

УДК: 616.89-02-084

Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем

©2020. И.В. Доровских^{1*}, Т.А. Павлова¹, Ю.М. Шайдеггер²¹ 1586-й военный клинический госпиталь Министерства обороны РФ, г. Подольск, Россия² Национальный научный центр наркологии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

* e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.09.2020 г.

После доработки 26.09.2020 г.

Принята к публикации 27.09.2020 г.

В представленной статье приведен обзор причин и механизмов развития лекарственной гиперпролактинемии, связанной с приемом антипсихотиков, и описаны ее основные клинические симптомы. Рассмотрены наиболее вероятные факторы высокой частоты развития ГП при применении антипсихотиков в практике врача-психиатра, сохраняющейся в настоящее время. Представлены современные методы профилактики и коррекции гиперпролактинемии, разработанные отечественными и зарубежными исследователями. Сделан акцент на важности и необходимости (с целью профилактики ГП и ее своевременного купирования) тщательного сбора анамнеза пациента, лабораторно-инструментального обследования, контроля динамики гормональных показателей, правильного выбора терапевтической тактики. Рассмотрен нейроэндокринный профиль антипсихотиков последней генерации. Особое внимание уделено частичному агонисту D₂- и D₃-дофаминовых рецепторов – карипразину. На основе обзора последних клинических исследований подробно рассмотрены возможности его применения в клинической практике, представлен нейроэндокринный профиль препарата. Оценены перспективы его использования в качестве корректора ГП, ассоциированной с терапией психических расстройств другими антипсихотиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин; гиперпролактинемия; антипсихотики; коррекция гиперпролактинемии; нейроэндокринный профиль; частичные агонисты D₂-дофаминовых рецепторов; частичные агонисты D₃-дофаминовых рецепторов; карипразин

DOI: 10.17816/phf46072/2713-153X-2020-3-2-58-63

СОКРАЩЕНИЯ:

ГП – гиперпролактинемия;

НМЦ – нарушения менструального цикла;

МРТ – магниторезонансная томография;

КТ – компьютерная томография.

ВВЕДЕНИЕ

С открытием традиционных антипсихотиков психиатры столкнулись с проблемой целого ряда нежелательных побочных эффектов нейролептической терапии, в том числе нейроэндокринных. Прежде всего речь идет о лекарственной гиперпролактинемии, зачастую остававшейся без должного внимания.

Использование атипичных антипсихотиков, как оказалось, также приводит к нейроэндокринным изменениям, однако с меньшей частотой в сравнении с традиционными. Несмотря на это, сохраняется неоднозначность ситуации. Осведомленность большинства психиатров о возможном развитии лекарственной ГП, ее клинических проявлениях и последствиях (галакторея, нарушения менструального цикла (НМЦ), сексуальные дисфункции, развитие остеопороза и повышение риска онкологических заболеваний) не способствует проведению врачами конкретных мероприятий по ее профилактике и коррекции [1].

На сложившуюся ситуацию, по всей видимости, оказывают влияние несколько факторов:

1. Отсутствие лабораторных возможностей для оценки гормонального профиля пациентов во многих амбулаторных и стационарных психиатрических лечебных учреждениях. Вследствие этого психиатры опасаются устранения клинических проявлений гиперпролактинемии, не подтвержденной анализом крови на содержание пролактина.
2. Недостаточное внимание части психиатров к проблеме лекарственной ГП, отсутствие понимания необходимости ее обязательного выявления и устранения.
3. Альтернативность клинических эффектов от применения препаратов, использующихся с целью коррекции лекарственной ГП, – агонистов D₂-дофаминовых рецепторов (каберголин и бромкриптин), которые могут, наряду с устранением ГП, приводить к обострению психотической симптоматики.
4. Появление антипсихотиков последнего поколения, таких как арипипразол, карипразин и брекспипразол (препарат, не зарегистрированный в РФ), имеющих принципиально отличающийся механизм действия и более благоприятный профиль переносимости, в особенности нейроэндокринный.

В данной статье рассматриваются современные методы профилактики и коррекции лекарственной ГП, а также нейроэндокринный профиль наиболее безопасного в данном отношении препарата последнего поколения – карипразина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным научной литературы, распространенность лекарственной ГП, ассоциированной с применением антипсихотиков, составляет 42–89% от общей популяции, у женщин в перименопаузальном периоде – чаще (48–93%) [2, 3]. Лекарственная ГП приводит к серьезным клиническим нарушениям: галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, в том числе и хронические (повышение риска развития остеопороза, опухолей

гипофиза и онкологии молочной железы) [4, 5]. В развитии лекарственной ГП ключевую роль, вероятно, играет блокада антипсихотиками D₂-рецепторов тубероинфундулярного дофаминергического пути, что приводит к снижению секреции дофамина и уменьшению его ингибирующего действия на секрецию пролактина [6].

Для профилактики лекарственной ГП и ее клинических проявлений у больных, длительное время принимающих антипсихотики, зарубежным научным сообществом эндокринологов разработаны рекомендации по минимизации нежелательных нейроэндокринных эффектов у таких пациентов и улучшению качества их жизни:

1. Подробный сбор первичного анамнеза с учетом выявления эндокринной патологии как у пациента, так и у его ближайших родственников.
2. Обсуждение с пациентом вероятных нейроэндокринных побочных эффектов планируемой психофармакотерапии (в особенности, связанных с развитием ГП) с целью успешного взаимодействия в профилактике и коррекции данных нежелательных явлений.
3. Обязательный контроль уровня пролактина в сыворотке крови до начала терапии и через несколько месяцев у всех больных, принимающих антипсихотики. При этом отсутствие таких симптомов, как галакторея и НМЦ, не позволяет судить об отсутствии клинических симптомов ГП. Необходимо учитывать также возможное возникновение сексуальных дисфункций. Низкий уровень ГП (1000 мМЕ/л) необходимо контролировать один раз в шесть месяцев. Уровень более 3000 мМЕ/л требует обязательного исключения наличия гормонально пролактин-продуцирующей опухоли гипофиза путем проведения инструментальных методов исследования (МРТ, КТ головного мозга) и наблюдения эндокринологом.
4. В случае увеличения дозы антипсихотика – необходимость контроля уровня пролактина спустя несколько месяцев после коррекции дозировки препарата.
5. При выявлении ГП следует также исключить гипонадизм. С этой целью необходимо определить уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и тестостерона) с их последующим контролем раз в шесть месяцев.
6. Любые изменения в молочных железах и менструальном цикле у пациентов женского пола требуют обследования до начала терапии и последующего их контроля раз в три месяца.
7. Пациентам, принимающим антипсихотики более пяти лет и при этом страдающим лекарственной ГП, показано проведение денситометрии с целью оценки риска развития остеопороза.
8. Пациентам мужского пола старше 50 лет и пациентам в постменопаузе, входящим в группу риска переломов из-за снижения плотности костной ткани, при выявлении первых признаков остеопороза необходимо контролировать уровень витамина D раз в шесть месяцев.

Помимо вышеизложенного, предложен также ряд терапевтических рекомендаций:

1. При ГП выше 1000 мМЕ/л и наличии ее клинических симптомов может использоваться несколько вариантов терапевтической коррекции, таких как снижение дозы антипсихотика, введение в терапию препарата с доказанной эффективностью в отношении снижения уровня пролактина (арипразол) либо замена антипсихотика на другой, с более благоприятным нейроэндокринным профилем (карипразин).

2. При уровнях ГП более 2000 мМЕ/л, даже при отсутствии клинических проявлений (галакторея, НМЦ), терапевтическая коррекция является обязательной из-за высокого риска отдаленных последствий (остеопороз, онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология) [7].

Работы отечественных исследователей позволяют дополнить указанные выше рекомендации. В случае достижения терапевтически эффективной дозы антипсихотика:

- при развитии ГП и хорошей терапевтической эффективности следует снизить дозу антипсихотика;
- при ГП и недостаточной терапевтической эффективности следует заменить данный антипсихотик на препарат с более благоприятным нейроэндокринным профилем (например, карипразин).

Укажем также рекомендации по контролю уровня пролактина во время проведения антипсихотической терапии препаратами, минимально влияющими на уровень пролактина:

1. Введение в терапию антипсихотиков, снижающих уровень пролактина.

2. При развитии симптомов ГП: введение в терапию препарата из группы агонистов дофамина (бромкриптин, каберголин).

3. Пациентам, входящим в группу риска, по достижении терапевтически эффективной дозы антипсихотика рекомендовано назначение антипсихотических препаратов, стабилизирующих уровень пролактина [6,8].

Однако все указанные методы контроля и коррекции лекарственной ГП имеют ряд существенных ограничений и недостатков:

- используемые в коррекции лекарственной ГП препараты – агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин) действуют альтернативно антипсихотикам, приводят к снижению их эффективности и могут способствовать обострению психотической симптоматики;
- уменьшение дозы антипсихотика или его замена на препарат, в меньшей степени влияющий на эндокринный фон пациентов, зачастую приводит к снижению качества выхода пациента из психотического состояния и сопровождается неполной редукцией ГП.

К наиболее эффективным методам коррекции лекарственной ГП, вызванной антипсихотиками, вероятно, относится введение в терапию препаратов, стабилизирующих

уровень пролактина либо переход от антипсихотика, повышающего уровень пролактина, к препарату с благоприятным нейроэндокринным профилем переносимости. В частности, оба метода предполагают применение антипсихотиков последнего поколения (арипразол, карипразин) [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В одном из научных обзоров антипсихотики нового поколения (карипразин и арипипразол) представлены как препараты, способные приводить к снижению фонового уровня пролактина [11]. В ряде исследований доказано, что арипипразол не только не приводит к развитию ГП, но и, в сравнении с плацебо, способствует снижению уровня пролактина [12, 13], что связано с его особым рецепторным действием [14].

Однако, проводя сравнение между арипипразолом и карипразином, следует отметить, что в ряде случаев первый неэффективен для коррекции ГП, вызванной некоторыми антипсихотиками. Так, атипичный антипсихотик амисульприд, часто приводящий к развитию ГП, блокирует дофаминовые D₂-рецепторы, находящиеся преимущественно за пределами гематоэнцефалического барьера. При этом, несмотря на более высокое сродство к данным рецепторам, арипипразол не может блокировать их достаточное количество для того, чтобы корригировать ГП, вызванную амисульпридом [15].

Учитывая, что, по имеющимся данным, арипипразол показывает лишь частичную эффективность при коррекции лекарственной ГП, интересными представляются аналогичные исследования карипразина.

В ряде краткосрочных и долгосрочных исследований установлено, что карипразин приводит к снижению уровня пролактина на 276,5 мМЕ/л – 362,0 мМЕ/л по сравнению с исходными значениями [11]. В открытом исследовании пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в дозах 3–9 мг/сут в течение двенадцати месяцев, проводилась оценка профиля переносимости и долгосрочной безопасности. Уровни пролактина у пациентов снизились в среднем на 361,7 мМЕ/л по сравнению с исходными, а масса тела увеличилась в среднем на 1,5 кг [16].

В других аналогичных исследованиях прием карипразина у пациентов с шизофренией в течение года способствовал снижению среднего уровня пролактина по сравнению с фоновым. В одном из них при оценке массы тела у 33% пациентов отмечалось ее увеличение, у 8% – уменьшение, а среднее увеличение массы тела составило 1,87 кг [17, 18].

В целом, ни в одном из проведенных клинических исследований не отмечалось проявлений лекарственной ГП, которые требовали бы экстренных мер коррекции или отмены препарата у пациентов, получавших карипразин. Лишь в некоторых долгосрочных исследованиях отмечалось незначительное повышение уровня пролактина в пределах референсного интервала, но и здесь о развитии лекарственной ГП не сообщалось. При этом в краткосрочных исследованиях отмечалось значимое снижение уровня пролактина, более ярко выраженное у пациентов женского пола по сравнению с мужчинами.

У больных с шизофренией и маниакальными эпизодами с психотическими симптомами наблюдалось снижение уровня пролактина после отмены ранее назначенного антипсихотика, вызывающего ГП, и перехода на терапию карипразином [19]. Кроме того, по нашим клиническим наблюдениям, карипразин в суточной дозе 6 мг обладает достаточно мощным действием, купирующим психозы.

В исследованиях, посвященных терапии шизофрении, у больных, получавших карипразин, не отмечалось повышения уровня пролактина даже в пределах референсного интервала. Более того, не сообщалось о развитии лекарственной ГП и ее клинических проявлений в процессе приема данного препарата.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение карипразина, в отличие от других антипсихотиков, не приводит к развитию лекарственной ГП и ее основных симптомов – галактореи и аменореи

у женщин, гинекомастии и сексуальных дисфункций у мужчин. Доказано, что карипразин также не оказывает негативного влияния на почечную функцию, что, наряду с отсутствием нейроэндокринных побочных эффектов, демонстрирует безопасность его применения [19].

Таким образом, на сегодняшний день достаточно мощный антипсихотик последнего поколения – карипразин – имеет наиболее благоприятный нейроэндокринный профиль, не приводит к развитию лекарственной ГП и повышению массы тела пациентов. Это позволяет использовать его как для купирования острых психотических состояний, так и для проведения долгосрочной терапии, и при этом обеспечить ее нейроэндокринную безопасность и повысить приверженность к лечению хронических больных. Кроме того, применение карипразина ввиду не только отсутствия нейроэндокринных нежелательных явлений, но и клинически доказанной способности снижать уровень пролактина может быть использовано в качестве успешного метода профилактики и коррекции лекарственной ГП, вызванной другими антипсихотиками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32 (8): 1978-81. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.016.
2. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry*. 2008;8: 31. DOI: 10.1186/1471-244X-8-31.
3. Wang ZM, Xiang YT, An FR, et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China. *Perspect. Psychiatr. Care*. 2014; 50 (4): 257-63. DOI: 10.1111/ppc.12050.
4. Meaney AM, Smith S, Howes OD, et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 2004; 184: 503-8. DOI: 10.1192/bjp.184.6.503.
5. Szarfman A, Tønning JM, Levine JG, et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*. 2006; 26 (6): 748-58. DOI: 10.1592/phco.26.6.748.
6. Горобец, Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция / Л.Н. Горобец, Г.Э. Мазо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №10. – С. 122–130.
7. Montejó AL, Arango C, Bernardo M, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)*. 2016; 9 (3): 158-73. DOI: 10.1016/j.rpsm.2015.11.003.
8. Горобец, Л.Н. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии / Л.Н. Горобец, Г.Э. Мазо // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – №2. – С. 79–85.
9. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment. Health Clin*. 2016; 6 (4): 185-90. DOI: 10.9740/mhc.2016.07.185.
10. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Curr. Neuropharmacol*. 2017; 15 (8): 1192-1207. DOI: 10.2174/1570159X15666170413115754.
11. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2017; 13: 757-77. DOI: 10.2147/TCRM.S117321.
12. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2003; 6 (4): 325-37. DOI: 10.1017/S1461145703003651.
13. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003; 60 (7): 681-90. DOI: 10.1001/archpsyc.60.7.681.
14. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M, et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J. Psychopharmacol*. 2010; 24 (6): 867-73. DOI: 10.1177/0269881109102788.

15. Chen CK, Huang YS, Ree SC, et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010; 34 (8): 1495-9. DOI: 0.1016/j.pnpb.2010.08.012.

16. Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums*. 2018; 23 (1): 39-50. DOI: 10.1017/S1092852917000220.

17. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv. Ther.* 2013; 30 (2): 102-13. DOI: 10.1007/s12325-013-0006-7.

18. Durgam S, Greenberg WM, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017; 234 (2): 199-209. DOI: 10.1007/s00213-016-4450-3.

19. Reagila (cariprazine): assessment report. European Medicines Agency, 2017. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игорь Владимирович Доровских, д-р мед. наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением 1586-го военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, г. Подольск, Россия; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Павлова, врач-психиатр 1586-го военного клинического госпиталя Министерства обороны Российской Федерации, г. Подольск, Россия; e-mail: Pava-6@yandex.ru

Юлия Михайловна Шайдеггер, мл. науч. сотр. отдела психотерапии и медицинской реабилитации в амбулаторных и стационарных условиях Национального научного центра наркологии – филиала Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения России, Москва, Россия; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Igor V. Dorovskikh, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Psychiatric Department 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Tatyana A. Pavlova, doctor-psychiatrist, 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia; e-mail: Pava-6@yandex.ru

Julia M. Scheidegger, junior researcher, Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia; e-mail: Scheidegger.julia@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Cariprazine is a modern antipsychotic with a favorable neuroendocrine profile

©2020. I.V. Dorovskikh^{1*}, T.A. Pavlova¹, J.M. Scheidegger²

¹ Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russia

² 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Moscow region, Russia

* e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru

Received September 18, 2020;

Revised September 26, 2020;

Accepted September 27, 2020

The article provides an overview of the causes and mechanisms of drug hyperprolactinemia associated with the use of antipsychotics and describes its main clinical symptoms. The most probable factors of the high frequency of DH development that persists to date when using antipsychotics in the practice of a psychiatrist have been considered. Modern methods of its prevention and correction developed by domestic and foreign researchers have been presented. Emphasis was placed on the importance and necessity of careful collection of the patient's medical history, laboratory and instrumental examination, monitoring of the dynamics of hormonal indicators, the correct choice of therapeutic tactics for the prevention of DH and its timely relief. The neuroendocrine profile of the latest generation of antipsychotics was considered. Special attention was paid to the partial agonist of D₂- and D₃-dopamine receptors – cariprazine. Based on the review of recent clinical studies, the possibilities of its use in clinical practice have been considered in detail, and the neuroendocrine profile of the drug has been presented. The prospects of its use as a corrector of DH associated with the treatment of mental disorders with other antipsychotics have been evaluated.

KEYWORDS: prolactin; hyperprolactinemia; antipsychotics; correction of hyperprolactinemia; neuroendocrine profile; partial agonists of D₂-dopamine receptors; partial agonists of D₃-dopamine receptors; cariprazine