



<sup>1</sup> Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

<sup>2</sup> 1586-й Военный клинический госпиталь, Подольск

# Возможности применения при аддиктивной патологии парциальных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов

Ю.М. Шайдеггер<sup>1</sup>, И.В. Доровских, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Юлия Михайловна Шайдеггер, scheidegger.julia@gmail.com

Для цитирования: Шайдеггер Ю.М., Доровских И.В. Возможности применения при аддиктивной патологии парциальных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 4. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-4-30-34

*В статье описываются механизмы действия нового поколения атипичных нейролептиков – частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов. На примере карипразина рассматриваются данные об их эффективности и безопасности при эндогенных психических расстройствах. Обсуждаются различные клинические эффекты частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов на животных моделях и оцениваются перспективы их применения при синдромах зависимости.*

**Ключевые фразы:** атипичные нейролептики, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-рецепторы, частичные агонисты дофаминовых рецепторов, карипразин, система вознаграждения, синдромы зависимостей

## Введение

В современной психофармакологии отмечается тенденция уменьшения числа исследовательских программ, направленных на поиски и клинические испытания новых молекул. По данным S.E. Numan, есть несколько причин сокращения инвестиций фармацевтической промышленности в разработку новых психотропных медикаментов. Один из главных факторов – высокие финансовые затраты и риски при слабой прогнозируемости потенциальной эффективности нового препарата [1]. Так, согласно D.W. Nay и соавт., только чуть более 7% психотропных препаратов, прошедших первую фазу клинических испытаний, в дальнейшем могут войти в арсенал врачей-психиатров [2]. Кроме того, до сих пор

не до конца изучены молекулярные и клеточные основы психических расстройств, отсутствуют проверенные биомаркеры, свидетельствующие о возможном успехе клинических испытаний. Еще одна причина – рост неудовлетворенности ранее широко использовавшейся моделью тестирования препаратов на лабораторных животных [1].

При этом серьезных прорывов с начала эры психофармакотерапии не наблюдается. Все существующие на сегодняшний день антипсихотические препараты обладают тем же самым механизмом действия (блокада рецепторов дофамина D<sub>2</sub>), что и первый нейролептик хлорпромазин, синтезированный в 1950 г. Тем не менее стоит отметить, что отсутствие разработок, направ-

ленных на повышение эффективности нейролептиков, или исследований альтернативных путей модуляции нарушенного обмена нейротрансмиттеров при психотических состояниях компенсируется заметным прогрессом в области безопасности и переносимости новых препаратов. Однако ни одно из существующих лекарств не улучшает когнитивного функционирования у больных шизофренией, а значит, показатели нетрудоспособности остаются, как и прежде, высокими [1]. С учетом вышесказанного неудивительно, что вновь зарегистрированные антипсихотические препараты, особенно с отличающимися мишенями воздействия, вызывают большой интерес.

## Частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов

### Механизм действия

В сентябре 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило первый атипичный нейролептик третьей генерации – карипразин. Основная отличительная особенность данного класса нейролептиков – более высокая аффинность к D<sub>3</sub>-рецепторам, превышающая аффинность даже самого дофамина [3–8]. Следует напомнить, что центральные D<sub>3</sub>-рецепторы широ-



ко представлены в коре больших полушарий и стволе головного мозга, но в основном сконцентрированы в лимбических областях и прилежащем ядре. Возможно, это указывает на их регулируемую функцию дофаминергических сигналов в мезолимбической системе – ключевом нейроанатомическом субстрате развития психотической симптоматики при шизофрении, согласно дофаминовой гипотезе [4, 7]. Кроме того, карипразин является частичным агонистом D<sub>2</sub>-рецепторов, как и представленные в настоящее время на рынке арипипразол и брекспипразол (последний в РФ не зарегистрирован), а также частичным агонистом рецептора серотонина 5-HT<sub>1A</sub> и антагонистом рецепторов 5-HT<sub>2B</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> [8, 9].

#### Экспериментальные данные

К настоящему моменту имеются экспериментальные данные об антидепрессивной активности частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов. Известно, что дисфункция дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе может способствовать ангедонии, потере мотивации и психомоторному снижению при тяжелых депрессивных расстройствах [10]. И напротив, активность мезолимбических преимущественно D<sub>3</sub>-нейронов в зоне вознаграждения является ключевым фактором, который определяет поведенческую устойчивость к хроническому стрессу, играющему немаловажную роль в патогенезе депрессии [11]. Данные факты позволяют предположить, что усиленная дофаминергическая нейротрансмиссия, опосредованная D<sub>3</sub>-рецепторами, участвует в адаптивных изменениях, связанных с антидепрессивной активностью.

Помимо антидепрессивного действия в ряде исследований на моделях хронического стресса у лабораторных животных карипразин показал выраженный анксиолитический и прокогнитивный эффект [9, 12–15]. V. Duric

и соавт. установили, что карипразин продемонстрировал сходное с имипрамино и арипипразолом противотревожное действие [16]. M. Parr и соавт. обнаружили снижение уровня ангедонии на модели легкого хронического стресса у лабораторных животных, получавших карипразин [13].

Не менее интересными представляются результаты, согласно которым частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов заметно улучшали когнитивное функционирование, способствовали просоциальному поведению и заметно нивелировали вознаграждающее действие кокаина и в экспериментах с самовведением кокаина у крыс [17]. К похожим выводам пришли E. Galaj и соавт., которые заявили о притуплении поискового поведения и ослаблении силы вознаграждающего эффекта кокаина у грызунов, получавших частичные агонисты D<sub>1</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторов [18]. M. Filip и соавт. также предположили важную роль частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов при лечении кокаиновой зависимости, основываясь на ослаблении выраженности действия кокаина в экспериментальной модели у грызунов [19].

Вследствие действия частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов, прежде всего карипразина, у грызунов отмечались снижение вознаграждающего действия алкоголя и смягчение их поискового поведения [20]. Последнее справедливо и в случае парадигмы никотиновой зависимости [21]. Аналогичные результаты были получены и в отношении пищевого поведения грызунов [22]. Обильное переедание, так же как и прием психоактивных веществ, вызывает мощную активацию системы подкрепления, что позволяет говорить о схожести данных состояний [23]. В исследованиях на грызунах частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов значительно снижали самостоятельное введение пищи у тучных крыс Цукера [22].

#### Результаты клинических испытаний

Клинические эффекты частичной блокады D<sub>3</sub>-рецепторов у пациен-

тов с эндогенной психической патологией еще до конца не изучены. Тем не менее есть сведения, что эти рецепторы участвуют в регуляции настроения, познания и мотивации [24]. Это подтверждается в некоторых доклинических исследованиях, указывающих на более выраженный прокогнитивный эффект карипразина, особенно заметный у пациентов с негативной симптоматикой [12, 25, 26].

По данным недавних клинических исследований, у пациентов с шизофренией, получавших карипразин, результаты по подшкалам негативной симптоматики были лучше, чем у пациентов, принимавших рисперидон, причем различие между группами становилось статистически значимым с 14-й недели. Положительные изменения коснулись таких показателей, как самообслуживание, личностное и социальное функционирование, социально полезная деятельность. Кроме того, у больных в группе карипразина отмечалось более выраженное улучшение общего функционирования. Следовательно, снижение тяжести негативной симптоматики приводило к повышению уровня социальной адаптации [8, 12, 25–27].

#### Переносимость

Несмотря на то что основным отличительным свойством новейших нейролептиков является улучшенный профиль переносимости, их применение тоже сопровождается серьезными побочными эффектами: значительным увеличением массы тела и повышением уровня глюкозы и липидов [1]. В краткосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с шизофренией, принимавших карипразин, не отмечено ухудшения метаболических показателей и гиперпролактинемии. Напротив, при оценке долгосрочной переносимости и безопасности приема препарата на протяжении 48 недель регистрировалось незначительное снижение уровня пролактина вне зависимости от дозы [12, 25]. О подобном пролактин-регу-

психиатрия



лирующем действии уже известно из ряда исследований применения частичных агонистов дофаминовых рецепторов, таких как арипипразол и брекспипразол [28–31]. Проблема повышения массы тела зачастую негативно влияет на приверженность пациентов к терапии. Кратковременный прирост массы тела при приеме карипразина оказался невысоким. Так, приблизительно 8% пациентов, получавших 1,5–6 мг/кг карипразина, набрали  $\geq 7\%$  массы тела от исходного уровня, по сравнению с 5% у больных в группе плацебо. Кроме того, не было отмечено увеличения интервала QT на электрокардиограмме. В исследовании с фиксированными дозами карипразина (1,5, 3,0 и 4,5 мг/сут) чаще всего встречались такие нежелательные явления, как бессонница, акатизия, тошнота, головокружение, рвота, беспокойство и запор. Тем не менее различия в возникновении неблагоприятных событий по сравнению с плацебо, как правило, были небольшими [32–34].

#### Перспективы применения

На текущий момент существующие на рынке частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов (карипразин, арипипразол) зарегистрированы для лечения шизофрении и биполярного расстройства первого типа (на территории РФ – только для лечения шизофрении). Тем не менее определенный интерес они представляют и для специалистов-наркологов.

Как уже говорилось, D<sub>3</sub>-рецепторы расположены преимущественно в лимбических областях млекопитающих, которые входят в так называемую систему вознаграждения, принимающую участие в том числе в формировании аддиктивного поведения [35]. Так, с помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано, что экспрессия D<sub>3</sub>-рецепторов заметно усилена у пациентов с различными наркотическими зависимостями [36–39]. I. Voileau и соавт. предположили, что D<sub>3</sub>-рецепторы nigrostriатума

задействованы в формировании импульсивного и компульсивного влечения при игровой зависимости у людей [40]. Поэтому можно допустить, что частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов могут применяться в лечении и данных состояний [35, 41, 42]. Так, по мнению P. Sokoloff и B. Le Foll, частичные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов не ослабляют подкрепляющее действие наркотиков у людей, а скорее влияют на мотивацию к их употреблению и поисковое поведение, вызванное обострением патологического влечения под воздействием ассоциированных с психоактивными веществами триггеров [39]. К подобным выводам пришли и J.L. Neisewander и соавт. По их мнению, селективные агонисты D<sub>3</sub>-рецепторов могут не снижать потребление психостимуляторов во время рецидива, но заметно ослабляют мотивацию к их приему и поисковое поведение во время ремиссии [43]. Получены интересные данные при изучении влияния частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов на течение никотиновой зависимости. Так, P. Sokoloff и B. Le Foll установили, что однократное введение селективного агониста рецептора D<sub>3</sub> временно облегчало тягу у людей-курильщиков в утреннее время [39].

Одно из первых клинических исследований связи между приемом частичного агониста D<sub>3</sub>-рецепторов (карипразина) и употреблением психоактивных веществ у пациентов, страдающих зависимостью от психостимуляторов, стартовало в апреле 2018 г. в Пенсильванском университете (США). Цель этого рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы II заключается в оценке влияния карипразина (VRAYLAR в двух дозах 1,5 и 3 мг) на мозговые структуры и поведенческие реакции у пациентов, злоупотребляющих кокаином. Перед исследователями стоят две основные задачи. Первая – изучить изменение мозговых реакций

в зонах вознаграждения и торможения, что будет фиксироваться посредством функциональной магнитно-резонансной томографии. Вторая – отследить изменение количества употребляемого наркотика (кокаина) [44].

К настоящему времени получены сведения о том, что добавление карипразина в схему лечения значительно улучшало состояние людей как с коморбидным биполярным расстройством первого типа, так и синдромами зависимости [45]. Например, по данным L. Sanders и J. Miller, в ходе лечения карипразином у некоторых пациентов с биполярным аффективным расстройством первого типа и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (главным образом алкоголя), отмечалось быстрое и резкое снижение употребления психоактивных веществ, что, по сообщениям больных, сопровождалось улучшением их настроения. При этом самоотчет пациентов о значительном ослаблении влечения к психоактивным веществам был подтвержден также и клинически (отрицательными уринопробами) [42]. Можно предположить, что подобные антикрэйвинговые эффекты D<sub>3</sub>-агонисты способны проявлять и у пациентов с аддиктивной патологией, не осложненной изначально аффективными нарушениями.

#### Заключение

С учетом имеющихся на сегодняшний день обширных экспериментальных данных и сведений об эффективности частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов у пациентов с коморбидной патологией (биполярным аффективным расстройством первого типа и синдромом зависимости) можно предположить, что препараты этой группы могут:

- смягчать поисковое, ассоциированное с психоактивными веществами поведение;
- уменьшать потребление психоактивных веществ и корректировать пищевое поведение, а также, что немаловажно, снижать про-





явления тревоги, стресса, ангедонии у пациентов в состоянии абстиненции и на постабстинентном этапе;

- улучшать просоциальное и когнитивное функционирование, необходимое на всех этапах ле-

чения, реабилитации и ресоциализации пациентов с синдромом зависимости.

Выявленные особенности применения частичных агонистов D<sub>3</sub>-рецепторов представляют практический интерес для специа-

листов-наркологов. Тем не менее действие препаратов данной группы и отдаленные последствия их использования еще нуждаются в детальном изучении и возможном пересмотре показаний для применения. \*

## Литература

- Hyman S.E. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis // *Cerebrum*. 2013. Vol. 2013. ID 5.
- Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L. et al. Clinical development success rates for investigational drugs // *Nat. Biotechnol.* 2014. Vol. 32. № 1. P. 40–51.
- Freedman S.B., Patel S., Marwood R. et al. Expression and pharmacological characterization of the human D3 receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. Vol. 268. № 1. P. 417–426.
- Kiss B., Horváth A., Némethy Z. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 333. № 1. P. 328–340.
- Sautel F., Griffon N., Levesque D. et al. A functional test identifies dopamine agonists selective for D3 versus D2 receptors // *Neuroreport*. 1995. Vol. 6. № 2. P. 329–332.
- Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21. № 2. P. 123–127.
- Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D<sub>3</sub>-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 2–9.
- Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectr.* 2018. Vol. 23. № 1. P. 39–50.
- Gyertyán I., Kiss B., Sághy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem. Int.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 925–935.
- Lammers C.H., Diaz J., Schwartz J.C., Sokoloff P. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments // *Mol. Psychiatry*. 2000. Vol. 5. № 4. P. 378–388.
- Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 719. P. 25–33.
- Neill J.C., Grayson B., Kiss B. et al. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. № 1. P. 3–14.
- Papp M., Gruca P., Lason-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav. Pharmacol.* 2014. Vol. 25. № 5-6. P. 567–574.
- Watson D.J., King M.V., Gyertyan I. et al. The dopamine D(3)-preferring D(2)/D(3) dopamine receptor partial agonist, cariprazine, reverses behavioural changes in a rat neurodevelopmental model for schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. № 2. P. 208–224.
- Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013. Vol. 226. № 1. P. 91–100.
- Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D<sub>3</sub> receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20. № 10. P. 788–796.
- Román V., Gyertyán I., Sághy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a D<sub>3</sub>-preferring dopamine D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013. Vol. 226. № 2. P. 285–293.
- Galaj E., Ewing S., Ranaldi R. Dopamine D1 and D3 receptor polypharmacology as a potential treatment approach for substance use disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. Vol. 89. P. 13–28.
- Filip M., Papla I., Czepiel K. Role of dopamine D3 receptors in controlling the expression of cocaine sensitization in rats // *Pol. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 54. № 6. P. 687–691.
- Thanos P.K., Katana J.M., Ashby C.R. et al. The selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist SB-277011-A attenuates ethanol consumption in ethanol preferring (P) and non-preferring (NP) rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 81. № 1. P. 190–197.
- Sabioni P., Di Ciano P., Le Foll B. Effect of a D3 receptor antagonist on context-induced reinstatement of nicotine seeking // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2016. Vol. 64. P. 149–154.
- Thanos P.K., Michaelides M., Ho C.W. et al. The effects of two highly selective dopamine D3 receptor antagonists (SB-277011A and NGB-2904) on food self-administration in a rodent model of obesity // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008. Vol. 89. № 4. P. 499–507.
- Volkow N.D., Wise R.A. How can drug addiction help us understand obesity? // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. № 5. P. 555–560.
- Gross G., Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. Vol. 213. P. 167–210.
- Debelle M., Németh G., Szalai E. et al. Cariprazine as monotherapy for the treatment of schizophrenia patients with predominant negative symptoms: a double-blind, active controlled trial // *Neuropsychopharmacology*. 2015. Vol. 40. P. S235–S236.

психиатрия



26. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. 2017. Vol. 17. № 1. ID 305.
27. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. № 10074. P. 1103–1113.
28. Frankel J.S., Schwartz T.L. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole // *Ther. Adv. Psychopharmacol*. 2017. Vol. 7. № 1. P. 29–41.
29. Hoffer Z.S., Roth R.L., Mathews M. et al. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia // *Psychosomatics*. 2009. Vol. 50. № 4. P. 317–324.
30. Ivkovic J., Lindsten A., George V. et al. Effect of brexpiprazole on prolactin: an analysis of short- and long-term studies in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2019. Vol. 39. № 1. P. 13–19.
31. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2017. Vol. 13. P. 757–777.
32. Caccia S., Invernizzi R.W., Nobili A., Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2013. Vol. 9. P. 319–328.
33. Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2016. Vol. 10. № 2. P. 109–119.
34. Veselinović T., Paulzen M., Gründer G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression // *Expert Rev. Neurother*. 2013. Vol. 13. № 11. P. 1141–1159.
35. Heidbreder C.A., Gardner E.L., Xi Z.X. et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence // *Brain Res. Brain Res. Rev*. 2005. Vol. 49. № 1. P. 77–105.
36. Boileau I., Nakajima S., Payer D. Imaging the D3 dopamine receptor across behavioral and drug addictions: positron emission tomography studies with [(11)C]-(+)-PHNO // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2015. Vol. 25. № 9. P. 1410–1420.
37. Payer D.E., Behzadi A., Kish S.J. et al. Heightened D3 dopamine receptor levels in cocaine dependence and contributions to the addiction behavioral phenotype: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO // *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39. № 2. P. 311–318.
38. Payer D., Balasubramaniam G., Boileau I. What is the role of the D3 receptor in addiction? A mini review of PET studies with [(11)C]-(+)-PHNO // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 52. P. 4–8.
39. Sokoloff P., Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later // *Eur. J. Neurosci*. 2017. Vol. 45. № 1. P. 2–19.
40. Boileau I., Payer D., Chugani B. et al. The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and [(11)C]raclopride // *Addiction*. 2013. Vol. 108. № 5. P. 953–963.
41. Le Foll B., Collo G., Rabiner E.A. et al. Dopamine D3 receptor ligands for drug addiction treatment: update on recent findings // *Prog. Brain Res*. 2014. Vol. 211. P. 255–275.
42. Sanders L.O., Miller J.J. Cariprazine may decrease substance abuse in patients with bipolar I disorder // [www.psychiatrytimes.com/psychopharmacology/cariprazine-may-decrease-substance-abuse-patients-bipolar-i-disorder](http://www.psychiatrytimes.com/psychopharmacology/cariprazine-may-decrease-substance-abuse-patients-bipolar-i-disorder).
43. Neisewander J.L., Cheung T.H., Pentkowski N.S. Dopamine D3 and 5-HT1B receptor dysregulation as a result of psychostimulant intake and forced abstinence: implications for medications development // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 76. Pt. B. P. 301–319.
44. Cariprazine effects on brain and behavior in cocaine use disorder // [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430544](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430544).
45. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders // *Ann. NY Acad. Sci*. 2010. Vol. 1187. P. 4–34.

### Possibilities of Partial D<sub>3</sub>-Receptor Agonists Usage in Addictive Pathology

Yu.M. Shaydegger<sup>1</sup>, I.V. Dorovskikh, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Science Center for Addiction – branch of FSBI ‘V.P. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology’ MOH Russia, Moscow

<sup>2</sup> 1586<sup>th</sup> Military Clinical Hospital, Podolsk

Contact person: Yuliya M. Scheidegger, [scheidegger.julia@gmail.com](mailto:scheidegger.julia@gmail.com)

*In this article we discuss the mechanism of action of a new generation of atypical antipsychotics – partial D<sub>3</sub>-receptor agonists – using the example of cariprazine, and featuring data on its safety and efficacy in studies of patients with schizophrenia, while also examining various clinical effects of partial D<sub>3</sub>-receptor agonists on animal models and assessing the prospects for its use in addiction disorders.*

**Key words:** atypical antipsychotics, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-receptors, partial dopamine receptor agonists, cariprazine, reward system, addiction disorders