

УДК: 616.895.8--071-036.65-039.71

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is3-2020-5>Suresh Durgam^a, Willie Earley^a, Rui Li^a, Dayong Li^a, Kaifeng Lu^a, István Laszlovszky^b,
W. Wolfgang Fleischhacker^c, Henry A. Nasrallah^d^aAllergan, Inc., Jersey City, NJ, USA; ^bGedeon Richter Plc, Budapest, Hungary; ^cDepartment of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ^dSaint Louis University, St. Louis, MO, USA**ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРИПРАЗИНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ,
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ****Тривале лікування карипразином для профілактики рецидивів у пацієнтів з шизофренією:
рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження****Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia:
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial****Ключевые слова:**шизофрения,
карипразин,
длительное лечение,
профилактика рецидивов,
рандомизированное кон-
тролируемое исследование,
пероральные антипсихоти-
ческие препараты

Карипразин, частичный агонист D₃/D₂-дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D₃-дофаминовым рецепторам, продемонстрировал эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях при шизофрении. В данном многонациональном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в параллельных группах, оценивались эффективность, безопасность и переносимость карипразина, применяемого в целях профилактики рецидивов у взрослых пациентов, страдающих шизофренией. Продолжительность исследования составила до 97 недель. Симптомы шизофрении купировали/стабилизировали с помощью карипразина в дозе 3—9 мг/сут в течение 20-недельной фазы лечения в открытом режиме, состоящей из 8-недельной вводной фазы с гибким подбором дозы и 12-недельной фазы стабилизации с применением фиксированной дозы препарата. Пациенты, которые завершили лечение в открытом режиме и состояние которых стабилизировалось, были рандомизированы на две группы для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме (до 72 недель): первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а пациентам второй группы было назначено плацебо. Первичным параметром эффективности было время до развития рецидива (ухудшение показателей выраженности симптомов, госпитализация в психиатрическое отделение, агрессивное/буйное поведение или риск суицидальных мыслей и действий). Для обеспечения безопасности в случае развивающегося рецидива предпринимали соответствующие клинические меры. Фазу лечения в открытом режиме завершили в общей сложности 264 из 765 пациентов. Для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме были рандомизированы 200 пациентов, которые соответствовали критериям включения: 99 человек — в группу приема плацебо и 101 — в группу применения карипразина. Время до развития рецидива было достоверно дольше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($P = 0,0010$, согласно критерию *log-rank*). Рецидив произошел у 24,8 % пациентов, принимавших карипразин, и у 47,5 % пациентов, получавших плацебо (отношение рисков [95 % ДИ] = 0,45 [0,28—0,73]). Нежелательные явления во время фазы лечения в открытом режиме были зарегистрированы у ≥ 10 % пациентов: у 19,2 % пациентов наблюдалась акатизия, у 14,4 % — бессонница и у 12,0 % — головная боль. В фазе лечения в двойном слепом режиме никаких нежелательных явлений карипразина не наблюдалось. Длительное лечение карипразином продемонстрировало достоверно более выраженную эффективность по сравнению с плацебо в плане профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией. Долгосрочный профиль безопасности в этом исследовании соответствовал профилю безопасности, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях карипразина. Идентификатор данного клинического исследования [ClinicalTrials.gov: NCT01412060](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01412060).

Введение

Шизофрения является серьезным психоневрологическим заболеванием, которое обычно имеет тяжелое и хроническое течение (Emsley и соавт., 2013) [8]; она составляет существенную долю всех психических заболеваний во всем мире (Whiteford и соавт., 2013) [36]. Течение шизофрении характеризуется частыми рецидивами, при этом каждый последующий рецидив усугубляет клиническую картину, включая ухудшение симптоматики, прогрессирование когнитивных расстройств, снижение социального и профессионального функционирования, а также снижение качества жизни (Fleischhacker и соавт., 2014; Lehman и соавт., 2004; Olivares и соавт., 2013; Taylor и соавт., 2005) [9, 22, 29, 35]. Несмотря на то, что длительное антипсихотическое лечение может существенно снизить риск

развития рецидива в стабильной фазе шизофрении (Kane, 2007) [15], частичное или полное несоблюдение режима и схемы медикаментозного лечения является повсеместной клинической проблемой (Leucht и Heres, 2006; Morken и соавт., 2008) [23, 26]. Профилактика рецидивов является неотъемлемым компонентом комплексного лечения шизофрении.

Карипразин является частичным агонистом D₃/D₂-дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D₃-дофаминовым рецепторам (Kiss и соавт., 2010) [20]. В отличие от других антипсихотических препаратов нового поколения, которые демонстрируют высокую степень связывания с D₂-дофаминовыми рецепторами, но низкую или незначительную степень связывания с D₃-дофаминовыми рецепторами (Graff-Guerrero и соавт., 2009; Gyertyán и соавт., 2011; Mizrahi и соавт., 2011) [10, 14, 25], карипразин демонстрирует высокое и сбалансированное связывание с D₃- и D₂-рецепторами в дозах, эффективных

для лечения психоза (Gyertyán и соавт., 2011; Kiss и соавт., 2010) [14, 20]. Фармакологический профиль данного препарата может обеспечить преимущества в лечении когнитивных расстройств, негативной симптоматики и симптомов расстройства настроения, связанных с шизофренией (Gyertyán и соавт., 2008; Kiss и соавт., 2008; Laszy и соавт., 2005; Schwartz и соавт., 2000) [13, 19, 21, 32]. Карипразин также имеет уникальный фармакокинетический профиль, содержащий два основных активных метаболита: десметил-карипразин и дидесметил-карипразин. Эффективный период полувыведения для всех активных субстанций — как самого карипразина, так и двух его основных активных метаболитов, — составляет приблизительно 1 неделю (Nakamura и соавт., 2016) [28]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать некоторый постоянный эффект после прекращения приема данного препарата, вероятно, таким образом предотвращая быстрое возникновение рецидива в случаях несоблюдения режима и схемы лечения. Эффективность и безопасность карипразина у пациентов с шизофренией подтверждается в трех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, фазах II/III (Durgam и соавт., 2014 и 2015; Kane и соавт., 2015) [6, 7, 17].

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости длительного применения карипразина для профилактики рецидива симптомов у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в период с 2011 по 2014 год в 72 клинических центрах (США, Индии, Румынии, Словакии и Украины) в соответствии с Хельсинкской декларацией и Рекомендациями Международной конференции по гармонизации. Перед исследованием все клинические центры США получили одобрение со стороны Институционального наблюдательного совета, а клинические центры, расположенные за пределами США, получили одобрение со стороны Комитета по этическим вопросам/исполнительного органа государственной власти. Все участники дали письменное информированное согласие.

Для выявления ранних признаков рецидива и в целях обеспечения безопасности пациента в случае развития рецидива пациенты должны были предоставить

согласие двух человек, осуществляющих уход за ними, которые также оказывали содействие в вопросах выписки из клиники, соблюдения режима приема исследуемых препаратов и предусмотренных исследованием визитов. В случаях возможного развития рецидива в рамках исследования могли организовываться внеплановые визиты.

Дизайн исследования

Данное исследование состояло из 5 фаз (фазы скрининга, фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы, фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы, фазы лечения в двойном слепом режиме и фазы контроля безопасности). Общая продолжительность исследования составляла до 97 недель. В зависимости от фазы исследования, режим дозирования исследуемого препарата был гибким (карипразин назначали в дозе от 3 до 9 мг/сут) или фиксированным (карипразин назначали в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут) (рис. 1). Для перехода из фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (конец 8-й недели) и из фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы в фазу лечения в двойном слепом режиме (конец 20-й недели) пациенты должны были завершить предшествующую фазу исследования и соответствовать всем следующим критериям включения: общая оценка ≤ 60 баллов по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay и соавт., 1987) [18]; снижение общей балльной оценки по шкале PANSS не менее чем на 20 %; общая оценка ≤ 4 баллов по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) (Guy, 1976) [11, 12]; общая оценка ≤ 4 баллов по каждому из 7 пунктов шкалы PANSS (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность и ослабление контроля импульсивности); и отсутствие каких-либо существенных проблем с переносимостью исследуемого препарата (по мнению исследователя). Пациентов, которые не соответствовали критериям включения в конце каждой фазы лечения в открытом режиме, исключали из исследования и подвергали осмотру на визите окончательного/досрочного прекращения участия в исследовании.

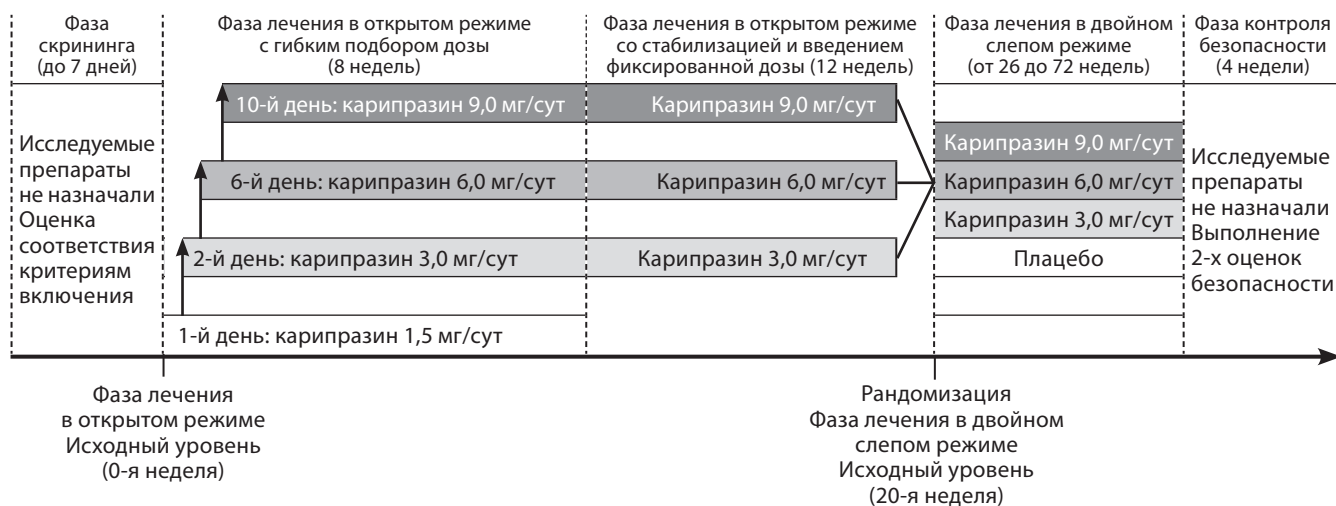


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

Пациентов оценивали на соответствие критериям включения в фазу лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы. В фазе скрининга исследуемые препараты не назначали. Для дальнейшего участия в исследовании пациенты должны были соответствовать критериям включения в фазу лечения в открытом режиме, оценку соответствия критериям включения проводили в конце фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы (8-я неделя) и фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (20-я неделя). Пациенты, которые завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям включения после каждой подфазы, были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) для участия в фазе лечения в двойном слепом режиме. Карипразин назначали начиная с дозы 1,5 мг/сут и увеличивали дозу до 3,0 мг/сут на 2-й день. Пациентам, которые демонстрировали неадекватный терапевтический ответ, и у которых отсутствовали значительные проблемы с переносимостью (по мнению исследователя), допускалось увеличение дозы на 6-й день (до 6,0 мг/сут [на 4-й день промежуточная доза составляла 4,5 мг/сут]) и на 10-й день (до 9,0 мг/сут) при необходимости. Назначение карипразина в гибкой дозе от 3 до 9 мг/сут продолжалось до 6 недели фазы с гибким подбором дозы. Карипразин в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут (корректировка дозы не допускалась) вводили в течение 7-й и 8-й недель. В фазе лечения в открытом режиме со стабилизацией карипразин продолжали назначать в той же фиксированной дозе, что и в последние 2 недели фазы с гибким подбором дозы. При возникновении значительных проблем с переносимостью допускалось снижение дозы до 3 или 6 мг/сут. В фазе лечения в двойном слепом режиме карипразин назначали в той же фиксированной дозе, что и в фазе стабилизации, но никакие корректировки не допускались. В фазе контроля безопасности пациенты продолжали амбулаторное лечение — им назначали обычную терапию на усмотрение исследователя, пациенты не получали исследуемого препарата.

В фазе скрининга и в течение первых 2 недель фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы пациентов госпитализировали, далее их выписывали и наблюдали за ними амбулаторно или же их дополнительно госпитализировали еще на 2 недели (на усмотрение исследователя). Пациенты, которые не подлежали выписке спустя 4 недели госпитализации, досрочно прекращали участие в исследовании вследствие недостаточного терапевтического ответа или недоступности контакта с человеком, осуществляющим уход за ними.

Далее пациентов рандомизировали (в соотношении 1 : 1) на две группы для проведения следующей фазы лечения в двойном слепом режиме: первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а вторая — плацебо. Продолжительность фазы лечения в двойном слепом режиме была различной (от 26 до 72 недель или до досрочного прекращения участия в исследовании в случае развития рецидива) (см. рис. 1). Согласно протоколу, фаза лечения в двойном слепом режиме для всех активных пациентов прекращалась, когда последний рандомизированный пациент завершал 26-недельное лечение, независимо от количества развившихся ре-

цидивов. К распределению в терапевтические группы в фазе лечения в двойном слепом режиме исследователи и пациенты заслеплялись через интерактивную систему с интернет-доступом: на этой фазе применяли идентичные по внешнему виду препараты. Раскрытие кода рандомизации лишало пациента права на дальнейшее участие в исследовании.

Пациенты

В исследование включали пациентов обоих полов (в возрасте от 18 до 60 лет включительно) с диагнозом шизофрения, поставленным минимум 1 год назад в соответствии с действующим Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам (DSM-IV-TR) (принятым Американской психиатрической ассоциацией в 2000 году), и наличием текущего психотического эпизода в течение < 4 недель. Пациенты должны были дополнительно иметь общую балльную оценку по шкале PANSS ≥ 70 и ≤ 120 баллов, а также оценку ≥ 4 балла (умеренно тяжелую) по меньшей мере по двум позитивным симптомам по шкале PANSS (бред, галлюцинаторное поведение, концептуальная дезорганизация, мнительность/мания преследования). Критериями исключения являлись: возникновение первого психотического эпизода; различные психиатрические состояния, отличные от шизофрении, или сопутствующие заболевания, которые могли мешать проведению исследования, способствовать ошибочной интерпретации его результатов или ставить под угрозу состояние здоровья пациента.

Оценка эффективности

Первичным параметром эффективности было время до развития первого рецидива в фазе лечения в открытом режиме (количество дней от рандомизации до даты развития рецидива). Рецидив определялся критериями шкал оценок объективных и субъективных клинических показателей (таблица 1); пациенты, отвечавшие любому критерию рецидива, исключались из исследования. Предварительно заданного вторичного параметра эффективности не было. Дополнительные параметры эффективности и оценки безопасности также представлены в таблице 1.

Статистический анализ

Анализ параметров безопасности проводили описательно в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата (в фазе лечения в открытом режиме: среди пациентов, удовлетворяющих критериям включения, которые принимали ≥ 1 дозы карипразина в открытом режиме лечения; в фазе лечения в двойном слепом режиме: среди рандомизированных пациентов, которые принимали ≥ 1 дозу исследуемого препарата в двойном слепом режиме лечения). Анализ результатов эффективности проводили в популяции по назначенному лечению (*intent-to-treat*, ITT): в фазе лечения в открытом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в открытом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS после исходного уровня в любое время в течение фазы лечения в открытом режиме; в фазе лечения в двойном слепом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в двойном слепом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS или шкале CGI-S в течение фазы лечения в двойном

слепом режиме. Исходные данные фазы лечения в открытом режиме являлись последней оценкой перед началом фазы лечения в открытом режиме. Исходные данные фазы лечения в двойном слепом режиме явля-

лись последней оценкой, выполняемой во время фазы лечения в открытом режиме. Для анализа параметров безопасности использовали исходные данные фазы лечения в открытом режиме.

Таблица 1. Критерии рецидива, дополнительные параметры эффективности и оценка безопасности

Критерии рецидива (соответствие любому из критериев рецидива считалось рецидивом)

Критерии по оценочным шкалам (подтверждались при повторном визите в течение 7 дней по усмотрению исследователя):

Увеличение на ≥ 30 % общей балльной оценки по PANSS для пациентов, набравших ≥ 50 баллов при рандомизации, или увеличение на ≥ 10 баллов у пациентов, набравших менее 50 баллов при рандомизации

Оценка > 4 баллов по любому из 7 пунктов шкалы PANSS, выполняемая при рандомизации (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность и ослабление контроля импульсивности)

Увеличение оценки по шкале CGI-S на ≥ 2 балла по сравнению с балльной оценкой по этой шкале при рандомизации

Клинические критерии рецидива (по мнению исследователя):

Госпитализация в психиатрическое отделение по причине обострения шизофрении

Умышленное членовредительство или агрессивное/буйное поведение

Клинически значимые суицидальные/гомицидальные идеи

Дополнительные параметры эффективности: среднее изменение балльной оценки по сравнению с исходным уровнем

По шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I (на всех визитах в фазе лечения в открытом режиме, на всех предусмотренных исследованием визитах в фазе лечения в двойном слепом режиме в течение 32-й недели и на всех последующих визитах после этого)

По шкалам NSA-16 и PSP (на 0-й, 8-й и 20-й неделях в фазе лечения в открытом режиме и на 32-й, 46-й, 58-й, 70-й, 82-й и 92-й неделях в фазе лечения в двойном слепом режиме)

Оценка безопасности

Спонтанно сообщаемые нежелательные явления

Оценка показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных исследований, электрокардиограмм

Физикальные и офтальмологические исследования

Оценка по шкале C-SSRS (для оценивания суицидальных мыслей и поведения)

Оценки по шкалам AIMS, BARS и SAS (для оценки ЭПС)

AIMS — шкала оценки патологических непроизвольных движений (Guy, 1976a); BARS — шкала Барнса для оценки акатизии (Barnes, 1989); CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении (Guy, 1976b); CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; C-SSRS — шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (Posner и соавт., 2011); ЭПС — экстрапирамидные симптомы; NSA-16 — шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов (Axelrod и соавт., 1993); PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP — шкала личностного и социального функционирования (Morosini и соавт., 2000); SAS — шкала Симпсона — Ангуса (Simpson and Angus, 1970)

Анализ первичных параметров эффективности проводили путем сравнения времени до развития рецидива между группами принимавших плацебо и карипразин, с использованием критерия *log-rank*. Оценки отношения рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) основывались на модели пропорциональных рисков Кокса, в которой в качестве объясняющей переменной использовали терапевтическую группу. Интегральную функцию распределения времени до развития рецидива оценивали по кривым Каплана — Мейера. Дополнительные параметры эффективности анализировали описательно в ИТТ-популяциях в фазах лечения в открытом режиме и в двойном слепом режиме. Пропущенные значения рассчитывали отдельно для каждой фазы исследования с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед.

Согласно оценочным данным, в целях достижения мощности 90 % для обнаружения статистически достоверного различия между группами принимавших карипразин и плацебо и ОР 0,48 при общем уровне значимости 5 % необходимо было наблюдать ~ 80 всех случаев развития рецидивов во время фазы лечения в двойном слепом режиме, включая обе группы (как группу карипразина, так и плацебо). А для обеспечения такого общего количества рецидивов в фазе лечения в двойном слепом режиме было необходимо, чтобы общее количество рандомизированных пациентов составляло 180 (~ по 90 на каждую группу).

Результаты

Распределение пациентов

Распределение пациентов и причины досрочного исключения из исследования представлены на рисунке 2. В фазе лечения в открытом режиме наиболее частой причиной досрочного прекращения участия был отзыв информированного согласия (~ 20 %). Пациентов опрашивали, чтобы убедиться, что причиной досрочного прекращения участия не являлись побочные эффекты — некоторые пациенты указывали, что они не могли продолжать участие в исследовании по причине его длительности (до 92 недель) и больших временных затрат. В фазе лечения в двойном слепом режиме наиболее распространенной причиной прекращения лечения, за исключением развития рецидива, было прекращение лечения в рамках выполнения требований протокола (то есть фаза лечения в двойном слепом режиме завершалась для всех активных пациентов, выполнивших требования протокола, после того как последний рандомизированный пациент завершил 26-недельную фазу лечения в двойном слепом режиме); частота таких завершений составляла 20,8 % в группе принимавших карипразин и 9,1 % в группе принимавших плацебо. Большинство демографических характеристик среди групп были одинаковыми, в распределении мужчин и женщин между группами в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (таблица 2).

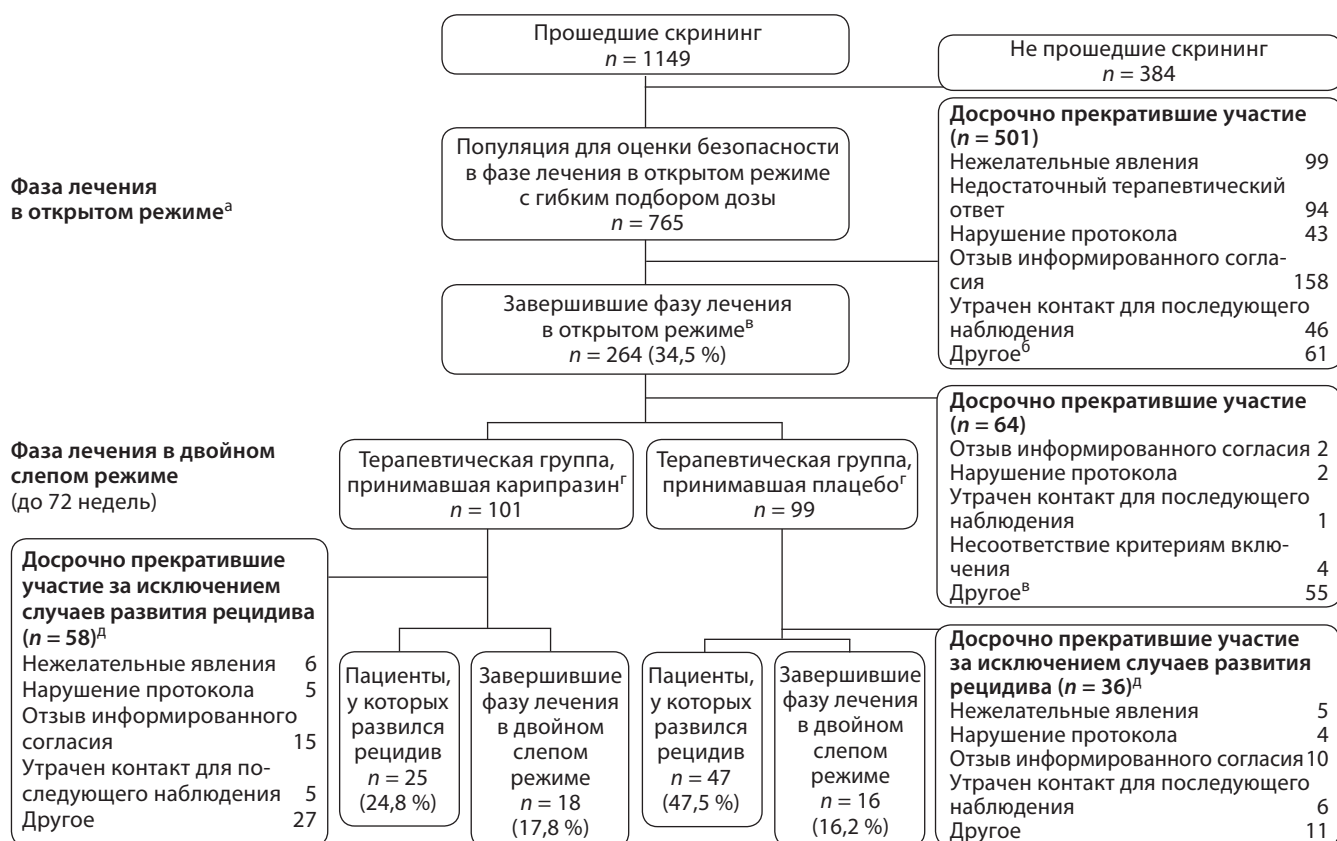


Рис. 2. Распределение пациентов

^а — Фаза лечения в открытом режиме включала фазу с гибким подбором дозы (8 недель) и фазу стабилизации и введения фиксированной дозы (12 недель); ^б — Включает пациентов, которые не соответствовали критериям включения в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы; ^в — 55 пациентов завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям рандомизации, но не были рандомизированы той причине, что число пациентов превысило заранее установленное предельное значение рандомизации для конкретной страны (Индия); ^г — Количество пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме и популяции «пациентов с назначенным лечением» было идентичными (получавшие карипразин = 101; получавшие плацебо = 99); ^а — В группе получавших карипразин (57,4 %), по сравнению с группой получавших плацебо (36,4 %), было достоверно большее количество пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по причинам, отличным от развития рецидива ($P = 0,0031$)

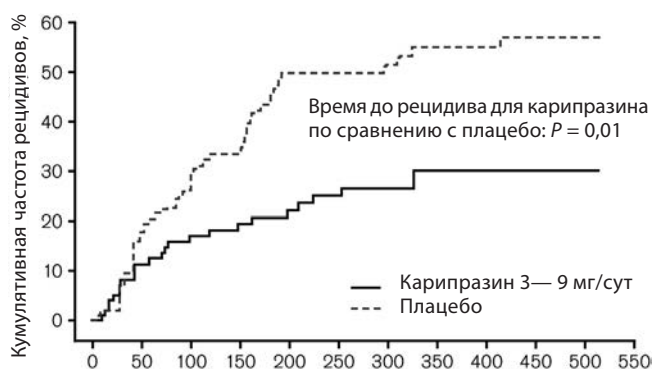
Таблица 2. Характеристики пациентов (популяция для оценки безопасности)

	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут $n = 765$	Группа получавших плацебо $n = 99$	Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут $n = 101$
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение (СО), лет	38,4 (10,4)	37,7 (10,1)	39,2 (10,9)
Мужчины, n (%)	544 (71,1)	70 (70,7) ^а	62 (61,4) ^а
Женщины, n (%)	221 (28,9)	29 (29,3)	39 (38,6)
Расовая принадлежность, n (%)			
белые	299 (39,1)	38 (38,4)	45 (44,6)
афроамериканцы	313 (40,9)	30 (30,3)	31 (30,7)
азиаты	149 (19,5)	30 (30,3)	25 (24,8)
другие	4 (0,5)	1 (1,0)	0
Масса тела, среднее значение (СО), кг	78,1 (20,1)	74,9 (18,5)	75,8 (20,3)
Индекс массы тела, среднее значение (СО), кг/м ²	26,5 (5,6)	26,2 (5,5)	26,4 (5,9)
Анамнестические данные о шизофрении			
Параноидный тип, n (%)	712 (93,1)	94 (94,9)	97 (96,0)
Продолжительность заболевания, среднее значение (СО), лет	12,9 (10,2)	10,5 (9,5)	11,9 (10,4)
Продолжительность текущего эпизода, среднее значение (СО), недель	2,2 (0,9)	2,2 (1,0)	2,1 (0,9)
Число предшествующих госпитализаций, среднее значение (СО)	6,4 (8,8)	3,8 (4,4)	5,3 (6,1)
Агрессивное поведение в анамнезе, n (%)	70 (9,2)	7 (7,1)	10 (9,9)
Суицидальные попытки в анамнезе, n (%)	123 (16,1)	14 (14,1)	12 (11,9)

^а — В распределении мужчин и женщин между терапевтическими группами в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (согласно критерию *log-rank* Кохрана — Мантеля — Гензеля; $P = 0,0361$).

Анализ эффективности

Время до развития рецидива было достоверно больше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (рисунок 3).



Продолжительность фазы лечения в двойном слепом режиме, дни

Рис. 3. Кумулятивная частота рецидивов (ИТТ-популяция в фазе лечения в двойном слепом режиме). 25-й процентиль для времени до развития рецидива составлял 92 дня в группе принимавших плацебо, и 224 дня в группе принимавших карипразин. 50-й процентиль (медиана) составлял 296 дней для группы принимавших плацебо, и он не мог быть рассчитан для группы принимавших карипразин, вследствие низкого числа рецидивов в ней. Межгрупповое разделение кривых не происходило примерно до 50 дня

В целом, рецидив произошел у 47,5 % (47/99) пациентов, получавших плацебо, и у 24,8 % (25/101) пациентов, получавших карипразин. Риск развития

рецидива у пациентов, получавших карипразин, согласно оценкам, был достоверно ниже (более чем в два раза), чем у пациентов, получавших плацебо (ОР [95 % ДИ] = 0,45 [0,28; 0,73]). Наиболее часто встречаемыми критериями рецидива в группах принимавших плацебо и карипразин соответственно, были увеличение балльной оценки по шкале PANSS (43,4 % и 20,8 %), увеличение балльной оценки по шкале CGI-S (28,3 % и 4,0 %), а также оценка > 4 баллов по любому из оцениваемых симптомов шкалы PANSS (25,3 % и 10,9 %). Критерий госпитализации в психиатрическое отделение соблюдался у 9,1 % и 8,9 % пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно. Частота развития рецидивов на 2, 4 и 6 неделе соответственно была одинаковой у пациентов, получавших плацебо (2 [2 %], 3 [3 %], 11 [12 %]), и пациентов, получавших карипразин (2 [2 %], 7 [7 %], 8 [8,0 %]); частота развития рецидивов начала различаться на 8 неделе (18 [19 %] у пациентов, получавших плацебо, и 11 [11 %] у пациентов, получавших карипразин).

В конце фазы лечения в открытом режиме наблюдались улучшения средних значений общей балльной оценки по шкале PANSS и балльной оценки по любому из оцениваемых ее симптомов, общих балльных оценок по шкалам CGI-S и NSA-16, а также балльной оценки по шкале PSP. В конце фазы лечения в двойном слепом режиме балльные оценки по этим шкалам ухудшились в большей степени в терапевтической группе пациентов, получавших плацебо, по сравнению с терапевтической группой пациентов, принимавших карипразин (таблица 3).

Таблица 3. Дополнительные результаты эффективности (ИТТ-популяция)

	Фаза лечения в открытом режиме		Фаза лечения в двойном слепом режиме			
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут n = 751		Группа получавших плацебо n = 99		Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут n = 101	
	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)
Балльная оценка по шкале PANSS						
Общая оценка	91,3 (10,1)	-22,8 (19,8)	50,5 (6,1)	13,2 (18,8)	51,3 (7,2)	5,0 (14,2)
Оценка по подшкале позитивных синдромов	24,4 (3,7)	-7,4 (6,5)	11,5 (2,4)	4,3 (6,3)	11,8 (2,9)	1,3 (5,5)
Оценка по подшкале негативных синдромов	22,8 (4,3)	-4,9 (5,3)	14,3 (3,1)	2,4 (4,3)	14,2 (3,4)	1,4 (3,5)
Балльная оценка по шкале CGI-S	4,7 (0,6)	-1,1 (1,1)	2,6 (0,6)	0,7 (1,3)	2,8 (0,6)	0,1 (0,9)
Общая балльная оценка по шкале NSA-16	52,7 (11,8)	-8,2 (11,3)	38,2 (9,4)	4,1 (11,0)	39,1 (10,2)	0,6 (8,3)
Балльная оценка по шкале PSP	48,2 (10,2)	11,1 (14,6)	68,3 (9,2)	-7,2 (16,2)	66,8 (11,4)	0,0 (9,1)
Балльная оценка по шкале CGI-I в конце лечения, среднее значение (CO)	2,8 (1,2)		3,1 (1,7)		2,5 (1,4)	

CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; NSA-16 — шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP — шкала личностного и социального функционирования

Безопасность

Продолжительность лечения. Средняя (CO) продолжительность лечения карипразином составляла 75,7 (54,2) дней и 257 (184,0) дней в популяции пациентов для оценки безопасности в фазах лечения с открытым и двойным слепым режимом соответственно. Средняя продолжительность лечения плацебо

составляла 205,9 (176,7) дней. После рандомизации 14 пациентов принимали карипразин в дозе 3 мг/сут, 37 пациентов принимали его в дозе 6 мг/сут, и 50 пациентов принимали его в дозе 9 мг/сут.

Нежелательные явления. Общее резюме нежелательных явлений (НЯ) представлено в таблице 4. У ≥ 10 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме основными

нежелательными явлениями, потенциально связанными с лечением (НЯСЛ), были акатизия, головная боль и бессонница. В фазе лечения в двойном слепом режиме единственными НЯСЛ, о которых сообщалось, у $\geq 5\%$ пациентов, получавших карипразин, были тремор и боль в спине; частота их возникновения была, по меньшей мере, в два раза выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Частота акатизии, наиболее распространенного НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, была выше в фазе лечения с гибким подбором дозы (18,6%),

чем в фазе стабилизации и введения фиксированной дозы (6%) или в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 3% пациентов, получавших плацебо, и у 5% пациентов, получавших карипразин). В более чем 98% всех случаев акатизия была легкой или средней степени тяжести. Общая частота экстрапирамидных симптомов (ЭПС) как НЯСЛ (исключая акатизию и агитацию) составляла 19,7% в фазе лечения в открытом режиме и 3% и 15,8% для пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно, в фазе лечения в двойном слепом режиме.

Таблица 4. Нежелательные явления (в популяциях для оценки безопасности в фазах лечения в открытом и двойном слепом режимах)

	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут <i>n</i> = 765	Группа получавших плацебо <i>n</i> = 99	Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут <i>n</i> = 101
Резюме НЯ, <i>n</i> (%)			
Летальные исходы	0	0	0
НЯ, потенциально связанные с лечением	612 (80,0)	64 (64,6)	75 (74,3)
НЯ, приведшие к досрочному исключению из исследования	99 (12,9)	15 (15,2)	14 (13,9)
Серьезные НЯ	50 (6,5)	14 (14,1)	14 (13,9)
Впервые выявленные	н/у	64 (64,6)	71 (70,3)
Распространенные нежелательные явления, возникавшие на фоне лечения, <i>n</i> (%)^a			
Акатизия	147 (19,2)	3 (3,0)	5 (5,0)
Бессонница	110 (14,4)	8 (8,1)	8 (7,9)
Головная боль	92 (12,0)	7 (7,1)	7 (6,9)
Ажитация	71 (9,3)	2 (2,0)	2 (2,0)
Экстрапирамидное расстройство	56 (7,3)	3 (3,0)	6 (5,9)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Диспепсия	44 (5,8)	0	0
Увеличение массы тела	44 (5,8)	3 (3,0)	4 (4,0)
Запор	39 (5,1)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тревога	38 (5,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Тремор	38 (5,0)	0	8 (7,9)
Диарея	29 (3,8)	5 (5,1)	4 (4,0)
Шизофрения	26 (3,4)	13 (13,1)	8 (7,9)
Назофарингит	13 (1,7)	5 (5,1)	8 (7,9)
Увеличение креатинфосфокиназы в сыворотке крови	21 (2,7)	3 (3,0)	5 (5,0)
Боль в спине	17 (2,2)	2 (2,0)	5 (5,0)

Впервые выявленным считалось такое НЯ, которое не имело места до принятия первой дозы препарата в фазе лечения в двойном слепом режиме или проявление которого усиливалось в фазе лечения в двойном слепом режиме.

НЯ — нежелательное явление; н/у — не указано.

^a — Сообщалось у $\geq 5\%$ пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в открытом режиме или в любой терапевтической группе в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме

Усугубление течения шизофрении было единственным НЯ, приводящим к досрочному прекращению участия в исследовании у $\geq 2\%$ пациентов в фазе лечения в открытом режиме (3,0%) и в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 9,1% пациентов, получавших плацебо, и у 5,9% пациентов, получавших карипразин).

В фазе лечения в открытом режиме акатизия и другие ЭПС как НЯ (исключая акатизию и агитацию) приводили к досрочному прекращению участия в исследовании примерно у 1% пациентов. При этом ни одно связанное с ЭПС НЯ не приводило к досрочному прекращению участия в исследовании в фазе лечения в двойном

слепом режимі. НЯ считали зв'язаними з ліченням у 60,5 % і 44,6 % пацієнтів, отримавших карипразин, в фазах лічення в відкритому і подвійному слепому режимі відповідно, і у 32,3 % пацієнтів, отримавших плацебо, в фазі лічення в подвійному слепому режимі. Більшість НЯСЛ, виниклих в фазі лічення в подвійному слепому режимі, считалися легкою або середньої ступені тяжкості (у 95,4 % пацієнтів, отримавших плацебо, і у 95,7 % пацієнтів, отримавших карипразин).

Єдиним серйозним НЯ, яке відзначалося у ≥ 2 % пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, було усугублення течія шизофренії (2,9 %). В фазі лічення в подвійному слепому режимі у ≥ 2 % пацієнтів в групах отримавших плацебо або карипразин відповідно відзначалися наступні серйозні НЯ: усугублення течія шизофренії (7,1 % і 6,9 %) і психотичне розлад (2,0 % і 2,0 %). Всі інші серйозні НЯ, розвинулися в ході дослідження, відзначалися у ≤ 1 % пацієнтів.

Середні зміни ліпідних параметрів в кінці фаз лічення в відкритому і подвійному слепому режимі по порівнянню з початковим рівнем, як правило, не були клінічно достовірними. Також не спостерігалося клінічно значимих змін середніх значень АД, і ні у одного з пацієнтів во время дослідження довжина інтервала QTcF або QTcB не була > 500 мс. Частота виникнення ортостатичної гіпотензії (зниження САД на ≥ 20 мм рт. ст. або зниження ДАД \geq на 10 мм рт. ст. після переходу з положення лежачи на спині в положення стоя) була нижче в фазі лічення в відкритому режимі (12,2 %), ніж в фазі лічення в подвійному слепому режимі (18,2 % в групі, отримавшій плацебо, і 20,2 % в групі, отримавшій карипразин). Прибавка маси тіла ≥ 7 % відзначалася у 10,6 % пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 32,3 % пацієнтів, отримавших плацебо, і у 27,0 % пацієнтів, отримавших карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі. Офтальмологічне дослідження в цілому не виявило ознак клінічно значимих змін хрусталика. Розвиток катаракти як НЯСЛ відзначалося у 1 пацієнта в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 1 пацієнта, отримавшого плацебо, і у 2 пацієнтів, отримавших карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі; в кожному випадку присутні фактори, що спотворюють результати дослідження.

Екстрапірамідні симптоми, виникли на фоні лічення. В фазі лічення в відкритому режимі частота розвитку паркінсонізму, виниклого на фоні лічення, згідно бальної оцінки по шкалі SAS (оцінка по шкалі SAS ≤ 3 баллів на початковому рівні і > 3 баллів при будь-якій наступній оцінці після початкової) і акатизії (оцінка по шкалі BARS ≤ 2 баллів на початковому рівні і > 2 баллів при будь-якій наступній оцінці після початкової) складала 16,1 % і 21,0 % відповідно. В фазі лічення в подвійному слепому режимі більше пацієнтів, отримавших плацебо, по порівнянню з пацієнтами, отримавшими карипразин, повідомляли про виникнення у них паркінсонізму (8,1 % в порівнянні з 5,0 %) і акатизії (10,1 % в порівнянні з 8,0 %) на фоні лічення. Серед пацієнтів в терапевтичних групах, отримавших карипразин і плацебо, антипаркінсонічні препарати (для купірування ЕПС) застосовували відповідно 19,8 %

і 19,2 %, а пропранолол (для купірування акатизії) відповідно 10,9 % і 8,1 %.

Застосування препаратів для купірування симптомів. В цілому, 193 (25,2 %) пацієнта отримували лоразепам для купірування ажитації, подразливості, ворожобності і неусидчивості в фазі лічення в відкритому режимі; частота використання зменшалася з течією часу (з 22 % в перші 2 тижні до 1 % к 6-й тижню). В фазі лічення в подвійному слепому режимі 8 (8,1 %) пацієнтів, отримавших плацебо, і 6 (5,9 %) пацієнтів, отримавших карипразин, отримували препарати для купірування симптомів (лоразепам або оксазепам в країнах, де лоразепам недоступен).

Суїцидальні думки і поведінка. Згідно бальної оцінки по шкалі Колумбійського університету для оцінки ступеня тяжкості суїцидальних проявів (C-SSRS) (Posner і соавт., 2011) [31], суїцидальні думки відзначалися у 29 (3,9 %) пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 2 (2,0 %) пацієнтів, отримавших плацебо, і 1 (1,0 %) пацієнта, отримавшого карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі; більшість повідомлень мали найменш серйозні категорії (жестокість до себе, неспецифічні думки про самогубство). Суїцидальні думки як НЯ були зареєстровані у 11 (1,4 %) пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі (5 випадків считалися серйозними НЯ). В фазі лічення в подвійному слепому режимі суїцидальних ідей як НЯСЛ не повідомлялося. Єдине повідомлення про суїцидальну поведінку мав місце в фазі лічення в відкритому режимі у пацієнта, в анамнезі якого були дані про суїцидальні думки або раніше існували спроби самогубства; це повідомлення було віднесено до серйозних (спроба самогубства), і пацієнт був виключений з дослідження.

Обсуждение

В даному дослідженні по профілактиці рецидивів аналізували дані, отримані у пацієнтів з шизофренією, завершивших 20-тижневий етап лічення карипразином в відкритому режимі, які потім були рандомізовані на дві групи для наступного продовженого лічення карипразином або плацебо в період до 72 тижнів в подвійному слепому режимі. У пацієнтів з групи карипразина, по порівнянню з пацієнтами з групи плацебо, час до розвитку рецидива було достовірно більшим і частота рецидивів достовірно нижчою (24,8 % по порівнянню з 47,5 %). Ризик рецидива у пацієнтів, отримавших карипразин, був нижче, ніж у пацієнтів, отримавших плацебо. Середні бальні оцінки по додатковим параметрам ефективності покращилися в фазі лічення карипразином в відкритому режимі, і відзначалася більш виражена тенденція до погіршення симптомів у пацієнтів, рандомізованих в групу для отримання плацебо, по порівнянню з пацієнтами, отримавшими карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі.

Для забезпечення контексту цим результатам розрахункові показники рецидивів в метааналізі, оцінюючому рецидив в період 1 року при шизофренії, складала 27 % і 64 % для антипсихотичних препаратів і плацебо відповідно (Leucht і соавт., 2012) [24]; дані аналізи включали як пероральні, так і ін'єкційні препарати, при цьому послед-

ние понижали частоту рецидивов в большей степени, чем пероральные препараты. Несмотря на то что сравнение частоты рецидивов среди антипсихотических препаратов затруднено из-за отсутствия единого мнения о том, что собой представляет рецидив шизофрении (Kane, 2007) [15], в нашем исследовании время до развития рецидива у пациентов, получавших плацебо, как оказалось, было более продолжительным, чем в других исследованиях, где изучали возникновение рецидивов. Например, в нескольких клинических исследованиях по профилактике рецидивов шизофрении у пациентов, переходивших с приема антипсихотического препарата на плацебо, частота рецидивов составляла ~ 15—30 % в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме, при этом распределение между группами обычно происходило в течение 2—3 недель после рандомизация (Arato и соавт., 2002; Beasley и соавт., 2003; Kane и соавт., 2011; Pigott и соавт., 2003) [2, 5, 16, 30]. В противоположность этому, в нашем исследовании в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме рецидив развивался только у 3 % пациентов, принимавших плацебо, что позволяет предположить, что после отмены карипразина мог сохраняться некоторый остаточный эффект. Межгрупповое разделение кривых не происходило до наступления приблизительно 50-го дня, а 25-й процентиль времени развития рецидива составлял 92 дня в группе пациентов, принимавших плацебо. Низкие показатели рецидива в первый месяц после прекращения приема карипразина могут быть связаны с его более длительным периодом полувыведения по сравнению с другими антипсихотическими препаратами, которые практически все имеют период полувыведения из плазмы от 1 до 2 дней (Taylor, 2009) [34]. В отличие от этого, хотя рассчитанный эффективный период полувыведения для карипразина и десметил-карипразина составлял приблизительно 2 дня, он был значительно больше для метаболита дидесметил-карипразина (8,4 дня) и общих активных субстанций (1 неделя) (Nakamura и соавт., 2016) [28].

Хотя рецидив можно уменьшить с помощью непрерывной фармакотерапии (Kane, 2007) [15], большинство пациентов с шизофренией, по крайней мере, частично не соблюдают режима и схемы лечения (Leucht and Heres, 2006) [23]. Поскольку проблемы переносимости способствуют несоблюдению режима приема препаратов (Leucht and Heres, 2006) [23], важно отметить, что в этом долгосрочном исследовании карипразин в целом хорошо переносился, причем подавляющее большинство НЯ считались легкой или средней степени тяжести. Серьезные НЯ и НЯ, которые приводили к досрочному прекращению участия в исследовании, чаще всего были связаны с усугублением течения основного психического заболевания. Акатизия, наиболее часто отмечаемое НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, у подавляющего большинства пациентов во время исследования была легкой или средней степени тяжести. Она стала причиной досрочного прекращения участия в исследовании только у 1 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме, в фазе же лечения в двойном слепом режиме случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине акатизии не было.

Ограничения исследования включают в себя отсутствие активного препарата сравнения и небольшое

количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме. Малое количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме, было в значительной степени обусловлено высокими показателями отзывов информированного согласия и требованием, чтобы пациенты соответствовали строгим критериям эффективности для фазы лечения в открытом режиме. Отзыв информированного согласия был наиболее распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании, и последующее наблюдение показало, что многие из этих пациентов были неспособны или не желали участвовать в таком долгосрочном исследовании (продолжительностью до 92 недель). Еще одной распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании были НЯ. Однако следует отметить, что наиболее частой причиной досрочного прекращения участия в исследовании, связанной с развитием НЯ, было усугубление течения основного психического заболевания. Недостаточный терапевтический ответ (например, отсутствие улучшения) также являлся причиной досрочного прекращения участия в исследовании, хотя он и не считается НЯ. В этой связи усугубление течения шизофрении в разумной степени можно рассматривать как событие, которое отражает отсутствие терапевтического ответа, в противоположность непереносимости. Несмотря на то, что высокий уровень исключенных из исследования пациентов в фазе лечения в открытом режиме главным образом не был связан с проблемами переносимости, это может повлиять на возможность обобщения всех полученных результатов. Как это обычно бывает в исследованиях по профилактике рецидивов, популяция пациентов в фазе лечения в двойном слепом режиме уже достигла стабилизации на карипразине, вследствие чего пациенты с неприемлемыми НЯ или проблемами переносимости в фазе лечения в открытом режиме не были включены в анализ фазы лечения в двойном слепом режиме, и профиль НЯ в фазе лечения в двойном слепом режиме следует интерпретировать с осторожностью.

Выводы

В данном исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с шизофренией были получены следующие результаты: у пациентов, принимавших карипразин, время до развития рецидива было достоверно большим, а частота рецидивов была достоверно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Риск рецидива у пациентов, принимавших карипразин, согласно проведенной оценке, был ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средние балльные оценки по дополнительным параметрам эффективности свидетельствуют об улучшении симптоматики у пациентов, принимавших карипразин, в фазе лечения в открытом режиме, и усугублении симптоматики у пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с пациентами, принимавшими карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме. Долгосрочный профиль безопасности соответствовал профилю безопасности карипразина, наблюдаемому в предыдущих клинических исследованиях. Результаты данного исследования показывают, что карипразин может быть полезен для задержки развития рецидива шизофрении или его профилактики.

Список літератури

- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth ed.), American Psychiatric Association, Washington, DC (Text Revision).
- Arato, M., O'Connor, R., Meltzer, H. Y., Z. S. Group, 2002. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 (5), 207–215.
- Axelrod, B. N., Goldman, R. S., Alphas, L. D., 1993. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment // *J. Psychiatr. Res.* 27 (3), 253–258.
- Barnes, T. R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry.* 154, 672–676.
- Beasley Jr., C. M., Sutton, V. K., Hamilton, S. H., Walker, D. J., Dossenbach, M., Taylor, C. C., Alaka, K. J., Bykowski, D., Tollefson, G. D., 2003. Olanzapine Relapse Prevention Study. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23 (6), 582–594.
- Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Németh, G., Laszlovszky, I., 2014. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr. Res.* 152 (2–3), 450–457.
- Durgam, S., Cutler, A. J., Lu, K., Migliore, R., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., Meltzer, H. Y., 2015. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase III randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 76 (12), e1574–e1582.
- Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., Harvey, B. H., 2013. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13, 50.
- Fleischhacker, W. W., Arango, C., Artele, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S. R., Moller, M., Sartorius, N., Woodruff, P., 2014. Schizophrenia — time to commit to policy change. *Schizophr. Bull.* 40 (Suppl. 3), S165–S194.
- Graff-Guerrero, A., Mamo, D., Shammi, C. M., Mizrahi, R., Marcon, H., Barsoum, P., Rusjan, P., Houle, S., Wilson, A. A., Kapur, S., 2009. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D₂ and D₃ receptors: a positron emission tomography study With [¹¹C]-(+)-PHNO. *Arch. Gen. Psychiatry* 66 (6), 606–615.
- Guy, W., 1976a. The Abnormal Movement Scale. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, pp. 218–222 (DHEW Publication No. 76-338).
- Guy, W., 1976b. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised. DHEW publication, no. (ADM) 76-338. US Dept of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, MD (1976. p. 218–22, 534–7).
- Gyertyán, I., Sághy, K., Laszy, J., Elekes, O., Kedves, R., Gémesi, L. I., Pásztor, G., Zájér-Balázs, M., Kapás, M., Csongor, E. Á., Domány, G., Kiss, B., Szombathelyi, Z., 2008. 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.* 378 (5), 529–539.
- Gyertyán, I., Kiss, B., Sághy, K., Laszy, J., Szabó, G., Szabados, T., Gemesi, L. I., Pásztor, G., Zájér-Balázs, M., Kapás, M., Csongor, E. Á., Domány, G., Tihanyi, K., Szombathelyi, Z., 2011. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem. Int.* 59 (6), 925–935.
- Kane, J. M., 2007. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J. Clin. Psychiatry* 68 (Suppl. 14), 27–30.
- Kane, J. M., Mackle, M., Snow-Adami, L., Zhao, J., Szegedi, A., Panagides, J., 2011. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J. Clin. Psychiatry* 72 (3), 349–355.
- Kane, J. M., Zukin, S., Wang, Y., Lu, K., Ruth, A., Nagy, K., Laszlovszky, I., Durgam, S., 2015. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 35 (4), 1–7.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kiss, B., Laszlovszky, I., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, E., Bugovics, G., Fazekas, K., Gyertyán, I., Csongor, E. Á., Domány, G., Szombathelyi, Z., 2008. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. Neurochemical characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 378 (5), 515–528.
- Kiss, B., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, E., Laszlovszky, I., Bugovics, G., Fazekas, K., Hornok, K., Orosz, S., Gyertyán, I., Csongor, E. Á., Domány, G., Tihanyi, K., Adham, N., Szombathelyi, Z., 2010. 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.* 333 (1), 328–340.
- Laszy, J., Laszlovszky, I., Gyertyán, I., 2005. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology* 179 (3), 567–575.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines, 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry* 161 (2 Suppl.), 1–56.
- Leucht, S., Heres, S., 2006. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 67 (Suppl. 5), 3–8.
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J. M., 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379 (9831), 2063–2071.
- Mizrahi, R., Agid, O., Borlido, C., Suridjan, I., Rusjan, P., Houle, S., Remington, G., Wilson, A. A., Kapur, S., 2011. Effects of antipsychotics on D3 receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [¹¹C]-(+)-PHNO. *Schizophr. Res.* 131 (1–3), 63–68.
- Morke, G., Widen, J. H., Grawe, R. W., 2008. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 8, 32.
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R., 2000. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 101 (4), 323–329.
- Nakamura, T., Kubota, T., Iwakaji, A., Imada, M., Kapás, M., Morio, Y., 2016. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des. Dev. Ther.* 10, 327–338.
- Olivares, J. M., Sermon, J., Hemels, M., Schreiner, A., 2013. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann. General Psychiatry* 12 (1), 32.
- Pigott, T. A., Carson, W. H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., Ingenito, G. G., Aripiprazole Study, G., 2003. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J. Clin. Psychiatry* 64 (9), 1048–1056.
- Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., Currier, G. W., Melvin, G. A., Greenhill, L., Shen, S., Mann, J. J., 2011. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am. J. Psychiatry* 168 (12), 1266–1277.
- Schwartz, J. C., Diaz, J., Pilon, C., Sokoloff, P., 2000. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31 (2–3), 277–287.
- Simpson, G. M., Angus, J. W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.

34. Taylor, D., 2009. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 52, S13–S19.

35. Taylor, M., Chaudhry, I., Cross, M., McDonald, E., Miller, P., Pilowsky, L., Strickland, P., Relapse Prevention in Schizophrenia Consensus, G., 2005. Towards consensus in the long-term management of relapse prevention in schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 20 (3), 175–181.

36. 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., 2013. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382 (9904), 1575–1586.

Оригінал статті опубліковано в журналі *Schizophrenia Research*. 2016 Oct; 176 (2–3): 264–271.

Переклад з англ. мови Н. Курпіненко

Надійшла до редакції 09.06.2020

Карипразин, частковий агоніст D₃/D₂-дофамінових рецепторів з переважною спорідненістю до D₃-дофамінових рецепторів, продемонстрував ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях при шизофренії. У цьому багатонаціональному, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в паралельних групах, оцінювали ефективність, безпеку і переносимість карипразина, що застосовують з метою профілактики рецидивів у дорослих пацієнтів, які хворіють на шизофренію. Тривалість дослідження становила до 97 тижнів. Симптоми шизофренії купірували/стабілізували за допомогою карипразина в дозі 3–9 мг/добу протягом 20-тижневої фази лікування у відкритому режимі, що складається з 8-тижневої початкової фази з гнучким підбором дози і 12-тижневої фази стабілізації із застосуванням фіксованої дози препарату. Пацієнти, які завершили лікування у відкритому режимі, і стан яких стабілізувався, були рандомізовані на дві групи для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі (до 72 тижнів): пацієнти першої групи і далі отримували карипразин (у фіксованій дозі 3, 6 або 9 мг/добу), а пацієнтам другої групи було призначено плацебо. Первинним параметром ефективності був час до розвитку рецидиву (погіршення показників вираженості симптомів, госпіталізація до психіатричного відділення, агресивна/буйна поведінка або ризик суїцидальних думок і дій). Для забезпечення безпеки в разі розвитку рецидиву вживали відповідних клінічних заходів. Фазу лікування у відкритому режимі завершили загалом 264 з 765 пацієнтів. Для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі були рандомізовані 200 пацієнтів, які відповідали критеріям включення: 99 осіб — в групу плацебо і 101 — в групу застосування карипразина. Час до розвитку рецидиву був достовірно довшим у пацієнтів, що приймали карипразин, порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо ($P = 0,0010$, відповідно до критерію *log-rank*). Рецидив стався у 24,8 % пацієнтів, що приймали карипразин, і у 47,5 % пацієнтів, які отримували плацебо (відношення ризиків [95 % ДІ] = 0,45 [0,28–0,73]). Небажані явища під час фази лікування у відкритому режимі були зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів: у 19,2 % пацієнтів спостерігалася акатизія, у 14,4 % — безсоння і у 12,0 % — головний біль. У фазі лікування в подвійному сліпому режимі небажаних явищ карипразина не спостерігалася. Тривале лікування карипразином продемонструвало достовірно більш виражену ефективність порівняно з плацебо в плані профілактики рецидивів у пацієнтів з шизофренією. Довгостроковий профіль безпеки в цьому дослідженні відповідав профілю безпеки, який спостерігався в попередніх клінічних дослідженнях карипразина. Ідентифікатор цього клінічного дослідження [ClinicalTrials.gov: NCT01412060](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01412060).

Ключові слова: шизофренія, карипразин, тривале лікування, профілактика рецидивів, рандомізоване контрольоване дослідження, пероральні антипсихотичні препарати

Abstract. Cariprazine, a dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist with preference for D₃ receptors, has demonstrated efficacy in randomized controlled trials in schizophrenia. This multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluated the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine for relapse prevention in adults with schizophrenia; total study duration was up to 97 weeks. Schizophrenia symptoms were treated/stabilized with cariprazine 3–9 mg/d during 20-week open-label treatment consisting of an 8-week, flexible-dose run-in phase and a 12-week fixed-dose stabilization phase. Stable patients who completed open-label treatment could be randomized to continued cariprazine (3, 6, or 9 mg/d) or placebo for double-blind treatment (up to 72 weeks). The primary efficacy parameter was time to relapse (worsening of symptom scores, psychiatric hospitalization, aggressive/violent behavior, or suicidal risk); clinical measures were implemented to ensure safety in case of impending relapse. A total of 264/765 patients completed open-label treatment; 200 eligible patients were randomized to double-blind placebo ($n = 99$) or cariprazine ($n = 101$). Time to relapse was significantly longer in cariprazine — versus placebo-treated patients ($P = .0010$, log-rank test). Relapse occurred in 24.8% of cariprazine- and 47.5% of placebo-treated patients (hazard ratio [95% CI] = 0.45 [0.28, 0.73]). Akathisia (19.2%), insomnia (14.4%), and headache (12.0%) were reported in $\geq 10\%$ of patients during open-label treatment; there were no cariprazine adverse events $\geq 10\%$ during double-blind treatment. Long-term cariprazine treatment was significantly more effective than placebo for relapse prevention in patients with schizophrenia. The long-term safety profile in this study was consistent with the safety profile observed in previous cariprazine clinical trials. [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01412060](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01412060).

Keywords: schizophrenia; cariprazine; long-term treatment; relapse prevention; randomized controlled trial; oral antipsychotics