

Kariprazyna – nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii

Cariprazine – a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia

Błażej Misiak¹, Przemysław Bińkowski², Jerzy Samochowiec³

¹ Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Summary

Although the development of second-generation antipsychotics was a cornerstone in the treatment of schizophrenia, several unmet treatment needs in the field still exist. It is particularly important to note that available antipsychotics have limited efficacy in the treatment of negative symptoms and cognitive impairment. At this point, it should be noted that primary negative symptoms, i.e., those that are not due to depression, extrapyramidal symptoms or psychotic withdrawal, might affect even one-fourth of patients with schizophrenia and are associated with poor clinical and functional outcomes. Cariprazine, is an emerging antipsychotic drug, D3/D2 receptor partial agonist, with affinity to several serotonin receptors. In this article, we provide an overview of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cariprazine, showing its unique receptor profile. Next, we discuss results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials and post hoc analyses of cariprazine that have been published to date. These studies have provided evidence for efficacy of cariprazine in the treatment of schizophrenia exacerbations compared to placebo, with safety and good tolerability. In addition, one clinical trial published to date revealed superior efficacy of cariprazine compared to risperidone in the treatment of predominant negative symptoms that had been also associated with concomitant improvement of functional performance. Overall, current evidence in the field supports the use of cariprazine in exacerbation of schizophrenia and suggests promising efficacy in the treatment of predominant negative symptoms.

Słowa kluczowe: kariprazyna, objawy negatywne, psychoza

Key words: cariprazine, negative symptoms, psychosis

Wprowadzenie

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną, której bogata symptomatologia obejmuje obecność objawów pozytywnych, negatywnych, afektywnych oraz deficytów poznawczych. Chociaż rozwój stosowania preparatów przeciwpsychotycznych jako podstawy postępowania terapeutycznego w schizofrenii stanowił kamień milowy w psychiatrii, to poziom ich skuteczności i tolerancja nadal pozostawiają wiele do życzenia. Leki przeciwpsychotyczne zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji (LP-PIG i LPPIIG) wykazują skuteczność w leczeniu objawów pozytywnych. Stosowanie LPPIIG w porównaniu z LPPIG wiąże się wprawdzie z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych, jednak obie grupy leków wykazują ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi LPPIIG wywołuje poważne metaboliczne skutki uboczne, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych.

Negatywne objawy schizofrenii stanowią wymiar niejednorodny, który według najnowszych ustaleń obejmuje pięć konstruktów: stopień afektywny, alogię, anhedonię, aspołeczność i awolicję [1]. Objawy te mogą pojawić się już w przedchorobowej fazie psychozy i występują u około 60% pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii [2]. Chorzy, u których występują pierwotne objawy negatywne, tj. takie, które nie mogą być uznane za wtórne do zaburzeń depresyjnych, nie stanowią polekowych objawów pozapiramidowych czy też nie są wywołane wycofaniem spowodowanym doświadczaniem objawów psychotycznych, stanowią względnie jednorodną grupę charakteryzującą się podobnym obrazem klinicznym i efektami leczenia. Ta grupa chorych obejmuje w przybliżeniu 15–25% wszystkich cierpiących z powodu schizofrenii [3]. U niektórych pacjentów objawy negatywne mają charakter nie tylko pierwotny, ale także przetrwały. Dla Carpentera i wsp. [4] obserwacja tego typu pacjentów stanowiła inspirację do wyodrębnienia tak zwanej schizofrenii deficytowej (DS). Rozpoznanie DS opiera się na czterech kryteriach, takich jak: 1) obecność co najmniej 2 z 6 objawów negatywnych (ograniczony afekt, zmniejszony zakres subiektywnie przeżywanymi emocjami, ubóstwo mowy, ograniczenie zainteresowań, zmniejszone poczucie celowości działania, zmniejszone dążenie do aktywności społecznych; 2) objawy negatywne (2 lub więcej) były obecne przez 12 miesięcy poprzedzających oraz zawsze po osiągnięciu stabilizacji klinicznej; 3) objawy mają charakter pierwotny oraz 4) pacjent spełnia kryteria DSM dla schizofrenii.

Według różnych badań częstość występowania DS szacuje się na 15% przy pierwszym epizodzie psychozy, 25–30% w próbach klinicznych i 14–17% w kohortach populacji [5–7]. Ogólnie rzecz biorąc, u pacjentów, u których występują pierwotne objawy negatywne, a zwłaszcza u tych z rozpoznaniem deficytowej postaci schizofrenii, obraz kliniczny jest raczej niekorzystny i obejmuje gorszy przedchorobowy poziom przystosowania, podstępny początek psychozy, wyższy poziom miękkich objawów neurologicznych, silniejsze zaburzenia poznawcze, szereg zaburzeń elektrofizjologicznych, bardziej wyraźne strukturalne zaburzenia mózgowo, gorsze funkcjonowanie psychospołeczne i słabsze rokowania (praca przeglądowa zob. [7]).

Skuteczne leczenie objawów negatywnych coraz częściej uznaje się za jedno z głównych wyzwań współczesnej psychofarmakologii. Chociaż za neuronalne podłoże negatywnych objawów schizofrenii uznano kilka nieprawidłowości neurostrukturalnych i neurofunkcjonalnych, to jednym z kluczowych mechanizmów patofizjologicznych choroby w dalszym ciągu pozostaje nieprawidłowe dopaminergiczne przekazywanie nerwowe. Wiele z aktualnie dostępnych doniesień potwierdza, że niedostateczna aktywność szlaku mezokortykalnego w układzie dopaminergicznym prowadzi do wystąpienia objawów negatywnych [8]. Obserwowane ostatnio wzmożone zainteresowanie hamowaniem neurotransmisji dopaminergicznej jako podłożem występowania objawów negatywnych doprowadziło do wzrostu liczby badań nad kluczową rolą receptorów dopaminowych D3. Receptory D3 znajdujące się w prążkowie brzuszny, jądrze łożyskowym prążka krańcowego, hipokampie oraz podwzgórz, biorą udział w wielu procesach, które odpowiadają za funkcje uwagi, pamięci i zdolności językowe [9]. Badania w tym obszarze doprowadziły do opracowania kariprazyny, nowego częściowego agonisty receptorów dopaminowych D3 i D2, zarejestrowanego w Europie do leczenia schizofrenii u dorosłych. Niniejszy artykuł przedstawia ogólną charakterystykę kariprazyny jako nowego preparatu przeciwpsychotycznego, ze szczególnym wskazaniem jego obiecującej roli w leczeniu objawów negatywnych.

Mechanizmy działania

Ogólna charakterystyka profilu receptorowego kariprazyny, która stanowi podstawę jego skuteczności, została zaprezentowana w tabeli 1.

Tabela 1. **Ogólna charakterystyka profilu receptorowego kariprazyny jako podstawa jej skuteczności**

Receptor	Działanie	Działanie kliniczne
D3	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz depresyjnych, działanie prokognitywne
D2	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów pozytywnych
5-HT _{1A}	Częściowy agonista	Poprawa w zakresie objawów negatywnych oraz depresyjnych
5-HT _{2A}	Antagonista	Mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych
5-HT _{2B}	Antagonista	Poprawa w zakresie objawów depresyjnych, działanie prokognitywne
5-HT _{2C}	Antagonista	Poprawa w zakresie objawów depresyjnych
5-HT ₇	Antagonista	Poprawa w zakresie objawów depresyjnych, działanie prokognitywne

Kariprazyna jest częściowym agonistą receptorów D2 i D3, przy czym wykazuje prawie dziesięciokrotnie wyższe powinowactwo do receptorów D3 niż D2 [10]. Wyjątkową cechą częściowych agonistów jest to, że mają one zróżnicowane działanie w zależności od środowiska: blokują receptory w obecności agonistów o wyższej aktywności wewnętrznej, ale same działają jako agonści [11]. Ta właściwość części-

wych agonistów receptorów D3/D2 wyjaśnia mechanizm poprawy w zakresie objawów psychotycznych z niewielkimi skutkami ubocznymi lub bez skutków ubocznych, takich jak objawy pozapiramidowe lub hiperprolaktynemia. Warto również zauważyć, że receptory D3 znajdują się w większości w prążkowie brzuszny, natomiast pozapiramidowe działania uboczne związane są głównie z funkcjonowaniem prążkowie grzbietowego [12].

W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że interakcja kariprazyny z receptorami D3 powoduje działanie prokognitywne w zakresie zaburzeń pamięci roboczej, przerzutności uwagi, rozpoznawania i uczenia się [13, 14]. Ponadto częściowy agonizm wobec receptora D3, w którym pośredniczy kariprazyna, może prowadzić do poprawy w zakresie objawów depresyjnych poprzez osłabianie przewlekłe występujących zachowań związanych z brakiem odczuwania przyjemności wywołanych stresem i lękiem [15]. Wreszcie istnieją doniesienia z badań na szczurach, że częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2 poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny [16].

Aktywność biologiczna kariprazyny obejmuje także jej interakcje z receptorami serotoniny, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} oraz 5-HT₇ (prace przeglądowe zob. [17, 18]). Częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT_{1A} może powodować zwiększone dopaminergiczne przekąźnictwo nerwowe w szlakach mezo-kortykałnych, prowadząc do poprawy w zakresie objawów negatywnych i depresyjnych. Antagonizm wobec receptorów 5-HT_{2A} może promować dopaminergiczne przekąźnictwo nerwowe w obrębie szlaków nigrostriatalnych, dodatkowo tłumacząc efekt zmniejszenia ryzyka motorycznych skutków ubocznych w trakcie leczenia kariprazyną. Przy czym uważa się, że antagonizm wobec receptorów 5-HT_{2C} i 5-HT₇ odgrywa pewną rolę w działaniu przeciwdepresyjnym leku. Co ciekawe, antagonizm wobec 5-HT₇ może być związany z właściwościami prokognitywnymi kariprazyny, ten sam mechanizm został bowiem potwierdzony w działaniu wortioksetyny [19].

Wreszcie kariprazyna wykazuje częściowy antagonizm wobec receptora histaminowego H1, muskarynowych receptorów M1 i receptorów α_1 . Jednakże ze względu na stosunkowo niskie powinowactwo wobec tych receptorów oczekuje się, że jej stosowanie będzie się wiązało z niewielkim ryzykiem sedacji, wystąpienia metabolicznych skutków ubocznych czy niedociśnienia.

Farmakokinetyka

Kariprazyna jest doustnie podawanym lekiem przeciwpsychotycznym, który osiąga maksymalne stężenie w ciągu 3–4 godzin [17, 20, 21]. Zalecana dawka w leczeniu schizofrenii wynosi od 1,5 do 6 mg/dzień. Kariprazyna posiada dwa główne metabolity: demetylokariprazynę i didemetylokariprazynę, o podobnym działaniu farmakologicznym i zależnie od dawki – farmakokinetycznym. Kariprazyna i jej metabolity są eliminowane głównie przy udziale enzymów CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez enzymy CYP2D6. Jest ona również słabym kompetencyjnym inhibitorem izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4. W związku z tym, przeciwwskazane jest stosowanie kariprazyny wraz z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: boceprewir,

diltiazem, erytromycyna, flukonazol, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna, kobicystat, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, werapamil czy worykonazol. Trzeba również unikać spożywania soku grejpfrutowego. Ponadto nie należy stosować kariprazyny wraz z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, takimi jak: bosentan, efawirenz, etrawirylna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, modafinil, nafcylina, ryfampicyna czy ziele dziurawca lekarskiego. Inhibitory CYP2D6 nie powinny wpływać na metabolizm kariprazyny ze względu na znikomy udział tego szlaku metabolicznego. Kariprazyna silnie wiąże się z białkami, a jej okres półtrwania wynosi od 2 do 4 dni. Jeden z jej metabolitów, didemetylokariprazyna, charakteryzuje się jeszcze dłuższym okresem półtrwania, który wynosi od 1 do nawet 3 tygodni.

Randomizowane badania kliniczne

Do tej pory opublikowano wyniki czterech randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą z zastosowaniem kariprazyny w leczeniu epizodów zaostrzenia schizofrenii [21–24]. Wszystkie badania trwały 6 tygodni i miały podobną metodologię pod względem pierwotnych i wtórnych punktów końcowych. W trzech badaniach [21, 23, 24] zakwalifikowani pacjenci charakteryzowali się podobnym średnim czasem trwania choroby, który wahał się od 9,9 do 12,5 roku w różnych grupach leczenia, natomiast w czwartym badaniu [22] średni czas trwania choroby był stosunkowo dłuższy (17,2–18,0 lat w różnych grupach leczenia).

W pierwszym badaniu (faza II), w którym analizowano skuteczność stosowania kariprazyny w epizodzie zaostrzenia schizofrenii [21], 732 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo, różne dawki kariprazyny (1,5 mg/d, 3,0 mg/d i 4,5 mg/d) oraz risperidon (4,0 mg/d). Autorzy stwierdzili znaczną poprawę wyników w skali PANSS oraz w skali CGI u pacjentów otrzymujących kariprazynę we wszystkich wskazanych dawkach oraz risperidon. Chociaż autorzy przyznają, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic pomiędzy kariprazyną a risperidonom, średnia zmiana w poziomie nasilenia objawów była większa u pacjentów otrzymujących risperidon. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi kariprazyny ($\geq 5\%$ i obserwowanymi co najmniej dwa razy częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były bezsenność, objawy pozapiramidowe, akatyzja, sedacja, nudności, zawroty głowy i zaparcia. Co ciekawe, odnotowano niewielkie zmiany parametrów metabolicznych, które były podobne we wszystkich podgrupach pacjentów.

W innym badaniu klinicznym (faza III), przeprowadzonym u chorych w epizodzie ostrego nawrotu choroby, porównano skuteczność kariprazyny (w dawkach 3 mg/d i 6 mg/d) i aripiprazolu (10 mg/d) oraz placebo [24]. Randomizacją objęto 617 pacjentów. Wszystkie dawki zarówno kariprazyny, jak i aripiprazolu okazały się skuteczne w zakresie poprawy wyniku ogólnego PANSS i CGI. Największa średnia różnica badana metodą najmniejszych kwadratów dla zmian w zakresie całkowitego wyniku PANSS oraz CGI została odnotowana u pacjentów otrzymujących kariprazynę w dawce 6 mg/d (odpowiednio – 8,8 i – 0,5). Powszechne działania niepożądane ($\geq 10\%$) obejmowały bezsenność (we wszystkich grupach), akatyzję (kariprazyna 6 mg/d)

i bóle głowy (placebo, kariprazyna 6 mg/d). Warto jednak zauważyć, że porównanie kariprazyny i arypiprazolu było oparte na całkowitej punktacji w skali PANSS bez uwzględnienia wyników dla poszczególnych podskal. Dlatego wyniki tego badania nie pozwalają na porównanie kariprazyny i arypiprazolu pod kątem skuteczności w leczeniu poszczególnych objawów (pozytywnych czy negatywnych).

W innym z badań nad zaostrzeniem schizofrenii porównano działanie kariprazyny w różnych dawkach [23]. Uczestniczyło w nim 446 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo, kariprazynę w dawce 3–6 mg/d oraz kariprazynę w dawce 6–9 mg/d. Co ważne, nie odnotowano istotnych różnic w liczbie pacjentów, którzy ukończyli badanie pomiędzy różnymi grupami leczenia. Wycofanie zgody znacząco częściej stanowiło przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących kariprazynę w dawce 6–9 mg/d, natomiast najbardziej powszechna w grupie placebo okazała się niewystarczająca odpowiedź na leczenie. Nie wykazano jednak istotnych różnic w częstości przedwczesnego przerywania leczenia z powodu niepożądanych działań stosowanych leków. W szóstym tygodniu stwierdzono istotną przewagę kariprazyny nad placebo w zakresie całkowitej punktacji PANSS (badanie metodą najmniejszych kwadratów; kariprazyna 3–6 mg/d: – 6,8 i kariprazyna 6–9 mg/d: – 9,9) i CGI (kariprazyna 3–6 mg/d: – 0,3 i kariprazyna 6–9 mg/d: – 0,5). Powszechnie występujące działania niepożądane ($\geq 5\%$) obejmowały zaburzenia pozapiramidowe, akatyzię i drżenie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. To badanie kliniczne potwierdziło obecność niewielkich i podobnych we wszystkich badanych grupach zmian w obrębie parametrów metabolicznych.

W niezależnym badaniu klinicznym Durgam i wsp. [22] także analizowali wpływ różnych dawek kariprazyny na poziom objawów w ostrej fazie schizofrenii. W tym badaniu 392 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących 1,5–4,5 mg/d kariprazyny, 6–12 mg/d kariprazyny i placebo. Liczba pacjentów kończących badanie była podobna we wszystkich podgrupach. U pacjentów otrzymujących kariprazynę w dawce 1,5–4,5 mg/d odnotowano znacznie większe obniżenie wyników ogólnych w skali PANSS i skali Objawów Negatywnych PANSS według analizy danych nieskorygowanych, metodą porównań wielokrotnych. Akatyzią, niepokój, drżenie, ból pleców i zaburzenia pozapiramidowe stanowiły wspólne uboczne objawy stosowanego leczenia (częstość występowania $\geq 5\%$, obserwowane dwukrotnie częściej niż w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmian metabolicznych.

Co bardzo ważne, w jednym z badań (randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą) przez 26 tygodni porównywano skuteczność monoterapii z zastosowaniem kariprazyny i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią, z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi [25]. Do badania zakwalifikowano 461 pacjentów ze schizofrenią w fazie stabilnej (w wieku 18–65 lat, czas trwania choroby > 2 lata) z 66 ośrodków badawczych. Kryterium włączenia stanowił stabilny przebieg choroby z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Pacjenci osiągnęli wynik PANSS w zakresie czynników negatywnych (suma oceny następujących elementów PANSS: N1 – błąd afekt, N2 – wycofanie emocjonalne, N3 – utrudniony kontakt, N4 – bierność/apatia/społeczne wycofanie, N6 – mowa spontaniczna/urywana, G7 – zahamowanie ruchowe i G16 –

czynne unikanie kontaktów społecznych) na poziomie co najmniej 24 punktów (3 lub więcej objawów negatywnych ocenionych na co najmniej 4 punkty). Zostali oni losowo przypisani do grup otrzymujących kariprazynę w stałej dawce (3 mg/d, 4,5 mg/d lub 6 mg/d) lub risperidon (3 mg/d, 4 mg/d lub 6 mg/d). Docelowa dawka kariprazyny i risperidonu wynosiła odpowiednio 4,5 mg/d i 4 mg/d. Oba leki przeciwpsychotyczne stosowano w monoterapii; poprzednie leczenie zakończono w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Główny efekt leczenia stanowiła zmiana wyniku PANSS w zakresie czynnika negatywnego w 26. tygodniu obserwacji. Z zastosowaniem metody najmniejszych kwadratów wykazano większą średnią zmianę wyniku w grupie otrzymującej kariprazynę w porównaniu z grupą przyjmującą risperidon ($-8,90$ vs. $-7,44$, wielkość efektu szacowana na poziomie 0,31). Poprawa w zakresie objawów negatywnych w grupie leczonej kariprazyną wydaje się niezależna od zmian w zakresie nasilenia innych objawów psychopatologicznych. W badaniach kontrolowanych placebo przyjmuje się, że szacunkowa wielkość efektu dla tej różnicy jest istotna statystycznie. Opisywane badanie zaprojektowano w taki sposób, że badany lek porównano do leku przeciwpsychotycznego o udowodnionej skuteczności (risperidon), a zatem jego wyniki wydają się mieć tym większe znaczenie kliniczne. Co ciekawe, istotne różnice między grupami leczonymi kariprazyną i risperidonem pojawiły się już w 14. tygodniu obserwacji. Dodatkowo poprawie w zakresie przeważających i przetrwałych objawów negatywnych towarzyszyła poprawa funkcjonowania oceniana za pomocą skali funkcjonowania osobistego i społecznego (*Personal and Social Performance Scale* – PSP). Skala PSP uwzględnia takie obszary funkcjonowania, jak dbanie o siebie, użyteczne aktywności społeczne, relacje osobiste i społeczne oraz zachowania agresywne. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy kariprazyną a risperidonem na korzyść kariprazyny (obliczone metodą najmniejszych kwadratów): w obszarze dbania o siebie ($-0,20$), użytecznych zachowań społecznych ($-0,35$) oraz relacji społecznych i osobistych ($-0,25$).

Wyniki tej analizy sugerują, że poprawa w zakresie przeważających i przetrwałych objawów negatywnych w trakcie leczenia kariprazyną może być związana również ze znaczną poprawą poziomu funkcjonowania w różnych obszarach życia codziennego. Działania niepożądane leczenia obejmowały bezsensowność, akatyzzję, bóle głowy i niepokój. Objawy pozapiramidowe występowały z podobną częstością w obydwu grupach. Jednak przypadki przerywania terapii oraz stosowania leków doraźnych były rzadkie.

Analizy post-hoc

W jednej z analiz post-hoc badano wpływ stosowania kariprazyny w porównaniu z placebo na poziom wrogości pacjentów podczas epizodu zaostrzenia schizofrenii [26]. Autorzy analizowali dane z trzech opisywanych wyżej randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą [21, 23, 24]. Śledzili oni zmianę punktacji PANSS w zakresie czynnika wrogość (P7) od początku badania do 6. tygodnia obserwacji, odnotowując przy tym zmiany w punktacji objawów pozytywnych PANSS i w poziomie sedacji. Średnia różnica wyników w zakresie czynnika P7 PANSS okazała się statystycznie istotna zarówno dla danych skorygowanych, jak i nieskorygowanych.

Wyniki dwóch ostatnich analiz post-hoc sugerują bezpieczeństwo stosowania i dobrą tolerancję kariprazyny [27, 28]. Analiza post-hoc przeprowadzona przez Nasrallaha i in. [27] objęła dane z dwóch 48-tygodniowych badań ze zmienną dawką (RGH-MD-11 i RGH-MD-17). Jedyne działania niepożądane związane z przerwaniem terapii u co najmniej 2% pacjentów stanowiły akatyzyja oraz zaostrzenie schizofrenii i zaburzeń psychotycznych. Efekty uboczne leczenia ($\geq 10\%$ pacjentów) obejmowały akatyzyję, bezsenność, przyrost masy ciała i bóle głowy. Średnie poziomy prolaktyny, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości zmniejszyły się niezależnie od dawki. Średnie zmiany parametrów układu sercowo-naczyniowego, aminotransferazy i aktywności fosfatazy zasadowej nie były istotne statystycznie.

Inna analiza post-hoc [28] objęła wyżej wymienione kontrolowane randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą u pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii [21–24]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w następstwie leczenia w porównaniu z placebo była podobna dla kariprazyny w dawce 1,5–3 mg/d, wyższa zaś dla dawki 4,5–6 mg/d i 9–12 mg/d. Zależność odpowiedzi od dawki obserwowano w przypadku występowania akatyzyji, objawów pozapiramidowych i rozkurczowego ciśnienia krwi. Średnie zmiany parametrów metabolicznych były podobne w grupach leczonych kariprazyną i w grupie placebo. Co istotne, nie odnotowano wzrostu stężenia prolaktyny ani wydłużenia odcinka QTc. Zaobserwowano natomiast niewielkie zwiększenie masy ciała (1–2 kg) w porównaniu z grupą placebo.

W jednej z metaanaliz badano poziom tolerancji i profil bezpieczeństwa stosowania kariprazyny u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi, chorobą afektywną dwubiegunową i ciężkim epizodem depresji [29]. Jej wyniki pokazały, że poziom ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych był podobny do obserwowanego w grupie placebo. Stosowanie kariprazyny wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych, w tym akatyzyji, drżenia i lęku. Grupa leczona kariprazyną była narażona na wyższe ryzyko istotnego klinicznie przyrostu masy ciała, ale nie stwierdzono istotnych różnic dla innych parametrów metabolicznych i niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą placebo.

Do tej pory przeprowadzono jedną metaanalizę obejmującą dane z kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą na pacjentach z epizodem zaostrzenia schizofrenii (na grupie 2144 chorych), w której porównywano wpływ różnych dawek kariprazyny (niskich < 6 mg/d oraz wysokich ≥ 6 mg/d) na poziom poprawy objawowej [30]. Potwierdzono skuteczność zarówno wysokich, jak i niskich dawek preparatu w leczeniu wszystkich domen objawów schizofrenii. Oszacowania wielkości efektu poprawy objawowej vs. placebo porównano z opisywanym w metaanalizach działaniem innych leków przeciwpsychotycznych. Autorzy wykazali, że szacunkowa wielkość efektu ogólnej poprawy objawowej była podobna do lurasidonu, asenapiny, zyprazydonu i arypiprazolu, jednak niższa niż w przypadku stosowania risperidonu, kwetiapiny i olanzapiny. Jednakże szacunkowa wielkość efektu dla objawów negatywnych przewyższała tę wykazywaną przez wiele preparatów przeciwpsychotycznych, w tym arypiprazol, przy czym obserwowano nieco bardziej korzystny efekt stosowania kariprazyny w niskich dawkach.

Podsumowanie wyników i przyszłe kierunki badań

Przekonujące dowody płynące z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania kariprazyny w leczeniu zaostrzeń schizofrenii. Wskazują one również na bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leczenia kariprazyną. Przy stosowaniu kariprazyny należy monitorować, tak jak w przypadku większości leków przeciwpsychotycznych, rozwój potencjalnych objawów pozapiramidowych oraz zaburzeń będących składowymi tzw. zespołu metabolicznego. Skuteczność preparatu wydaje się szczególnie wysoka w zakresie poprawy symptomatologii negatywnej. Warto pamiętać, że jedno z przeprowadzonych badań klinicznych dostarczyło wiarygodnych dowodów na wysoką skuteczność monoterapii kariprazyną w porównaniu z risperidonem w leczeniu przeważających i przetrwałych negatywnych objawów schizofrenii, a także jej związek z poprawą funkcjonowania chorych [25]. Ten aspekt wydaje się szczególnie istotny w świetle aktualnych doniesień w tej dziedzinie. Na podstawie metaanalizy wykazano, że tylko niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, jak amisulpryd, klozapina, olanzapina czy risperidon, mogą być bardziej skuteczne w leczeniu objawów negatywnych w stosunku do leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji [31].

Należy również pamiętać, że w większości badań klinicznych dotyczących wpływu leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji na nasilenie objawów negatywnych nie analizowano ich skuteczności w zakresie poprawy dominującej symptomatologii negatywnej i porównywano ich działanie do placebo. Jedynie amisulpryd badano pod kątem jego skuteczności w leczeniu dominujących objawów negatywnych; tutaj także zastosowano jednak model badań kontrolowanych placebo [32]. Dwunastotygodniowe badania porównujące skuteczność amisulprydu i zyprazydonu ujawniły podobny poziom poprawy w zakresie objawów negatywnych, psychopatologii ogólnej i globalnego nasilenia choroby [33].

Podsumowując, możemy stwierdzić, że kariprazyna jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym, którego obecność na rynku może w sposób istotny wpłynąć na wybór terapii, zwłaszcza u chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Istnieje także baza dowodów płynących z badań przedklinicznych, które sugerują potencjalne właściwości prokognitywne i przeciwdepresyjne kariprazyny, co powinno zostać uwzględnione w przyszłych badaniach klinicznych.

Konflikt interesów

Artykuł został sfinansowany przez Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

1. Marder SR, Galderisi S. *The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia*. World Psychiatry 2017; 16(1): 14–24.
2. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. *Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS study*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(3): 280–286.

3. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr., Marder SR. *The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms*. Schizophr. Bull. 2006; 32(2): 214–219.
4. Carpenter WT Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept*. Am. J. Psychiatry 1988; 145(5): 578–583.
5. Kirkpatrick B, Castle D, Murray RM, Carpenter WT Jr. *Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2000; 26(1): 233–242.
6. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. *A separate disease within the syndrome of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58(2): 165–171.
7. Mucci A, Merlotti E, Uco A, Aleman A, Galderisi S. *Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases*. Schizophr. Res. 2017; 186: 19–28.
8. Mitra S, Mahintamani T, Kavoor AR, Nizamie SH. *Negative symptoms in schizophrenia*. Industr. Psychiatry J. 2016; 25(2): 135–144.
9. Tóth M, Varrone A, Steiger C, Laszlovszky I, Horváth A, Kiss B i wsp. *Brain uptake and distribution of the dopamine D3/D2 receptor partial agonist [11 C] cariprazine: An in vivo positron emission tomography study in nonhuman primates*. Synapse 2013; 67(5): 258–264.
10. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovszky I, Bugovics G i wsp. *Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 333(1): 328–340.
11. Bolonna AA, Kerwin RW. *Partial agonism and schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 2005; 186: 7–10.
12. Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. *Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions*. Brain Res. Brain Res. Rev. 2000; 31(2–3): 277–287.
13. Zimnisky R, Chang G, Gyertyan I, Kiss B, Adham N, Schmauss C. *Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse*. Psychopharmacol. 2013; 226(1): 91–100.
14. Laszy J, Laszlovszky I, Gyertyan I. *Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats*. Psychopharmacol. 2005; 179(3): 567–575.
15. Duric V, Banas M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B i wsp. *Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(10): 788–796.
16. Roman V, Gyertyan I, Saghy K, Kiss B, Szombathelyi Z. *Cariprazine (RGH-188), a D(3)-preferring dopamine D(3)/D(2) receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats*. Psychopharmacol. 2013; 226(2): 285–293.
17. Frankel JS, Schwartz TL. *Brexipiprazole and cariprazine: Distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2017; 7(1): 29–41.
18. Stahl SM. *Mechanism of action of cariprazine*. CNS Spectr. 2016; 21(2): 123–127.
19. Stahl SM. *Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors)*. CNS Spectr. 2015; 20(2): 93–97.
20. Citrome L. *Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013; 9(2): 193–206.
21. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G i wsp. *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(2–3): 450–457.

22. Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I. *Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(2): 61–68.
23. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K i wsp. *Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial*. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(4): 367–373.
24. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I i wsp. *Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo – and active-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(12): e1574–1582.
25. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi Ji i wsp. *Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet 2017; 389(10074): 1103–1113.
26. Citrome L, Durgam S, Lu K, Ferguson P, Laszlovszky I. *The effect of cariprazine on hostility associated with schizophrenia: Post hoc analyses from 3 randomized controlled trials*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77(1): 109–115.
27. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, Wang Y, Lu K, Laszlovszky I i wsp. *The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis*. BMC Psychiatry 2017; 17(1): 305.
28. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. *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(6): 319–328.
29. Lao KS, He Y, Wong IC, Besag FM, Chan EW. *Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials*. CNS Drugs 2016; 30(11): 1043–1054.
30. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. *Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2017; 32(6): 309–318.
31. Leucht S, Corves C, Arber D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis*. Lancet 2009; 373(9657): 31–41.
32. Danion JM, Rein W, Fleurot O. *Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(4): 610–616.
33. Olie JP, Spina E, Murray S, Yang R. *Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006; 21(3): 143–151.

Adres: Błażej Misiak
Katedra i Zakład Genetyki
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-368 Wrocław, ul. Marcinkowskiego 1
e-mail: blazej_misiak@interia.pl.

Otrzymano: 7.11.2017

Zrecenzowano: 13.11.2017

Otrzymano po poprawie: 20.11.2017

Przyjęto do druku: 21.11.2017