

Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении

В.З. Медведев

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Карипразин – новый антипсихотик, частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы. Высокая эффективность при терапии больных шизофренией, в том числе с преобладающими негативными расстройствами, и хорошая переносимость препарата установлены в серии рандомизированных контролируемых исследований. Карипразин не оказывает отрицательного влияния на переменные метаболизма, уровень пролактина и интервал Q_T . Препарат может быть полезен для терапии взрослых больных шизофренией с продуктивными и негативными расстройствами, в том числе для тех, у которых высок риск метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотик, карипразин, частичный дофаминовый агонист, шизофрения

КОНТАКТ: medvedev_ve@rudn.ru

Введение

Шизофрения — это хроническое психическое расстройство, которое существенно увеличивает социально-экономическое бремя психических заболеваний во всем мире [1]. Каждое повторное обострение способствует утяжелению клинического состояния, включая более выраженные негативные симптомы, нарушение когнитивных функций, ухудшение социального и профессионального функционирования, а также снижение качества жизни [2–4].

Развитие наблюдающейся при шизофрении симптоматики согласно дофаминовой концепции связано с усилением активности в мезолимбической системе (продуктивная симптоматика: бред, галлюцинации) и снижением активности мезокортикального пути, ведущего в лобную кору (негативные симптомы: апатия, ангедония, социальная отгороженность, обеднение мыслительной деятельности и когнитивные расстройства) [5–8].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) считают негативные симптомы шизофрении, которые в долгосрочной перспективе и определяют снижение качества жизни больного [9–11], особенно важной мишенью для разработки лекарственных средств [12–14]. Разработка эффективных соединений для купирования негативных симптомов остается неудовлетворенной потребностью в терапии шизофрении.

Нейролептики (антипсихотики), как правило, эффективны при лечении позитивных симптомов, но обладают ограниченной эффективностью в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений [15–17]. Кроме того, у разных пациентов ответ на терапию и переносимость определенных нейролептиков могут варьироваться.

Клинико-фармакологические и нейровизуализационные исследования последних лет свидетельствуют о том, что для достижения терапевтического эффекта при использовании антипсихотических средств необходимо достичь по меньшей мере 60 %-ной блокады D_2 -дофаминовых рецепторов. Высокое сродство и антагонизм в отношении D_2 -рецепторов, хотя со значительными различиями в аффинитете, определяют

клинический профиль действия типичных и атипичных нейролептиков [18, 19]. В то же время блокада ими 75 % D_2 -рецепторов приводит к развитию экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПР) [20–22].

Несмотря на то что блокада дофаминовых D_2 -рецепторов считается обязательным условием антипсихотического действия лекарственного средства [17], воздействие на другие рецепторы может обеспечить дополнительные преимущества при лечении шизофрении. Современные данные указывают на то, что D_3 -рецепторы играют определенную роль в модулировании настроения и когнитивных функций [23, 24], в связи с чем они рассматриваются как потенциальная мишень при лечении шизофрении, протекающей, в том числе, с преобладанием негативных расстройств [25–27].

Для поддержания антипсихотического эффекта и увеличения антинегативного действия при ослаблении или нивелировании нежелательных явлений, вызванных выраженным или полным антагонизмом к D_2 -рецепторам, разрабатываются и исследуются препараты – «частичные» или парциальные D_3/D_2 -агонисты.

Карипразин (транс-N-(4-(2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-N',N'-диметиламид) – производное соединения пиперазина, частичный агонист дофаминовых D_3/D_2 -рецепторов с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы [28–31]. В исследовании пациентов с шизофренией методом позитронно-эмиссионной томографии фиксируется связывание препарата с дофаминовыми D_2/D_3 -рецепторами в хвостатом и в прилежащем ядрах и в скорлупе [32, 33]. Максимальное связывание (≥ 90 %) отмечается после 14 дней применения карипразина в дозировке 3 мг/день [32, 33].

Воздействие карипразина именно на D_3 -, а не на D_2 -рецепторы в сочетании с его парциальным агонизмом по отношению к D_3 -рецептору обуславливает терапевтический эффект карипразина на негативную, когнитивную и аффективную (депрессивную) симптоматику шизофрении [28, 34].

Применение карипразина также приводит к повышению количества, плотности и увеличению фосфорилирования (и функциональной активности) NMDA-рецепторов [35].

Фармакодинамика и фармакокинетика

Наибольшее сродство карипразина *in vitro* установлено в отношении D_3 -рецепторов дофамина человека ($K_i = 0,085$ нмоль), чуть меньшее – в отношении D_{2L} ($K_i = 0,49$ нмоль) и D_{2S} ($K_i = 0,69$ нмоль) подтипов D_2 -рецепторов [28].

Карипразин также обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT_{2B} ($K_i = 0,58$ нмоль) [28], меньшей – к рецепторам 5-HT_{1A} ($K_i = 3$ нмоль) (действует как частичный агонист для данного рецептора, в то же время являясь антагонистом 5-HT_{2B}) [28]. Клинически данные свойства реализуются благоприятным эффектом на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию, что подтверждается результатами доклинических и клинических исследований [36, 37].

Аффинность карипразина в отношении других рецепторов менее выражена. В литературе в этой связи упоминаются 5-HT_{2A} ($K_i = 19$ нмоль), гистаминовый рецептор H_1 ($K_i = 23$ нмоль), 5-HT₇ ($K_i = 111$ нмоль) и 5-HT_{2C} ($K_i = 134$ нмоль) рецепторы человека. В отношении всех изученных адренергических рецепторов карипразин обладает низкой активностью [28] (табл. 1).

Карипразин быстро и практически полностью (общая абсорбция 95–98 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в организме после перорального приема [38]. Карипразин обладает высокой липофильностью и хорошо проходит гематоэнцефалический барьер [38, 39].

Пиковая концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 3–4 ч после приема *per os*. Время достижения C_{max} карипразина не зависит от приема пищи [40, 41].

Стабильная концентрация карипразина в плазме крови (C_{ss}) при его постоянном приеме (T_{ss}) достигается в срок от 1 недели до 1 месяца [38]. Длительный период до стабилизации концентрации карипразина в крови означает, что при применении карипразина нельзя преждевременно делать выводы о его неэффективности в первые недели терапии [38, 42].

Метаболизируется карипразин системой цитохрома P450 (CYP3A4) и в меньшей степени – CYP2D6 [43]. В организме образуются два основных активных метаболита карипразина — дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин (диноркарипразин). После многократного приема наблюдается кумуляция карипразина и его метаболитов (дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин) в плазме. Оба метаболита фармакологически активны и обладают сходным с карипразином рецепторным и фармакологическим профилем. Равновесная концентрация для карипразина и дезметилкарипразина (но не для дидезметилкарипразина) достигается по прошествии одной недели терапии [41]. Системное воздействие дезметилкарипразина составляет 30–40 % такового у карипразина и пропорционально принятой дозе.

Карипразин выводится из организма в основном за счет метаболизма в печени и последующего выделения метаболитов с мочой и в меньшей мере –

Таблица 1. Способность связывания карипразина с рецепторами человека *in vitro* [28]

	Рецептор	K_i^* (нмоль)	Пояснение
Дофаминовые	D_3	0,085	Частичный агонист
	D_{2L}	0,49	Частичный агонист
	D_{2S}	0,69	Частичный агонист
Серотониновые	5-HT _{2B}	0,58	Антагонист
	5-HT _{1A}	3	Частичный агонист
	5-HT _{2A}	19	Антагонист
	5-HT ₇	111	Антагонист
	5-HT _{2C}	134	Антагонист
Гистаминовый	H_1	23	Антагонист

* K_i — связывающая способность: низкие показатели свидетельствуют о высокой аффинности.

с калом. У препарата самый длительный среди всех пероральных антипсихотиков период полувыведения ($T_{1/2}$) – от 2 до 6 сут [41, 44]. Период полувыведения дидезметилкарипразина составляет 2–3 недели [44]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать сохранение эффекта препарата в течение определенного времени после прекращения приема, предотвращая быстрое развитие рецидива в случае несоблюдения режима терапии. Это дает препарату терапевтические преимущества при его применении у больных с пониженной комплаентностью и отказом от пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков либо с их непереносимостью, а также у пациентов с пониженным уровнем критичности к своему состоянию или с выраженными когнитивными расстройствами, обуславливающими забывчивость при приеме лекарств [42].

Краткосрочная терапия шизофрении карипразином

В клиническом исследовании II фазы (по оценке карипразина в дозах 1,5, 3,0 или 4,5 мг/сут) [45], а также рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы (по оценке карипразина в дозах 3 или 6 мг/сут) [46] у пациентов с обострением шизофрении фиксируются высокая эффективность и хорошая переносимость карипразина во всех исследованных дозах (1,5–6 мг/сут).

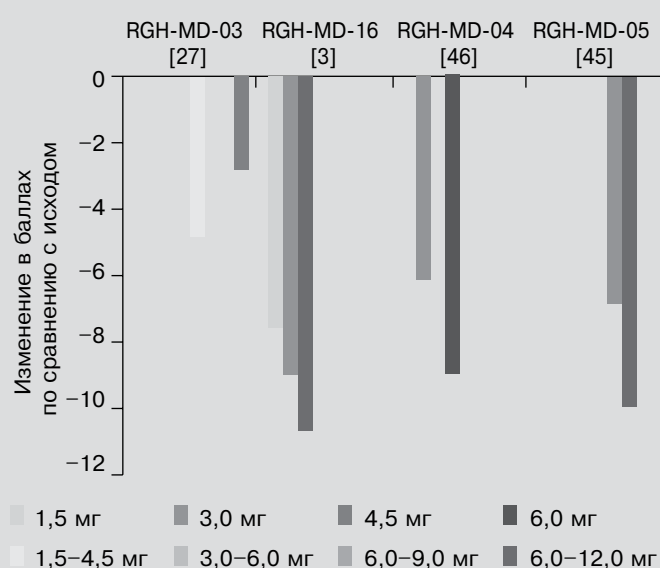
Дизайн и результаты краткосрочных (до 6 недель) рандомизированных контролируемых исследований карипразина при лечении пациентов с шизофренией [45, 47–49] представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Согласно представленным в табл. 2 и на рис. 1 данным очевидно, что во всех исследованиях лечение больных шизофренией различными дозами карипразина имеет статистическое превосходство над плацебо, за исключением группы с минимальным числом испытуемых, получавших высокие дозы карипразина (6–12 мг/день) в исследовании RGH-MD-03 [47].

В более позднем исследовании Kane J.M. с соавт. [51] через 6 недель терапии карипразином также

Таблица 2. Дизайн и результаты рандомизированных контролируемых исследований карипразина при терапии больных шизофренией

Показатель	Исследование			
	RGH-MD-03 [47]	RGH-MD-16 [45]	RGH-MD-04 [49]	RGH-MD-05 [48]
Критерии включения	Диагноз «шизофрения»			
	Текущий психотический эпизод продолжительностью		—	—
	до 4 недель	до 2 недель		
	Возраст 18–65 лет	Возраст 18–60 лет		
	80–120 баллов по PANSS			
	≥ 4 баллов по шкале CGI-S		—	—
	Госпитализация во время скрининга и в первые			
	3 недели лечения		4 недели лечения	
Количество пациентов	392	732	617	446
Средний возраст пациентов	40–42 года	36–37 лет	38–39 лет	36–37 лет
Мужской пол	76–83 %	64–73 %	62–64 %	75–78 %
Средний исходный балл по PANSS	94–96	97–98	96–97	96–97
Дозы карипразина (мг/сут)	4,5 или 12	1,5, 3 или 4,5	3 или 6	3–6 или 6–9
Группа сравнения (плацебо)	130	151	+	+
Активный контроль	Нет	Рisperидон 4,0 мг/сут	Арипипразол 10 мг/сут	Нет
Выбыли из исследования	46 % во всех трех группах	36 % (28–48 % в разных группах)	33 %	39 %
Эффективность	Низкие дозы карипразина имеют статистическое превосходство над плацебо по подшкале негативных расстройств PANSS, начиная с 1-й недели и вплоть до окончания исследования.	Карипразин достоверно эффективнее плацебо в отношении позитивной и негативной симптоматики шизофрении по шкале PANSS. Наиболее выраженное улучшение по каждому из критериев эффективности отмечается при терапии 4,5 мг/сут	Статистически значимое улучшение по PANSS в сравнении с плацебо отмечалось в каждой группе карипразина, начиная с 1-й недели (доза 6,0 мг/сут) и с 3-й недели (для дозы 3,0 мг/сут)	Карипразин достоверно эффективнее плацебо, начиная с 1-й недели для карипразина (6,0–9,0 мг/сут) и с 3-й недели для карипразина в дозе 3,0–6,0 мг/день

**Рисунок 1.** Эффективность карипразина: динамика показателей шкалы PANSS при терапии карипразином (в различных дозировках) и плацебо в 6-недельных рандомизированных контролируемых исследованиях [50]

выявляют статистически значимые различия средних значений, которые свидетельствуют о преимуществе карипразина над плацебо, а именно общей оценки по шкале PANSS (3–6 мг/сут: –6,8, $p = 0,003$; 6–9 мг/сут: –9,9, $p < 0,001$) и оценки по шкале CGI-S (3–6 мг/сут: –0,3, $p = 0,012$; 6–9 мг/сут: –0,5, $p < 0,001$). При этом различие с плацебо становится статистически значимым начиная с 1-й недели в группе пациентов, получающей карипразин в дозе 6–9 мг/сут, и со 2-й недели в группе, получающей карипразин в дозе 3–6 мг/сут (рис. 2), и сохраняется в обеих указанных группах до конца исследования.

Различие с группой плацебо по показателю среднего изменения оценок по шкале CGI-S за 6 недель (вторичная конечная точка эффективности в исследовании) является статистически значимым в обеих группах применения карипразина (РЧК [95 % доверительный интервал (ДИ)]: 3–6 мг/сут: –0,3 [–0,6, –0,1], $p = 0,012$; 6–9 мг/сут: –0,5 [–0,8, –0,3], $p < 0,001$), начиная с 1-й недели в группе, получавшей карипразин в дозе 6–9 мг/сут, и с 3-й недели в группе, получавшей карипразин в дозе 3–6 мг/сут [51].

В серии мета-анализов L.Citrome с соавт. [52], W.Earley с соавт. [53] и M.Zhao с соавт. [54], основанных на данных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях по применению карипразина в краткосрочной купирующей терапии шизофрении, указывается, что лечение карипразином (от 1,5 до 6 мг/сут) ассоциируется со статистически достоверным уменьшением агрессивности и других проявлений обострения у больных шизофренией по сравнению с плацебо.

Среднесрочная терапия шизофрении карипразином

В 26-недельном исследовании Németh G. с соавт. [55] при сравнении карипразина с рисперидоном в группе применения карипразина ответ на лечение (снижение оценки по шкале PANSS-FSNS ≥ 20 %) наблюдается у большего количества пациентов, чем в группе применения рисперидона ($-8,90$ балла для карипразина по сравнению с $-7,44$ балла для рисперидона; разница средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов: $-1,46$, 95 % ДИ: от $-2,39$ до $-0,53$; $p = 0,0022$; величина эффекта $0,31$). Изменение относительно исходного уровня более выражено при лечении карипразином, начиная с 14-й недели и до последнего контрольного визита на 26-й неделе (рис. 3). При этом снижение тяжести негативных симптомов по шкале PANSS-FSNS более выражено у пациентов, получающих карипразин, чем у пациентов, получающих рисперидон.

При вторичном анализе ответ на лечение, определяемый в соответствии с более строгим критерием (снижением оценки по шкале PANSS-FSNS ≥ 30 %), наблюдается у 50 % из 227 пациентов, получавших карипразин, и у 36 % из 229 пациентов, получавших рисперидон ($p = 0,0033$) [55]. Более того, о преимуществе карипразина над рисперидоном свидетельствуют следующие показатели: количество пациентов с ответом по шкале CGI-I ($p = 0,0003$), изменение общей оценки по шкале PSP более чем на 10 баллов ($p = 0,0010$) [55]. По сравнению с рисперидоном лечение карипразином характеризуется более выраженным изменением средней исходной общей оценки по шкале PSP (14,30 балла для карипразина и 9,66 балла для рисперидона ($p < 0,0001$; эффект $0,48$). По сравнению с больными, получающими рисперидон, у пациентов, получающих карипразин, наблюдается более выраженное улучшение по таким субдомам шкалы PSP, как самообслуживание, личностное и социальное функционирование и социально полезная деятельность. Изменение относительно исходного уровня более выражено при лечении карипразином начиная с 10-й недели и до последнего контрольного визита на 26-й неделе (рис. 4) [55].

Таким образом, очевидно, что полученные данные указывают на наличие у карипразина значимого антинегативного эффекта при лечении шизофрении.

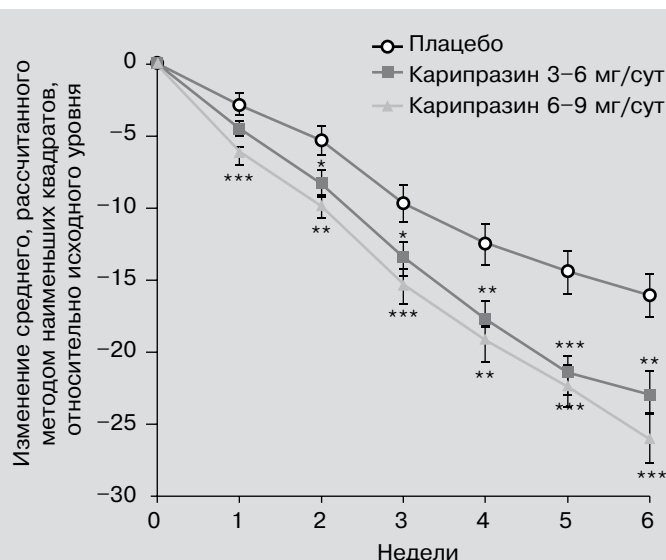


Рисунок 2. Изменение исходной общей оценки по шкале PANSS (модель MMRM, выборка ITT):

ITT — выборка в соответствии с назначенным лечением; MMRM — модель смешанных эффектов для многократных измерений; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо]

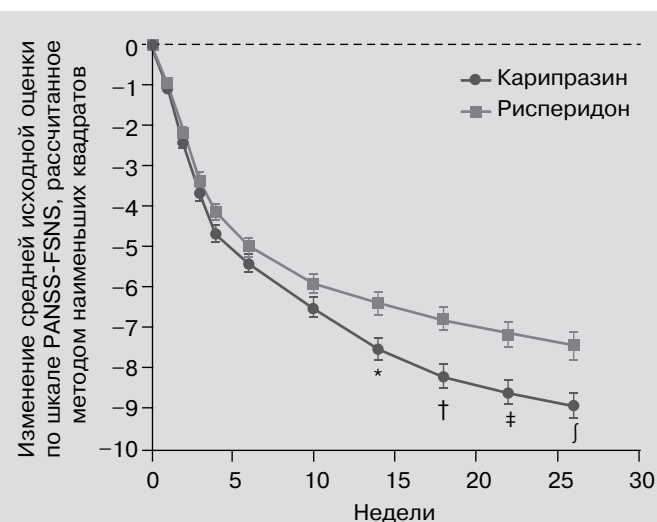
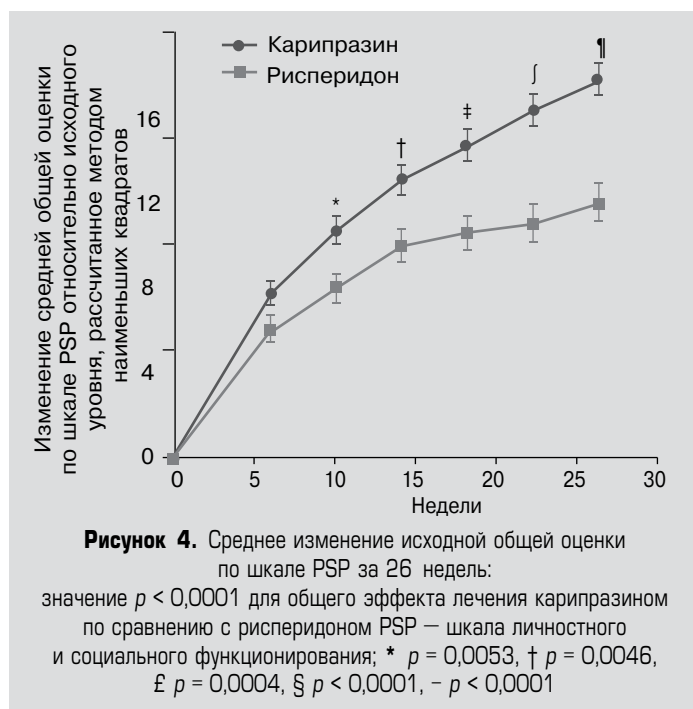


Рисунок 3. Среднее изменение исходной факторной оценки негативных симптомов по шкале PANSS за 26 недель:

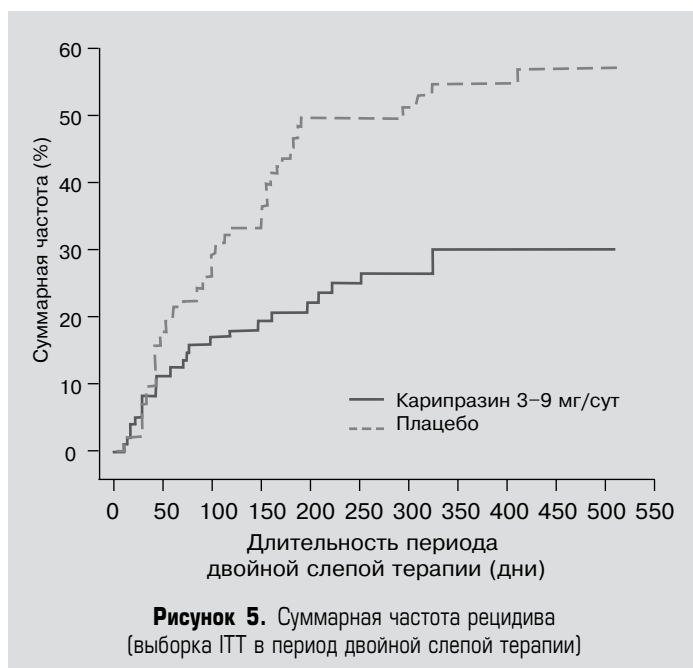
значение $p = 0,0092$ для общего эффекта лечения карипразином по сравнению с рисперидоном PANSS-FSNS — факторная оценка негативной симптоматики по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS-FSNS); * $p = 0,0079$; † $p = 0,0011$; ‡ $p = 0,0016$; § $p = 0,0022$



Долгосрочная антинегативная и противорецидивная терапия шизофрении карипразином

Профилактика рецидивов — один из важнейших компонентов комплексного лечения шизофрении. Длительное антипсихотическое лечение может существенно снизить риск развития рецидива в фазе стабилизации заболевания [56].

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования S. Durgam с соавт. [57], посвященного изучению эффективности, безопасности и переносимости карипразина при



долгосрочной (до 72 недель) поддерживающей (противорецидивной) терапии шизофрении у взрослых, свидетельствуют о высокой противорецидивной эффективности препарата. Время до наступления рецидива оказывается значительно дольше в подгруппе карипразина, чем в подгруппе плацебо ($p = 0,001$). Рецидив за время наблюдения наблюдается у 24,8 % пациентов, получавших карипразин, и у 47,5 % получавших плацебо (отношение риска [95 % ДИ] = 0,45 [0,28, 0,73]). Таким образом, лечение карипразином более чем вдвое снижает вероятность рецидива обострения шизофрении (рис. 5). В группе плацебо 25-й процентиль длительности периода до развития рецидива составлял 92 дня, тогда как в группе применения карипразина — 224 дня; 50-й процентиль (медиана) соответствовал 296 дням в группе плацебо и не мог быть рассчитан в группе применения карипразина в связи с низким количеством рецидивов. Разделение кривых между группами происходит примерно в 50-й день.

В другом долгосрочном исследовании [55, 58] подтверждается как эффективность и безопасность карипразина при длительной противорецидивной терапии шизофрении, так и отдельно его эффективность в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики, а также влияние на общее качество жизни больных хронической шизофренией с преобладанием негативной симптоматики в сопоставлении с рисперидоном.

В 2018 г. опубликован мета-анализ [59], в котором сравнивается эффективность атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении с выраженной негативной симптоматикой либо с преимущественно негативной симптоматикой и выраженными когнитивными нарушениями. Авторы мета-анализа, обобщив данные 21 исследования, делают вывод, что из всех атипичных антипсихотиков на сегодняшний день только для карипразина убедительно, методологически корректно доказано преимущество перед рисперидоном в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении.

Безопасность и переносимость карипразина у больных шизофренией

Переносимость карипразина по результатам исследований может быть признана хорошей. Доля больных, выбывающих из исследований в связи с плохой переносимостью препарата, составляет 6–10,8 % [50]. Наиболее частыми (частота ≥ 10 %) нежелательными явлениями (НЯ), возникающими на фоне приема любой дозировки препарата, являются акатизия, бессонница и головная боль. Не менее чем у 5 % пациентов или с частотой, в 2 раза превышающей частоту в группе плацебо, могут развиваться экстрапирамидные расстройства и тремор. Большинство указанных НЯ характеризуется легкой или средней степенью тяжести [51].

Важно особо подчеркнуть, что клинически значимые метаболические изменения в уровне глюкозы крови натощак, липидов крови и пролактина, а также

Таблица 3. Переносимость карипразина, %, в исследованиях [63, 47, 61, 45, 51]: НЯ с частотой $\geq 5\%$ или в 2 раза превышающей данный показатель в группе плацебо

Вид нежелательного явления	Карипразин (мг/сут)				Плацебо	Рisperидон
	1,5	3	4,5	6–12		
Инсомния	10	6,6–16	6,6–16	10,8	2,5–10,9	10–15
Ортостатическая гипотензия	ND	7	7	13	8	ND
Экстрапирамидные расстройства (ЭПР)	6–9		5,3–12	10–17	2–9,3	13
Тремор	3	4–7,3	2–7,3	5,4	2–3,9	7
Акатизия	6–9	3–16	8–19,6	9–13	1–6	5–9
Седация	5	4–5	4–8	ND	0,8–3	6–11
Беспокойство	4	6	5	ND	0,6–3	2–5
Тошнота	5	4–8		8,8	3–4,8	3–6
Рвота	3	5,3–6	5–5,3	5,4	2,7–3,9	3
Обстипация (запор)	10	6–8,6	5–8,6	6,1	3–3,6	9
Увеличение массы тела $\geq 7\%$ исходного	2–8,5	3–10,7	0–8	11	1–4	5–16,7
Нарушение зрения	ND	5,9			0,8	ND
Боль в конечностях	ND	5,1			2,5	ND
Головная боль	ND	6–9,3		16,2	11,6	10
Головокружение	3	2	6	ND	2–3,9	5–6
ND – нет данных.						

удлинение интервала Q_T (> 500 мс), изменение уровня артериального давления, офтальмологических нарушений на фоне приема карипразина по данным исследователей не наблюдаются [60].

При длительной терапии (48 и более недель) карипразином дисфункции печени не выявляется [50]. Средний уровень пролактина снижается по сравнению с исходным значением. Значимые изменения массы тела (более 7 % от исходного) носят разнонаправленный характер: у 33 % пациентов отмечается увеличение массы тела, у 8 % – уменьшение. Увеличение массы тела более 7 % от исходного на фоне приема карипразина достоверно меньше, чем при приеме рisperидона [61].

Таким образом, длительное поддерживающее противорецидивное лечение карипразином при шизофрении в рекомендованном FDA диапазоне терапевтических доз (1,5–6 мг/сут) хорошо переносится [62].

Сводные данные из исследований о частоте возникновения НЯ при приеме различных доз карипразина и препаратов сравнения и/или плацебо представлены в табл. 3.

При обобщении данных о переносимости карипразина, очевидно, следует заметить, что препарат можно безопасно использовать для лечения взрослых больных шизофренией, для которых представляет проблему риск развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, а также у пациентов, которым следует избегать набора веса.

Заключение

Новый антипсихотик карипразин является парциальным агонистом D_3 - и D_2 -дофаминовых рецепторов с преимущественным связыванием с D_3 -рецепторами [28–31]. Его высокая эффективность при терапии больных шизофренией, в том числе с преобладающими негативными расстройствами, и хорошая переносимость установлены в серии рандомизированных контролируемых исследований.

В исследованиях эффективность карипразина в отношении симптомов шизофрении установлена для диапазона доз 1,5–6,0 мг/сут, хорошая переносимость – для доз 1,5–12,0 мг/сут. Клинически значимое нежелательное влияние карипразина на метаболические переменные, уровень пролактина и интервал Q_T отсутствует.

Получены данные об оправданности однократного в течение суток приема карипразина вне зависимости от потребления пищи. При этом наличие у препарата активного метаболита дидезметилкарипразина с периодом полувыведения 3 недели, позволяет в дальнейшем исследовать разные режимы дозирования, например, прием препарата один раз в неделю.

Как купирующее, так и длительное поддерживающее противорецидивное лечение карипразином при шизофрении в рекомендованном FDA диапазоне терапевтических доз (1,5–6 мг/сут) эффективно и хорошо переносится [62].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., Baxter A.J., Ferrari A.J., Erskine H.E., Charlson F.J., Norman R.E., Flaxman A.D., Johns N., Burstein R., Murray C.J., Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9904). – P. 1575–1586.
- Fleischacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S.R., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. Schizophrenia – time to commit to policy change // Schizophr Bull. – 2014. – Vol. 40, Suppl. 3. – P. 165–194.

- Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., Baxter A.J., Ferrari A.J., Erskine H.E., Charlson F.J., Norman R.E., Flaxman A.D., Johns N., Burstein R., Murray C.J., Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9904). – P. 1575–1586.
- Fleischacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S.R., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. Schizophrenia – time to commit to policy change // Schizophr Bull. – 2014. – Vol. 40, Suppl. 3. – P. 165–194.

3. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. American Psychiatric Steering Committee on Practice. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
4. Olivares J.M., Sermon J., Hemels M., Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review // *Ann General Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12 (1). – P. 32.
5. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей. – Лондон: Taylor & Francis, 2004.
6. Kapur S., Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia // *Annu Rev Med*. – 2001. – Vol. 52. – P. 503–517.
7. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // *Mol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 79–104.
8. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
9. Matsui M., Sumiyoshi T., Arai H. et al. Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – P. 280–287.
10. Savilla K., Kettler L., Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 42. – P. 496–504.
11. Blanchard J.J., Kring A.M., Horan W.P. et al. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2011. – Vol. 37. – P. 291–299.
12. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
13. Laughren T., Levin R. Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials // *Schizophr Bull*. – 2011. – Vol. 37. – P. 255–256.
14. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparation in the treatment of schizophrenia. 20 September 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf [accessed Dec 4, 2015].
15. Мосолов С.Н., Цукерки З.Э., Капиелетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
16. Медведев В.Э. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами: учебно-методич. пособие. – М.: ОАО «Контин-Принт», 2014. – 72 с.
17. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27. – P. 1081–1090.
18. Мосолов С.Н., Цукерки З.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – С. 299–328.
19. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment – naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 995–1003.
20. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Amer J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
21. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (6). – P. 553–559.
22. Sebastian C.S., Glazer W., Buckley P.F. Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Curr Med Chem*. – 2004. – Vol. 11. – P. 329–342.
23. Cho D.I., Zheng M., Kim K.M. Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors // *Arch Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1521–1538.
24. Gross G., Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions // *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – Vol. 213. – P. 167–210.
25. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
26. Schwartz J.C., Diaz J., Pilon C. et al. Possible implications of the dopamine D (3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2000. – Vol. 31. – P. 277–287.
27. Gyertyán I., Sághy K., Laszky J. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. behavioural characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2008. – Vol. 378. – P. 529–539.
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-prefering, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333. – P. 328–340.
29. Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
30. Шмуклер А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 24 (2). – С. 72–75.
31. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2017. – Vol. 234 (2). – P. 199–209.
32. Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 154.
33. Potkin S., Keator D., Mukherjee J. et al. Dopamine D3 and D2 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19, Suppl. 3. – P. 316.
34. Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I., Kiss B. et al. Cariprazine, a dopamine D3-receptor-prefering partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 226 (1). – P. 91–100.
35. Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 268–277.
36. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11. – P. 802–812.
37. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. American Psychiatric Steering Committee on Practice. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
38. Olivares J.M., Sermon J., Hemels M., Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review // *Ann General Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12 (1). – P. 32.
39. Karlson A., Lekrube I. Dozaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachej. – London: Taylor & Francis, 2004.
40. Kapur S., Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia // *Annu Rev Med*. – 2001. – Vol. 52. – P. 503–517.
41. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // *Mol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 79–104.
42. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
43. Matsui M., Sumiyoshi T., Arai H. et al. Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – P. 280–287.
44. Savilla K., Kettler L., Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 42. – P. 496–504.
45. Blanchard J.J., Kring A.M., Horan W.P. et al. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2011. – Vol. 37. – P. 291–299.
46. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'ny'e teoreticheskie problemy` diagnostiki, klassifikatsii, nevrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
47. Laughren T., Levin R. Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials // *Schizophr Bull*. – 2011. – Vol. 37. – P. 255–256.
48. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparation in the treatment of schizophrenia. 20 September 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf [accessed Dec 4, 2015].
49. Mosolov S.N., Czukurzi E. E., Kapiletti S.G. Antipsixoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchny`x dannyy`x k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody` terapii psixicheskix rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike` / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya my`sl`*, 2012. – S. 11–61.
50. Medvedev V.E. Lechenie shizofrenii sovremennymi` atipichny`mi antipsixoticheskimi preparatami: uchebno-metodich. posobie. – M.: OAO «Konti-Print», 2014. – 72 s.
51. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27. – P. 1081–1090.
52. Mosolov S.N., Czukurzi E. E`. Psixofarmakoterapiya shizofrenii // *Psixiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: Izdatel'skaya gruppya «GE OTAR-Media», 2018. – S. 299–328.*
53. Lieberman J.A., Phillips M., Gu H. et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment – naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 995–1003.
54. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Amer J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
55. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (6). – P. 553–559.
56. Sebastian C.S., Glazer W., Buckley P.F. Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Curr Med Chem*. – 2004. – Vol. 11. – P. 329–342.
57. Cho D.I., Zheng M., Kim K.M. Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors // *Arch Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1521–1538.
58. Gross G., Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions // *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – Vol. 213. – P. 167–210.
59. Mosolov S.N., Alifimov P.V. Rol' dofaminovy`x D3-receptorov v mexanizme dejstviya sovremenny`x antipsixotikov // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
60. Schwartz J.C., Diaz J., Pilon C. et al. Possible implications of the dopamine D (3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2000. – Vol. 31. – P. 277–287.
61. Gyertyán I., Sághy K., Laszky J. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. behavioural characterisation of RG-15 // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. – 2008. – Vol. 378. – P. 529–539.
62. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-prefering, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333. – P. 328–340.
63. Morozov P.V., Medvedev V.E`. Kariprazin – novy`j antipsixotik dlya lecheniya e`ndogenny`x psixicheskix rasstrojstv // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. – 2014. – № 1. – S. 9–14.
64. Shmukler A.B. Kariprazin – antipsixotik s novy`mi unikal'ny`mi potencial'ny`mi vozmozhnostyami dlya lecheniya shizofrenii i affektivny`x rasstrojstv // *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2014. – № 24 (2). – S. 72–75.
65. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2017. – Vol. 234 (2). – P. 199–209.
66. Keator D.B., Mukherjee J., Preda A., et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 2009. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 154.
67. Potkin S., Keator D., Mukherjee J. et al. Dopamine D3 and D2 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2009. – Vol. 19, Suppl. 3. – P. 316.
68. Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I., Kiss B. et al. Cariprazine, a dopamine D3-receptor-prefering partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 226 (1). – P. 91–100.
69. Choi Y.K., Adham N., Kiss B. et al. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes // *CNS Spectr*. – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 268–277.
70. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – Vol. 11. – P. 802–812.

37. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: Adv Ther (2013) Page 13 of 13 rationale and perspectives // Curr Opin Investig Drugs. – 2010. – Vol. 11. – P. 802–812.
38. Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // Ther Clin Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 1657–1661.
39. Pásztor Mészáros G., Agai-Csöngör E., Kapaš M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // J Pharm Biomed Anal. – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 388–397.
40. Meszaros G.P., Kapaš M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D₃/D₂ antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // Eur Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 217, Suppl. 4. – P. 451–452.
41. Kapaš M., Meszaros G.P., Yu.B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // Eur Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 433.
42. Stahl S.M. Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology: Vol. 2. – 1st ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
43. Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // Drug Metab Rev. – 2008. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 128–129.
44. Kapaš M., Meszaros G.P., Yu.B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // Eur Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 433.
45. Durgam S., Bose A., Starace A. 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.
46. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. 477–478.
47. Litman R., Papadakis K., Durgam S., Xie J. Use of cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial // Poster Presentation 61, 60th Institute on Psychiatric Services of the American Psychiatric Association. Chicago, IL, 2–5 Oct 2008. – Chicago, 2008.
48. 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 // Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 38. – P. 319.
49. Cutler A.J., Mokliatchouk O., Laszlovszky I. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // APA Abstract Book. 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, CA, 18–22 May 2013. – San Francisco, 2013. – P. 210.
50. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy // Adv Ther. – 2013. – Published online: January 28. DOI: 10.1007/s12325-013-0006-7
51. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. 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.
52. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77 (1). – P. 109–115.
53. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. 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. – Vol. 32 (6). – P. 319–328.
54. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials // J Clin Psychopharmacol. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 55–59.
55. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (10074). – P. 1103–1113. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0) [accessed May 27, 2019].
56. Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 14. – P. 27–30.
57. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Schizophrenia Research. – 2016. – Vol. 176. – P. 264–271.
58. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // J Comp Eff Res. – 2017. – Vol. 6 (8). – P. 639–648.
59. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2018. – Vol. 268 (7). – P. 625–639.
60. 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 // APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 18–22 May 2013, San Francisco, CA. – San Francisco, 2013. – P. 163–164.
61. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // Poster Presentation I-73, NDEU 50th Annual Meeting, Boca Raton, FL, 14–17 June 2010. – Boca Raton, 2010.
62. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // BMC Psychiatry. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305.
63. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 480–491.
37. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: Adv Ther (2013) Page 13 of 13 rationale and perspectives // Curr Opin Investig Drugs. – 2010. – Vol. 11. – P. 802–812.
38. Werner F.M., Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine // Ther Clin Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 1657–1661.
39. Pásztor Mészáros G., Agai-Csöngör E., Kapaš M. Sensitive LC-MS/MS methods for the quantification of RGH-188 and its active metabolites, desmethyl- and didesmethyl-cariprazine in human plasma and urine // J Pharm Biomed Anal. – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 388–397.
40. Meszaros G.P., Kapaš M., Borsos M., et al. Pharmacokinetics of RGH-188, a new dopamine D₃/D₂ antagonist/partial agonist atypical antipsychotic, in healthy subjects // Eur Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 217, Suppl. 4. – P. 451–452.
41. Kapaš M., Meszaros G.P., Yu.B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // Eur Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 433.
42. Stahl S.M. Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology: Vol. 2. – 1st ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
43. Kirschner N., Gemesi L.I., Vastag M. et al. In vitro metabolism of RGH-188 // Drug Metab Rev. – 2008. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 128–129.
44. Kapaš M., Meszaros G.P., Yu.B. et al. Comparison of the pharmacokinetic behaviour of RGH-188 in schizophrenic patients and healthy volunteers // Eur Neuropsychopharmacol. – 2008. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 433.
45. Durgam S., Bose A., Starace A. 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.
46. Lieberman J.A., Cutler A.J., Wan S. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled trial // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. 477–478.
47. Litman R., Papadakis K., Durgam S., Xie J. Use of cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial // Poster Presentation 61, 60th Institute on Psychiatric Services of the American Psychiatric Association. Chicago, IL, 2–5 Oct 2008. – Chicago, 2008.
48. 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 // Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 38. – P. 319.
49. Cutler A.J., Mokliatchouk O., Laszlovszky I. et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose phase III, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial // APA Abstract Book. 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, CA, 18–22 May 2013. – San Francisco, 2013. – P. 210.
50. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy // Adv Ther. – 2013. – Published online: January 28. DOI: 10.1007/s12325-013-0006-7
51. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K. 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.
52. Citrome L., Durgam S., Lu K. et al. The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: post hoc analyses from 3 randomized controlled trials // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77 (1). – P. 109–115.
53. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. 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. – Vol. 32 (6). – P. 319–328.
54. Zhao M.J., Qin B., Wang J.B. et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials // J Clin Psychopharmacol. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 55–59.
55. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (10074). – P. 1103–1113. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0) [accessed May 27, 2019].
56. Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 14. – P. 27–30.
57. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Schizophrenia Research. – 2016. – Vol. 176. – P. 264–271.
58. Németh B., Molnár A., Akehurst R. et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone // J Comp Eff Res. – 2017. – Vol. 6 (8). – P. 639–648.
59. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2018. – Vol. 268 (7). – P. 625–639.
60. 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 // APA Abstract Book, 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 18–22 May 2013, San Francisco, CA. – San Francisco, 2013. – P. 163–164.
61. Bose A., Li D., Migliore R. et al. The efficacy and safety of the novel antipsychotic cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia // Poster Presentation I-73, NDEU 50th Annual Meeting, Boca Raton, FL, 14–17 June 2010. – Boca Raton, 2010.
62. Nasrallah H.A., Earley W., Cutler A.J. et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis // BMC Psychiatry. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 305.
63. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // Can J Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 480–491.

Cariprazine – Novel Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia

V.E. Medvedev

RUDN University, Moscow, Russia

SUMMARY:

Cariprazine is a novel antipsychotic, partial agonist of D₂/D₃ dopamine receptors with predominantly action on D₂ receptors. High efficacy in treatment of schizophrenia including that with predominant negative symptoms and good tolerability of cariprazine were established in several randomized controlled trials. Cariprazine doesn't impair metabolism, doesn't have an impact on Q₁₀ interval, doesn't cause prolactin elevation. The drug can be used in treatment of adult patients with schizophrenia with positive and negative symptoms including those with high risk of metabolic and cardiovascular complications.

KEY WORDS: antipsychotic, cariprazine, partial dopamine agonist, schizophrenia

CONTACT: medvedev_ve@rudn.ru