

© Асадуллин А.Р., 2025
© Гасенко К.А., 2025

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-110-121>

Возможности рациональной терапии антипсихотиками пациентов с шизофренией и коморбидной зависимостью от психоактивных веществ

Азат Раилевич Асадуллин¹, Ксения Александровна Гасенко²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

²БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодников», Омск, Россия

Автор для корреспонденции: Азат Раилевич Асадуллин, droar@yandex.ru

Резюме

Обоснование: злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) широко распространено среди пациентов, страдающих шизофренией. Выбор тактики лечения пациента с двойным диагнозом представляет значительные трудности для клинициста за счет особенностей взаимовлияния двух заболеваний, худшей переносимости психофармакотерапии, низкого комплаенса. **Цель исследования:** проанализировать данные литературы, посвященной патогенезу развития коморбидных расстройств вследствие употребления ПАВ у пациентов, страдающих шизофренией, и современным стратегиям их лечения антипсихотиками с кратким обзором механизмов сочетанного действия препаратов. **Материалы и методы:** по ключевым словам «шизофрения», «зависимость от алкоголя», «коморбидность» «антипсихотическая терапия», “schizophrenia”, “alcohol use disorder”, “SUD”, “comorbidity”, “antipsychotic drugs” проведен поиск научных публикаций в базах Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed и составлен нарративный обзор литературы. **Заключение:** существуют различные теории, призванные объяснить механизм формирования коморбидной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией. Современные исследования предполагают нейробиологическую общность этих расстройств, что и определяет терапевтическую стратегию в отношении данной группы больных. Анализ научных публикаций позволяет сделать вывод о перспективности применения эффективности антипсихотиков 3-го поколения в лечении коморбидных расстройств, что может стать объектом дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: шизофрения, коморбидность, алкоголизм, двойной диагноз, антипсихотики, карипразин

Для цитирования: Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Возможности рациональной терапии антипсихотиками пациентов с шизофренией и коморбидной зависимостью от психоактивных веществ. *Психиатрия*. 2025;23(2):110–121. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-110-121>

REVIEW

UDC 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-110-121>

The Possibilities of Rational Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia and Comorbid Substance Dependence

Azat R. Asadullin¹, Kseniia A. Gasenko²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Omsk Regional Psychiatric Hospital named after N.N. Solodnikov, Omsk, Russia

Corresponding author: Azat R. Asadullin, droar@yandex.ru

Summary

Background: substance abuse disorder is widespread among schizophrenic patients. The choice of treatment strategy for a patient with a dual diagnosis presents significant difficulties for the clinician due to the peculiarities of the mutual influence of the two diseases, worse tolerance of psychopharmacotherapy, and low compliance. **The aim of review** was to analyze the scientific publications on the pathogenesis of comorbid substance use disorders in schizophrenic patients and current strategies of their treatment with antipsychotics considering drug interactions. **Materials and Methods:** a narrative review of scientific publications was compiled using available sources in the literature, including a search using combinations of keywords «шизофрения», «зависимость от алкоголя», «коморбидность» «антипсихотическая терапия», “schizophrenia”, “alcohol use disorder”, “SUD”, “comorbidity”, “antipsychotic drugs” in Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed databases. **Conclusion:** there are various theories designed to explain the mechanism of comorbid addiction formation in patients suffering from schizophrenia. One way or another at present, the common neurobiological basis of these disorders is no doubt, that determines the therapeutic strategy for this group of patients. The available publications shows promising prospects for the effectiveness of 3rd generation antipsychotics in the treatment of comorbid disorders, but further researches are needed.

Keywords: schizophrenia, substance use disorder, SUD, alcohol use disorder, comorbidity, antipsychotic drugs, Cariprazine

For citation: Asadullin A.R., Gasenko K.A. The Possibilities of Rational Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia and Comorbid Substance Dependence. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(2):110–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-110-121>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения и зависимость от биологически активных веществ — это тяжелые психические расстройства, которыми страдает 0,8–1,2% и 3,5–5,6% населения во всем мире соответственно. Значительная часть пациентов, страдающих шизофренией, имеет более высокий уровень потребления психоактивных веществ, варьирующийся от эпизодического употребления до сформированного синдрома зависимости. J.Y. Khokhar и соавт. обнаружили, что у 47% пациентов с шизофренией в течение жизни возникают серьезные проблемы с употреблением наркотиков или алкоголя по сравнению с 16% населения в целом¹. Недавнее исследование M. Lähteenvuo и соавт., проведенное на выборке из 45 476 чел. с диагнозом «шизофрения», показало, что распространенность расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, составила от 26 до 31%². Авторы определили, что любое сопутствующее расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, сопровождалось при шизофрении повышением риска госпитализации и смертностью на 50–100% выше по сравнению с пациентами с шизофренией без расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Эти данные перекликаются с обзором R.A. Chambers и соавт., в котором показано, что у пациентов с шизофренией в 4,6 раза чаще наблюдаются расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, чем у лиц без психических заболеваний³.

Шизофрения и аддиктивные расстройства и по отдельности связаны с неблагоприятными последствиями, но сопутствующее течение этих заболеваний дополнительно усложняет и без того неоднородную клиническую картину, часто маскируя симптомы одного или обоих заболеваний и увеличивая риск нежелательных исходов у пациентов. В этих случаях, как правило, чаще бывают рецидивы, наблюдается более тяжелое течение заболевания и возникают известные трудности при проведении реабилитации. Наличие расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) и психического заболевания у одного и того же пациента, принято называть двойным диагнозом (ДД) или коморбидным расстройством [1, 2].

Цель — в рамках нарративного обзора провести анализ данных научных публикаций, посвященных патогенезу развития коморбидных расстройств в виде употребления ПАВ пациентами, страдающими шизофренией, и обсудить возможные стратегии лечения антипсихотиками, учитывая безопасность фармакотерапии и нацеленность на улучшение качества жизни пациентов с двойным диагнозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск, отбор и анализ публикаций, посвященных означенной теме. Поисковые запросы были сформулированы таким образом, чтобы охватить максимально разносторонние аспекты применения антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией и коморбидным злоупотреблением ПАВ. С этой целью использовали различные комбинации ключевых слов: «шизофрения», «зависимость от алкоголя», «коморбидность» «антипсихотическая терапия», “schizophrenia”, “alcohol use disorder”, “Substance use disorder”, “SUD”, “comorbidity”, “antipsychotic drugs”. Поиск проводился в базах данных Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed. Были разработаны следующие критерии включения публикаций в обзор: соответствие теме обзора, дата публикации не позднее 01.12.2024 г. Критериями невключения/исключения стали: наличие только резюме при отсутствии полного текста, тезисы, монографии, учебные пособия. Таким образом, в обзор было включено 61 публикация.

Обзор является нарративным и не полностью охватывает все обозначенные проблемы.

Гипотезы коморбидности шизофрении и зависимости от психоактивных веществ

В современной литературе описаны несколько основных гипотез коморбидности, на основании которых можно объяснить механизмы взаимовлияния шизофрении и расстройств употребления алкоголя [3].

В соответствии с моделью диатез-дистресса пациенты с шизофренией оказываются более уязвимыми в отношении воздействия психоактивных веществ, когда даже не самый тяжелый уровень злоупотребления алкоголем способен привести к неблагоприятным последствиям — развитию манифестного психоза или очередному обострению [4]. Последние исследования демонстрируют более ранний дебют шизофрении у пациентов с употреблением ПАВ, в том числе алкоголя, в анамнезе [5, 6].

Теория накопления факторов риска [7] постулирует, что более низкий социальный, образовательный и профессиональный уровень пациентов с шизофренией в совокупности с бедностью, стигматизацией

¹ Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018 Apr;194:78–85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016 Epub 2017 Apr 14. PMID: 28416205; PMCID: PMC6094954.

² Lähteenvuo M. et al. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2021. Т. 144. №. 1. с. 42–49.

³ Chambers R.A., Krystal J.H., Self D.W. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia // *Biological psychiatry*. – 2001. Т. 50. №. 2. с. 71–83.

и изолированностью приводит к более высокому риску развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Однако только критическим накоплением социально-экономических и демографических факторов невозможно объяснить сосуществование двух заболеваний.

В соответствии с гипотезой самолечения, представленной еще в 1985 г. E.J. Khantzian [8] и L.C. McKernan и соавт. [9], пациенты, страдающие шизофренией, используют алкоголь, чтобы облегчить свое состояние. Эта гипотеза основана на психологической концепции отрицательного подкрепления, связанного с целенаправленным устранением неприятного стимула. Более того, авторы утверждают, что и выбор ПАВ обусловлен доминирующей симптоматикой и желаемым эффектом, которого пациент стремится достигнуть, и предполагают, что лечение основного заболевания способно улучшить прогноз в отношении аддикции.

Хотя концепция самолечения правдоподобна, большинство исследований не выявили (или выявили очень слабую) связь между улучшением симптомов шизофрении и употреблением психоактивных веществ. Анализ самоотчетов об улучшении психического состояния при употреблении ПАВ противоречит одновременным объективным клиническим наблюдениям, которые явно указывают на обострение симптомов. Более того, употребление наркотиков или алкоголя значительно повышает вероятность повторной госпитализации, увеличивает продолжительность госпитализации, потребность в более высоких дозах антипсихотиков и влияет на несоблюдение режима лечения пациентами с шизофренией. Наиболее сомнительным аспектом гипотезы самолечения является утверждение ее апологетов о том, что предрасположенность к зависимости является реакцией на негативные симптомы шизофрении или побочные эффекты, вызванные фармакотерапией, и таким образом она представляет собой вторичный симптом. При коморбидности шизофрении и аддикции достаточно часто наблюдается практически одновременный дебют симптомов обоих заболеваний. Последние исследования в этой области позволяют предположить, что повышенная склонность к аддиктивному поведению может отражать влияние нейрпатологии шизофрении на нейронные связи, отвечающие за вознаграждение и подкрепление.

Таким образом, современные теории опираются на возможную общность нейробиологии этих двух заболеваний и предполагают, что и шизофрения, и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, имеют общую патофизиологию, связанную с перекрытием нарушений активности нейронных цепей [10]. Предполагается, что употребление психоактивных веществ может быть связано с дисфункцией системы вознаграждения мозга, которая более выражена у пациентов с шизофренией.

Эту гипотезу подтверждают два основных принципа:

1. Предполагаемая нейрпатология, лежащая в основе шизофрении, включает в себя изменения в нейроанатомических структурах, которые регулируют положительное подкрепление, мотивацию, поведенческое торможение и аддиктивное поведение.

2. Экспериментальные вмешательства, моделирующие психопатологические и поведенческие аспекты шизофрении у экспериментальных животных, также способствуют положительному подкреплению и стимулирующему мотивационному эффекту системы вознаграждения.

В отличие от гипотезы самолечения, которая предполагает, что сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами является вторичной реакцией на негативные симптомы шизофрении, гипотеза нейробиологической общности предполагает, что аддикция является первичной, впрочем, так же как и шизофрения. Теория нейробиологической общности заключается в том, что в основе частой коморбидности этих двух патологий лежат процессы, прежде всего связанные с нарушением положительного подкрепления, которые более выражены при шизофрении, что усиливает мотивационные и поведенческие реакции на вызывающие зависимость вещества.

Концепция нейробиологической общности [10], явившаяся причиной стольких споров, казалось бы, противоречит «нозологическому принципу» классификации психических болезней, но, если углубиться в патогенез и причинно-следственные связи, становится понятным, почему разные этиологические причины могут приводить к возникновению сходных клинических феноменов, например, психоза. Современная психофармакология с ее ориентацией на симптомы и синдромы-мишени только подтверждает эту идею.

Гипотезы формирования шизофрении и зависимости

Дофаминовая гипотеза шизофрении и зависимости

Дофамин — ключевой нейромедиатор, участвующий в физиологических процессах, таких как двигательная активность, мотивация, вознаграждение, когнитивные функции, а также материнское и репродуктивное поведение. Таким образом, нарушения в работе дофаминергической системы связаны со множеством психических заболеваний человека.

S.M. Stahl определяет психоз не как отдельное расстройство, а как синдром, встречающийся при нозологически различной психопатологии, в частности, при шизофрении и биполярном аффективном расстройстве [11]. Одним из первых концепцию психоза, а именно роль дофаминовых рецепторов в его формировании, описал J.M. Van Rossum в 1966 г. Автор предположил, что «чрезмерная стимуляция дофаминовых рецепторов может быть частью этиологии психоза» [12]. У пациентов с шизофренией повышенный уровень дофамина и его метаболитов наблюдается и после смерти. Современные нейровизуализационные исследования показали, что негативные и когнитивные симптомы

связаны со снижением дофаминергической активности мезокортикального пути и уменьшением стимуляции рецепторов D₁, D₃ и D₄ в префронтальной коре [13]. Дофамин, участвуя в различных процессах, сопряженных с компульсивным поведением, вознаграждением и формированием привычек играет ключевую роль в расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, а также в формировании и закреплении механизмов, ведущих к зависимости. Дофаминовая теория зависимости была впервые опубликована Т.Е. Robinson, К.С. Berridge в 1993 г. Согласно этой теории, мезолимбические дофаминовые системы мозга опосредуют стимульную мотивацию («желание») употреблять вызывающие зависимость ПАВ, а у некоторых людей длительная сенсibilизация мезолимбических систем ПАВ избирательно усиливает их «желание» употреблять наркотики, приводя к снижению контроля за их потреблением. Считается, что зависимость возникает в первую очередь из-за гиподофаминергического состояния (например, из-за потери удовольствия или влечения — дефицита вознаграждения), другие исследователи полагают, что в патогенезе зависимости лежит гиперактивации дофаминергического состояния (чрезмерного «желания», вызванного сигналами о наркотиках).

В течение почти 50 лет гипотеза о дофамине доминировала в понимании патофизиологии шизофрении и зависимости.

Глутаматергическая теория шизофрении и зависимости

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в мозге и имеет решающее значение для синаптических и нейронных механизмов, лежащих в основе формирования симптомов шизофрении и зависимости.

Глутаматергическая теория психоза впервые представлена в середине прошлого века, фактически с момента синтеза и начала употребления диссоциативных анестетиков фенциклидина и кетамина, которые вызвали негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, схожие с симптомами шизофрении. Впоследствии было описано, что эти соединения реализуют свои эффекты путем блокирования N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDAR) [14]. Эти рецепторы регулируют поступление ионов кальция, калия и натрия в клетки и из клеток, связываясь с лиганд-зависимыми каналами. Недавние нейровизуализационные исследования подтвердили, что нарушения в регуляции глутаматергической передачи могут способствовать возникновению положительных и негативных симптомов и когнитивной дисфункции. В основе этого феномена лежит измененная чувствительность NMDAR, расположенного в рецепторах гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в коре головного мозга [15]. Эксперименты по введению молекул-блокаторов NMDAR, показали усиление высвобождения дофамина и выявили, что этот эффект более выражен у пациентов с шизофренией, что указывает на возможную связь между глутаматергической

и дофаминергической передачей сигналов и его роль в патогенезе психоза [16].

Глутамат также участвует и в механизме формирования зависимости через свои ионотропные рецепторы, в частности, через рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и N-метил-D-аспартата (NMDA) [14]. В вентральной покрышечной области экспрессирующий глутаматергические нейроны везикулярный транспортер глутамата 2 (VGLUT2) проникает в лимбические и кортикальные области, возбуждая соседние дофаминергические нейроны. VGLUT2 также присутствует в дофаминергических нейронах, выступающих из VTA в NAc, обеспечивая взаимодействие между глутаматом и дофамином в формировании пластичности постсинаптических AMPA-рецепторов в случае длительного приема ПАВ.

Исследования пациентов с двойным диагнозом выявляют атрофию коры головного мозга и повсеместную потерю глутаматергических синаптических шипиков, что нельзя объяснить нарушением только дофаминергической функции. Полногеномные ассоциативные исследования показывают, что по меньшей мере 30 генов, связанных с риском развития шизофрении и зависимости, кодируют белки, локализованные в глутаматергических синапсах, и подавляют глутаматную нейротрансмиссию, особенно направленную на NMDA-рецепторы мозжечка.

Серотонинергическая теория шизофрении и зависимости

Серотонин выполняет множество функций в центральной нервной системе и играет серьезную роль в тонком балансе функций нейронов. Исследования подтвердили, что естественный мозговой серотонин играет важнейшую роль в когнитивных и ряде адаптивных процессов — от гомеостаза до репродукции. Однако в настоящее время сложно полностью понять все тонкости передачи сигнала серотонином и объединить наблюдения, сделанные на разных уровнях анализа. Разнообразное и многоаспектное влияние серотонина на работу мозга затрудняет построение теорий о функциях серотонина, его участии в патогенезе шизофрении и зависимости и их коморбидности.

История исследований возможной роли серотонина в генезе психоза и шизофрении начинается с момента синтеза и начала употребления галлюциногенных препаратов, которые действуют как агонисты серотониновых рецепторов типа 2A, а именно — с повторным открытием А.Ф. Шульгиным диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД). Впоследствии было показано, что данный эффект быть связан с чрезмерным высвобождением нейромедиаторов или повышенной экспрессией рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина; 5-HT), где ключевую роль играет рецептор 5HT2A [17]. Революционным открытием в области лечения психических заболеваний, а точнее психотических нарушений, вызванных болезнью Паркинсона, а также психоза при деменции, стало то, что антагонизм 5HT2A без антагонизма D2 оказался эффективным, что привело

к вопросу о том, не является ли серотонин гиперактивирующим в отношении рецепторов 5-HT_{2A}. Избыточная активация 5-HT_{2A}-рецепторов может приводить к повышенному высвобождению глутамата в вентральной покрышечной области, а этот процесс может дополнительно активировать мезолимбический дофаминовый путь как часть цепной реакции в патогенезе психотических проявлений, таких как слуховые галлюцинации и параноидный бред (типичные позитивные симптомы шизофрении) [11]. И напротив, блокирование 5-HT_{2A}-рецепторов в префронтальной коре может повысить активность дофаминергической системы в этой области мозга, на чем основано действие атипичных нейролептиков и их возможного влияния на симптомы дефицита и когнитивные нарушения при шизофрении [18].

Что касается пациентов с синдромом зависимости (не принимающих терапию), то у них наблюдается снижение уровня триптофана и уменьшение синтеза 5-гидрокситриптофана. В результате исследований, в динамике оценивающих во время эмоционального ответа изменения синтеза серотонина, нарушенного у пациентов с синдромом зависимости, было обнаружено значительное увеличение синтеза серотонина в различных областях мозга, участвующих в получении вознаграждения, при сохранении (или незначительном увеличении) его уровня в зонах мозга, не ответственных за вознаграждение.

Таким образом, изменения в концентрации серотонина могут способствовать развитию шизофрении, и наоборот, шизофрения может постепенно влиять на серотонинергические системы мозга. Аналогично происходит и с зависимостью, но стоит отметить, что это более характерно (или более изучено в данном контексте) для зависимости от психостимуляторов. Далее, по мере развития первоначальных молекулярных изменений происходит вовлечение более высоких организационных уровней, таких как ткани, органы и системы.

Нейробиология зависимости

Длительное употребление алкоголя и наркотиков может привести к нейропролиферации, результатом чего становится повышение чувствительности дофаминовых систем, что в свою очередь приводит к ослаблению поведенческого и эмоционального контроля и формированию сильного неконтролируемого влечения к повторному безотлагательному употреблению психоактивного вещества, то есть к формированию тяги (крейвинга). Одним из первых A.I. Leshner в 1991 г. предложил считать, что зависимость — это заболевание, возникающее в результате многократного употребления ПАВ, которое фундаментальным и долгосрочным образом меняет структуру и функции мозга. Последствия этих изменений, по мнению исследователя, могут обнаруживаться длительное время даже после прекращения употребления [19].

Таким образом, зависимость — это результат многих нейрорадаптивных изменений, а также

формирования и укрепления новых связей в различных нейронных цепях головного мозга. Эти изменения приводят к дезадаптации естественных механизмов контроля мотивации, в результате чего употребление алкоголя и наркотиков становится единственным или по крайней мере главным мотивационным приоритетом для человека. Соответственно, у людей, злоупотребляющих психоактивными веществами, повышается активность в лимбических областях (миндалевидное тело и передняя поясная кора, мозжечок и префронтальная кора), и напротив, снижается активность в подкорковых областях, таких как базальные ганглии [20].

Современные данные свидетельствуют о том, что непреодолимая тяга и ее симптомы, в частности, тяга к компульсивному употреблению ПАВ на ранних стадиях воздержания, могут быть особенно восприимчивы к фармакологическим вмешательствам, в том числе к антипсихотической терапии [21].

При этом по-прежнему сложным клиническим вопросом остается разграничение психотических симптомов, вызванных злоупотреблением ПАВ и его отменой, от обострения шизофрении. Если пациент впервые обращается к психиатру, то наличие анамнеза злоупотребления ПАВ всегда ставит вопрос о дифференциальном диагнозе. Следует еще раз отметить, что оба заболевания дебютируют практически в один и тот же возрастной период [22].

Большая часть исследований зависимости последних лет была сосредоточена на дофаминовой нейромедиаторной системе, и вполне вероятно, что при шизофрении уязвимость, предрасположенность к зависимости может быть опосредована (по крайней мере частично) через процессы дисрегуляции [23, 24].

В основе *гипотезы нарушений в системе положительного подкрепления* лежит предположение о том, что пациентам с шизофренией сложно достичь «нормального» уровня вознаграждения, и в этих случаях способность ПАВ компенсировать этот дефицит может создавать предпосылки для формирования зависимости. Понимание нейробиологических основ коморбидности приобретает особое значение при определении оптимальной лечебной тактики для пациентов в подборе рациональной терапии этих заболеваний как по отдельности, так и при их сочетании. Кроме того, сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на выбор фармакотерапевтической стратегии у пациентов с двойным диагнозом, так как возможные лекарственные взаимодействия при терапии каждого из заболеваний могут привести к неблагоприятному ответу и послужить причиной низкой приверженности лечению. Современные концепции терапии учитывают взаимовлияние этих расстройств и предлагают использование комплексного терапевтического подхода, при котором тактика ведения такого пациента должна определяться в одной клинике, одной командой специалистов и по возможности с использованием одних и тех же препаратов,

потенциально эффективных в отношении обоих заболеваний.

Психофармакотерапия антипсихотиками при двойном диагнозе

Первой молекулой, описанной для лечения шизофрении, был хлорпромазин, синтезированный 11 декабря 1951 г. P. Charpentier и изначально разработанный как антигистаминное средство для применения в анестезиологии, противошоковой терапии (литические коктейли) и методах «искусственной гибернации» [25]. До 24 марта 1952 г., то есть до момента начала клинических испытаний хлорпромазина в больнице Сент-Анн в отделении P. Deniker под руководством J. Delay, а точнее до описания антипсихотического эффекта в мае 1952 г. [26], диагноз *dementia praecox* или шизофрении обрекал пациентов на постоянную госпитализацию с использованием сомнительных подходов к терапии [27]. В 1966 г. J.M. Van Rossum предположил, что блокада дофаминовых рецепторов является вероятным объяснением механизма действия этой группы препаратов, впервые назвав нейролептики антагонистами дофамина [12]. Другую важную веху в терапии шизофрении человечество преодолело в 1990 г., когда в клиническую практику был введен клозапин, первый атипичный антипсихотический препарат, впрочем, первые разработки его относятся еще к 1961 г. [28]. Считается, что атипичные нейролептики обладают менее выраженными побочными эффектами, поскольку имеют более низкое сродство с D₂-рецепторами, и в большей степени воздействуют на мезолимбические, а не на нигростриарные рецепторы, что может приводить к меньшей частоте экстрапирамидных расстройств [18]. В настоящее время прогресс в понимании механизмов развития психоза позволяет синтезировать новые поколения антипсихотических препаратов, расширяя их возможности далеко за рамки контроля позитивных симптомов. Соответственно, все антипсихотики могут устранять симптомы психоза (поэтому они и называются антипсихотиками), но различаются по способу воздействия на другие симптомы шизофрении, включая негативные, когнитивные, аффективные, а также по влиянию на коморбидную зависимость. Появление частичных агонистов, антипсихотиков третьего поколения и особенно карипразина стало знаковым событием ввиду его мощного антагонистического действия на D₃-рецепторы. Данные молекулы составляют препараты с частичным агонизмом к дофаминовым рецепторам и изучаются как потенциальные и метаболически благоприятные средства лечения пациентов с сопутствующими психозом и расстройствами, обусловленными употреблением ПАВ (РПАВ).

На сегодняшний день известны два десятка антипсихотических препаратов, однако четко выделенной группировки антипсихотиков нет. Наиболее распространенной основой их классификации служит деление по условному механизму действия на «типичные» и «атипичные». Аналогичным образом нередко

разделяют препараты по поколениям (генерациям) на три группы — первого, второго и третьего поколений, что основано на химическом строении и механизмах действия.

Классификация антипсихотиков по механизму действия

Термин «атипичный» практически впервые был использован в 1975 г. для объяснения механизма действия клозапина, тиоридазина и сульпирида, вызывающих каталепсию у крыс в меньшей степени в сравнении с классическими антипсихотическими препаратами, такими как галоперидол и хлорпромазин [29]. Однако официально данная дефиниция впервые была сформулирована B.J. Kinon и J.A. Lieberman в 1996 г. В качестве критериев атипичности авторы заявили три признака: отсутствие экстрапирамидных побочных эффектов и поздней дискинезии; более высокую терапевтическую эффективность; минимальное повышение уровня пролактина [30]. Следует отметить, что это определение атипичных антипсихотиков не достигает четкости и допускает значительные пересечения молекул антипсихотиков по общности категориальных признаков. Некоторые атипичные препараты, такие как рисперидон и палиперидон, с большей вероятностью вызывают гиперпролактинемия, чем некоторые типичные препараты, такие как пимозид или галоперидол [31]. Более того, между этими двумя категориями различия обусловлены многими факторами, в том числе дозой, а различия в эффективности не имеют четких границ [32]. Если проанализировать клинический опыт и результаты исследований, то может сложиться мнение, что атипичные антипсихотические препараты менее эффективны в отношении позитивной симптоматики, а более направлены на коррекцию негативных расстройств и когнитивных нарушений, позволяя улучшить работоспособность и социальное функционирование. В то же время результаты известного исследования «Клинические испытания эффективности антипсихотических препаратов» (CATIE) показали, что нет доказательств превосходства атипичных антипсихотических препаратов над типичными при лечении хронической шизофрении. Обнаружено, что оба типа антипсихотических препаратов обладают схожим терапевтическим потенциалом и дают незначительно отличающиеся результаты по эффективности [33].

Критерии, предложенные для разграничения типичных и атипичных препаратов, отражающие исключительно клинический подход, доминировали в таксономии антипсихотиков на протяжении более чем 30 лет. Современные исследования указывают на то, что использование данного варианта классификации не отражает фундаментальные фармакологические различия между различными молекулами антипсихотиков. Этому посвящена разработка NbN-номенклатуры (Neuroscience-based-Nomenclature), в основе которой актуальные знания и понимание целевого нейротрансммитера/молекулы/системы, которые подвергаются модификации, и механизма действия препарата [34].

Классификация антипсихотиков по химическому строению и терапевтическому механизму

В настоящее время все большее признание получает классификация антипсихотиков, основанная на их химическом строении и терапевтическом механизме действия. Она условно включает три поколения антипсихотических препаратов. Как уже было описано ранее, антипсихотики первого поколения (АП1), то есть производные тиоксантена, фенотиазина, бутирофенона, подтвердили дофаминергическую гипотезу и доказали свою эффективность при лечении психозов. В то же время их недостатки, такие как низкая селективность и высокое сродство с D2-рецепторам и обуславливают многочисленные побочные эффекты из-за блокады дофаминовых рецепторов в нигростриарном, мезокортикальном и тубероинфундибулярном путях, в том числе значительные экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия и снижение когнитивных функций [35]. К другим важным побочным эффектам относят: седативное действие вследствие блокады гистаминовых рецепторов, снижение порога судорожной готовности и сердечно-сосудистые нарушения из-за антагонизма α_1 -адренорецепторов, в том числе удлинение интервала QT [36, 37]. Анализ систематических обзоров, посвященных методам лечения острого алкогольного галлюциноза, показал некоторое преимущество короткого использования АП первого поколения в терапии острых психотических состояний в сравнении с антипсихотиками второго и третьего поколений и плацебо. Однако, учитывая обозначенные выше нежелательные эффекты, и эти препараты должны применяться как минимум с осторожностью [38].

Таким образом, АП первого поколения не рекомендуются в терапии пациентов с коморбидными расстройствами. Отдельные исследователи обнаруживают усугубление тяги к употреблению ПАВ в попытке противодействовать переживаниям ангедонии и когнитивному дефициту, вероятно, за счет уменьшения и без того сниженного дофаминергического тонуса у зависимых [39].

Антипсихотики второго поколения (АП2), производные 1,4-дибензодиазепина, замещенного бензамида и иного химического строения, превосходят АП1 за счет более низкой вероятности развития экстрапирамидных симптомов и, соответственно, лучшего комплаенса, качества жизни пациентов с шизофренией и других параметров, связанных с частотой рецидивов и повторных госпитализаций. Хотя у АП2 нет объединяющей их фармакологической характеристики, отличительной особенностью этих препаратов (в отличие от АП1) является одновременное антагонистическое действие на рецепторы дофамина D2 и серотонина 5-HT_{2A}. Антипсихотики второй генерации считаются предпочтительными для пациентов с доминирующими негативными симптомами, так как ассоциированы с меньшим когнитивным повреждением и лучшим функциональным исходом по сравнению с АП1 [40]. Более ранние исследования показали, что атипичные

нейролептики, такие как клозапин, рисперидон и оланзапин, продемонстрировали эффективность в борьбе с психотическими симптомами и в сокращении употребления психоактивных веществ у людей с двойным расстройством, однако более поздние исследования дали неоднозначные результаты, свидетельствующие о том, что на эффективность лечения могут влиять индивидуальные особенности, и АП2 имеют неприемлемо высокий риск осложнений у подобных пациентов [41].

Частичные агонисты имеют уникальные свойства, действуя как агонисты в отсутствие конкурирующих соединений и как антагонисты при наличии агонистов с более высокой внутренней активностью, таким образом блокируя доступ к рецепторам. Антипсихотики третьего поколения (АП3), — парциальные агонисты дофаминовых рецепторов благодаря своему частичному агонистическому действию на рецепторы D2 могут модулировать дофаминергическую активность в дорсолатеральной префронтальной коре, тем самым усиливая дофаминергическую нейротрансмиссию в низких дозах и, наоборот, блокируя дофаминергическую активность в высоких дозах. Именно поэтому они обладают потенциальными терапевтическими преимуществами для лечения как психозов, так и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Эти препараты демонстрируют частичную агонистическую активность в отношении рецептора 5HT_{1A}, что приводит к значительному снижению частоты экстрапирамидных симптомов. Кроме того, частичная агонистическая активность этих молекул в отношении рецепторов 5HT_{1A} и 5HT₇ также благотворно влияет на когнитивные функции, настроение и тревожность. С одной стороны, это позволяет повысить эффективность лечения шизофрении в тех аспектах, в которых предыдущие антипсихотические препараты были недостаточно эффективны. С другой стороны, эти антипсихотики потенциально могут быть полезны в терапии аффективных нарушений, ассоциированных с зависимостью от алкоголя и других ПАВ [41].

Показано, что арипипразол способствует воздержанию от алкоголя и снижает крейвинг, возможно, за счет дофаминергической и серотонинергической модуляции лобно-подкорковых цепей, отвечающих за получение удовольствия от алкоголя и тягу к нему, импульсивное поведение, а также уменьшает тревожность, связанную с алкоголем, подавленное настроение и ангедонию [42]. Результаты исследований, указывают на снижение психопатологической симптоматики, улучшение качества жизни и уменьшение тяги к психоактивным веществам и агрессии, связанной с употреблением психоактивных веществ, после лечения брекспипразолом [41]. Однако настораживает факт возможной гепатотоксичности арипипразола, за счет снижения скорости деления гепатоцитов, что может быть основным механизмом развития тяжелых поражений печени у пациентов, злоупотреблявших кокаином и алкоголем [43].

Среди АПЗ и, фактически, среди всех других антипсихотиков карипразин имеет самое высокое сродство к дофаминовым рецепторам D3, а также к рецепторам 5HT1A, 5HT2A и альфа-1B [45]. Злоупотребление ПАВ связано с повышением регуляции D3-рецепторов, при этом исследования показали, что повторное воздействие алкоголя и наркотиков может привести к избирательному увеличению экспрессии D3-рецепторов [23]. Роль D3-рецепторов в терапии двойного диагноза подчеркивается тем фактом, что антагонисты или частичные агонисты, нацеленные на эти рецепторы, не только облегчают негативные симптомы шизофрении, но и снижают мотивацию к поиску психоактивных веществ [46, 47]. Карипразин в целом хорошо переносится, а наиболее распространенными побочными эффектами являются акатизия, экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и тошнота. Кроме того, карипразин не вызывает таких метаболических нарушений, как некоторые другие атипичные нейролептики, такие как оланзапин или кветиапин, приводящие к значительному набору веса и метаболическому синдрому. Благодаря такому благоприятному метаболическому профилю карипразин является более подходящим вариантом для длительного лечения, особенно у пациентов с двойным диагнозом, имеющих больший риск метаболических осложнений.

Потенциальное преимущество карипразина, распространяющееся на лечение зависимости, вероятно объясняется его высоким сродством и преимущественным связыванием с дофаминовыми рецепторами D3, которые играют ключевую роль в формировании когнитивного, эмоционального и связанного с вознаграждением поведения, что в контексте лечения пациентов с двойным диагнозом представляет собой потенциальный терапевтический путь, заслуживающий всестороннего изучения и клинического рассмотрения. Подобный эффект потенциально участвует в облегчении симптомов зависимости не только от алкоголя, но и от других психоактивных веществ. N. Szermana в недавнем исследовании оценивал эффективность карипразина в условиях реальной клинической практики у пациентов с двойным диагнозом — шизофрении и зависимости от каннабиноидов. Исследователь обнаружил не только значимое улучшение симптомов шизофрении, как позитивных, так и негативных, но и снижение уровня употребления каннабиноидов и степени зависимости от них, что в совокупности привело к улучшению общего функционирования [48].

В другом недавно проведенном исследовании показано, что рецепторы D3 играют ключевую роль в формировании поведения, связанного с вознаграждением, а многократное употребление психоактивных веществ вызывает повышение уровня активности этих рецепторов, в то время как активность рецепторов D2 снижается [49]. Соответственно, при постоянном употреблении психоактивных веществ рецепторы D3 становятся более активными, потенциально обеспечивая головной мозг большими по силе сигналами, в то время как рецепторы D2 становятся менее активными [50].

В мозге крысы наибольшая плотность D3-рецепторов наблюдается в гранулярных клетках островков Кахаля и в шипиковых нейронах среднего размера ростральной и вентромедиальной оболочки прилежащего ядра, в миндалевидном теле, в областях мозга, которые играют ключевую роль в вознаграждении и мотивации. Блокирование рецепторов D2 в таких условиях может не оказать такого же эффекта, как воздействие на активные рецепторы D3. В итоге, препараты с выраженным антагонистическим эффектом в отношении рецепторов D3, такие как карипразин, могут иметь преимущества благодаря более высокой селективности, улучшенному фармакокинетическому профилю, усиленной опиоидной анальгезии и минимальному количеству побочных эффектов.

Данные эффекты наблюдались не только по отношению к шизофрении и зависимости от алкоголя. Подобное сродство с D3R может позволить карипразину ослаблять действие высоких концентраций синтетических психостимуляторов в мезолимбических областях [48, 51, 52]. К другим особенностям эффекта применения карипразина относят снижение злоупотребления кокаином, каннабиноидами и опиатами [48, 53–56].

Терапия сочетания шизофрении и любой зависимости от ПАВ является сложной задачей, а данные о едином подходе к фармакологическому лечению по-прежнему неубедительны. Благодаря уникальному механизму действия карипразин может быть препаратом выбора для терапии пациентов с двойным диагнозом, особенно в сочетании с зависимостью от алкоголя. Поскольку карипразин обладает как антипсихотическими, так и тимоаналептическими свойствами, его можно назначать пациентам с двойным диагнозом на ранней стадии болезни [57]. Особенностью механизма действия карипразина является модуляция рецепторов 5-HT1A, 5-HT2A и альфа-1B [45]. Благодаря своему рецепторному профилю он может быть полезен в терапии симптомов депрессивного расстройства, включая восстановление удовольствия, интереса, мотивации и настроения. При приеме карипразина устраняются или дезактуализируются суицидальные мысли, улучшаются сон и аппетит, исчезает ощущение усталости и тревожность, восстанавливаются когнитивные функции и психомоторная активность [58]. Таким образом, карипразин может быть особенно полезен для пациентов с депрессивным расстройством, у которых наблюдаются ангедония, когнитивные нарушения, гиперсомния, что часто встречается и у пациентов с шизофренией.

Другим потенциально значимым преимуществом в терапии пациентов с двойным диагнозом, по определению имеющих меньшую приверженность к терапии и более низкую способность соблюдать режим приема лекарств, является фармакокинетический профиль препарата. Карипразин имеет длительный период полувыведения (от 1 до 3 нед.) своего активного метаболита — дидесметилкарипразина, что обеспечивает сохранение терапевтического уровня препарата

в течение длительного времени даже при пропуске нескольких доз. Поскольку сохраняется стабильная концентрация лекарственного средства в плазме крови, это снижает риск рецидива и способствует повышению общей приверженности лечению [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлен анализ научных публикаций, посвященных вопросу эффективности антипсихотиков при лечении шизофрении, протекающей одновременно с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (РПАВ).

Определено, что сочетание двух патологий в значительной степени ухудшает прогноз каждого из заболеваний, которые сами по себе связаны с неблагоприятными последствиями, но их сопутствующее течение значительно усложняет диагностику, модулируя клиническую картину. При этом резко увеличивается риск нежелательных исходов у пациентов, значительно чаще отмечаются рецидивы, большая тяжесть симптомов, обуславливающих неблагоприятное течение заболевания и трудности в процессе реабилитации.

Основной концепцией, объясняющей частоту встречаемости сочетания двух видов психической патологии, становится теория нейробиологической общности. Эта концепция предполагает, что в основе обоих заболеваний лежат процессы, прежде всего связанные с нарушением положительного подкрепления. Они более выражены при шизофрении, что усиливает мотивационные и поведенческие реакции на вызывающие зависимость вещества.

Одними из наиболее перспективных препаратов ввиду своей большей безопасности признаются антипсихотики третьего поколения, поскольку, как можно утверждать и на основании изученных данных, при их использовании в терапии у пациентов с двойным диагнозом наблюдаются более выраженная редукция психопатологической симптоматики, улучшение качества жизни и уменьшение тяги к психоактивным веществам.

Потенциально кариразин является более активным в отношении симптомов двух заболеваний, поскольку отличается от других антипсихотиков первого и второго поколений преимущественным связыванием с рецепторами D3, что может обеспечить дополнительное превосходство в противостоянии употреблению психоактивных веществ пациентами с двойным диагнозом [45].

Большинство исследований указывает на трудности в терапии этой группы пациентов, необходимость индивидуальных стратегий лечения и комплексного подхода в рамках полипрофессиональной команды. В то же время, несмотря на то, что представлены перспективы эффективного использования антипсихотиков третьего поколения в лечении коморбидных расстройств, таких как шизофрения и аддикция, необходимы дальнейшие исследования на основе крупных выборок и с длительным периодом наблюдения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:234–258. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011
2. Adan A, Torrens M. Diagnosis and management of addiction and other mental disorders (Dual Disorders). *J Clin Med.* 2021;10(6):1307. doi: 10.3390/jcm10061307
3. Otasowie J. Co-occurring mental disorder and substance use disorder in young people: aetiology, assessment and treatment. *BJPsych Advance.* 2021;27(4):272–281. doi: 10.1192/bja.2020.64
4. Fowles DC. Schizophrenia: diathesis-stress revisited. *Annu Rev Psychol.* 1992. doi: 10.1146/annurev.ps.43.020192.001511
5. Ahn S, Choi Y, Choi W, Jo YT, Kim H, Lee J, Joo S W. Effects of comorbid alcohol use disorder on the clinical outcomes of first-episode schizophrenia: a nationwide population-based study. *Ann Gen Psychiatry.* 2021;20(1):32. doi: 10.1186/s12991-021-00353-3
6. Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002;54(3):243–251. doi: 10.1016/S0920-9964(01)00249-3
7. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav.* 1998;23(6):717–734. doi: 10.1016/S0306-4603(98)00073-2
8. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry.* 1997;4(5):231–244. doi: 10.3109/10673229709030550
9. McKernan LC, Nash MR, Gottdiener WH, Anderson SE, Lambert WE, Carr ER. Further evidence of self-medication: Personality factors influencing drug choice in substance use disorders. *Psychodyn Psychiatry.* 2015;43(2):243–275. doi: 10.1521/pdps.2015.43.2.243
10. Снежневский АВ. Психиатрический диагноз. *Психиатрия.* 2009;2(38):68–74. Snejnevsky AV. A psychiatric diagnosis. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2009;2(38):68–74. (In Russ.)
11. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018;23(3):187–191. doi: 10.1017/S1092852918001013
12. Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch. Int Pharmacodyn Ther.* 1996;160:492–494.

13. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087. doi: 10.3390/molecules23082087
14. Li D, Pan Q, Xiao Y, Hu K. Advances in the study of phencyclidine-induced schizophrenia-like animal models and the underlying neural mechanisms. *Schizophrenia*. 2024;10(1):65. doi: 10.1038/s41537-024-00485-x
15. Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(1):22-35. doi: 10.1038/s41582-023-00904-0
16. Buck SA, Quincy Erickson-Oberg M, Logan RW, Freyberg Z. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;27(9):3583–3591. doi: 10.1038/s41380-022-01649-w
17. Malik JA, Yaseen Z, Thotapalli L, Ahmed S, Shaikh MF, Anwar S. Understanding translational research in schizophrenia: a novel insight into animal models. *Mol Biol Rep*. 2023;50(4):3767–3785. doi: 10.1007/s11033-023-08241-7
18. Alabaku O, Yang A, Tharmarajah S, Suda K, Vigod S, Tadrus M. Global trends in antidepressant, atypical antipsychotic, and benzodiazepine use: a cross-sectional analysis of 64 countries. *Plos one*. 2023;18(4):e0284389. doi: 10.1371/journal.pone.0284389
19. Leshner AI. Addiction is a brain disease. *Issues Sci. Technol.* 2004;17:75–80.
20. Ungar-Sargon J. The Neurobiology of Addiction. *Addict Res*. 2024;8(1):1–7.
21. Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74(7):1141. doi: 10.4088/JCP.12r08178
22. Belfiore CI, Galofaro V, Cotroneo D, Lopis A, Tringali I, Denaro V, Casu M. A Multi-Level Analysis of Biological, Social, and Psychological Determinants of Substance Use Disorder and Co-Occurring Mental Health Outcomes. *Psychoactives*. 2024;3(2):194–214. doi: 10.3390/psychoactives3020013
23. Асадуллин АР, Гасенко КА. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(1):15–22. doi: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002
Asadullin AR, Gasenko KA. Potential Role of Third Generation Antipsychotics in Reducing Dependence in Patients with Bipolar Disorder. *Current Therapy of Mental Disorder*. 2023;(1):15–22. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2023.46.35.002
24. Гасенко КА, Асадуллин АР, Ахметова ЭА, Насырова РФ, Ефремов ИС. Роль нарушений сна и модуляторного воздействия мелатонина в формировании алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(3): 79–85.
Gasenko KA, Asadullin AR, Ahmetova EA, Nasyrova RF, Efremov IS. The Role of Sleep Disorders and Modulatory Effect of Melatonin in Formation of Alcohol Dependence in Patients with Schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(3):79–85. (In Russ.).
25. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):113–135. doi: 10.3109/10401230591002002
26. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495–500. doi: 10.2147/ndt.s12160195
27. Leucht S, Priller J, Davis JM. Antipsychotic drugs: a concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application. *Am J Psychiatry*. 2024;181(10):865–878. doi: 10.1176/appi.ajp.20240738
28. Cheuk NKW, Tse W, Tsui HKH, Ma CF, Chun JSW, Chung AKK, Chan SKW. A systematic review and meta-analysis of the effect of clozapine on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2024;268:205–222. doi: 10.1016/j.schres.2023.09.027
29. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*. 2020;77(2):201–210. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
30. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*. 1996;124(1):2–34. doi: 10.1007/BF02245602
31. Jezsó B, Kálmán S, Farkas KG, Hathy E, Vincze K, Kovács-Schoblocher D, Réthelyi JM. Haloperidol, Olanzapine, and Risperidone Induce Morphological Changes in an In Vitro Model of Human Hippocampal Neurogenesis. *Biomolecules*. 2024;14(6):688. doi: 10.3390/biom14060688
32. Meltzer HY, Gadaleta E. Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs. *Focus*. 2021;19(1):3–13. doi: 10.1176/appi.focus.2020005
33. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209–23. doi: 10.1056/NEJMoa051688 Epub 2005 Sep 19. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1092–3. PMID: 16172203.
34. Zemach S, Zohar J. The importance of proper naming A review of Neuroscience-based Nomenclature (NbN). *Asian J Psychiatr*. 2024;104317. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104317
35. Ricci V, Sarni A, Martinotti G, Maina G. Comparative analysis of third-generation antipsychotics

- in first-episode schizophrenia: efficacy, safety, and cognitive impacts. A narrative review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2024;10–1097. doi: 10.1097/YIC.0000000000000559
36. Bordet C, Garcia P, Salvo F, Touafchia A, Galinier M, Sommet A, Montastruc F. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. *Psychopharmacology* 2023;240(1):199–202. doi: 10.1007/s00213-022-06293-4
 37. Skryabin VY, Martinotti G, Franck J, Zastrozhin MS. Acute alcoholic hallucinosis: A review. *Psychopathology.* 2023;56(5):383–390. doi: 10.1159/000528573
 38. Celik M, Gold MS, Fuehrlein B. A narrative review of current and emerging trends in the treatment of alcohol use disorder. *Brain Sci.* 2024;14(3):294. doi: 10.3390/brainsci14030294
 39. Barabassy A, Dombi ZB, Csehi R, Djuric D. Navigating Schizophrenia Treatment: Balancing Symptom Relief and Long-Term Needs. 2024. doi: 10.5772/intechopen.1005488
 40. Ward K, Citrome L. Tolerability and safety outcomes of first-line oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(4):399–409. doi: 10.1080/14740338.2024.2328812
 41. Chiappini S, Cavallotto C, Mosca A, Di Carlo F, Piro T, Giovannetti G, ... Martinotti G. Investigating the effectiveness of brexpiprazole in subjects with schizophrenia spectrum illness and co-occurring substance use disorder: a prospective, multicentric, real-world study. *Pharmaceuticals.* 2024;17(4):535. doi: 10.3390/ph17040535
 42. Martinotti G, Orsolini L, Fornaro M, Vecchiotti R, De Berardis D, Iasevoli F, Di Giannantonio M. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol use disorder: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(6):719–728. doi: 10.1080/13543784.2016.1175431
 43. Pirc Marolt T, Kramar B, Bulc Rozman K, Šuput D, Milisav I. Aripiprazole reduces liver cell division. *Plos one.* 2020;15(10):e0240754. doi: 10.1371/journal.pone.0240754
 44. Lombardozi G, Trovini G, Amici E, Kotzalidis GD, Perini F, Giovanetti V, De Filippis S. Brexpiprazole in patients with schizophrenia with or without substance use disorder: an observational study. *Front Psychiatry.* 2023;14:1321233. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1321233
 45. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS spectr.* 2016;21(2):123–127. doi: 10.1017/S1092852916000043
 46. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(18):1985–1992. doi: 10.1080/14656566.2023.2266359
 47. Yuan S, Jiang SC, Zhang ZW, Li ZL, Hu J. Substance Addiction Rehabilitation Drugs. *Pharmaceuticals.* 2024;17(5):615. doi: 10.3390/ph17050615
 48. Szerman N, Vega P, Roncero C, Peris L, Grau-López L, Basurte-Villamor I. Cariprazine as a maintenance treatment in dual schizophrenia: a 6-month observational study in patients with schizophrenia and cannabis use disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2024;10:1097. doi: 10.1097/YIC.0000000000000568
 49. Fountoulakis KN, Ioannou M, Tohen M, Haarman BC, Zarate JrCA. Antidepressant efficacy of cariprazine in bipolar disorder and the role of its pharmacodynamic properties: A hypothesis based on data. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;72:30–39. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.03.009
 50. Galaj E, Newman AH, Xi ZX. Dopamine D3 receptor-based medication development for the treatment of opioid use disorder: Rationale, progress, and challenges. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;114:38–52. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.04.024
 51. Truong TT, Li B. Case series: cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder. *The Am J Addict.* 2022;316(1):85–88. doi: 10.1111/ajad.13241
 52. Gogarnoiu ES, Vogt CD, Sanchez J, Bonifazi A, Saab E, Shaik AB, Newman AH. Dopamine D3/D2 receptor ligands based on cariprazine for the treatment of psychostimulant use disorders that may be dual diagnosed with affective disorders. *J Med Chem.* 2023;66(3):1809–1834. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01624
 53. Montero-Hernandez G, Alberdi-Páramo I, Pérez-Lombardo M, Rodríguez-Quijano J, Pemán-Rodríguez J, Ibáñez-Vizoso JE. New drugs in the treatment of dual psychosis: use of cariprazine in schizophrenia, other psychotic disorders and use of cocaine. A case series in a specific outpatient psychiatric clinic for substance use disorders. *Eur. Psychiatry.* 2024;67(S1):S294–S295. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.613
 54. Ricci V, De Berardis D, Maina G. Third-generation antipsychotics and lurasidone in the treatment of substance-induced psychoses: A narrative review. *Healthcare.* MDPI, 2024;12(3):339. doi: 10.3390/healthcare12030339
 55. Ricci V, De Berardis D, Martinotti G, Maina G. New insight in psychotic cannabis withdrawal: case series and brief overview. *Riv Psichiatr.* 2024;59(6):316–321. doi: 10.1708/4386.43840
 56. Uribe S. Substance Use Disorders and the Behavioral Effects of Novel and Existing Compounds. (Master's thesis, Rowan University). 2022.
 57. Grunze H. The role of the D3 dopamine receptor and its partial agonist cariprazine in patients with schizophrenia and substance use disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(18):1985–1992. doi: 10.1080/14656566.2023.2266359
 58. Pejušković B, Munjiza Jovanović A, Pešić D. Exploring cariprazine as a treatment option for varied depression symptom clusters. *Front Psychiatry.* 2024 Sep 25;15:1442699. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1442699 PMID: 39386892; PMCID: PMC11461305.

Сведения об авторах

Азат Раилевич Асадуллин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Башкирского государственного медицинского университета МЗ РФ, Уфа, Россия
droar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>
Ксения Александровна Гасенко, врач-психиатр, заведующая отделением психосоциальной реабилитации №24 БУЗОО КПБ им. Н.Н. Солодников, Омск, Россия
ksenia.gasenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4516-3324>

Information about the authors

Azat R. Asadullin, Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia
droar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>
Kseniia A. Gasenko, psychiatrist, Head of 24th psychosocial rehabilitation unit, Omsk Regional Psychiatric Hospital named after N.N. Solodnikov, Omsk, Russia
ksenia.gasenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4516-3324>

Вклад авторов

Асадуллин А.Р. — концептуализация, методология, проведение исследования, создание черновика рукописи, администрирование проекта
Гасенко К.А. — администрирование данных, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование

Authors' contributions

Asadullin A.R. — conceptualization, methodology, conducting research, creating a draft manuscript, project administration
Gasenko K.A. — data administration, formal analysis, manuscript creation and editing

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 24.02.2025 Received 24.02.2025	Дата рецензирования 18.04.2025 Revised 18.04.2025	Дата принятия к публикации 19.04.2025 Accepted for publication 19.04.2025
--	--	--