

Карипразин как стратегия усиления терапии большого депрессивного расстройства: от фармакологических аспектов до клинической практики

Кидяева А.В.^{1,2}, Насырова Р.Ф.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

² Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Большое депрессивное расстройство остается ведущей причиной инвалидности в мире, при этом до 33% пациентов не отвечают на антидепрессивную терапию. Одной из перспективных стратегий лечения резистентной депрессии является аугментация антидепрессивной терапии атипичными антипсихотиками. Карипразин, препарат третьего поколения с уникальным рецепторным профилем, продемонстрировал достоверное превосходство над плацебо в снижении симптомов депрессии, тревоги и ангедонии. Наиболее оптимальная доза в большинстве случаев составляет 1,5 мг/сут. Более высокие дозы ассоциированы с ростом нежелательных реакций без усиления антидепрессивного эффекта. Карипразин также снижает частоту госпитализаций и экономические затраты на лечение по сравнению с другими атипичными антипсихотиками при терапии большого депрессивного расстройства.

Раннее назначение карипразина в качестве первой линии аугментации антидепрессивной терапии ассоциировано с лучшими исходами. Предполагаемый механизм антидепрессивного действия заключается в модуляции дофаминовой и серотониновой систем. Карипразин метаболизируется преимущественно, CYP3A4, образуя активные метаболиты с длительным периодом полувыведения. В связи с этим нежелательно сочетание препарата с сильными и умеренными ингибиторами и индукторами CYP3A4. Карипразин не является субстратом р-гликопротеина, что повышает его эффективность и безопасность у пациентов — медленных транспортеров. Однако, он проявляет свойства слабого ингибитора р-гликопротеина. В связи с этим может потребоваться дополнительный мониторинг нежелательных реакций при использовании карипразина с субстратами и ингибиторами р-гликопротеина. Наиболее благоприятное фармакокинетическое взаимодействие у комбинации карипразина и trazodone. В настоящее время недостаточно сведений о соотношении показателей эффективности/переносимости карипразина с различными антидепрессантами, что обуславливает необходимость продолжения дальнейших исследований для уточнения оптимальных сочетаний и доз препаратов.

Ключевые слова: карипразин; фармакодинамика; фармакокинетика; большое депрессивное расстройство; антидепрессант

Информация об авторах

Насырова Регина Фаритовна — e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Кидяева Алла Викторовна — e-mail: alla.kid@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Как цитировать: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Карипразин как стратегия усиления терапии большого депрессивного расстройства: от фармакологических аспектов до клинической практики. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2025; 59:3:110-120. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-3-1196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Cariprazine as a strategy for augmentation of treatment of major depressive disorder: from pharmacological aspects to clinical practice

Alla V. Kidyaeva^{1,2}, Regina F. Nasyrova^{1,2}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, Russian Federation

Summary. Major depressive disorder remains the leading cause of disability worldwide, with up to 33% of patients failing to respond to antidepressant therapy. One promising strategy for the treatment of resistant depression is augmentation of antidepressant therapy with atypical antipsychotics. Cariprazine, a third-generation drug with a unique receptor profile, has demonstrated significant superiority over placebo in reducing symptoms of depression, anxiety, and anhedonia. The most optimal dose in most cases is 1.5 mg/day. Higher doses are associated with an increase in adverse drug reactions without enhancing the antidepressant effect. Cariprazine also reduces the frequency of hospitalizations and economic costs of treatment compared with other atypical antipsychotics in the treatment of major depressive disorder. Early administration of cariprazine as a first-line augmentation of antidepressant therapy is associated with better outcomes. The putative mechanism of antidepressant action is modulation of the dopamine and serotonin systems. Cariprazine is metabolized primarily by CYP3A4 to form active metabolites with a long half-life. Therefore, it is undesirable to combine the drug with strong and moderate CYP3A4 inhibitors and inducers. Cariprazine is not a p-glycoprotein substrate, which increases its efficacy and safety in patients—slow transporters. However, it exhibits properties of a weak p-glycoprotein inhibitor. In this regard, additional monitoring of adverse drug reactions may be required when using cariprazine with p-glycoprotein substrates and inhibitors. The most favorable pharmacokinetic interaction is observed in a combination of cariprazine and trazodone. There is currently insufficient information on the ratio of efficacy/tolerability indicators of cariprazine with various antidepressants, which necessitates further studies to clarify the optimal combinations and doses of drugs.

Key words: cariprazine; pharmacodynamics; pharmacokinetics; major depressive disorder; antidepressant

Information about the authors

Regina F. Nasyrova — e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Alla V. Kidyaeva — e-mail: alla.kid@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

To cite this article: Alla V. Kidyaeva, Regina F. Nasyrova. Cariprazine as a strategy for augmentation of treatment of major depressive disorder: from pharmacological aspects to clinical practice. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2025; 59:3:110-120. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-3-1196>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest

Исследования показывают, что в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод переживают 9% — 26% женщин и 5% — 12% мужчин [48]. Распространённость большого депрессивного расстройства (БДР) (согласно классификации DSM-5) варьируется от 14,4% до 27,9% в общей популяции [50] и считается ведущей причиной инвалидности в мире [40], снижает качество жизни и увеличивает риск суицидальных попыток и общую смертность [6]. Традиционным методом лечения БДР долгое время оставались антидепрессанты. Однако, в конце 1990-х годов с появлением атипичных антипсихотиков (АП) подход к психофармакотерапии изменился [3]. Это было связано с ограниченной эффективностью антидепрессивной терапии (АДТ) [58], на которую не отвечают до 33 % пациентов при использовании множественных адекватных терапевтических курсов [7]. Недостаточные результаты АДТ стимулировали поиск новых терапевтических стратегий. Одним из современных подходов к решению проблемы резистентной к терапии депрессии является стратегия аугментации текущей АДТ, что подразумевает добавление другого вещества, не использующегося самостоятельно для этого, но способного

усилить антидепрессивный эффект. В зависимости от используемого лекарственного средства или метода аугментации подразделяют на фармакологическую, гормональную и нефармакологическую [5]. В настоящее время набирает популярность аугментация АДТ АП второго и, особенно, третьего поколений [55]. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для этого одобрены пять АП: пролонгированная форма кветиапина, оланзапин в сочетании с флуоксетином, арипипразол, брекспипразол и карипразин [36]. В России разрешены к применению в качестве аугментации АДТ БДР пролонгированная форма кветиапина, арипипразол и, с апреля 2025 года, — карипразин [2]. В настоящее время при соединении атипичных АП к АДТ рекомендуется на третьем этапе терапии БДР в рамках ее пятиэтапного алгоритма [11]. При наличии в структуре тяжелого депрессивного эпизода психотической симптоматики с первых дней лечения рекомендовано назначение атипичных АП в сочетании с антидепрессантами подгрупп трициклических или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [4].

Цель исследования: оценить эффективность и фармакологические аспекты применения карипразина для аугментации терапии большого депрессивного расстройства.

Материалы и методы

Данный обзор основан на анализе исследований, опубликованных в русско- и англоязычных научных изданиях и представленных в базах данных: eLibrary (ПИНЦ), Google Scholar, Scopus, PubMed и Cochrane Database. Поиск публикаций проводился по ключевым словам: «карипразин», «большое депрессивное расстройство», «антидепрессант» ("cariprazine", "major depressive disorder", "antidepressant"), а также их сочетаниям. В отбор вошли оригинальные статьи, нарративные и систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры и описания клинических случаев. Исключены дублирующиеся публикации, материалы конференций, постеры, авторефераты и диссертации (опубликованные на правах рукописи). Первоначально было найдено 220 публикаций. Из них была проанализирована 61 публикация, наиболее точно удовлетворявшая цели настоящей статьи.

Фармакодинамика. Карипразин относится к третьему поколению АП [44] и обладает уникальным рецепторным профилем, обуславливающим спектр его психотропной активности.

Дофаминовая система. Многочисленные исследования доказывают, что карипразин действует как частичный агонист дофаминовых рецепторов подтипов D2 [22, 24, 34, 51], D3 [22, 24, 34, 42, 47] и D4 [24], при этом не имеет сродства к подтипу D1 [24]. В отличие от других АП, карипразин демонстрирует более высокую аффинность к рецепторам подтипа D3, чем D2S или D2L (K_i к ним составляет 0,085, 0,49 и 0,69 нМ соответственно) [26, 51]. D3-рецепторы могут являться важной терапевтической мишенью при аффективных расстройствах [8], блокада которых может оказывать прокогнитивное и антидепрессивное действие [33, 43]. Kiss B. et al. (2010) предположили, что карипразин может обладать свойствами ингибирования обратного захвата дофамина [51].

Серотониновая система. Терапевтический эффект карипразина также опосредован сочетанием частичного агонизма к серотониновым рецепторам подтипа 5-HT_{1A} (K_i 1,4–2,6 нМ) [22, 23, 34, 51] и антагонизма к подтипам 5-HT_{2B} (K_i 0,58–1,1 нМ) [30]. Было показано, что активация рецепторов подтипа 5-HT_{1A} связана с уменьшением проявлений негативной симптоматики и когнитивного дефицита, а также антидепрессивными и анксиолитическими эффектами [73]. По одним сведениям, карипразин не взаимодействует с рецепторами подтипа 5-HT_{2A} [22, 23], по другим — обладает слабыми антагонистическими свойствами (K_i 18,8 нМ) [30, 34, 51]. Карипразин демонстрирует еще более слабый антагонизм к серотониновым рецепторам подтипов 5-HT₇ (K_i 112 нМ) и 5-HT_{2C} (K_i 134 нМ) [30, 64]. Также одним из косвенных эффектов карипразина на серотонинергическую си-

стему является ингибирование обратного захвата и увеличение оттока серотонина [47].

Норадреналиновая система. Карипразин увеличивает отток норадреналина [47] и ингибирует его обратный захват [51]. При этом АП обладает крайне слабым антагонизмом к адренергическим рецепторам подтипа α_1A (K_i = 155 нМ) [30] и не связывается с рецепторами подтипа α_2 [34, 51, 64].

Глутаматная и ГАМК-системы. Было обнаружено, что карипразин действует как агонист глутаматергических рецепторов NMDA [23, 34] и как антагонист рецепторов AMPA [23], одновременно увеличивая отток глутамата [23, 47].

Другие нейромедиаторные системы. Карипразин является слабым антагонистом гистаминовых рецепторов подтипа H₁ (K_i 23,3 нМ) [30, 42, 51]. Практически не связывается с М-холинергическими рецепторами (K_i > 1000 нМ) [30, 47, 64]. Согласно одному доклиническому исследованию, карипразин ингибирует моноаминоксидазу тип А [52]. Влияние на рецепторы сигма-1 остается неизвестным [51].

На сегодняшний день точный механизм аугментирующего АДТ эффекта карипразина остается неизвестным [67]. Предполагается, что этот эффект может быть обусловлен частичным агонизмом к D2- и D3- рецепторам, способным изменять процессы нейропластичности [11], и агонизмом к 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2B}-рецепторам [10].

Эффективность. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном Sachs GS et al. (2023) пациенты с БДР и недостаточным ответом на АДТ были распределены в три группы: плацебо, карипразин 1,5 мг/сут и карипразин 3,0 мг/сут (n = 751). Через 6 недель терапии среднее снижение общего балла по шкале Монгомери-Асберг (MADRS) оказалось значимо выше в группе 1,5 мг/сут (-14,1) по сравнению с плацебо (-11,5), тогда как в группе 3,0 мг/сут разница была незначимой (-13,1). Частота клинического ответа (снижение общего балла MADRS $\geq 50\%$) также была выше при приеме 1,5 мг/сут (44,0% против 34,9% в группе плацебо) [68].

Citrome L et al. (2024) провели анализ 5 РКИ для оценки эффективности карипразина. Клинический ответ (снижение общего балла MADRS $\geq 50\%$) для карипразина по сравнению с плацебо был статистически значимым на 6-й неделе лечения (для доз ≥ 1 мг/сут = 12 (95% ДИ: 9, 21); 1–2 мг/сут = 12 (95% ДИ: 8, 25); 2–4,5 мг/сут = 14 (95% ДИ: 9, 43)). Достижение ремиссии (снижение общего балла MADRS ≤ 10) достоверно выявлено для доз 1,5–3 мг/сут. Авторы пришли к выводу, что карипразин в низких дозах (1–2 мг/сут) демонстрирует оптимальное соотношение эффективности и переносимости [27].

В систематический обзор Ali E et al. (2024) были включены 5 РКИ (n = 2013), сравнивающие карипразин (n = 959) и плацебо (n = 1054) для аугментации АДТ резистентного БДР. Пациенты экспериментальной группы продемонстрировали значительное улучшение общего балла MADRS (разница средних наименьших квадратов

(LSMD) = -1.88 (95% ДИ: -2.94, -0.83; $p = 0.0005$), шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) (LSMD = -0.18 (95% ДИ: -0.29, -0.07; $p = 0.002$)), шкалы Гамильтона для оценки выраженности депрессивной симптоматики (HAM-D-17) (LSMD = -0.96 (95% ДИ: -1.70, -0.21; $p = 0.01$)). Частота клинического ответа была выше на 15—20% в группе карипразина. Наибольший эффект наблюдался у пациентов с тяжелой депрессией (MADRS ≥ 30) [14].

Систематический обзор Martins-Correia J et al. (2024) охватил 4889 участников с депрессивным эпизодом в рамках БДР и биполярного аффективного расстройства (БАР) I типа. Карипразин, по сравнению с плацебо, значительно снизил общий балл MADRS (разность средних значений (MD) = -1.49 (95 % ДИ: -2.22, -0.76)) и продемонстрировал значительно более высокие показатели клинического ответа (относительный риск (RR) = 1,21 (95 % ДИ: 1,12, 1,30)) и ремиссии (RR = 1,19 (95 % ДИ: 1,06, 1,34)). Анализ подгрупп выявил достоверное снижение балла MADRS (MD = -1,15 (95 % ДИ: -2,04, -0,26)), более высокие показатели клинического ответа (RR = 1,19 (95 % ДИ: 1,08, 1,31) и ремиссии для БДР (RR = 1,41, 95 % ДИ: 1,24, 1,60) [53].

Метаанализ Gill H et al. (2024) также выявил умеренный антидепрессивный эффект карипразина по снижению общего балла MADRS (стандартизированная разность средних (SMD) = -1,79 (95% ДИ: -2,89 -0,69)). Частота клинического ответа и ремиссии составляла 1,21 (95% ДИ: 1,05, 1,39; $p = 0,008$) и 0,99 (95% ДИ: 0,84, 1,17; $p = 0,91$) соответственно. Несмотря на значимое улучшение симптомов БДР, частота ремиссии не достигла статистической значимости [41].

Систематический обзор Xie M et al. (2024) 5 РКИ, оценивающий эффективность и безопасность карипразина у пациентов с БДР ($n = 3066$), продемонстрировал улучшение общего балла MADRS в группе карипразина, чем в контрольной группе (SMD = -0,12 (95% = -0,12 (95% ДИ: -0,19, -0,04; $p = 0.002$)). Показатель CGI-I был лучше на 20% в группе карипразина. Частота нежелательных реакций (НР) (акатизия, седация) была дозозависимой, но ниже порога клинической значимости [79].

Сетевой метаанализ 8 РКИ, проведенный Terao I et al. (2024), определил, что оптимальная доза карипразина, обеспечивающая максимальную эффективность при минимальном риске НР составляет 1,5 мг/сут. Дозы >3 мг/сут ассоциированы с ростом акатизии без усиления антидепрессивного эффекта. При резистентной депрессии карипразин значимо улучшает показатели MADRS и CGI-S [73]. В исследовании 396 пациентов с БДР среднее снижение балла по шкале Опросника здоровья пациента (PHQ-9) к 2, 6 и 12 месяцам дополнительная к АДТ карипразином составило 3,5 (95% ДИ: 2,7, 4,4; $n = 127$), 4,1 (2,9–5,4; $n = 87$) и 3,7 (1,6, 5,8; $n = 52$) соответственно [57].

Результаты post hoc анализа Fava M et al. (2025) ($n=751$) продемонстрировали, что добавление карипразина к АДТ способствует уменьшению

тревожной симптоматики у пациентов с БДР. В подгруппе пациентов с исходно высоким уровнем тревожности применение карипразина в дозе 1,5 мг/сут достоверно снизило выраженность депрессивных симптомов к 6-й неделе терапии по сравнению с плацебо: HAM-D (LSMD -2,4 (95% ДИ: -4,2, -0,7)), по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) (LSMD -2,8 (95% ДИ: -4,6, -1,0)). В общей популяции пациентов также наблюдались достоверные улучшения как для дозы 1,5 мг/сут (HAM-D: -0,8 (95% ДИ: -1,2, -0,3), HAM-A: -1,3 (95% ДИ: -2,5, -0,1)), так и для дозы 3,0 мг/сут (HAM-D: -0,5 (95% ДИ: -1,0, -0,1)) [37]. Мета-анализ 30 РКИ также показал, что карипразин по сравнению с плацебо значительно уменьшает как депрессивные, так и тревожные симптомы [18].

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы (NCT03738215) с фиксированными дозами карипразина (1,5 или 3 мг/сут) был проведен post hoc анализ данных пациентов с БДР. Исходная оценка выявила, что 77,8% пациентов ($n = 584$) имели умеренную ангедонию (оценка по подшкале MADRS ≥ 18), 67,6% ($n = 508$) — тяжелую ангедонию (по пункту 8 ангедонии ≥ 4). Аугментация АДТ карипразином по сравнению с плацебо достоверно уменьшила симптомы депрессии и ангедонии у пациентов (общий балл MADRS для дозы 1,5 мг/сут = -3,4, $p = 0,0006$; 3 мг/сут = -2,1, $p = 0,0358$; балл по подшкале ангедонии для дозы 1,5 мг/сут = -2,1, $p = 0,0010$; 3 мг/сут = -1,26, $p = 0,0399$), в том числе в подгруппе с тяжелой ангедонией при приеме карипразина в дозе 1,5 мг/сут (общий балл MADRS: -3,2, $p = 0,0037$; балл по подшкале ангедонии: -1,9, $p = 0,0066$) [56].

В ходе масштабного анализа данных из ведущих медицинских баз (Embase, PubMed, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar и ClinicalTrials.gov) за период до 15.05.2024 года было выявлено 23 РКИ ($n=10679$), в которых изучалась эффективность 24 лекарственных средств для аугментации АДТ. Основным критерием эффективности служило улучшение по шкале MADRS, дополнительными — тяжесть состояния по шкале CGI-S, частота ответа на лечение и достижения ремиссии. Результаты показали, что карипразин превосходил АДТ по эффективности в дозе 1,5 мг/сут (SMD = 0,169, 95% ДИ: 0,06, 0,274) и 3 мг/сут (SMD = 0,168, 95% ДИ: 0,064, 0,273). Также карипразин превосходил АДТ по частоте ответа в дозе 1-2 мг/сут (OR = 1,522, 95% ДИ: 1,173, 1,993) и 1,5–4,5 мг/сут (OR = 1,548, 95% ДИ: 1,233, 1,939). Карипразин в дозе 3 мг/день также показал хорошую частоту достижения ремиссии (OR = 1,477, 95% ДИ: 1,042–2,097) [17].

Анализ базы данных Merative MarketScan (2018-2021 гг.) с участием 40195 пациентов с БДР показал, что добавление карипразина к АДТ ассоциировалось с меньшим числом госпитализаций и обращений в неотложную помощь по сравнению с использованием других атипичных АП (брексипипразол, арипипразол, кветиапин). Хотя исследование не устанавливает причинно-

следственную связь, результаты свидетельствуют о потенциальных преимуществах карипразина в снижении нагрузки на систему здравоохранения [28]. Другое исследование (2015-2021 гг.) ($n = 838$) выявило, что использование карипразина в качестве первой дополнительной терапии к АДТ (44,7% случаев) по сравнению с последующим назначением (55,3%) приводило к снижению частоты госпитализаций на 45% (ОШ = 0,55, 95% ДИ: 0,30, 0,90; $p = 0,02$), уменьшению амбулаторных посещений на 33% (ОШ = 0,67, 95% ДИ: 0,57, 0,82; $p < 0,001$), экономии расходов на 2182 \$ (95% ДИ: -4206, -69; $p = 0,04$) в год, в основном, за счет сокращения амбулаторных затрат на 1511 \$ (95% ДИ: -2330, -615; $p < 0,001$). Эти данные позволяют предположить, что раннее назначение карипразина может снижать как клиническую нагрузку, так и экономические затраты при лечении БДР [54].

Максимальная рекомендуемая производителем доза карипразина при БДР составляет 3 мг/сут [44]. Однако, оптимальная эффективная доза карипразина всё ещё остаётся предметом дискуссий. Большинство авторов обнаружили, что доза карипразина 1,5 мг/сут была более эффективна в снижении симптомов депрессии по сравнению с дозой 3 мг/сут и выше [62, 68, 74]. В то же время более раннее исследование показало, что по шкале MADRS карипразин в дозе 2—4,5 мг/сут был эффективнее, чем карипразин в дозе 1—2 мг/сут [32]. Парадоксальный результат среднего «временного окна» (периода статистически значимой эффективности терапии) получен в метаанализе Bai B et al. (2025). Среднее «временное окно» карипразина в дозе 3 мг/сут как по шкале MADRS, так и по шкале CGI-S составило около 7,26 недель, тогда для карипразина в дозах 1—2 мг/сут и 2—4,5 мг/сут оно составило около 2,88 недель [17].

Различия в результатах исследования наиболее эффективной дозы карипразина для аугментации АДТ могут заключаться в фармакокинетическом взаимодействии лекарственных средств. К сожалению, дизайн изученных нами РКИ эффективности и безопасности аугментации карипразином АДТ при БДР не оценивал этот важный как в теоретическом, так и в практическом плане аспект совместного применения лекарственных средств. Авторы ограничивались термином «антидепрессивная терапия», несмотря на то что число одновременно принимаемых с карипразином антидепрессантов достигало трех у одного пациента [75]. На сегодняшний день эффективность/переносимость различных комбинаций карипразина с антидепрессантами не изучалась [55].

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм карипразина. Карипразин обладает высокой биодоступностью, быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте независимо от приема пищи, в высокой степени связывается с белками плазмы (95%), достигает максимальной концентрации в плазме через 4-8 часов и легко преодолевает гематоэнцефалический барьер [46].

Метаболизм в печени осуществляется, преимущественно, изоферментом 3A4 цитохрома P450 и, в меньшей степени, 2D6, с образованием двух активных метаболитов: сначала десметилкарипразина, а затем дидесметилкарипразина, которые фармакологически эквивалентны карипразину [16]. В дальнейшем дидесметилкарипразин при участии изофермента CYP3A4 метаболизируется до гидроксильированного метаболита, не обладающего клинически значимой фармакологической активностью [16]. Период полувыведения карипразина составляет 2-4 дня, десметилкарипразина и дидесметилкарипразина — 1-2 дня и 1-3 недели соответственно. Совместное действие исходного АП и его активных метаболитов занимает 4-8 недель (> 12 недель у медленных метаболизаторов) [16].

Фармакологическое взаимодействие может возникать с ингибиторами CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации карипразина в сыворотке крови. Рекомендуется избегать одновременного и в течение, как минимум, 2 недель после прекращения приема карипразина применения сильных и умеренных ингибиторов CYP3A4 (например, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, верапамил и грейпфрут) [19, 45]. Следует соблюдать осторожность при совместном применении карипразина со слабыми ингибиторами CYP3A4 [45].

Одновременное использование индукторов CYP3A4 может снизить концентрацию карипразина в плазме [64]. К сильным индукторам CYP3A4 относят карбамазепин и окскарбазепин, в связи с чем такая комбинация нежелательна, как и комбинация с другими сильными и умеренными индукторами CYP3A4 (например, фенobarбиталом, фенитоином, рифампицином, зверобоем и глюкокортикоидами) [19].

Результаты *in vitro* показали, что путь, опосредованный CYP2D6, играет незначительную роль в метаболизме карипразина. Следовательно, ингибиторы CYP2D6 не должны влиять на фармакокинетику карипразина, в связи с чем одновременный прием ингибиторов CYP2D6 не требует корректировки его дозы [19].

Транспорт карипразина. Р-гликопротеин играет важную роль в транспорте эндогенных и экзогенных субстратов из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости [65]. Низкофункциональные аллели гена *ABCB1*, кодирующего р-гликопротеин, широко распространены среди европейской популяции [20]. А среди пациентов с психическими расстройствами, не отвечающими в достаточной степени на терапию, количество медленных и промежуточных транспортеров достигает 77% [20]. В настоящее время это является серьезной проблемой при терапии психических расстройств, так как подавляющее большинство психотропных препаратов являются субстратами р-гликопротеина [61]. Сложность заключается также в отсутствии или противоречивости информации о механизме транспорта психотропных препаратов.

Таблица. Фармакокинетическое взаимодействие ферментов метаболизма и транспорта карипразина и антидепрессантов, зарегистрированных к применению в России
Table. Pharmacokinetic interactions of enzymes involved in metabolism and transport of cariprazine and antidepressants registered for use in Russia

Антидепрессант	Ключевые изоферменты цитохрома P450, осуществляющие метаболизм	Взаимодействие с изоферментом 3A4 цитохрома P450	Взаимодействие с р-гликопротеином	Ссылки
Ингибиторы моноаминоксидазы				
1.1 Селективные обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А				
Пирлиндол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	
Ингибиторы обратного захвата моноаминов				
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов				
2.1.1 Трициклические антидепрессанты				
Амитриптилин	2C19, 1A2, 3A4, 2D6, 2C9	Нет	Субстрат	[15, 63, 71]
Имипрамин	2C19, 1A2, 3A4, 2D6	Ингибитор	Субстрат	[9, 49, 63, 71]
Кломипрамин	2C19, 1A2, 3A4, 2D6	Нет	Ингибитор	[29, 71]
Пипофезин	1A2	Нет	Нет данных	[12, 71]
2.2 Селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов				
2.2.1 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина				
Пароксетин	2D6, 3A4, 2C19	Ингибитор	Субстрат, ингибитор	[9, 63, 66, 71]
Сертралин	2C9, 2C19, 2D6, 3A4	Ингибитор	Ингибитор	[9, 70, 71]
Флувоксамин	1A2, 2D6, 2C19	Ингибитор	Субстрат, ингибитор	[1, 39, 63, 71]
Флуоксетин	2D6, 2C9, 2C19, 3A4	Ингибитор	Субстрат, ингибитор	[1, 38, 63, 71]
Циталопрам	2C19, 2D6, 3A4	Ингибитор	Субстрат, ингибитор	[25, 63, 71]
Эсциталопрам	2C19, 2D6, 3A4	Нет	Субстрат	[21, 35, 71]
2.2.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина				
Венлафаксин	2D6, 3A4, 2C19, 2C9	Нет	Субстрат, ингибитор	[63, 71, 78]
Дулоксетин	2D6, 1A2, 2C19	Ингибитор	Ингибитор	[31, 71]
Антидепрессанты с преимущественным воздействием на рецепторные системы				
3.1 Агонист рецепторов мелатонина MT1 и MT2 и антагонист рецепторов серотонина 5-HT2b и 5-HT2c				
Агомелатин	1A2	Нет	Субстрат	[13, 69, 71]
3.2 Ингибитор обратного захвата серотонина и агонист 5-HT1a-рецепторов, частичный агонист 5-HT1B-рецепторов, антагонист 5-HT3-рецепторов, антагонист 5-HT7-рецепторов				
Вортиоксетин	2D6, 2C19, 3A4, 3A5, 2C9, 2A6, 2C8, 2B6	Нет	Субстрат	[71, 72, 79]
3.3 Антагонисты альфа-2-адренорецепторов и 5-HT2a- и 5-HT3-рецепторов				
Миансерин	2D6, 2B6, 3A4, 1A2,	Нет	Нет данных	[59, 71]
3.4 Антагонисты рецепторов 5-HT2a и 5HT2c и альфа-2-адренорецепторов				
Миртазапин	2D6, 1A2, 3A4	Ингибитор	Нет	[60, 71, 77]
3.5 Агонист 5-HT1a-рецепторов, антагонист 5-HT2a- и 5-HT2c-рецепторов и блокатор альфа-1-адренорецепторов				
Тразодон	3A4	Нет	Индуктор	[71, 76]

Карипразин и его метаболиты десметилкарипразин и дидесметилкарипразин, согласно результатам исследований *in vitro*, не являются субстратами р-гликопротеина [45], что можно отнести к несомненным преимуществам препарата. Однако, карипразин потенциально может действовать как слабый ингибитор р-гликопротеина на уровне кишечника, в связи с чем следует соблюдать осторожность при одновременном его применении с субстратами р-гликопротеина [45].

Метаболизм и транспорт антидепрессантов. Наиболее благоприятное фармакокинетическое взаимодополняющее взаимодействие у комбинации карипразина и тразодона (таблица). Использование карипразина с трициклическими антидепрессантами требует большей настороженности психиатра в плане эффективности/переносимости терапии, желательно избегать в этом случае назначения максимальных терапевтических доз препаратов. Среди антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата моноаминов наиболее оптимально сочетание карипразина с эсциталопрамом. Другие препараты этой группы являются слабыми ингибиторами CYP3A4 и р-гликопротеина и требуют повышенного внимания врача при подборе дозы. Также может потребоваться коррекция дозы при комбинации с миртазапином в силу ингибирования им CYP3A4.

Заключение

Карипразин — атипичный антипсихотик третьего поколения с уникальным рецепторным профилем. Большинство исследований и метаанализов демонстрируют, что добавление карипразина к АДТ при БДР пациентам с недостаточным ответом на стандартное лечение достоверно облегчает симптомы депрессии, а также тревоги и

ангедонии, повышает частоту клинического ответа и достижения ремиссии. Вероятно, наиболее оптимальной для этого дозой карипразина является 1,5 мг/сут. Более высокие дозы не усиливают антидепрессивный эффект, но увеличивают риск НР. Карипразин снижает частоту госпитализаций и экономические затраты на лечение по сравнению с другими атипичными антипсихотиками при терапии БДР. Раннее назначение в качестве первой линии аугментации АДТ ассоциировано с лучшими исходами БДР.

Предполагаемый механизм антидепрессивного действия заключается в модуляции дофаминовой и серотониновой систем. Карипразин метаболизируется преимущественно CYP3A4, образуя активные метаболиты с длительным периодом полувыведения. В связи с этим нежелательно сочетание препарата с сильными и умеренными ингибиторами и индукторами CYP3A4. Карипразин не является субстратом р-гликопротеина, что повышает его эффективность и безопасность у пациентов — медленных транспортеров. Однако, он проявляет свойства слабого ингибитора р-гликопротеина. В связи с этим может потребоваться дополнительный мониторинг нежелательных реакций при использовании карипразина со слабыми ингибиторами CYP3A4, а также субстратами и ингибиторами р-гликопротеина. Желательно избегать в этом случае назначения максимальных терапевтических доз препаратов. Наиболее благоприятное фармакокинетическое взаимодействие у комбинации карипразина и тразодона. В настоящее время недостаточно сведений о соотношении показателей эффективности/переносимости карипразина с различными антидепрессантами, что обуславливает необходимость продолжения дальнейших исследований для уточнения оптимальных сочетаний и доз препаратов.

Литература / References

1. Байрамова С.П., Павлова О.В., Шпорт С.В., Гурина О.И., Павлов К.А. Связь изоформ цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотиками и антидепрессантами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(11):40–46. Bairatova SP, Pavlova OV, Shport SV, Gurina OI, Pavlov KA. The relationship of cytochrome P450 isoforms with the efficacy and safety of antipsychotic and antidepressant therapy. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova. 2023;123(11):40–46. (In Russ.) doi:10.17116/jnevro202312311140
2. Государственный реестр лекарственных средств. Реагила. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [grls.rosminzdrav.ru] 2025. [опубликовано 09 апреля 2025, процитировано 10 июля 2025.] Доступно: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6c9fa97-7922-4181-8c52-003cac3b2927
3. Дороженко И.Ю., Струкова А.В. Атипичные антипсихотики при терапии депрессий в рамках аффективных расстройств и шизофрении (на модели аripипразола). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(4):36–42. Dorozhenok IYu, Strukova AV. Atypical antipsychotics in the treatment of depression in affective disorders and schizophrenia (using the aripiprazole model). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(4):36–42. (In Russ.) doi.org:10.17116/jnevro202412404136
4. Клинические рекомендации «Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство»

- (2024). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [cr.minzdrav.gov.ru] 2024. [опубликовано 26 августа 2024, процитировано 10 июля 2025]
Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3
Clinical guidelines: Depressive episode. Recurrent depressive disorder (2024). Ministry of Health of the Russian Federation. [cr.minzdrav.gov.ru] 2024. [published August 26 2024, cited July 10 2025] Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/301_3
5. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Стратегия аугментации как один из видов комбинированной терапии у больных с депрессивными расстройствами (литий и тиреоидные гормоны). Социальная и клиническая психиатрия. 2020;30(2):52-61. Mazo GE, Gorobets LN. Strategy of augmentation as a type of combined therapy in patients with depressive disorders (lithium and thyroid hormones). Sots Klin Psikhiatr. 2020;30(2):52-61. (In Russ.)
 6. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2025. ISBN 978-5-9704-9030-3. doi:10.33029/9704-9030-3-DED-2025-1-136. Mazo GE, Neznakov NG. Depressive Disorder. 3rd ed. GEOTAR-Media; 2025. (In Russ.) doi:10.33029/9704-9030-3-DED-2025-1-136
 7. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019;(4-1):43-47. Mazo GE, Rukavishnikov GV, Kibitov AO. Therapeutic resistance in depression from the genetics and pharmacogenetics point of view. V M Bekhterev Rev Psychiatry Med Psychol. 2019;(4-1):43-47. (In Russ.) doi:10.31363/2313-7053-2019-4-1-43-47
 8. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. Современная терапия психических расстройств. 2014;(1):2-9. Mosolov SN, Alfimov PV. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of modern antipsychotics. Sovrem Ter Psikh Rasstroistv. 2014;(1):2-9. (In Russ.)
 9. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. Современная терапия психических расстройств. 2019;(S1):2-33. Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Drug interactions of drugs used in psychiatric practice. Sovrem Ter Psikh Rasstroistv. 2019;(S1):2-33. (In Russ.) doi:10.21265/PSYPH.2019.50.40828
 10. Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств. Современная терапия психических расстройств. 2023;(2):21-29. Nasyrova RF. The third-generation antipsychotic cariprazine as a promising drug for the treatment of depressive disorders. Sovrem Ter Psikh Rasstroistv. 2023;(2):21-29. (In Russ.) doi:10.21265/PSYPH.2023.86.41.003
 11. Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Применение атипичных антипсихотиков для аугментации эффекта антидепрессантов при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии. Современная терапия психических расстройств. 2021;(4):2-13. Oleneva EV, Mosolov SN. The use of atypical antipsychotics to augment the effect of antidepressants in therapy-resistant episodes of recurrent depression. Sovrem Ter Psikh Rasstroistv. 2021;(4):2-13. (In Russ.) doi:10.21265/PSYPH.2021.26.96.001
 12. Фомин Е.В., Байчоров И.Х., Ших Е.В., Сизова Ж.М. Доклиническое изучение влияния лекарственных средств на активность цитохрома P450 и прогнозирование субстратной принадлежности как способ прогнозирования безопасности применения комбинированной терапии. Антибиотики и Химиотерапия. 2013;58(7-8):34-39. Fomin EV, Baychorov IH, Shih EV, Sizova ZhM. Preclinical investigation of pharmaceuticals impact against cytochrome P450 activity and prognosis of substrate affinity as means for providing substrate therapy safety. Antibiot Khimioter. (In Russ.) 2013;58(7-8):34-39.
 13. Agomelatine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06594>
 14. Ali E, Latif F, Mashkoor Y, et al. Role of adjunctive cariprazine for treatment-resistant depression in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asian J Psychiatr. 2024;95:104005. doi:10.1016/j.ajp.2024.104005
 15. Amitriptyline. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321>
 16. Andrade C. Practical psychopharmacology: using a knowledge of pharmacokinetics to more rapidly stabilize patients at lower drug doses. J Clin Psychiatry. 2022;83(6):22f14722. doi:10.4088/JCP.22f14722
 17. Bai B, Li Y, Chen X, et al. The augmentative efficacy of second-generation anti-psychotics (SGA) to anti-depressants in treating treatment-resistant depression: a network meta-regression analysis. BMC Psychiatry. 2025;25(1):338. doi:10.1186/s12888-025-06783-7
 18. Barabassy A, Csehi R, Dombi ZB, et al. Transdiagnostic efficacy of cariprazine: a systematic review and meta-analysis of efficacy across ten symptom domains. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(7):995.

- doi:10.3390/ph18070995
19. Batinic B, Ristic I, Zugic M, Baldwin DS. Treatment of symptom clusters in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder with the dopamine D3/D2 preferring partial agonist cariprazine. *Front Psychiatry*. 2021;12:784370. doi:10.3389/fpsy.2021.784370
 20. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of «Poor Transporter» phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personal Psychiatry Neurol*. 2024;4(3):37-44. doi:10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44
 21. Bundgaard C, Eneberg E, Sánchez C. P-glycoprotein differentially affects escitalopram, levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine transport at the mouse blood-brain barrier in vivo. *Neuropharmacology*. 2016;103:104-11. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.009
 22. Chen Z, Fan L, Wang H, et al. Structure-based design of a novel third-generation antipsychotic drug lead with potential antidepressant properties. *Nat Neurosci*. 2022;25(1):39-49. doi:10.1038/s41593-021-00971-w
 23. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, Tarazi FI. Long-term effects of aripiprazole exposure on monoaminergic and glutamatergic receptor subtypes: comparison with cariprazine. *CNS Spectr*. 2017;22(6):484-494. doi:10.1017/S1092852916000894
 24. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, Tarazi FI. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr*. 2014;19(3):268-277. doi:10.1017/S1092852913000680
 25. Citalopram. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00215>
 26. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(2):193-206. doi:10.1517/17425255.2013.759211
 27. Citrome L, Reda I, Kerolous M. Adjunctive cariprazine for the treatment of major depressive disorder: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 2025;369:1238-1247. doi:10.1016/j.jad.2024.10.040
 28. Clayton AH, Parikh M, Yee T, et al. Healthcare resource utilization with adjunctive cariprazine and other atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2025;41(2):219-226. doi:10.1080/03007995.2025.2465617
 29. Clomipramine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01242>
 30. De Deurwaerdere P. Cariprazine: new dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(2):97-110. doi:10.1358/dot.2016.52.2.2461868
 31. Duloxetine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00476>
 32. Durgam S, Earley W, Guo H, 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. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(3):371-378. doi:10.4088/JCP.15m10070
 33. Duric V, Banasr M, Franklin T, et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(10):788-796. doi:10.1093/ijnp/pyx038
 34. El Mansari M, Ebrahimzadeh M, Hamati R, et al. Long-term administration of cariprazine increases locus coeruleus noradrenergic neurons activity and serotonin receptor neurotransmission in the hippocampus. *J Psychopharmacol*. 2020;34(10):1143-1154. doi:10.1177/0269881120936891
 35. Escitalopram. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01175>
 36. Fava GA, Cosci F, Guidi J, Rafanelli C. The deceptive manifestations of treatment resistance in depression: a new look at the problem. *Psychother Psychosom*. 2020;89(5):265-273. doi:10.1159/000507227
 37. Fava M, Masand PS, Maletic V, et al. Efficacy of adjunctive cariprazine on anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2025;86(2):24m15506. doi:10.4088/JCP.24m15506
 38. Fluoxetine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>
 39. Fluvoxamine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00176>
 40. Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. *JAMA*. 2017;317(15):1517. doi:10.1001/jama.2017.3826
 41. Gill H, Chen-Li DCJ, Haikazian S, et al. Adjunctive cariprazine for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectr*. 2024;29(4):233-242. doi:10.1017/S1092852924000178
 42. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(19-20):3503-3512. doi:10.1007/s00213-016-4382-y
 43. Gross G, Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(213):167-210.

- doi:10.1007/978-3-642-25758-2_7
44. Hafizi S, Jones PB, Stahl SM, et al., editors. *Cambridge Prescriber's Guide in Psychiatry*. Cambridge University Press; 2023.
doi:10.1017/9781108986335
 45. Health Canada. *Approved Drug Products: VRAYLAR (Cariprazine) Oral Capsules*. [published April 22, 2022. cited July 12 2025]
Available: <https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/vraylar-pm-eng-22apr2022.pdf>
 46. Hope J, Keks NA. Cariprazine: a new partial dopamine agonist with a familiar profile. *Australas Psychiatry*. 2022;30(3):382-385.
doi:10.1177/10398562211064254
 47. Huang M, He W, Kiss B, 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;371(2):517-525.
doi:10.1124/jpet.119.259879
 48. Huang W, Hu W, Cai L, et al. Acetate supplementation produces antidepressant-like effect via enhanced histone acetylation. *J Affect Disord*. 2021;281:51-60.
doi:10.1016/j.jad.2020.11.121
 49. Imipramine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.]
Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00458>
 50. Kasyanov E, Yakovleva Y, Khobeysh M, Gerasimchuk E, Mazo G. Lifetime prevalence of recurrent and persistent depression: a scoping review of epidemiological studies. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2025;21:e17450179372815.
doi:10.2174/0117450179372815250516102324
 51. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333(1):328-340.
doi:10.1124/jpet.109.160432
 52. Lupták M., Fišar Z., Hroudová J. Effect of Novel Antipsychotics on Energy Metabolism—In Vitro Study in Pig Brain Mitochondria. *Mol Neurobiol*. 2021;58(11):5548–5563.
doi:10.1007/s12035-021-02498-4
 53. Martins-Correia J, Fernandes LA, Kenny R, et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024;362:297-307.
doi:10.1016/j.jad.2024.06.099
 54. Masand PS, Clayton AH, Parikh M, et al. Healthcare resource utilization and costs of using cariprazine as the first versus subsequent adjunctive therapy for major depressive disorder. *J Med Econ*. 2025;28(1):235-244.
doi:10.1080/13696998.2025.2457872
 55. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
doi:10.1002/wps.21120
 56. McIntyre RS, Maletic V, Masand P, et al. The effect of adjunctive cariprazine on symptoms of anhedonia in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2025;385:119366.
doi:10.1016/j.jad.2025.05.026
 57. McIntyre RS, Parikh M, Ta J, et al. Real-world effectiveness of cariprazine in major depressive disorder and bipolar I disorder in the United States. *J Med Econ*. 2025;28(1):885-898.
doi:10.1080/13696998.2025.2513766
 58. Meltzer HY, Gadaleta E. Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021;19(1):3-13.
doi:10.1176/appi.focus.20200051
 59. Mianserin. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.]
Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06148>
 60. Mirtazapine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.]
Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00370>
 61. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins. *Genes*. 2023;14(5):1085.
doi:10.3390/genes14051085
 62. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385-400.
doi:10.1016/j.jad.2021.12.134
 63. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*. 2012;165(2):289-312.
doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x
 64. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):981-998.
doi:10.1080/14740338.2020.1795126
 65. Otmakhov AP, Proydina DS, Kibirova AY, Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy. *Personal Psychiatry Neurol*. 2024;4(4):34-42.
doi:10.52667/2712-9179-2024-4-4-34-42
 66. Paroxetine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.]
Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>
 67. Pejušković B, Munjiza Jovanović A, Pešić D. Exploring cariprazine as a treatment option for varied depression symptom clusters. *Front Psychiatry*. 2024;15:1442699.
doi:10.3389/fpsyt.2024.1442699

68. Sachs GS, Yeung PP, Rekedal L, et al. Adjunctive cariprazine for the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry*. 2023;180(3):241-251. doi:10.1176/appi.ajp.20220504
69. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Belmonte C, et al. Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *J Psychopharmacol*. 2019;33(4):522-531. doi:10.1177/0269881119827959
70. Sertraline. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01104>
71. Shnayder NA, Kidyaeva AV, Vaiman EE, et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and torsade de pointes in patients with mental disorders. *Personal Psychiatry Neurol*. 2023;3(2):72-119. doi:10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
72. Spieler D, Namendorf C, Namendorf T, Uhr M. ABCB1ab p-glycoprotein is involved in the uptake of the novel antidepressant vortioxetine into the brain of mice. *J Psychiatr Res*. 2019;109:48-51. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.11.009
73. Tarzian M., Ndrio M., Kaja S. et al. Cariprazine for treating schizophrenia, mania, bipolar depression, and unipolar depression: A review of its efficacy. *Cureus*. 2023;15:5. doi:10.7759/cureus.39309
74. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy of dopamine partial agonists by doses for treatment-resistant depression: a systematic review and dose-response model-based network meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(4):413-417. doi:10.1097/JCP.0000000000001862
75. Thase ME, Yeung PP, Rekedal L, Liu M, Varughese S. Safety and tolerability of cariprazine for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of phase 2b/phase 3 clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2025;40(1):27-36. doi:10.1097/YIC.0000000000000528
76. Trazodone. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00656>
77. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 2008;57:203-209. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.017
78. Venlafaxine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00285>
79. Vortioxetine. DrugBank. [go.drugbank.com] 2025. [cited July 15 2025.] Available: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09068>
80. Xie M, Qiu Y, Wang M, et al. Adjunctive cariprazine as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2024;172:71-80. doi:10.1016/j.jpsychires.2024.02.018

Сведения об авторах

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., невролог, психиатр, клинический фармаколог, главный научный сотрудник, научный руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

Кидяева Алла Викторовна — младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца». E-mail: alla.kid@mail.ru

Поступила 03.07.2025
Received 03.07.2025
Принята в печать 04.09.2025
Accepted 04.09.2025
Дата публикации 30.09.2025
Date of publication 30.09.2025