

КАРИПРАЗИН – АНТИПСИХОТИК С НОВЫМИ УНИКАЛЬНЫМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

А.Б. Шмуклер

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Со времени описания свойств первых нейролептиков [19], помимо собственно антипсихотического действия, обращалось внимание на их ингибирующее влияние в отношении возбуждения, ажитации, агрессивности, способность редуцировать маниакальные состояния, но в то же время – вызывать психофизическую индифферентность. При этом отмечалось, что антипсихотическая терапия эффективна преимущественно в отношении позитивной симптоматики, а влияние на негативную весьма ограничено, что рассматривалось в рамках двух форм шизофрении: с преобладанием продуктивных или негативных расстройств [14, 18]. Появление атипичных антипсихотиков с их особым профилем рецепторной активности позволило поставить вопрос о возможностях антидефицитарной терапии (имея в виду как эмоционально-волевые нарушения, так и нейрокогнитивный дефицит). Хотя и подчеркивалось, что антипсихотики второго поколения имеют преимущества по сравнению с традиционными препаратами в отношении купирования негативных расстройств, эта разница в значительной степени объяснялась динамикой вторичной негативной симптоматики и, в частности, меньшей выраженностью при применении «атипиков» экстрапирамидных расстройств [33].

Близкая точка зрения высказывалась и в отношении терапевтической динамики нейрокогнитивного дефицита. Хотя и имеются данные, подтверждающие некоторую специфичность воздействия (профиль) различных антипсихотиков второго поколения на структуру нейрокогнитивных нарушений [1, 2], определенную роль в этом играет спектр психотропной активности препарата, в частности, возможность купирования психотической дезорганизации мышления, выраженность дезингибирующего действия, а также наличие или отсутствие когнитивных побочных эффектов терапии. В целом, однако, нельзя не признать, что атипичные антипсихотики обладают отчетливым ресоциализирующим эффектом и положительным влиянием на показатели качества жизни больных [1, 2].

На сегодняшний день зарегистрировано более 60 антипсихотических препаратов [33]. При разработке новых лекарственных средств для лечения шизоф-

рении и расстройств шизофренического спектра значительное внимание уделяется не только их эффективности в отношении купирования позитивной и негативной симптоматики и хорошей переносимости с относительно благоприятным профилем побочных эффектов терапии, но и влиянию на социальное функционирование и качество жизни больных [3, 4], а в последние годы – возможности улучшения когнитивной функции, в значительной степени страдающей у данной категории пациентов [1, 2].

Исследования последнего аспекта ведутся, пожалуй, особенно активно и в ближайшее время можно ожидать появления целого спектра препаратов для терапии когнитивных нарушений, в частности, влияющих на никотиновые, мускариновые, глутаматные и ГАМК рецепторы. Кроме того, в данном контексте большой интерес вызывают дофаминовые D₃-рецепторы [21, 30]. В частности, как показано на животных моделях, D₃-рецепторы задействованы в обеспечении когнитивного функционирования, эмоциональных процессов, исполнительской функции и социального поведения. При этом указывается, что существующие антипсихотические препараты не обнаруживают достаточной степени сродства к D₃-рецепторам, обеспечивающего должный антипсихотический и прокогнитивный эффект – требуется разработка специальной группы лекарств, обладающих соответствующей рецепторной активностью. Хотя результаты клинического использования этих препаратов в настоящее время еще нельзя рассматривать как окончательные, перспективы их разработки считаются чрезвычайно многообещающими [21].

Новый антипсихотик *карипразин* (RGH-188) в настоящее время проходит клинические испытания в отношении показаний для лечения шизофрении и биполярной мании [7–13, 15–17, 22, 24–32, 35]. Препарат, открытый *Gedeon Richter Ltd*, и совместно разрабатываемый с компаниями *Forest Laboratories Inc.* и *Mitsubisi Tanabe Pharma Corp.* относится к производным пиперазина/пиперидина. Карипразин обладает частичным агонизмом к D₂ и D₃-рецепторам с преимущественным воздействием на D₃ и частичным агонизмом к 5-HT_{1A}-рецепторам, что отличает его от других антипсихотиков. Являясь

частичным агонистом D₂-рецепторов, он в этом отношении близок к арипипразолу, однако высокое сродство к D₃-рецепторам (в 10 раз выше, чем у атипичных антипсихотиков, включая оланзапин и рисперидон), в значительной степени превосходящее влияние на D₂-рецепторы, делает профиль его рецепторной активности уникальным [8, 16, 17]. Этот уникальный рецепторный профиль состоит также и в том, что карипразин является единственным препаратом, который ингибирует D₃-рецепторы не только *in vitro*, но и *in vivo* у пациентов с шизофренией [23, 28, 32].

Карипразин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая пика концентрации через 3–4 часа после приема внутрь [12]. При длительном использовании он накапливается в плазме, однако в диапазоне доз 1–18 мг его концентрация в крови возрастает пропорционально принимаемой дозе. Период полужизни препарата составляет около 6 дней. После абсорбции карипразин ведет себя как липофильный антипсихотик, широко распределяясь в тканях. В исследованиях на крысах его концентрация в мозге в 8 раз превышала концентрацию в плазме. Метаболизм препарата происходит в печени с участием цитохрома P450 CYP3A4 и, в меньшей степени, 2D6.

В опубликованных к настоящему времени результатах клинических исследований показаны преимущества карипразина по сравнению с плацебо в отношении купирования психопатологической симптоматики у пациентов с обострением шизофрении и биполярной манией. У больных шизофренией препарат, применяемый в дозах 1,5; 3; 4,5; 6–9 мг в сутки, превосходил плацебо при оценке по шкале PANSS в конце 6 недели терапии [9, 12, 15, 17, 20, 22, 31, 35]. В исследованиях с активным контролем, как карипразин, так и препараты сравнения – рисперидон и арипипразол обнаруживали статистически значимые преимущества перед плацебо (суммарная оценка по PANSS и субшкалам позитивной и негативной симптоматики, а также по шкале общего клинического впечатления CGI). При лечении мании карипразин в дозах 3–12 мг в сутки значительно превосходил плацебо по шкале мании Янга (YMRS) уже после 4 дней терапии. К концу 3 недели терапии отличия по этому показателю были высоко значимы, как и по показателям терапевтического ответа (не менее 50% улучшения от исходного уровня) и достижению ремиссии [8, 10, 11, 13, 15, 16, 22, 25, 26, 29].

Препарат, как правило, хорошо переносился: уровень побочных эффектов у больных шизофренией был сопоставим с плацебо (однако при лечении биполярной мании был несколько выше, чем при назначении плацебо) [8, 12]. Количество больных, досрочно прекративших участие в исследованиях вследствие нежелательных явлений терапии, составляло для карипразина 10%, для плацебо – 7%, то есть фактически не различалось [8].

Среди побочных эффектов отмечались экстрапирамидная симптоматика (ЭПС), акатизия, головная

боль, головокружение, запоры, тошнота, рвота, диспепсия, сонливость или, наоборот, тревога [8, 12], причем выраженность большинства из них была ниже, чем у других антипсихотиков второго поколения, за исключением акатизии, уровень которой был сопоставим с арипипразолом [8]. При этом указывается, что наиболее характерные для атипичных антипсихотиков побочные эффекты в виде метаболических нарушений, увеличения уровня пролактина или пролонгации интервала QT при применении карипразина не достигали клинической значимости. Заметная прибавка в весе ($\geq 7\%$ от исходной массы тела) наблюдалась у существенно меньшего числа пациентов (при использовании любых исследуемых дозировок карипразина – 1,5 мг; 3,0 мг; 4,5 мг) по сравнению с рисперидоном, хотя этот показатель и был выше, чем при применении плацебо [8, 12]. Однако средний уровень прибавки в весе составлял лишь 0,3 кг при использовании плацебо и 0,43 кг для карипразина, то есть практически не различался [12].

Согласно предварительным данным в отношении переносимости препарата при длительном использовании, у больных чаще всего наблюдалась ЭПС, акатизия, бессонница, беспокойство, головная боль и прибавка в весе [12]. Случаев нарушений печеночной функции и изменений длительности интервала QT отмечено не было, а значение среднего уровня пролактина даже снизилось. Потенциально клинически значимое увеличение массы тела было выявлено у 33% больных, в то же время у 8% пациентов вес снизился, как минимум на 7%. Хотя уровень изменений среднего значения артериального давления и пульса был незначительным, признаки ортостатической гипотензии были выявлены у 25% пациентов.

Карипразин, обладающий высокой аффинностью к D₃-рецепторам, был разработан с целью создания нового антипсихотического препарата, обладающего терапевтической активностью в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений у больных шизофренией [22]. Результаты доклинических исследований показывают, что препарат обладает определенной прокогнитивной и антиангедонической эффективностью. Так, карипразин способствовал смягчению нарушений рабочей памяти, внимания и способности к узнаванию у мышей, подвергнутых воздействию фенилциклидином [5, 6, 23, 34]. Однако, судя по имеющимся в доступной литературе данным, отсутствует достаточный опыт его использования для лечения когнитивного дефицита у больных шизофренией (в настоящее время проводятся, в том числе и в России, клинические исследования монотерапии препаратом больных с выраженной негативной симптоматикой). По-видимому, детальное изучение этого аспекта терапевтического профиля карипразина представляет собой одну из ближайших исследовательских задач с хорошей перспективой положительного результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. Т. 14, № 2. С. 62–67.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р. и соавт. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 25–32.
3. Шмуклер А.Б. Особенности с динамика социального функционирования и качества жизни психически больных, находящихся под диспансерным наблюдением // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8, № 4. С. 21.
4. Шмуклер А.Б. Проблема использования понятия «качество жизни» в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 1996. Т. 6, № 1. С. 100.
5. Adham N., Gyertyan I., Kiss et al. Cariprazine shows dopamine D3-receptor-dependent precognitive effects on working memory and social recognition and interaction // Biol. Psychiatr. 2011. Vol. 69, Suppl. 1. P. 188S.
6. Adham N., Gyertyan I., Kiss et al. Cariprazine attenuates PCP-induced increase in prefrontal cortical glutamate levels and deficit in cognition and social behaviour // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22, Suppl. 2. P. S347.
7. Ahuja S., Bose A., Lu K. et al. A multicenter, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of cariprazine in bipolar depression / Conference of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology, 3–4 Oct 2011; Amelia Island, FL.
8. Altinbas K., Guloksuz S., Oral E.T. Clinical potential of cariprazine in the treatment of acute mania // Psychiatr. Danub. 2013. Vol. 5, N 3. P. 207–213.
9. Bose A., Li D., Migliore R., Papadakis K. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia / XXVIIth CINP Congress, 6–10 June 2010; Hong Kong // Int. J. Neuropsychopharm. 2010. Vol. 13, Suppl 1. P. 88.
10. Bose A., Starace A., Lu K., Goodman J. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: A double-blind, placebo-controlled, phase III trial / 16th Annual Meeting of College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists, 21–24 April 2013; Colorado Springs, CO.
11. Bose A., Starace A., Wang Q. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: A double-blind, placebo-controlled, phase III trial / 25th ECNP Congress, 13–17 Oct 2012; Vienna, Austria // Eur. Neuropsychopharm. 2012. Vol. 22, Suppl. 2. P. S285.
12. Caccia S., Invernizzi R.W., Nobili A., Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // Therapeutics and clinical risk management. 2013. Vol. 9. P. 319–328.
13. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Lu K. et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute mania associated with bipolar I disorder / 10th International Conference on Bipolar Disorders, 13–16 June 2013; Miami Beach, FL // Bipolar Disorders. 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 132.
14. Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept // Am. J. Psychiatry. 1988. Vol. 145. P. 578–583.
15. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013. Vol. 9, N 2. P. 193–206.
16. Citrome L. Cariprazine in bipolar disorder: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // Adv. Ther. 2013. Vol. 30, N 2. P. 102–113.
17. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // Adv. Ther. 2013. Vol. 30, N 2. P. 114–126.
18. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status // Schizophr. Bull. 1985. Vol. 11, N 3. P. 471–486.
19. Delay J., Deniker P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry // Int. Rec. Med. Gen. Pract. Clin. 1955. Vol. 168, N. 5. P. 318–326.
20. Durgam S., Bose A., Starace A., Li D. et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial // Schizophr. Res. 2014. Vol. 152. P. 450–457.
21. Gross G., Drescher K. The role dopamine D₃ receptors in antipsychotic activity and cognitive functions // Novel antischizophrenia treatments / M.A.Drescher, G.Gross (Eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. P. 167–209.
22. Grunder G. Cariprazine, an orally active D₂/D₃ receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression // Current Opinion in Investigational Drugs. 2010. Vol. 10, N 7. P. 823–832.
23. Gyertyán I., Kiss B., Sággy K. et al. RGH-188, a potent D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D₃ receptors in vivo and shows antipsychotic-like and precognitive effects in rodents // Neurochemistry International. 2011. Vol. 59. P. 925–935.
24. Hayes R., Bose A., Lu K. et al. A double-blind, placebo-controlled study of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder / Conference of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology, 3–4 Oct 2011; Amelia Island, FL.
25. Keck P.E. Jr., Zukin S., Lu K. et al. Cariprazine effects on YMRS items: Results of a pooled analysis of 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials in bipolar mania / 10th International Conference on Bipolar Disorders, 13–16 June 2013; Miami Beach, FL // Bipolar Disorders. 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 87.
26. Keck P.E. Jr., Zukin S., Lu K. Cariprazine effects on YMRS items: results of a pooled analysis of 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials in bipolar mania / 26th ECNP Congress, 5–9 Oct 2013; Barcelona, Spain // Eur. Neuropsychopharm. 2013. Vol. 23, Suppl. 2. P. S375–376.
27. Ketter T.A., Sachs, G.S., Lu K. et al. Long-term safety and tolerability of open-label cariprazine in patients with bipolar I disorder / 10th International Conference on Bipolar Disorders, 13–16 June 2013; Miami Beach, FL // Bipolar Disorders. 2013. Vol. 15, Suppl. 1. P. 134.
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Zs. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor preferring D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010. Vol. 333. P. 328–340.
29. Knesevich M.A., Papadakis K., Bose A. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial / 22nd ECNP Congress, 12–16 Sept 2009; Istanbul, Turkey // Eur. Neuropsychopharm. 2009. Vol. 19, Suppl. 3. P. S469;
30. Laszy J., Laszlovsky I., Gyertyán I. Dopamine D₃ receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats // Psychopharmacology. 2005. Vol. 179. P. 567–575.
31. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial / 26th ECNP Congress, 5–9 Oct 2013; Barcelona, Spain // Eur. Neuropsychopharm. 2013. Vol. 23, Suppl. 2. P. S477–S478.
32. Slifstein M., Abi-Dargham A., D’Souza D.C. et al. Cariprazine demonstrates high dopamine D₃ and D₂ receptors occupancy in patients with schizophrenia: A clinical PET study with [¹¹C]-(+)-PHNO / 52nd ACNP Meeting, 8–12 Dec 2013; Hollywood, FL // Neuropsychopharmacol. 2013 Vol. 38, P. S520–521.
33. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M.S. Schizophrenia, “just the facts”. 5. Treatment and prevention. Past, present and future // Schizophr. Res. 2010. Vol. 122. P. 1–23.
34. 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, N 1. P. 91–100.
35. Zukin S., Kane J., Cutler A.J. et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A phase III, international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / 51st ACNP Meeting, 2–6 Dec 2012; Hollywood, FL // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 38. P. S319.

КАРИПРАЗИН – АНТИПСИХОТИК С НОВЫМИ УНИКАЛЬНЫМИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

А.Б. Шмуклер

В статье приводится обзор имеющихся данных в отношении нового препарата для лечения шизофрении и биполярной мании – карипразина. Показана его эффективность при лечении указанных диагностических категорий и благоприятный спектр побочных эффектов тера-

пии. Рассматриваются потенциальные возможности препарата при купировании когнитивных расстройств и негативной симптоматики.

Ключевые слова: карипразин, шизофрения, биполярная мания, нейрокогнитивный дефицит, негативная симптоматика.

CARIPRAZINE FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE DISORDERS: AN ANTIPSYCHOTIC WITH NEW UNIQUE POTENTIAL FEATURES

A.B. Shmukler

The article contains the review of available data concerning cariprazine, the novel drug for the treatment of schizophrenia and bipolar mania. Its efficacy has been demonstrated for the treatment of the specified diagnostic populations and favourable range of adverse effects of the treatment.

Potential performance of the drug in the treatment of cognitive deficit and negative symptoms for patients with schizophrenia are considered.

Key words: cariprazine, schizophrenia, bipolar mania, neurocognitive deficit, negative symptoms.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ashmukler@yandex.ru