

# Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье выполнен анализ данных научных публикаций, касающихся психоэндокринологических и метаболических проблем терапии современным антипсихотиком третьего поколения – карипразином – у больных шизофренией и биполярным расстройством. В сравнительном аспекте приведены данные о частоте встречаемости и степени выраженности отдельных антропометрических и биохимических показателей нейроэндокринных дисфункций. Представлены данные сравнительных исследований по влиянию отдельных антипсихотиков в сравнении с карипразином, а также различных доз препарата на уровни пролактина, липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкозы, триглицеридов, а также на изменения массы тела больных с психическими расстройствами, в частности, с учетом возрастного фактора. Показаны преимущества карипразина по профилю безопасности и переносимости в отношении гиперпролактинемии и метаболических нарушений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** карипразин, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, гиперпролактинемия, повышение массы тела, дислипидемия, гипергликемия, триглицериды

**КОНТАКТ:** gorobetsln@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 19–27. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.49.003

При разработке и внедрении новых антипсихотических препаратов проблема их переносимости и безопасности (побочных эффектов в целом и нейроэндокринных дисфункций (НЭД) в частности) приобретает все большее значение и является одной из важных составляющих на современном этапе оптимизации терапии у психических больных. С одной стороны, это связано со сформировавшейся в последние годы парадигмой оценки основных параметров психофармакотерапии (ПФТ), которая свидетельствует о том, что для достижения оптимального результата лечения необходим учет не только эффективности, но и переносимости (безопасности) применяемой ПФТ. С другой стороны, побочные эффекты (ПЭ) в значительной степени ухудшают качество жизни и социальное функционирование пациентов, снижают удовлетворенность проводимым лечением, что приводит к нарушению режима приема препаратов вплоть до полного отказа от терапии. Кроме того, метаболические ПЭ ухудшают соматическое здоровье больных с психическими заболеваниями, способствуя развитию ряда соматических заболеваний, ведущих к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни данной категории пациентов [1–3].

Клиническая эффективность и безопасность любого антипсихотического препарата определяется следующими основными параметрами: спецификой аффинитета к моноаминергическим рецепторам в центральной нервной системе (ЦНС), стереохимической структурой молекулы, включая ее изомеры, фармакокинетикой, фармакодинамикой, фармакогенетикой, лекарственной формой, а также индивидуальными особенностями пациента, включающими особенности его метаболизма. Именно эти параметры в наибольшей степени определяют характерный для каждого препарата спектр эффективности,

с одной стороны, и формирование тех или иных ПЭ – с другой. Кроме того, важными характеристиками антипсихотика являются его способность проникать через гематоэнцефалический барьер (взаимодействие с транспортером Р-гликопротеина), а также характер метаболических превращений в печени с участием ряда печеночных изоферментов (лекарственные взаимодействия). Также определенное значение имеет лекарственная форма препарата: таблетированные или инъекционные формы. Таким образом, клиническая эффективность и переносимость антипсихотика являются результатом сочетания всех вышеуказанных характеристик [4].

Как показали визуализационные исследования мозга, условием для достижения терапевтического эффекта антипсихотических препаратов является их связывание с более чем 65 %  $D_2$ -рецепторов в базальных ганглиях [5]. В то же время повышенная частота экстрапирамидных расстройств (ЭПС) отмечается, когда степень взаимодействия со стриарными  $D_2$ -рецепторами превышает 80–85 %. К настоящему времени установлено, что высокий процент связывания препарата с  $D_2$ -рецепторами в тубероинфундибулярной области приводит к повышению частоты развития нейролептической гиперпролактинемии (НГП). Этот факт свидетельствует о довольно узком окне связывания с  $D_2$ -рецепторами (65–85 %) для достижения оптимального клинического эффекта и минимизации ПЭ, вызванных блокадой дофаминовой нейротрансмиссии [6].

Вместе с тем ЭПС и НГП не являются единственными ПЭ ПФТ. Большое значение для соматического здоровья психически больных имеет частота развития и выраженность метаболических нарушений (МН) при ПФТ, к которым относятся фармакогенная (более 7 % исходной) прибавка массы тела (ФПМТ); повышение массы тела (ПМТ); нарушения метаболизма

глюкозы в виде гипергликемии (ГГ), инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия (ДЛ) [3].

В этой связи в последние годы усилия психофармакологов направлены на разработку препаратов, не уступающих по эффективности уже существующим, но обладающих минимальным спектром побочных (в частности, эндокринных и метаболических) эффектов. К таким препаратам, несомненно, можно отнести карипразин.

Карипразин обладает частичным агонизмом к  $D_2$ - и  $D_3$ -рецепторам с преимущественным воздействием на  $D_3$ -рецепторы [7], демонстрирует частичную агонистическую активность в отношении 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, антагонизм в отношении 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов, более низкое сродство к 5-HT<sub>2A</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторам, а также незначительное сродство к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам и адренергическим  $\alpha_1$ -рецепторам. Отметим, что метаболические ПЭ, такие как ПМТ, ассоциируются, как правило, со сродством к 5-HT<sub>2C</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторам [8]. Карипразин обладает высокой биодоступностью при пероральном введении препарата, он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер благодаря его липофилии. Карипразин метаболизируется в печени преимущественно изоэнзимом CYP3A4 и частично CYP2D6 [4].

Карипразин не обладает гепатотоксичностью, не вызывает повышения уровня печеночных трансаминаз или иных лабораторных изменений функции печени, не стимулирует выработку CYP3A4 или CYP1A2, слабо угнетает CYP2D6 и CYP3A4 и имеет низкий риск лекарственных взаимодействий [4]. Вместе с тем из-за большого периода полувыведения из организма (T<sub>1/2</sub>) как самого карипразина, так и его активных метаболитов и длительного времени, необходимого для установления его стационарной концентрации в крови, в официальную инструкцию к препарату было добавлено предупреждение о том, что при терапии карипразином более взвешенная оценка его переносимости возможна только спустя несколько недель [9].

В результате анализа обзоров отечественных [10–12] и зарубежных авторов обнаружен ряд публикаций, касающихся изучения проблем безопасности препарата в основном в отношении неврологических ПЭ. Значительно меньше внимания уделялось гормональным и биохимическим исследованиям (метаболическим показателям). На наш взгляд, проблема безопасности препарата в отношении формирования нейроэндокринных и метаболических ПЭ имеет важное значение в связи с широким распространением соматической патологии у больных с психическими расстройствами [3]. Отсутствие или незначительный процент формирования указанных ПЭ при антипсихотической терапии в значительной степени будет способствовать сохранению соматического здоровья пациентов.

Поиск результатов исследований, позволяющих оценить профиль эндокринных и метаболических ПЭ у больных с расстройствами шизофренического спектра при терапии карипразином, проводился на базе ресурсов PubMed и MEDLINE (2013–2020 гг.) с использованием ключевых слов «карипразин», «шизофрения», «биполярное аффективное расстройст-

во», «масса тела», «гиперпролактинемия», «гипергликемия», «дислипидемия».

В данном обзоре нами предпринята попытка обратить внимание на указанные аспекты переносимости и безопасности терапии карипразином.

## **Безопасность применения карипразина при шизофрении**

Согласно опубликованным к настоящему времени результатам клинических исследований, применение карипразина выявило его значительное преимущество по сравнению с плацебо в отношении купирования психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией. Препарат, как правило, обладал хорошей переносимостью. Наиболее характерные для антипсихотиков второго поколения (АВП) ПЭ в виде метаболических нарушений и повышения уровня пролактина при применении карипразина не достигали степени клинической значимости.

По данным ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) [13–16], карипразин имеет в среднем менее выраженные метаболические ПЭ по сравнению с другими недавно одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) АВП, такими как азенапин, луразидон, илоперидон и брекспипразол, а также по сравнению с арипипразолом. В частности, по сравнению с ними он в меньшей степени влияет на ПМТ, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. В предварительных исследованиях по изучению длительной терапии карипразином обнаружены клинически значимые разнонаправленные изменения массы тела: повышение у 33 % пациентов (в среднем на 1,87 кг) и снижение у 8 % [14]. Уровень метаболических ПЭ при применении карипразина статистически значимо не отличался от уровня при приеме плацебо. По мнению S. Durgam и соавт. (2016), низкий уровень метаболических ПЭ при применении препарата связывается с отсутствием у него антагонизма к M<sub>3</sub>-холинергическим рецепторам, а также с его низкой аффинностью к гистаминовым H<sub>1</sub>- и серотониновым 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам. Так, по данным клинического исследования S. Saccia и соавт. (2013), фармакогенная прибавка массы тела (ФПМТ) ( $\geq 7$  % исходных показателей) больше была связана с рисперидоном (16,7 %), чем с карипразином (соответственно 8,5, 10,7 и 4,9 % для дозировок 1, 5, 3,0 и 4,5 мг/день) или плацебо (2 %). Средние значения ПМТ при плацебо и карипразине составили 0,3 кг и 0,43 кг соответственно, т. е. практически не различались [17].

В III фазе клинических исследований [18] была проведена оценка эффективности и безопасности карипразина у пациентов с обострением шизофрении. Пациентов рандомизированно распределяли в группы, которые в течение 6 недель периода двойной слепой терапии получали карипразин в дозах 3–6 мг, 6–9 мг либо плацебо. Из пациентов, включенных в выборку

для анализа безопасности (плацебо,  $n = 147$ ; карипразин 3–6 мг/сут,  $n = 151$ ; карипразин 6–9 мг/сут,  $n = 148$ ), программу исследования завершили 60,5 % участников. Средние изменения показателей метаболизма были незначительными и аналогичными во всех группах. Частота развития метаболических ПЭ была примерно равной во всех группах; только гипертриглицеридемия (2 случая в группе плацебо и 1 случай в группе применения карипразина в дозах 6–9 мг/сут) и повышение концентрации холестерина в крови (1 случай в группе плацебо и 1 случай в группе применения карипразина в дозах 6–9 мг/сут) были зарегистрированы более чем у одного пациента. В период терапии только у пяти пациентов (2 случая в группе плацебо, 1 случай в группе применения карипразина 3–6 мг/сут и 2 случая в группе применения карипразина 6–9 мг/сут) наблюдался сдвиг исходных концентраций холестерина, триглицеридов или глюкозы выше пороговых значений. Средние изменения МТ и окружности талии были незначительными и аналогичными во всех группах. ФПМТ чаще отмечалась в группах, получавших карипразин в дозах 3–6 мг/сут (8 %) и 6–9 мг/сут (11 %), чем в группе плацебо (4 %).

В многонациональном РКИ [19] оценивались эффективность, безопасность и переносимость карипразина при профилактике рецидивов у взрослых больных шизофренией. Общая продолжительность терапии составила 97 недель. Стабильные пациенты, которые завершили открытое 20-недельное лечение, были рандомизированы на продолжение приема карипразина (3, 6 или 9 мг/сут) или плацебо для двойного слепого лечения (до 72 недель). В общей сложности 264/765 пациентов завершили открытое лечение. Долгосрочный профиль безопасности в этом исследовании соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся в предыдущих клинических испытаниях карипразина [13, 14].

В другом открытом исследовании [20] проводилась оценка долгосрочной безопасности и переносимости карипразина у 93 пациентов с шизофренией. Пациенты, включенные в это исследование, завершили 6-недельное РКИ с показателями по CGI-S  $\leq 3$ ;  $\geq 20$  % и значимым снижением показателей по PANSS получали гибко дозированный карипразин 1,5–4,5 мг/сут в течение до 48 недель. Примерно 50 % (46/93) пациентов завершили открытое лечение в течение 48 недель. ПМТ обнаружено в 12 % случаев. Средние изменения метаболических параметров, как правило, были небольшими и не имели клинического значения. Средние значения ПМТ составили 1,9 кг за весь период терапии. Не было выявлено случаев прекращения приема препарата, связанного с изменением метаболических параметров или массы тела.

Определенный интерес представляют данные о динамике гормональных и биохимических показателей, полученные А. Cutler и соавт. (2018) в годичном открытом исследовании 752 пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3–9 мг/сут, в котором проводилась оценка долгосрочной безопасности и переносимости препарата у больных шизофренией [21]. В исследование включались как новые пациенты (383), так и пациенты, которые участвовали в одном из двух предварительных

исследований: RGH-MD-04 или RGH-MD-05 (369). RGH-MD-04 – 6-недельное РКИ с фиксированной дозой, в котором пациенты были рандомизированы на карипразин 3 или 6 мг/сут, плацебо или арипипразол 10 мг/сут. 6-недельное РКИ (RGH-MD-05) – с фиксированной/гибкой дозой, карипразин 3–6 мг/сут, карипразин 6–9 мг/сут или плацебо. В общей сложности 586 пациентов получали терапию карипразином, 39 % из них завершили исследование. Наиболее распространенным ( $\geq 10$  %) наблюдаемым метаболическим ПЭ было ПМТ, которое отмечено в 10 % случаев.

Средние показатели общего холестерина, а именно сдвиги от нормально-пограничных исходных значений ( $< 240$  мг/дл) до высоких значений ( $\geq 240$  мг/дл), в конце открытого исследования наблюдались у 24 из 486 (4,9 %) пациентов; для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сдвиги от нормально-пограничных ( $< 160$  мг/дл) до высоких значений ( $\geq 160$  мг/дл) наблюдались у 16 из 504 (3,2 %) пациентов; для липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) сдвиги от нормальных ( $\geq 40$  мг/дл) до низких значений ( $< 40$  мг/дл) наблюдались у 52 из 418 (12,4 %) пациентов; для триглицеридов сдвиги от нормально-пограничных ( $< 200$  мг/дл) до высоких значений ( $\geq 200$  мг/дл) наблюдались у 36 из 460 (7,8 %) пациентов; для глюкозы натощак сдвиги от нормально-нарушенных ( $< 126$  мг/дл) до высоких значений ( $\geq 126$  мг/дл) наблюдались у 31 из 523 пациентов (5,9 %) и составляли в среднем 5 мг/дл. Среднее ПМТ и окружности талии наблюдалось во время открытого исследования карипразина: 26,3 % пациентов имели ФПМТ, при этом средние показатели ПМТ увеличились на 1,5 кг в течение исследования. Пациенты, отнесенные к категории недостаточного веса (ИМТ  $< 18,5$ ) в начале исследования, имели самый высокий процент клинически значимого ПМТ (40 %). Уровни пролактина не сколько снижались ( $-15,3$  нг/мл) [21].

Долгосрочная безопасность карипразина показана в работе Н. Nasrallah, W. Earley, A. Cutler и соавт. (2017), где были проанализированы данные двух 48-недельных открытых исследований по применению гибких доз препарата [22]. Результаты оценены в объединенной группе (пациенты, которые получали  $\geq 1$  дозы карипразина в течение открытого периода лечения) и обобщены с использованием описательной статистики для всей группы карипразина и для групп модальной суточной дозы (1,5–3,0; 4,5–6,0 и 9 мг/сут).

Результаты анализа показали, что из 679 пациентов, получавших карипразин, 40,1 % завершили исследование. Как и в других сопоставимых по длительности исследованиях, ПМТ отмечалось у более чем 10 % пациентов. Снижение средних значений ряда биохимических показателей во всех группах доз карипразина: пролактина – на 15,4 нг/мл; общего холестерина – 5,3 мг/дл, ЛПНП – 3,5 мг/дл; ЛПВП – 0,8 мг/дл, что говорит об отсутствии дозозависимости для метаболических параметров. Среднее изменение МТ составило 1,58 кг; увеличение и уменьшение МТ более чем на 7 % отмечено у 27 и 11 % пациентов соответственно. В этом объединенном анализе данных из двух долгосрочных открытых исследований лечение карипразином в целом было

безопасным и хорошо переносимым. Результаты подтверждают безопасность и переносимость карипразина в пределах рекомендуемой FDA терапевтической дозы при шизофрении от 1,5 до 6 мг/сут.

В целом в клинических исследованиях применения различных дозировок карипразина [13, 17, 20] были отмечены лишь незначительные повышения в контрольных диапазонах уровней пролактина, наблюдаемых у получавших карипразин пациентов, и не сообщалось о клинических проявлениях гиперпролактинемии. Среднее снижение уровня пролактина от исходного было отмечено во всех группах лечения. Более того, снижение уровня пролактина было более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами в клинических краткосрочных и открытых исследованиях [23].

Высказывается предположение, что снижение уровня пролактина, наблюдаемое у пациентов с шизофренией, где лечение первой линии включает антипсихотики различных групп, было очень вероятным из-за прекращения приема ранее принимаемого антипсихотического средства, которое вызывало увеличение пролактина и его нормализации после перевода на лечение карипразином. Таким образом, ГП и связанные с ней клинические проявления, такие как галакторея, аменорея и гинекомастия у мужчин, по-видимому, не являются такой же проблемой при терапии карипразином, как при терапии другими антипсихотическими препаратами с пролактогенной активностью.

## Безопасность применения карипразина при БАР

Доказательную базу безопасности карипразина в отношении эндокринных и метаболических ПЭ с достаточно высоким уровнем методологических подходов составили ряд исследований [24–26].

Шестинедельное исследование безопасности низких и высоких доз карипразина у 497 пациентов с острой и смешанной манией (биполярное аффективное расстройство (БАР) I типа) включало период отмытки до 7 дней, 3 недели двойного слепого лечения и 3-недельное наблюдение безопасности [24]. Пациентам случайным образом (1 : 1 : 1) назначали

плацебо (156 пациентов), карипразин 3–6 мг/сут (161 пациент) или карипразин 6–12 мг/сут (164 пациента). Средние изменения метаболических параметров по сравнению с исходными в процессе терапии карипразином приведены в табл. 1.

Изменения значений уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы натощак и пролактина в группах были схожими, за исключением значимо более выраженных изменений уровней триглицеридов при дозировке карипразина 3–6 мг относительно группы плацебо. Средние изменения МТ и окружности талии были небольшими и одинаковыми как для карипразина (3–6 мг – 0,6 кг и 0,4 см; 6–12 мг – 0,6 кг и 0,7 см), так и для плацебо (0,3 кг и 0,8 см). Поскольку продолжительность исследования безопасности составляла всего 3 недели, для более взвешенной оценки влияния карипразина на метаболические показатели необходимы более длительные наблюдения.

S. Durgam, A. Starace, D. Li и соавт. (2015) опубликовали данные многоцентрового РКИ с гибкой дозой для оценки эффективности и безопасности карипразина 3–12 мг/сут при лечении острых маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с БАР I типа [25]. Исследование состояло из периода отмытки до четырех дней, трехнедельного двойного слепого лечения и двухнедельного последующего наблюдения за безопасностью пациентов, которые завершили или преждевременно прекратили прием препарата. Пациенты были рандомизированы на основе 1 : 1 либо гибко дозированного карипразина 3–12 мг/сут, либо плацебо. Всего было обследовано 348 пациентов и 238 пациентов были рандомизированы для проведения двойного слепого лечения, а у 236 пациентов проведено исследование безопасности (60 % пациентов в США, 30 % в Индии и 10 % в России).

Частота клинически значимого ПМТ при терапии карипразином была невысокой и не превышала 10 %. Средние изменения метаболических параметров были незначительными и схожими между группами, за исключением уровня глюкозы натощак; повышение этого показателя было значительно выше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Тем не менее процент пациентов, переходящих от нормально-го (< 100 мг/дл) или преддиабетического (от 100 до

Таблица 1. Метаболические параметры в исследовании [24]

Параметр	Плацебо		Карипразин			
	n	Изменения (SD)	n	Изменения при дозировке 3–6 мг (SD)	n	Изменения при дозировке 6–12 мг (SD)
Холестерин общий, мг/дл	156	-2,2 (31,9)	161	0,9 (39,1)	164	-1,2 (36,1)
Холестерин низкой плотности, мг/дл	156	1,9 (26,5)	161	0,1 (32,1)	164	1,4 (31,6)
Холестерин высокой плотности, мг/дл	156	-2,6 (11,2)	161	-1,8 (12,5)	164	-1,6 (10,2)
Триглицериды, мг/дл	156	-7,3 (82,5)	161	14,3 (75,4)*	164	-6,2 (69,9)
Глюкоза натощак, мг/дл	140	3,6 (23,5)	148	8,1 (26,5)	149	6,4 (21,0)
Пролактин, нг/мл	147	-7,8 (29,0)	152	-5,8 (26,0)	154	-8,7 (24,2)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо.



< 126 мг/дл) уровня глюкозы на исходном уровне к высоким пост-базовым уровням ( $\geq 126$  мг/дл), был низким и сходным между группами. Средние изменения метаболических параметров исследования приведены в табл. 2. Уровни пролактина снизились в обеих группах лечения (карипразин – 3,0 нг/мл; плацебо – 3,3 нг/мл).

Целью исследования, проведенного W. Earley, S. Durgam и соавт. (2017), было определение безопасности и переносимости карипразина при лечении острых маниакальных или смешанных эпизодов при БАР I типа [26]. Проанализированы объединенные данные трех РКИ с гибкими дозами карипразина, что дало возможность решить указанную проблему у большого числа пациентов. Средние изменения метаболических параметров представлены в табл. 3.

Изменения уровня липидов в целом были одинаковыми для карипразина и плацебо за исключением повышения уровня триглицеридов у пациентов с карипразином 3–6 мг/сут. Вместе с тем большие стандартные отклонения позволяют предполагать, что эти данные могут быть незначимыми и этот результат может быть просто случайным отклонением. Увеличение по сравнению с исходным уровнем средних уровней глюкозы натощак было более значительным в группах, получавших карипразин, чем в группе,

Таблица 2. Метаболические параметры [25]

Параметр	Плацебо (n = 118)		Карипразин (n = 118)	
	n	Среднее значение (SD)	n	Среднее значение (SD)
<b>Масса тела</b>				
Фон	118	79,3 (20,0)	118	75,0 (20,3)
Изменение	117	-0,1 (2,1)	118	0,6 (2,0)
<b>Холестерин общий, мг/дл</b>				
Фон	114	179,6 (42,7)	116	177,7 (41,7)
Изменение	114	2,8 (30,3)	116	0,0 (28,2)
<b>Холестерин низкой плотности, мг/дл</b>				
Фон	114	105,7 (37,5)	116	103,7 (35,1)
Изменение	114	3,2 (29,1)	116	-0,3 (25,3)
<b>Холестерин высокой плотности, мг/дл</b>				
Фон	114	46,8 (12,1)	116	50,1 (14,7)
Изменение	114	-1,0 (10,2)	116	-0,8 (11,0)
<b>Триглицериды, мг/дл</b>				
Фон	114	135,1 (78, 1)	116	119,3 (63,6)
Изменение	114	2,5 (72,8)	116	5,9 (65,0)
<b>Глюкоза натощак, мг/дл</b>				
Фон	104	93,6 (18,3)	110	88,9 (15,7)
Изменение	104	-0,2 (19,9)	110	7,7 (21,0)*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо.

Таблица 3. Средние изменения метаболических параметров [26]

Показатель	Плацебо (n = 442)	Карипразин, средние дозировки		
		3,6 мг/сут (n = 263)	9–12 мг/сут (n = 360)	Всего (n = 623)
<b>Метаболические параметры</b>				
<b>Липиды, значимые изменения (SD)</b>				
Общий холестерин, мг/дл	3,8 (30,8)	1,4 (36,9)	0,1 (32,1)	0,7 (34,1)
Холестерин низкой плотности, мг/дл	5,0 (26,8)	-0,4 (31,1)	1,1 (26,9)	0,5 (28,6)
Холестерин высокой плотности, мг/дл	-0,9 (10,7)	-1,2 (11,2)	-1,0 (10,5)	-1,1 (10,8)
Триглицериды натощак, мг/дл	-4,4 (72,2)	8,7 (63,1)	-0,6 (67,3)	3,1 (65,7)
<b>Сдвиги в уровнях липидов, n/N, %</b>				
Общий холестерин – нормальный/пограничный (< 240 мг/дл) до высокого ( $\geq 240$ мг/дл)	36/374 (9,6)	24/223 (10,8)	24/328 (7,3)	48/551 (8,7)
Холестерин низкой плотности – нормальный/пограничный (< 160 мг/дл) до высокого ( $\geq 160$ мг/дл)	36/344 (10,5)	19/200 (9,5)	15/315 (4,8)	34/515 (6,6)
Холестерин высокой плотности – нормальный ( $\geq 40$ мг/дл) до низкого (< 40 мг/дл)	59/300 (19,7)	31/199 (15,6)	51/260 (19,6)	82/459 (17,9)
Триглицериды – нормальный/пограничный (< 200 мг/дл) до высокого ( $\geq 200$ мг/дл)	52/325 (16,0)	35/194 (18,0)	38/286 (13,3)	73/480 (15,2)
<b>Глюкоза, значимые изменения (SD)</b>				
Глюкоза натощак, мг/дл	1,7 (20,5)	6,6 (23,0)	7,2 (20,5)	7,0 (21,5)
<b>Сдвиги в уровнях глюкозы, n/N, %</b>				
Нормальный/пониженный (< 126 мг/дл) до высокого ( $\geq 126$ мг/дл)	24/374 (6,4)	23/215 (10,7)	30/326 (9,2)	53/541 (9,8)
Повышенный $\geq 10$ мг/дл	151/384 (39,3)	110/219 (50,2)	169/331 (51,1)	279/550 (50,7)
<b>Масса тела, значимые изменения (SD)</b>				
Масса тела, кг	0,17 (2,17)	0,53 (2,05)	0,55 (2,08)	0,54 (2,07)
Окружность талии, см	0,40 (4,80)	0,52 (3,35)	0,36 (2,65)	0,43 (3,00)
<b>Клинически значимые изменения массы тела, n/N (%)</b>				
$\geq 7$ % повышение по сравнению с базисной, %	7/439 (1,6)	2/259 (0,8)	10/360 (2,8)	12/619 (1,9)
$\geq 7$ % уменьшение по сравнению с базисной, %	7/439 (1,6)	2/259 (0,8)	4/360 (1,1)	6/619 (1,0)

получавшей плацебо. Количество пациентов с нормальным/нарушенным уровнем глюкозы на исходном уровне, перешедших на высокие уровни, было немного больше в группах, получавших карипразин, по сравнению с пациентами групп, получавших плацебо, хотя дозозависимого ответа не наблюдалось. ФПМТ  $\geq 7\%$  отмечена с низкой частотой ( $< 3\%$ ) во всех группах лечения, но она была несколько выше в группе карипразина 9–12 мг/сут, чем в группах с плацебо или 3–6 мг/сут карипразина. Кроме того, карипразин не ассоциировался с гиперпролактинемией. Средние показатели изменений уровня гормона составили:  $-6,2$  (нг/мл);  $-5,1$  (нг/мл);  $-7,9$  (нг/мл) соответственно группам.

16-недельное открытое исследование у 402 пациентов с БАР I типа было проведено Т.А. Ketter и соавт. в 2018 г. [27]. Диапазон разрешенных доз карипразина в этом исследовании был выше (3–12 мг/сут), чем в предыдущих долгосрочных открытых исследованиях карипразина у пациентов с шизофренией (1,5–4,5 и 3–9 мг/сут) [20, 21]. Тем не менее данные о безопасности карипразина в этом исследовании в целом соответствовали данным, полученным в вышеуказанных 48-недельных открытых исследованиях карипразина при шизофрении. Средние изменения метаболических параметров у исследованных больных представлены в табл. 4.

Средние изменения лабораторных метаболических параметров, как правило, не имели клинического значения. Сдвиги от нормальных исходных значений к повышенным значениям в конце открытого лечения произошли у менее чем 11 % пациентов по соответствующим метаболическим параметрам.

Средние фоновые значения МТ составили 86,5 кг; средний фоновый ИМТ был равен 29,2 кг/м<sup>2</sup>, что входит в диапазон избыточного веса (25,0–30,0); повышение средних показателей МТ не превышало 1 кг; ФПМТ наблюдалась у 9,3 % пациентов, что, по мнению авторов, может быть связано с увеличением длительности лечения.

Поскольку риск сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности, включая сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, гиперлипидемию, ожирение и диабет являются одними из наиболее распространенных заболеваний у пациентов с БАР I типа,

малые средние изменения и клинически незначимые эффекты карипразина на метаболические показатели, которые наблюдались у пациентов с ожирением в этом исследовании, особенно важны.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ряд метаболических ПЭ может возникать реже, когда карипразин назначается в диапазоне доз, рекомендованных FDA для терапии маниакальных/смешанных эпизодов, связанных с БАР I (3–6 мг/сут), чем при более высоких дозах.

Основным ограничением этого исследования был открытый дизайн и отсутствие контрольной группы. Понимание частоты возникновения клинических или лабораторных отклонений, наблюдаемых при лечении карипразином, также было ограничено из-за отсутствия контроля плацебо.

## Безопасность применения карипразина при большом депрессивном расстройстве и шизофрении у подростков и пожилых пациентов

Отдельного внимания заслуживает анализ двух исследований, касающихся изучения безопасности терапии карипразином, проведенных М. Fava и соавт. (2018) и В. Szatmari и соавт. (2020) [28, 29].

В первом из них, 19-недельном РКИ II фазы, оценивалась эффективность, безопасность и переносимость добавления карипразина (0,1–0,3 и 1,0–2,0 мг/сут) в качестве аугментации к антидепрессанту (циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, сертралин или венлафаксин) при резистентности к терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) [28]. Из 502 пациентов, зарегистрированных в открытый период, 403 завершили лечение и 172 (42,7 %) были классифицированы как респондеры. Из 231 нереспондеров, начавших двойное слепое лечение, 81, 76 и 74 были рандомизированы на плацебо, карипразин 0,1–0,3 мг/сут и 1,0–2,0 мг/сут соответственно. 89,1 % пациентов завершили лечение. Средние значения изменений метаболических параметров представлены в табл. 5.

Средние изменения метаболических показателей были в целом сопоставимы при разных методах лечения, за исключением уровней пролактина, причем показатель имел большее среднее увеличение при применении карипразина 1,0–2,0 мг/сут, чем при приеме плацебо. В целом карипразин показал хорошую переносимость, и клинические метаболические ПЭ, возникающие при лечении (частота  $\geq 5\%$  и удвоенная частота группы плацебо) в обеих группах дозировки, включали только повышенный аппетит. Изменения окружности талии (см):  $-0,2$  (4,5);  $-0,4$  (4,5);  $0,2$  (4,7) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>):  $0,2$  (0,9);  $0,0$  (0,9);  $0,5$  (1,3) были небольшими и сопоставимыми в группах лечения.

Ограничения текущего исследования были обусловлены трудностями оценки переносимости в амбулаторных условиях и планом исследования с фиксированной и гибкой дозой, который может

**Таблица 4.** Средние изменения метаболических параметров [27]

Показатель	Карипразин (n = 402)
Общий холестерин, мг/дл	-5,0 (32,8)
Холестерин низкой плотности (ХНП) натошак, мг/дл	-2,8 (27,4)
Холестерин высокой плотности (ХВП) натошак, мг/дл	-2,1 (10,7)
Триглицериды натошак, мг/дл	4,8 (73,0)
Глюкоза натошак, мг/дл	5,5 (17,1)
Инсулин, пмоль/л	33,7 (143,5)
Креатинфосфокиназа, U/L	47,9 (330,4)
Пролактин, нг/мл	-3,8 (17,8)
Масса тела, кг	0,9 (3,5)

Таблица 5. Средние изменения метаболических параметров [28]

Параметр	Плацебо		Карипразин			
	n	Значимые изменения (SD)	n	Значимые изменения при дозировке 0,1–0,3 мг/сут (SD)	n	Значимые изменения при дозировке 1–2 мг/сут. (SD)
Холестерин общий, ммоль/л	78	0,2 (0,8)	75	0,0 (0,8)	67	0,1 (1,1)
Холестерин низкой плотности, ммоль/л	78	0,1 (0,7)	75	0,0 (0,7)	67	0,1 (0,8)
Холестерин высокой плотности, ммоль/л	78	0,0 (0,2)	75	0,0 (0,2)	67	0,0 (0,2)
Глюкоза натощак, моль/л	68	0,0 (0,6)	68	0,1 (0,8)	58	0,1(0,8)
Пролактин, нг/мл	78	0,8 (3,6)	75	1,7 (3,8)	67	4,9 (9,3)

быть более репрезентативным в реальной практике, но мешает анализу безопасности конкретных доз. Вместе с тем авторы приходят к выводу, что дозировка карипразина 1,0–2,0 мг/сут, используемая в настоящем исследовании, была слишком малой для достижения как терапевтической значимости, так и оценки ПЭ, что требует дальнейших исследований для характеристики оптимальной терапевтической дозы карипразина, а также его эффективности, безопасности и переносимости в качестве дополнительного лечения для взрослых с БДР.

Второе исследование, представленное В. Szatmári и соавт. (2020), касалось, в частности, изучения профиля безопасности у подростков (13–18 лет) и пожилых (от 65 лет) пациентов, получавших карипразин. Были проанализированы данные двух клинических исследований (одно педиатрическое исследование I фазы и одно клиническое исследование III фазы у пациентов 65 лет и старше) [29]. Карипразин был исследован в открытом многонациональном многоцентровом клиническом исследовании I фазы у 49 подростков с шизофренией в возрасте от 13 до 18 лет (EudraCT Number: 2016-002327-29). Пациенты в исследовании были разделены на три группы в зависимости от дозы карипразина: 1-я группа – 1,5 мг/сут; 2-я группа – 3,0 мг/сут; 3-я группа – 6,0 мг/сут. Каждая группа была далее разделена на возрастные подгруппы: от 13 до < 15 лет (возрастная группа А), от 15 до < 18 лет (возрастная группа В) и от 18 до 40 лет (возрастная группа С).

Всего было девять подгрупп (1А, 1В, 1С, 2А, 2В и т. д.), выбор в которые осуществлялся согласно дозе и возрастному диапазону. Оценки безопасности для этой популяции пациентов были тщательно подобраны. В педиатрической популяции карипразин, как правило, хорошо переносился в течение 4-недельного периода лечения без каких-либо серьезных ПЭ. Четкой тенденции в повышении количества ПЭ в младшей возрастной группе или дозозависимой частоты ПЭ не было выявлено. Никаких клинических или лабораторных значимых различий не наблюдалось.

Карипразин был исследован в 48-недельном открытом исследовании, проведенном в Японии и включающем пациентов с хронической фазой шизофрении у пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет (ClinicalTrials.gov. NCT01625897, исследование A002-A7) [29]. Пациенты были рандомизи-

рованы на карипразин или на рисперидон, и после периода фиксированной дозы 2–4 недели пациенты продолжали терапию в течение 48 недель в соответствующей группе лечения с гибкой дозировкой 1,5–9 мг/сут (1,5, 3, 6 или 9 мг) карипразина или 2–12 мг/сут (2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг) рисперидона. Было рандомизировано 125 пациентов, 83 пациента получали карипразин и 42 – рисперидон. Из 125 пациентов 27 были в возрастной группе пожилых ( $\geq 65$  лет), из которых 17 получали карипразин и 10 – рисперидон. У 16/17 (94,1 %) пациентов в группе карипразина и 10/10 (100 %) в группе рисперидона выявлен как минимум один ПЭ. Из-за ограниченного числа пациентов наиболее распространенные ПЭ были определены как побочные явления, о которых сообщили более двух пациентов. В группе карипразина наиболее частыми ПЭ были бессонница, гипертонзия и ПМТ. В группе рисперидона наиболее часто отмечаемыми ПЭ были ГП, бессонница и паркинсонизм, что соответствует профилю безопасности рисперидона.

Метаболические параметры (включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды) не показали значительных изменений во время исследования. Единственным исключением является уровень глюкозы, которая к концу исследования увеличилась в группе лечения карипразином со среднего базового уровня 104,9 мг/дл на 20,8 мг/дл. Уровни пролактина повышались при лечении рисперидоном с 23,614 до 62,486 нг/мл, в то время как в группе карипразина уровни пролактина снижались с 19,325 до 5,429 нг/мл. Что касается массы тела, то сообщалось о незначительном ее увеличении, однако ФПМТ не происходило.

Основным ограничением представленных данных (и это актуально для обеих возрастных групп) является то, что параметры эффективности не оценивались, поскольку основной целью было охарактеризовать безопасность карипразина в этих группах пациентов. Дополнительные общие ограничения заключаются в том, что оба исследования были открытыми, с малым количеством пациентов. Таким образом, представленные данные о профиле безопасности карипразина в этих возрастных группах можно считать предварительными, и для более взвешенной его оценки необходимы дальнейшие исследования. Однако отметим, что представленные данные о безопасности не противоречат профилю безопасности

карипразина, который был охарактеризован для большого числа взрослых пациентов во время краткосрочного или длительного лечения.

Есть также некоторые специфические для исследования ограничения представленных данных. В исследовании A002-A7 только 17 пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет лечились карипразином, и выбранный диапазон доз составлял 1,5–9 мг/сут, что шире, чем окончательно утвержденный диапазон дозы 1,5–6 мг/сут для карипразина при лечении шизофрении. Поскольку схема дозирования была гибкой, пациенты на карипразине не были в равной степени распределены по исследуемым уровням доз 1,5, 3, 6 и 9 мг/сут. Прием карипразина в дозе 4,5 мг/сут вообще не исследовался. Представленные данные о безопасности относятся только к исследованию популяции японцев, что также может считаться ограничивающим фактором.

В педиатрическом исследовании только 6–10 пациентов получали 1, 5, 3 или 6 мг/сут карипразина в возрастных группах (от 13 до 15 лет и от 15 до 18 лет). Это число пациентов является низким для того, чтобы судить о возможной разнице толерантности между возрастными группами от 13 до 15 лет и от 15 до 18 лет. Прием дозы 4,5 мг/сут также не исследовался. Продолжительность исследования со-

ставляла 28 дней, и это, вероятно, недостаточно для оценки долгосрочной безопасности карипразина, которая может иметь решающее значение в случае некоторых мер безопасности, таких как метаболические параметры или ПМТ.

## Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии благоприятного эндокринологического и метаболического профиля безопасности и переносимости карипразина, что выгодно отличает его от представителей как первого, так и второго поколений антипсихотиков. Также отметим, что данные, полученные в РКИ, зачастую лишь в определенной степени оказываются полезными в повседневной психиатрической практике. Подчеркнем, что при назначении любого антипсихотического препарата требуется учет не только полного спектра его эффективности и безопасности, но и индивидуальных особенностей пациента (факторы риска, наследственность, лекарственная совместимость и др.). Только при таком персонализированном подходе к назначению ПФТ можно добиться оптимального результата у больных с психическими расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Психоэндокринологические аспекты переносимости пролонгированных форм антипсихотиков у больных с расстройствами шизофренического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 12–19.
2. Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–60.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 122–130.
4. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
5. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 157 (4). – P. 514–520.
6. Kapur S., Langlois X., Vinkern P. et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: A pharmacological analysis in rats // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (3). – P. 1129–1134.
7. Choi Y.K., Adham N., Kiss B., Gyertyán I., Tarazi F.I. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // CNS Spectrums. – 2014. – Vol. 19. – P. 268–277.
8. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 480–491.
9. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabássy Á., Patel M., Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2019. – Vol. 15. – P. 2537–2550.
10. Шмуклер А.В. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 72–75.
11. Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 2 – С. 22–29. DOI: 10.21265/PSIPH2019.59.55.004
12. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2018. – Т. 20, № 5. С. 27–37.
13. Durgam S., 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. – № 152. – С. 450–457.
1. Gorobets L.N., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Psikhоendokrinologicheskie aspekty perenosimosti prolongirovannykh form antipsikhotikov u bol'nykh s rasstroistvami shizofrenicheskogo spektra // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 12–19.
2. Mosolov S.N. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 11–60.
3. Gorobets L.N., Mazo G.E. Neiroendokrinnye disfunktsii pri ispol'zovanii psikhofarmakoterapii: klinika, diagnostika, faktory riska i korrektsiya // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 122–130.
4. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4th ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
5. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 157 (4). – P. 514–520.
6. Kapur S., Langlois X., Vinkern P. et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: A pharmacological analysis in rats // J Pharmacol Exp Ther. – 2002. – Vol. 302 (3). – P. 1129–1134.
7. Choi Y.K., Adham N., Kiss B., Gyertyán I., Tarazi F.I. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // CNS Spectrums. – 2014. – Vol. 19. – P. 268–277.
8. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 480–491.
9. Correll C.U., Jain R., Meyer J.M., Periclou A., Carrothers T., Barabássy Á., Patel M., Earley W. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2019. – Vol. 15. – P. 2537–2550.
10. Shmukler A.B. Kariprazin – antipsikhotik s novymi unikal'nymi potentsial'nymi vozmozhnostyami dlya lecheniya shizofrenii i affektivnykh rasstroistv // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 72–75.
11. Medvedev V.E. Kariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2019. – № 2 – С. 22–29. DOI: 10.21265/PSIPH2019.59.55.004
12. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Morozov P.V. Effektivnost' kariprazina v lechenii shizofrenii, osobenno s preobladaniem negativnoi simptomatiki // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2018. – Т. 20, № 5. С. 27–37.
13. Durgam S., 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. – № 152. – С. 450–457.



14. Citrome L., Durgam S., Lu K., Ferguson P., Laszlovsky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – № 77. – С. 109–115.
15. Durgam S., Litman R., Papadakis K., Li D., Németh G., Laszlovsky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2016. – № 31. – С. 61–68.
16. Earley W., Durgam S., Lu K., Laszlovsky I., Debelle M., Kane J.M. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – № 32. – С. 319–328.
17. Caccia S., Invernizzi R.W., Nobili A., Pasina I. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – P. 319–328.
18. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K., Laszlovsky I., Durgam S. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35. – P. 367–373.
19. Durgam S., Earley W., Li R., Li D., Lu K., Laszlovsky I., Fleischhacker W.W., Nasrallah H.A. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2016. – № 176. – С. 264–271.
20. Durgam S., Greenberg W.M., Li D., Lu K., Laszlovsky I., Németh G., Migliore R., Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: Results from a 48-week, open-label extension study // *Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 234. – P. 199–209.
21. Cutler A., Durgam S., Wang Y., Migliore R., Lu K., Laszlovsky I., Németh G. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: Results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23. – P. 39–50.
22. Nasrallah H., Earley W., Cutler A., Wang Y., Lu K., Laszlovsky I., Németh G., Durgam S. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – P. 305.
23. Assessment report: Reagila / International non-proprietary name: cariprazine. European Medicines Agency, 2017. – Available at: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) (accessed 12.06.2020).
24. Calabrese J.R., Keck P.E., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovsky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute and mixed mania associated with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – P. 284–292.
25. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial // *Bipolar Disord*. – 2015. – Vol. 17. – P. 63–75.
26. Earley W., Durgam S., Lu K., Debelle M., Laszlovsky I., Vieta E., Yatham L.N. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 215. – P. 205–212.
27. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 225. – P. 350–356.
28. Fava M., Durgam S., Earley W., Lu K., Hayes R., Laszlovsky I., Németh G. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 33. – P. 312–321.
29. Szatmári B., Barabássy Á., Harsányi J., Laszlovsky I., Sebe B., Gál M., Shiragami K., Németh G. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11 (article 61). – P. 1–11.
14. Citrome L., Durgam S., Lu K., Ferguson P., Laszlovsky I. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2016. – № 77. – С. 109–115.
15. Durgam S., Litman R., Papadakis K., Li D., Németh G., Laszlovsky I. Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2016. – № 31. – С. 61–68.
16. Earley W., Durgam S., Lu K., Laszlovsky I., Debelle M., Kane J.M. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – № 32. – С. 319–328.
17. Caccia S., Invernizzi R.W., Nobili A., Pasina I. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2013. – Vol. 9. – P. 319–328.
18. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K., Laszlovsky I., Durgam S. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35. – P. 367–373.
19. Durgam S., Earley W., Li R., Li D., Lu K., Laszlovsky I., Fleischhacker W.W., Nasrallah H.A. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr Res*. – 2016. – № 176. – С. 264–271.
20. Durgam S., Greenberg W.M., Li D., Lu K., Laszlovsky I., Németh G., Migliore R., Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: Results from a 48-week, open-label extension study // *Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 234. – P. 199–209.
21. Cutler A., Durgam S., Wang Y., Migliore R., Lu K., Laszlovsky I., Németh G. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: Results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums*. – 2018. – Vol. 23. – P. 39–50.
22. Nasrallah H., Earley W., Cutler A., Wang Y., Lu K., Laszlovsky I., Németh G., Durgam S. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – P. 305.
23. Assessment report: Reagila / International non-proprietary name: cariprazine. European Medicines Agency, 2017. – Available at: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) (accessed 12.06.2020).
24. Calabrese J.R., Keck P.E., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovsky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute and mixed mania associated with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – P. 284–292.
25. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial // *Bipolar Disord*. – 2015. – Vol. 17. – P. 63–75.
26. Earley W., Durgam S., Lu K., Debelle M., Laszlovsky I., Vieta E., Yatham L.N. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 215. – P. 205–212.
27. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovsky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 225. – P. 350–356.
28. Fava M., Durgam S., Earley W., Lu K., Hayes R., Laszlovsky I., Németh G. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 33. – P. 312–321.
29. Szatmári B., Barabássy Á., Harsányi J., Laszlovsky I., Sebe B., Gál M., Shiragami K., Németh G. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: Analyses of clinical study data // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11 (article 61). – P. 1–11.

## Cariprazine: Neuroendocrine and Metabolic Aspects of Tolerance in Patients with Mental Disorders

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov

*Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the FSBI “National medical research centre of psychiatry and narcology of V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

### SUMMARY:

The review article analyzes the data of scientific publications concerning the psychoendocrinological and metabolic problems of therapy with the modern third generation antipsychotic, cariprazine, in patients with schizophrenia and bipolar disorder. In a comparative aspect, data on the incidence and severity of individual anthropometric and biochemical indicators of neuroendocrine dysfunctions are presented. The data of comparative studies on the effect of individual antipsychotics in comparison with cariprazine, as well as different doses of the drug on the levels of prolactin, high density lipoproteins (HDL) and low density lipoproteins (LDL), glucose, triglycerides, as well as changes in body weight of patients with mental disorders, in particular, taking into account the age factor. The advantages of cariprazine in terms of safety and tolerability in relation to hyperprolactinemia (HP) and metabolic disorders are shown.

**KEY WORDS:** cariprazine, schizophrenia, bipolar disorder, hyperprolactinemia, weight gain, dyslipidemia, hyperglycemia, triglycerides

**CONTACTS:** gorobetsln@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7075-1107>

**CITATION:** Gorobets L.N., Litvinov A.V. Cariprazine: Neuroendocrine and Metabolic Aspects of Tolerance in Patients with Mental Disorders // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv*. – 2020. – No. 3. – P. 19–27. – DOI: DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.49.003