



Скугаревский О.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проблема «двойного диагноза» в психиатрии и попытка ее решения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.07.2023

Принята: 18.08.2023

Контакты: skugarevsky@tut.by

Резюме

Обсуждена проблема коморбидности психических и поведенческих расстройств с точки зрения «двойного диагноза», когда проблемное употребление психоактивных веществ сосуществует с психическим расстройством. Сделан акцент на нейробиологических закономерностях, лежащих в основе взаимообусловленности тяжелых психических расстройств (шизофрения и биполярное аффективное расстройство) и проблемного употребления алкоголя. Представлены доказательства новизны использования парциального агониста дофаминовых рецепторов карипразина для влияния на ключевые биологические механизмы психотических расстройств (аффективные, когнитивные, продуктивные симптомы) и зависимости от психоактивных веществ.

Ключевые слова: психозы, алкоголь, парциальный агонист, карипразин

Skugarevsky O.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Problem of "Dual Diagnosis" in Psychiatry and an Attempt to Solve it

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.07.2023

Accepted: 18.08.2023

Contacts: skugarevsky@tut.by

Abstract

The problem of comorbidity of mental and behavioral disorders is discussed from the point of view of a dual diagnosis, when problematic substance use coexists with a mental disorder. Emphasis is placed on the neurobiological patterns underlying the interdependence of severe mental disorders (schizophrenia and bipolar affective disorder) and problematic alcohol use. Evidence of the novelty of using the partial dopamine agonist cariprazine to influence the key biological mechanisms of psychotic disorders (affective, cognitive, productive symptoms) and substance dependence is presented.

Keywords: psychosis, alcohol, partial agonist, cariprazine

Феномен «двойного диагноза» в психиатрии имеет отношение к сосуществованию проблемного употребления психоактивных веществ и психического расстройства у одного и того же пациента. Из всего спектра психических и поведенческих расстройств чаще всего мозаику «двойного диагноза» достраивают: шизофрения, биполярное аффективное расстройство (БАР), посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и тревожные расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройство личности.

В качестве смежной проблемы следует упомянуть психотические расстройства, индуцированные приемом психоактивных веществ (ПАВ). В клинике зачастую бывает весьма затруднительным произвести разграничение таких состояний с шизофреноподобной симптоматикой и исходно коморбидных психических расстройств. Наглядным примером может служить злоупотребление каннабиноидами. Люди, часто и много употребляющие каннабис, имеют более высокий риск манифестации психотических расстройств [1]. Продолжающееся употребление каннабиса также связано с большим количеством обострений на протяжении заболевания и более короткими ремиссиями между эпизодами. Употребление каннабиса негативно сказывается на регулярности приема лекарственных средств [2].

Принимая во внимание крайне высокую распространенность «двойного диагноза» – до 75% при тяжелых психических расстройствах (шизофрении, расстройствах настроения и проч.), такое сочетание влечет за собой большой перечень клинических и организационных проблем.

Последствия «двойного диагноза» в психиатрии:

- хуже комплаентность;
- чаще обострения;
- больше количество и длительность госпитализаций;
- малая предсказуемость фармакологического взаимодействия ПАВ и препаратов;
- больше частота самоповреждающего поведения и выше суицидальный риск;
- выше риск преждевременной смерти;
- востребованность ургентных форм помощи;
- чаще бездомность.

При этом следует принимать во внимание тот факт, что значительная доля случаев обсуждаемой коморбидности оказывается неучтенной. Так, например, около 40% пациентов с биполярным аффективным расстройством в клинической выборке злоупотребляют психоактивными веществами, а порядка 30% не попадают в поле зрения специалистов [3, 4]. В целом, само наличие коморбидного проблемного употребления алкоголя и иных ПАВ предопределяет повышенные риски летальных исходов независимо от пола и характера психического недуга (шизофрения, БАР, монополярная депрессия) [5].

При расстройствах шизофренического спектра клинические проявления коморбидности с алкогольными проблемами не только определяют высокий риск обострения психотической симптоматики, но и усугубляют характер течения расстройства в целом [6, 7]. Пациентов с сочетанным употреблением ПАВ при расстройствах шизофренического спектра характеризуют худшее когнитивное функционирование и большая выраженность негативной симптоматики [8, 9].

При биполярном аффективном расстройстве сопутствующее злоупотребление ПАВ привносит худшую приверженность лечению, более ранний возраст начала

расстройства, худший терапевтический ответ, большую частоту обострений, большую выраженность нарушений психосоциального функционирования, повышенный суицидальный риск [10].

Наличие сопутствующего проблемного употребления ПАВ у пациента с психическим расстройством при планировании его терапии, при прочих равных условиях, требует учета характера взаимодействия психоактивных веществ с назначаемыми препаратами, соматических последствий их употребления, повышенного уровня агрессивности таких пациентов (в роли как агрессора, так и жертвы), повышенного суицидального риска. Худшая приверженность лечению на амбулаторном этапе закономерно предопределяет большую обращаемость за психиатрической помощью [11].

Если принимать также во внимание тот факт, что целевым показателем лечения является на сегодняшний день не просто ликвидация симптомов заболевания (например, прежде всего продуктивных при шизофрении, аффективных приступов при БАР), а достижение функционального выздоровления, то сопутствующее проблемное употребление ПАВ оказывается значимой преградой для его достижения.

Существуют различные гипотезы, пытающиеся объяснить высокую частоту проблемного употребления ПАВ у пациентов с шизофренией. Подобная коморбидность может быть следствием генно-средовых взаимодействий, а также общности этиологических факторов – как генетических, так и социально-экономических («первичная аддикция» или теория «общей подверженности») [12–14]. Так, известно, что употребление ПАВ увеличивает риски развития расстройств шизофренического спектра у генетически предрасположенных субъектов. С другой стороны, существует «гипотеза самолечения» (обладающая меньшей доказательной базой), согласно которой пациенты используют ПАВ в попытке облегчить симптомы первичного расстройства либо скорректировать побочные эффекты антипсихотической терапии [15, 16]. Интегративная гипотеза предполагает, что генетические факторы риска шизофрении делают пациента склонным к развитию аддикции, что, в свою очередь, становится дополнительным фактором риска манифестации симптомов шизофрении [17].

Модель «первичной аддикции» предполагает близость механизмов дисрегуляции мезокортико-лимбической дофаминовой системы при шизофрении и проблемах с ПАВ [18]. Эта система отвечает за механизмы вознаграждения, актуализирующиеся при приеме ПАВ, а именно посредством дофаминергических нейронов в вентральной покрышечной зоне и их проекциях в вентральный стриатум и префронтальные области коры. Следовательно, нарушение этих механизмов может быть ответственным за формирование патологической мотивации у лиц с проблемным потреблением ПАВ (например, повышенной потребности в употреблении вещества) [19, 20].

Наряду с этим, вовлечение мезокортико-лимбической дофаминовой системы является наиболее надежным из известных нейробиологических механизмов шизофрении [21]. Большинство исследований свидетельствуют в пользу ранней дисрегуляции в стриатуме, особенно в ростральном хвостатом ядре, проявляющейся в избыточности синтеза и высвобождения дофамина. Напротив, дефицит дофамина распространяется на иные экстрастриальные субкортикальные зоны мозга и большинство зон коры [22]. Подобные нарушения в мезокортико-лимбическом отделе дофаминергической системы головного мозга могут повышать интенсивность

вознаграждающего эффекта при приеме ПАВ, что дает основания для теоретического обоснования валидности «гипотезы самолечения». Одновременно эта система ответственна за реализацию механизмов компульсивного потребления ПАВ (крэвинг, «тяга») – одного из ключевых признаков проблемного их использования [23, 24]. С феноменологической точки зрения «крэвинг» – многогранный конструкт, состоящий как минимум из двух подтипов: вознаграждающий крэвинг – желание достижения вознаграждающего эффекта ПАВ и облегчающий крэвинг – стремление облегчить негативное аффективное состояние или проявления синдрома отмены. Метааналитические исследования крэвинга у пациентов с шизофренией с сопутствующим употреблением ПАВ свидетельствуют в пользу преимущественной актуализации облегчающего крэвинга (по сравнению с лицами, страдающими аддикцией без шизофрении), что определяет необходимость разработки соответствующих стратегий лечения [25].

«Тяга» обычно определяется как интенсивное желание к употреблению вещества (ПАВ). Несмотря на дискуссии по поводу клинической значимости феномена «тяги» в структуре проблемного потребления ПАВ, он представляет собой осязаемую цель лечебных воздействий и может быть одним из маркеров эффективности терапии. Например, некоторые когнитивно-бихевиоральные терапевты, занимающиеся лечением проблемного употребления ПАВ, в качестве специфичной цели вмешательства рассматривают уменьшение «тяги» [26]. В то же время психосоциальные вмешательства оказываются менее эффективными у пациентов с «двойным диагнозом», когда шизофрения сочеталась со злоупотреблением ПАВ [27].

Тяжелые психические расстройства (шизофрения, БАП) и психозы, индуцированные ПАВ, объединяет общность дофаминовой дисрегуляции. Современное понимание нейробиологии шизофрении предполагает разнонаправленные изменения активности компонентов дофаминергической системы головного мозга у таких пациентов. Так, гиперактивация мезолимбической дофаминергической системы на фоне ослабленного кортикального ингибирования ее нейронов обуславливает продуктивную психопатологическую симптоматику. При этом гиподофаминергическое состояние в мезокортикальных структурах ответственно за развитие негативного синдрома [28].

С другой стороны, результаты современных нейробиологических исследований механизмов аддикции (в частности алкогольной) свидетельствуют о динамическом характере изменений функционального состояния мозговых структур в длиннике развития болезненного пристрастия [29]. Эти изменения соответствуют закономерным клиническим феноменам. Так, острая интоксикация алкоголем индуцирует массивное высвобождение дофамина в стриатуме. Этот момент опосредует вознаграждающий эффект алкоголя и, по-видимому, играет важную роль на начальных стадиях проблемного употребления. На поздних стадиях зависимости повышение уровня дофамина в стриатуме, вероятно, опосредует «срывы», обусловленные внешними провоцирующими обстоятельствами, и, таким образом, может быть биологическим предиктором обострения.

Хроническое потребление этанола приводит к длительным нейробиологическим перестройкам. Среди них – уменьшение доступности дофаминовых рецепторов в стриатуме. В клиническом плане эти изменения сопутствуют закреплению аддиктивного поведения. Данные нейровизуализационных исследований,

преимущественно произведенных *in vivo*, обобщенные в метаанализах, свидетельствуют в пользу того, что снижение количества D2/3-дофаминовых рецепторов в стриатуме (преимущественно в хвостатом ядре и скорлупе) играет фундаментальную роль в возникновении и закреплении проблемного потребления алкоголя. Уменьшение D2/3-дофаминовых рецепторов в скорлупе клинически связано с увеличением тяги («крэвинг») и частоты потребления алкоголя.

Таким образом, гиподофаминергическое состояние в стриатуме на фоне хронического потребления ПАВ (уменьшение дофаминовых рецепторов и уменьшение высвобождения дофамина) в клиническом плане проявляется снижением чувствительности субъекта к естественному подкреплению: пациент не получает удовольствия от естественных источников удовольствия (пища, вода и проч.) и прибегает к постоянному поиску ПАВ для «приведения себя в чувство» [30, 31]. Это имеет отношение к так называемому нейробиологическому «синдрому дефицита вознаграждения». Восстановление дофаминергической активности в этих регионах мозга может быть вполне логичной целью лечебного воздействия [30].

При хроническом употреблении ПАВ нейробиологические механизмы аддикции вовлекают и лобные отделы мозга, опосредуя мотивационные нарушения. Гиподофаминергическое состояние орбитофронтальной коры и передней поясной извилины опосредует затруднения в оценке значимости подкрепления с учетом контекста. В клиническом плане речь идет о своеобразной «поведенческой близорукости», когда психоактивному веществу отдается предпочтение при его появлении «на горизонте» вопреки альтернативным видам деятельности. Этому зачастую сопутствует поломка механизмов поведенческого торможения, что реализуется в симптоматике утраты контроля над количеством выпитого (алкоголя). Дисфункциональность механизмов торможения (прежде всего из-за нарушений в дорсолатеральной префронтальной коре) тесно связана с нарушением исполнительского функционирования, что в совокупности определяет проблемный самоконтроль и контроль поведения зависимого субъекта.

Психосоциальный контекст механизмов формирования зависимости требует обсуждения еще одного важного момента. По аналогии с биологическими механизмами реакции вознаграждения, провоцируемыми употреблением ПАВ, вознаграждение, опосредованное не-ПАВ-стимулами, также сопровождается повышением внеклеточного уровня дофамина в оболочке прилежащего ядра (*n. accumbens*). Свойственный компонентам *n. accumbens* (оболочка и сердцевина) механизм сенситизации ответственен за то, что повторяющееся потребление ПАВ приводит к увеличенному выбросу дофамина в этих структурах в ответ на предвосхищение экссесса их употребления [32]. Следствие этого – укрепление связи «внешний стимул – употребление ПАВ», что по сути является проявлением реакции классического обусловливания (когда потребление ПАВ стереотипно связывается с обстоятельствами, сопутствующими употреблению). По мере формирования зависимости эти связи становятся ригидными и «отучение» от них – проблематичным. Классическое обусловливание средовыми стимулами (например, когда контекст и объекты часто связываются с употреблением ПАВ) определяет то, что эти средовые стимулы начинают играть роль вторичного подкрепления употребления ПАВ. Эти внешние обстоятельства, при условии наличия установившихся связей, становятся триггерами для обостренного желания потребления ПАВ.

Таким образом, дофаминергическая дисфункция головного мозга, лежащая в основе нейробиологических нарушений при шизофрении, с одной стороны и механизмы формирования аддикции – с другой имеют множественный пересекающийся контекст. Имеющиеся клинические наблюдения, ориентированные на выработку доказательной практики терапии «двойного диагноза» при шизофрении, убедительно показывают обоснованность антипсихотической терапии у таких пациентов, в том числе с позиции нормализации их аддиктивного статуса [33–35]. Так, например, имеются убедительные доказательства, позволяющие рекомендовать как можно более раннее использование пролонгированных форм антипсихотиков при лечении уже первого психотического эпизода, ассоциированного со злоупотреблением ПАВ [36]. Это уменьшает частоту повторных госпитализаций и увеличивает межприступный интервал. И если назначение антипсихотической терапии для коррекции психотических расстройств является закономерным, то наблюдения, фиксирующие положительный отклик со стороны проявлений зависимых форм поведения в рамках «двойного диагноза», обладают несомненной новизной. При этом успехи психофармакологии позволяют на сегодняшний день понять механизмы реализации этого желаемого эффекта.

Дофаминергический процессинг реализуется посредством взаимодействия нативного дофамина с соответствующими рецепторами. С точки зрения рассмотрения сосуществования психотических расстройств и зависимостей от ПАВ представляют интерес прежде всего дофаминергические рецепторы, обеспечивающие трансмиссию сигнала в регионах мозга, отвечающие за фундаментальные клинические проявления этих состояний и их взаимодействие. D3-рецепторы дофамина преимущественно расположены в мезолимбических регионах и префронтальной коре – областях, которые играют посредническую роль при реализации зависимого поведения: механизме вознаграждения, эмоциональном реагировании, мотивационных механизмах, реализации поведения по поиску психоактивных веществ и при срыве.

D3-рецепторы обладают максимальной аффинностью к дофамину, поэтому они наиболее чувствительны к повышению уровня дофамина при приеме наркотиков [32].

В экспериментах на биологических моделях было показано снижение уровня ангедонии на модели легкого хронического стресса у лабораторных животных, получавших кариразин (парциальный агонист D3-дофаминовых рецепторов) [37]. Парциальные агонисты D3-рецепторов заметно улучшали когнитивное функционирование, способствовали просоциальному поведению и значительно нивелировали вознаграждающее действие кокаина в экспериментах с самовведением кокаина у крыс [38].

Также было обнаружено притупление поискового поведения и ослабление силы вознаграждающего эффекта кокаина у грызунов, получавших частичные агонисты D1- и D3-рецепторов [39]. М. Filip и соавт. предположили важную роль частичных агонистов D3-рецепторов при лечении кокаиновой зависимости, основываясь на ослаблении выраженности действия кокаина в экспериментальной модели у грызунов [40]. Вследствие действия частичных агонистов D3-рецепторов, прежде всего кариразина, у грызунов отмечались снижение вознаграждающего действия алкоголя и смягчение их поискового поведения [41]. Последнее справедливо и в случае парадигмы никотиновой зависимости [42]. Аналогичные результаты были получены и

в отношении пищевого поведения грызунов [43]. Обильное переедание, как и прием психоактивных веществ, вызывает мощную активацию системы подкрепления, что позволяет говорить о схожести данных состояний [44]. В исследованиях на грызунах частичные агонисты D3-рецепторов значительно снижали самостоятельное введение пищи у тучных крыс Цукера [43].

Парциальные агонисты D2/D3-дофаминовых рецепторов (арипипразол, брекспипразол* и карипразин) представляют собой группу атипичных антипсихотиков, отличающихся от антипсихотиков второго поколения селективным профилем действия и свойственной активностью на дофаминовых D2- (арипипразол > брекспипразол) и D2/D3- (карипразин) рецепторах. Это определяет клинически значимые отличия в спектре действия этой группы лекарственных средств по сравнению с иными атипичными антипсихотиками по критерию прежде всего безопасности и переносимости. По сравнению с большинством антипсихотиков первого и второго поколений применение парциальных агонистов D2/D3-дофаминовых рецепторов связано с меньшим риском набора веса, метаболических нарушений, экстрапирамидных симптомов, избыточной седации, гиперпролактинемии и удлинения QT-интервала на ЭКГ. Эти значимые положительные характеристики профиля переносимости этой группы препаратов не определяют их меньшую эффективность в лечении шизофрении или биполярного аффективного расстройства по сравнению с иными антипсихотиками. Напротив, парциальные агонисты D2/D3-дофаминовых рецепторов демонстрируют сопоставимую с иными антипсихотиками эффективность в отношении позитивных симптомов шизофрении (за исключением клозапина). При этом они оказываются более эффективными в отношении негативных симптомов (особенно карипразин). Эти препараты представляют собой важную терапевтическую опцию в лечении биполярного аффективного расстройства и депрессии.

Благодаря благоприятному профилю переносимости парциальные агонисты D2/D3-дофаминовых рецепторов зачастую используются вне прямых показаний (off-label) при лечении психических и поведенческих расстройств за пределами шизофрении и биполярного расстройства, когда есть потребность в комбинации лекарственных средств или речь идет о специфическом контингенте пациентов – в случаях, когда безопасность препаратов первостепенно определяет их выбор (например, пациенты с соматическими заболеваниями, пожилые пациенты, дети и подростки) [45].

Доклинические исследования послужили основой для предположения о том, что парциальные агонисты D2- и D3-дофаминовых рецепторов способны предупреждать обострения у пациентов, страдающих зависимостями. Несмотря на то что обсуждаемые препараты не имеют зарегистрированных показаний для этой группы расстройств, они могут быть многообещающими среди всего спектра лекарственных препаратов, используемых для лечения зависимостей от ПАВ. В частности, в 2009 году Martinotti et al. [46] доказали, что аripипразол уменьшает проявления крэвинга у зависимых от алкоголя пациентов с шизофренией. Vergne and Anton (2010) [47] обнаружили, что включение его в терапию пациентов, страдающих биполярным

* Брекспипразол – не зарегистрированный в Республике Беларусь на момент публикации лекарственный препарат.

и шизоаффективным расстройством с сопутствующей зависимостью от алкоголя, уменьшает тягу и количество денег, потраченных на ПАВ. Было также показано, что среди пациентов, отличающихся низким уровнем самоконтроля и высокой импульсивностью, назначение арипипразола сопровождается уменьшением потребления алкоголя и увеличением интервалов времени между периодами срывов [48]. Подобный положительный эффект был обнаружен в исследованиях парциальных агонистов дофаминовых рецепторов в отношении уменьшения тяги к употреблению кокаина пациентами с шизофренией [49].

Обобщая накопленный опыт использования парциального агониста D2/D3-дофаминовых рецепторов карипразина у пациентов с шизофренией, сочетающейся со злоупотреблением ПАВ, а также данные исследований, полученные на биологических моделях, есть основания констатировать, что парциальные агонисты D3-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 [32]. В частности, в клинических наблюдениях было показано, что карипразин эффективно снижает тягу к метамфетамину и его употребление, равно как и способствует улучшению общего функционирования у пациентов с психозом и коморбидной зависимостью от метамфетаминов [50]. Речь также идет и о психотических расстройствах, индуцированных употреблением ПАВ, например, метамфетамина [51].

В целом, к сегодняшнему дню психиатрическая практика располагает данными об успешности применения карипразина в отношении широкого спектра психических и поведенческих расстройств у пациентов (шизофрения, иные психотические расстройства, расстройства настроения, обсессивно-компульсивное расстройство, пограничное расстройство личности) [52], многие из которых имели в качестве «двойного диагноза» расстройства, связанные с употреблением ПАВ [53].

Таким образом, есть основания рассчитывать как на снижение потребления психоактивных веществ в группе пациентов с психотическими расстройствами с коморбидным проблемным потреблением ПАВ при использовании парциальных агонистов D3-дофаминовых рецепторов, так и на положительную динамику самого расстройства [54].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elklief L. Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: testing gene x environment moderation and mediation. *Psychol Med.* 2023;53(5):1759–1769. doi: 10.1017/S0033291721003378
2. Schoeler T., Petros N., Di Forti M., Klammerus E., Foglia E., Ajnakina O., Gayer-Anderson C., Colizzi M., Quattrone D., Behlke I., Shetty S., McGuire P., David A.S., Murray R., Bhattacharyya S. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(10):947–953. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30188-2
3. Hunt G.E., Malhi G.S., Cleary M., Lai H.M., Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:331–349. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.011
4. Hunt G.E., Malhi G.S., Cleary M., Lai H.M., Sitharthan T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:321–330. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.051
5. Hjørthøj C., Østergaard M.L., Benros M.E., Toftdahl N.G., Erlangsen A., Andersen J.T., Nordentoft M. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(9):801–8. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00207-2
6. Heiberg I.H., Jacobsen B.K., Nesvåg R. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. *PLoS One.* 2018;13:e0202028.

7. Schmidt L.M., Hesse M., Lykke J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia – a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res.* 2011;130:228–233.
8. Bennett M.E., Bradshaw K.R., Catalano L.T. Treatment of substance use disorders in schizophrenia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017;43:377–90. doi: 10.1080/00952990.2016.1200592
9. Marquez-Arrico J.E., Gonzalez-Sanchez A., Navarro J.F., Penadés R., Adan A. Patients with Schizophrenia Showed Worse Cognitive Performance than Bipolar and Major Depressive Disorder in a Sample with Comorbid Substance Use Disorders. *J. Clin. Med.* 2022;11:6648. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11226648>
10. Preuss U.W., Schaefer M., Born C., Grunze H. Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1256. doi: 10.3390/medicina57111256
11. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res.* 1999;35(Suppl):S93–100.
12. Boggs D.L., Surti T.S., Esterlis I., Pittman B., Cosgrove K., Sewell R.A., Ranganathan M., D'Souza D.C. Minimal effects of prolonged smoking abstinence or resumption on cognitive performance challenge the "self-medication" hypothesis in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018;194:62–69.
13. Hahn B., Harvey A.N., Concheiro-Guisan M., Huestis M.A., Holcomb H.H., Gold J.M. A test of the cognitive self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(6):436–443.
14. Sagud M., Vuksan-Cusa B., Jaksic N., Mihaljevic-Peles A., Rojnic Kuzman M., Pivac N. Smoking in schizophrenia: an updated review. *Psychiatr. Danub.* 2018;30(Suppl. 4):216–223.
15. Khantzian E.J. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv. Rev. Psychiatry.* 1997;4(5):231–244.
16. Kumari V., Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29(6):1021–1034.
17. Khokhar J.Y., Dwiell L.L., Henricks A.M., Doucette W.T., Green A.I. The link between schizophrenia and substance use disorder: a unifying hypothesis. *Schizophr. Res.* 2018;194:78–85.
18. Chambers R.A., Krystal J.H., Self D.W. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2001;50(2):71–83.
19. Koob G.F., Volkow N.D. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217–238.
20. Volkow N.D., Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell.* 2015;162(4):712–725.
21. Brunelin J., Fecteau S., Suaud-Chagny M.F. Abnormal striatal dopamine transmission in schizophrenia. *Curr. Med. Chem.* 2013;20(3):397–404.
22. Weinstein J.J., Chohan M.O., Lifstein M., Kegeles L.S., Moore H., Abi-Dargham A. Pathway-specific dopamine abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2017;81(1):31–42.
23. Robinson T.E., Berridge K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1993;18(3):247–291.
24. Sinha R. The clinical neurobiology of drug craving. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013;23(4):649–654.
25. Donde C. A meta-analysis of craving studies in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2020;222:49–57. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.046
26. Potenza M.N., Sofuoglu M., Carroll K.M., Rounsaville B.J. Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron.* 2011;69(4):695–712.
27. Hunt G.E., Siegfried N., Morley K., Brooke-Sumner C., Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;12:CD001088.
28. Skugarevskij O.A. The concept of negative symptoms of mental disorders: time for revision. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya.* 2020;2:319–330. (in Russian)
29. Gleich T. Dopamine D2/3 receptor availability in alcohol use disorder and individuals at high risk: Towards a dimensional approach. *Addiction Biology.* 2021. Available at: <https://doi.org/10.1111/adb.12915>
30. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Baler R., Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56(Suppl 1):3–8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022
31. Grunze H., Csehi R., Born C., Barabássy Á. Reducing Addiction in Bipolar Disorder via Hacking the Dopaminergic System. *Front Psychiatry.* 2021;12:803208. doi: 10.3389/fpsy.2021.803208
32. Sokoloff P., Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci.* 2017;45(1):2–19. doi: 10.1111/ejn.13390
33. Lähteenvuo M. Associations between antipsychotic use, substance use and relapse risk in patients with schizophrenia: real-world evidence from two national cohorts. *The British Journal of Psychiatry.* 2022;221:758–765. doi: 10.1192/bjp.2022.117
34. Arranz B. Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use. *ADICCIONES.* 2022;34(2):110–127.
35. Rafizadeh R. Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology.* 2022. doi: 10.1177/02698811221142575
36. Abdel-Baki A. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Intervention in Psychiatry.* 2019;1–11.
37. Papp M., Gruca P., Lasoń-Tyburkiewicz M. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav. Pharmacol.* 2014;25(5-6):567–574.
38. Román V., Gyertyán I., Sághy K. Cariprazine (RGH-188), a D₃-preferring dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013;226(2):285–293.
39. 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;89:13–28.
40. Filip M., Papla I., Czepliel K. Role of dopamine D3 receptors in controlling the expression of cocaine sensitization in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 2002;54(6):687–691.
41. Thanos P.K., Katana J.M., Ashby C.R. The selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011-A attenuates ethanol consumption in ethanol preferring (P) and non-preferring (NP) rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005;81(1):190–197.
42. 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;64:149–154.
43. Thanos P.K., Michaelides M., Ho C.W. 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;89(4):499–507.
44. Volkow N.D., Wise R.A. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat. Neurosci.* 2005;8(5):555–560.

45. Wichniak A., Siwek M., Rymaszewska J., Janas-Kozik M., Wolańczyk T., Bieńkowski P. The position statement of the Working Group of the Polish Psychiatric Association on the use of D2/D3 dopamine receptor partial agonists in special populations. *Psychiatr. Pol.* 2021;55(5):967–987.
46. Martinotti G., Di Nicola M., Di Giannantonio M., Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: A double-blind, comparison trial vs. Naltrexone. *J. Psychopharmacol.* 2009;23(2):123–129.
47. Vergne D., Anton R. Aripiprazole: A drug with a novel mechanism of action and possible efficacy for alcohol dependence. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2010;9(1):50–54.
48. Anton R.F., Schacht J.P., Voronin K.E., Randall P.K. Aripiprazole suppression of drinking in a clinical laboratory paradigm: Influence of impulsivity and self-control. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2017;41(7):1370–1380.
49. Beresford T.P., Clapp L., Martin B., Wiberg J.L., Alfors J., Beresford H.F. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: A pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25(4):363–366.
50. Truong T.T., Li B. Case Series: Cariprazine for treatment of methamphetamine use disorder. *Am J Addict.* 2022;31(1):85–88. doi: 10.1111/ajad.13241
51. Ricci V., Di Salvo G., Maina G. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after cariprazine therapy: presentation of a case report. *J Addict Dis.* 2022;40(1):145–148. doi: 10.1080/10550887.2021.1945398
52. Csehi R. Real-Life Clinical Experience With Cariprazine: A Systematic Review of Case Studies. *Front Psychiatry.* 2022;13. doi: 10.3389/fpsyt.2022.827744
53. Stanovaya V.V. A clinical case of the use of cariprazine in therapeutically resistant paranoid schizophrenia comorbid with addictive disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv.* 2020;4:47–52. (in Russian)
54. Schoeler T., Monk A., Sami M.B., Klamers E., Foglia E., Brown R., Camuri G., Altamura A.C., Murray R., Bhattacharyya S. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(3):215–25. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00363-6