://doi.org/10.1002/phar.1204>
63. Earley W.R. et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2018. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 62–80.
64. Pinto J.V. et al. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22, no. 4. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
65. Vieta E. et al. Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, no. 2. – Pp. 76–83. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000246>
66. Fava M. et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 33, no. 6. – Pp. 312–321. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000235>



67. Bahji A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 269. – Pp. 154–184. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>
68. Batinic B. et al. Assessment of cognitive function, social disability and basic life skills in euthymic patients with bipolar disorder // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 320–327. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.320>
69. Tabarés-Seisdedos R. et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2008 – Vol. 109, no. 3. – Pp. 286–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
70. Huang M. et al. The role of dopamine D3 receptor partial agonism in cariprazine-Induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2019 – Vol. 371, no. 2. – Pp. 517–525. – <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259879>
71. Zimnisky R. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 22. – Pp. 91–100. – <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>
72. Stahl S. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 375–384. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000608>
73. Calabrese F. 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. – <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
74. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv Ther*. – 2013. – Vol. 30, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
75. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract*. – 2019. – Vol. 73, no. 10. – Art. 13397. – <https://doi.org/10.1111/ijcp.13397>
76. Nakamura T. et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // *Drug Des Devel Ther*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
77. Caccia S. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S35137>
78. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
79. Earley W. et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – Pp. 282–288. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.020>
80. Mohr P., Masopust J., Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 2491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
81. Forte A. et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2015 – Vol. 178. – Pp. 71–78. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
82. Rancans E. et al. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021 – Vol. 36, no. 3. – Pp. 154–161. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000351>
67. Bahji A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 269. – Pp. 154–184. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>
68. Batinic B. et al. Assessment of cognitive function, social disability and basic life skills in euthymic patients with bipolar disorder // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 320–327. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.320>
69. Tabarés-Seisdedos R. et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2008 – Vol. 109, no. 3. – Pp. 286–299. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
70. Huang M. et al. The role of dopamine D3 receptor partial agonism in cariprazine-Induced neurotransmitter efflux in rat hippocampus and nucleus accumbens // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2019 – Vol. 371, no. 2. – Pp. 517–525. – <https://doi.org/10.1124/jpet.119.259879>
71. Zimnisky R. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 22. – Pp. 91–100. – <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>
72. Stahl S. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2017. – Vol. 22, no. 5. – Pp. 375–384. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000608>
73. Calabrese F. 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. – <https://doi.org/10.1017/S109285291900083X>
74. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv Ther*. – 2013. – Vol. 30, no. 2. – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0006-7>
75. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract*. – 2019. – Vol. 73, no. 10. – Art. 13397. – <https://doi.org/10.1111/ijcp.13397>
76. Nakamura T. et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment) // *Drug Des Devel Ther*. – 2016. – Vol. 10. – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S95100>
77. Caccia S. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – Pp. 319–328. – <https://doi.org/10.2147/TCRM.S35137>
78. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov. // *Sovremennaya Terapiya Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
79. Earley W. et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: a post hoc analysis of pooled data // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – Pp. 282–288. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.020>
80. Mohr P., Masopust J., Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 2491. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
81. Forte A. et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2015 – Vol. 178. – Pp. 71–78. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011>
82. Rancans E. et al. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021 – Vol. 36, no. 3. – Pp. 154–161. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000351>