

Негативные симптомы шизофрении: новые перспективы лечения карипразином

Negative symptoms of schizophrenia: new prospects of cariprazine treatment

doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-43-51

Обзор

**Alexandr M. Reznik^{1,2}, Alexandr L. Arbuzov^{1,3},
Sergej P. Murin¹, Alexej V. Pavlichenko²**

¹ *Moscow National University of Food Production, Moscow, Russian Federation*

² *Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russian Federation*

³ *Mental Health Clinic No. 5, Khotkovo, Russian Federation*

**Александр М. Резник^{1,2}, Александр Л. Арбузов^{1,3},
Сергей П. Мурин¹, Алексей В. Павличенко²**

¹ *Московский национальный университет пищевых производств, Москва, Россия*

² *Психиатрическая клиническая больница No 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия*

³ *Психиатрическая больница No 5 Московской области, Хотьково, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Cariprazine is a new piperazine derivative atypical antipsychotic, like aripiprazole and brexpiprazole. It has been approved for treating schizophrenia in many countries and has recently been included on the List of Essential Medicines in Russia. Unlike most other atypical antipsychotics, it shows high in vivo occupancy of dopamine D2 and D3 receptors at clinically relevant doses. In animal models, cariprazine has demonstrated dopamine D3 receptor-dependent pro-cognitive and anti-anhedonic effects, suggesting its potential for treating negative symptoms. This review summarizes the efficacy of cariprazine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia.

METHODS: A literature search of databases covering international and Russian journals, for articles published between 1st January 2010 and 1st June 2020.

RESULTS: Cariprazine demonstrated at least comparable efficacy in the treatment of schizophrenia symptoms to active comparators including risperidone, olanzapine or aripiprazole. The drug has a good safety profile. It appeared to be associated with a lower risk of metabolic syndromes and most extrapyramidal symptoms. The positive effect of cariprazine on the negative symptoms of schizophrenia may be associated with the elimination of secondary negative symptoms. However, of all the atypical antipsychotics to date, only cariprazine has a convincingly, methodologically robust proven advantage over risperidone in eliminating the predominant negative symptoms of schizophrenia. Yet only four studies have investigated the effect of cariprazine on the negative symptoms of schizophrenia. There is a lack of research into its direct impact on emotional-volitional disorders, anhedonia, cognitive symptoms and personality changes. However, there is evidence to suggest cariprazine is effective in treatment-resistant cases, but this requires further confirmation.

CONCLUSION: Cariprazine is an effective and well-tolerated agent for the treatment of schizophrenia and may be effective in cases where other antipsychotics have failed. Cariprazine has been shown to have a positive effect on negative symptoms. Further studies are needed to collect more data on long-term treatment of schizophrenia and especially negative symptoms.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Карипразин, новый атипичный антипсихотик, подобно арипипразолу и брекспипразолу представляющий собой производное пиперазина, был одобрен для лечения шизофрении во многих странах и недавно включен в России в список жизненно необходимых лекарственных препаратов. В отличие от большинства других атипичных антипсихотиков, карипразин *in vivo* в клинически значимых дозах проявляет высокую активность в отношении как дофаминовых D2-рецепторов, так и D3-рецепторов. В моделях на животных карипразин продемонстрировал зависимые от D3-рецептора дофамина прокогнитивные и антиангедонические эффекты, предполагая возможность лечения негативных симптомов. Данный обзор нацелен на выяснение данных об эффективности карипразина при лечении негативных симптомов шизофрении.

МЕТОДЫ: Был проведен поиск литературы по базам данных международных и российских журналов, опубликованных в период с 1 января 2010 года по 1 июня 2020 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Эффективность карипразина в отношении симптомов шизофрении была сопоставима с эффективностью препаратов сравнения, в частности, рисперидона и арипипразола. Установлен хороший профиль безопасности. В частности, при использовании карипразина отмечен низкий риск развития метаболического синдрома и появления большинства экстрапирамидных симптомов. Положительное влияние карипразина на негативные симптомы шизофрении может быть связано с устранением вторичных негативных симптомов. Однако из всех атипичных нейролептиков на сегодняшний день только карипразин имеет убедительно, методологически обоснованное преимущество перед рисперидоном в устранении преобладающих негативных симптомов шизофрении. В то же время изучению влияния карипразина на негативные симптомы шизофрении было посвящено всего 4 исследования. Остается неизученным непосредственное действие на эмоциональные, волевые расстройства, проявления ангедонии, когнитивные симптомы и изменения личности, происходящие у пациентов. Имеются данные, позволяющие предложить наличие лечебного эффекта у карипразина в резистентных случаях. Однако это требует дальнейшей проверки.

ВЫВОДЫ: Карипразин — эффективное и безопасное средство лечения шизофрении, которое может быть эффективным в тех случаях, когда применение других антипсихотиков оказались недостаточно результативным. Карипразин доказал свое лечебное действие в отношении негативной симптоматики. Однако для сбора дополнительных данных о долгосрочном лечении шизофрении и особенно негативных симптомов необходимы дальнейшие исследования.

Keywords: *cariprazine; negative symptoms; schizophrenia; mental disorders; treatment*

Ключевые слова: *карипразин; негативные симптомы; шизофрения; психические расстройства; лечение*

Эмоциональные и волевые нарушения, как проявления первичного психического дефекта и облигатные признаки раннего слабоумия (*Dementia praecox*), впервые определил Е. Краерелин еще в конце позапрошлого века [1]. Привитая J.H. Jackson (1884) [2] на ткань психиатрической клиники доктрина одного из основоположников медицинской методологии XIX века J.R. Reynolds (1861) [3] о негативных признаках, которые представляют собой «потерю жизненных свойств вследствие морфологического дефекта», оказалась необычайно жизнеспособной, доходчивой, релевантной и, поэтому, привлекательной как в теории, так и на практике.

Сто лет изучения, непрекращающейся научной дискуссии, использования в практической работе врачей показали, что негативные нарушения представляют центральные, патогномоничные и этиогенетически опосредованные симптомокомплексы [4]. В разное время выделяли разные их комбинации: дефицит выражения эмоций/эмоциональное уплощение/эмоциональную тупость; апатию/абулию; снижение целенаправленности/ослабление внимания/алогию; аутизацию/социальную изоляцию с отгороженностью/нарушение ролевого поведения; неопрятность и пренебрежение социальными нормами/странности

в поведении и облике [5, 6, 7]. Последнее время наиболее существенными признаками среди них стали считать две группы нарушений: дефицит эмоциональной экспрессии и апатию с абулией [6, 8]. Нарастающие по мере развития болезни, «ядерные» эмоциональные и волевые, а также типичные когнитивные нарушения объединяют и скрепляют всю концепцию шизофрении. Напротив, различные позитивные проявления и динамические характеристики эндогенного процесса отличаются широчайшим разнообразием и становятся причиной долгих дискуссий относительно диагностических признаков, границ болезни и различных ее вариантов [6, 9, 10, 11, 12]. Взаимодействуя с последними, негативные симптомы, по мнению А.Б. Смулевича и соавт. (2020), выступают в роли «трансформеров», которые видоизменяют характеристики изначально нозологически нейтральных расстройств [13]. Они же, негативные нарушения, создают значительное бремя болезни и чаще всего сохраняются в период ремиссии, когда сильно ослабевает или полностью редуцируется продуктивная психопатологическая симптоматика. В конечном счете, негативные симптомы в наибольшей степени обуславливают плохую социальную адаптацию и снижение профессионального функционирования, глубоко влияющие на все стороны повседневной жизни пациентов [11, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Вместе с тем негативные симптомы даже вне экзacerbаций редко проявляются в изолированном виде. Возникающие в продромальном периоде негативные изменения обычно трансформируются имеющимися конституциональными аномалиями или подвергаются генерализующему действию прежде латентных психопатологических радикалов, в результате чего в доминирующем периоде мы можем видеть разные варианты личностного искажения, крайними формами которых выступают синдромы экспансивной или дефензивной шизоидии. На этапах стабилизации болезни негативные симптомы объединяются с остаточными позитивными симптомокомплексами, образуя характерные для шизофрении и резко отличающиеся от других психических расстройств психопатологические образования. Мало того, исходно позитивные нарушения, со временем утрачивая многие качественные характеристики и яркость болезненного переживания, расширяют (амплифицируют) негативную составляющую общего психопатологического синдрома [13].

Общий для всех пациентов характер негативных

проявлений и последствий шизофрении, их неравномерная выраженность у разных больных, исключительное влияние на другие психопатологические проявления и на все стороны функционирования пациентов на всем протяжении болезни, особенная малая чувствительность к лечению определили то, что этот аспект шизофрении стал рассматриваться в качестве отдельной области с особыми патофизиологическими и терапевтическими последствиями [6, 12]. Хотя считается, что своевременно начатое лечение связано с ослаблением негативных симптомов [20], это может быть сложной задачей, поскольку они нередко развиваются исподволь, медленно, чаще всего образуют вместе с позитивными симптомами различные клинические сочетания, и поэтому их трудно обнаружить или отличить от других клинических признаков [21, 22, 23]. Более того, коварное начало незаметно подкрадывающегося эндогенного процесса предопределяет в дальнейшем его, как правило, непрерывное течение и худший исход, в том числе выраженность дефекта личности [24, 25, 26, 27, 28]. Диагностика пациентов с преимущественно негативными симптомами (без явных психотических признаков) часто откладывается, что приводит к увеличению продолжительности нелеченого психоза [29], которая тесно связана с худшим функциональным исходом [30]. Однако даже правильная диагностика и своевременное начало лечения не обеспечивают равной степени ослабления выраженности позитивных и негативных симптомов – последние значительно менее чувствительны к любой современной терапии [6, 31, 32].

Имеющиеся в нашем распоряжении антипсихотики обоих поколений показывают, в общем, хорошую эффективность при устранении или ослаблении позитивных симптомов шизофрении [33, 34]. В пользу существования прямого или косвенного противонегативного эффекта у антипсихотиков свидетельствует наличие общего, глобального антипсихотического действия, включающего в себя и эффект сдерживания прогрессивности процесса [35]. О его наличии говорит как наблюдающееся в популяции больных шизофренией значительное уменьшение частоты наиболее тяжелых исходных состояний, так и обнаруживаемое ухудшение функциональных исходов в случаях, когда больные долгое время не получали лечения [20]. Однако успехи в борьбе с острыми

симптомами шизофрении долгое время явно опережали другие эффекты нейролептиков. Поэтому со временем остро стал вопрос разработки средств предупреждения и коррекции негативных проявлений эндогенных психозов, а также восстановление психосоциального, семейно-бытового и профессионального функционирования, улучшение общего качества жизни пациентов при одновременной минимизации побочных эффектов психофармакотерапии [33, 34].

Использование антипсихотиков второго поколения привело к значительному снижению неврологических побочных эффектов, повышению результативности коррекции аффективных нарушений, улучшению комплаентности больных и повышению их социальной адаптации. Хотя первоначально предполагалось, что атипичные антипсихотики будут оказывать благотворное влияние на первичные негативные симптомы, и это желаемое действие подчеркивается среди эффектов антипсихотиков второго поколения [34]. Однако все чаще слышатся утверждения, что в действительности они не произвели революции в данной области лечения эндогенных психозов [36, 37, 38]. Так, метаанализ, сравнивающий антипсихотики первого и второго поколений, обнаружил, что только 4 препарата второго поколения (амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон [размеры эффекта = от $-0,13$ до $-0,32$]) были более эффективными в отношении негативных симптомов, чем препараты первого поколения. Другие 5 антипсихотических препаратов второго поколения (арипипразол, кветиапин, сертиндол, зипразидон и зотепин), напротив, не подтвердили своего особого влияния на тяжесть негативных симптомов [39]. В связи с этим был даже поставлен вопрос, может ли эффективность в отношении негативных симптомов рассматриваться как основной компонент атипичности антипсихотика [38]. Во втором метаанализе, сравнивающем антипсихотики второго поколения с плацебо, у антипсихотиков выявлена лучшая эффективность при лечении негативных симптомов, чем у плацебо. Однако величина эффекта для негативных симптомов ($-0,39$) оказалась меньше, чем размеры эффекта для общих симптомов ($-0,51$) или продуктивных симптомов ($-0,48$) [39]. Следует отметить, что в большинстве научных работ, включенных в эти метаанализы, были исследованы пациенты с преимущественно позитивными симптомами, поэтому некоторое улучшение,

возможно, было связано с изменениями в других областях — снижением остроты психоза, ослаблением депрессии или неврологических осложнений фармакотерапии [38]. Так или иначе, лечение негативных проявлений болезни и их последствий так и осталось главной неудовлетворенной потребностью при оказании помощи больным шизофренией [38].

В некоторой степени завышенные ожидания от антипсихотиков второго поколения были связаны с имеющимся у них действительно более сложным и мультимодальным нейрорецепторным действием, которое, кроме обычного для классических нейролептиков D2-блокирующего действия, включает аффинитет к D3-рецепторам, избирательное влияние на различные дофаминовые пути, антагонизм к ряду серотониновых рецепторов и даже блокаду реаптейка серотонина [35]. Последние 15 лет рецептор дофамина D3 в связи с его преимущественной экспрессией в мезолимбическом пути был идентифицирован как потенциальная нейрорхимическая мишень для лечения негативных, когнитивных и эмоциональных симптомов, связанных с шизофренией [40, 41, 42, 43, 44, 45]. Более того, активность ауторецептора D3 оказалась связана с регуляцией синтеза и высвобождения дофамина [46, 47, 48]. Предполагается, что антагонизм к D3-рецептору усиливает дофаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в определенных областях мозга, таких как префронтальная кора [49, 50], что может помочь смягчить негативные и когнитивные симптомы шизофрении. Кроме того, привлечение дофаминового рецептора третьего типа в качестве мишени воздействия объясняется надеждой получить новое лекарство, которое не будет вызывать свойственных D2-тропным антипсихотикам психопатологических, неврологических и вегетативных побочных эффектов.

Дальнейший поиск молекул, имеющих аффинитет к D3-рецептору, привел к синтезу нового активного и сильного парциального антагониста D3 и D2 рецепторов и частичного 5-HT_{1A} агониста [44, 51]. Новый препарат, имеющий химическую формулу транс-N-(4-(2-(4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-N',N'-диметиламид, был зарегистрирован с международным непатентованным наименованием «карипразин». Химически он относится к производным пиперазина, как, например, арипипразол и брекспипразол, к которым близок по строению [33]. В США

он имеет торговое название Vraylar®, а в Европе – Reagila® [52]. В отличие от других антипсихотиков, карипразин в клинически значимых дозах демонстрирует высокую занятость *in vivo* как D2-рецепторов, так и D3-рецепторов [51, 53]. В моделях на животных он продемонстрировал D3-зависимое позитивное действие на когнитивные функции и антидепрессантоподобное влияние на проявления ангедонии, что указывает на возможность лечения с его помощью негативных симптомов [54, 55]. Карипразин имеет химическое и фармакологическое сходство с арипипразолом. Например, оба действуют как частичные агонисты рецепторов дофамина D2 и D3. Однако карипразин значительно более избирателен по отношению к дофаминовому рецептору третьего типа по сравнению с рецептором второго типа [43]. По степени своего сродства к D3-рецепторам карипразин уступает только клозапину. По данным разных исследователей, аффинитет карипразина к D3-рецепторам, измеренный на клонированных рецепторах человека *in vitro*, превышает его же аффинитет к клонированным человеческим D2-рецепторам *in vitro* в 6–10 раз [43, 56, 57, 58]. В недавнем исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у здоровых взрослых карипразин показал значительную занятость дофаминового рецептора D3 (N60%) даже в дозе 1 мг/сут [53]. У пациентов с шизофренией при дозе 1,5 мг/сут процент оккупации D2- и D3-рецепторов превысил 69–75% [59]. Тот факт, что карипразин является слабым парциальным агонистом, а не полным антагонистом D2- и D3-дофаминовых рецепторов, обеспечивает возможность достижения при лечении его терапевтическими дозами очень высокого процента занятости D2- и D3-дофаминовых рецепторов (приблизжающегося к 90–100%) без развития выраженных экстрапирамидных симптомов, что совершенно недостижимо без развития тяжелых ЭПС и даже абсолютной акинезии при использовании полных антагонистов D2-рецепторов, будь то классические нейролептики или атипичные антипсихотики [50, 60]. Все это обеспечивает эффективность карипразина в случаях резистентной шизофрении, при которой обеспечиваемая антипсихотиками обоих поколений 60–80% степень занятости D2-рецепторов оказывается недостаточной для получения терапевтического эффекта [50, 60]. Мало того, получены данные, что карипразин при длительном приеме способен повышать плотность

D3-рецепторов в ряде областей мозга. Между тем у нелеченых больных шизофренией обычно экспрессия D3-рецепторов (образование их на цитоплазматической мембране) исходно снижена в противоположность повышенной экспрессии D2-рецепторов. Таким образом, апрегуляция D3-рецепторов (регуляция, направленная на повышение плотности рецепторов), скорее всего, является полезным эффектом карипразина [61]. Мало того, применение карипразина косвенным механизмом приводит к апрегуляции и функциональной активности NMDA-рецепторов, чего не наблюдается при применении других неклозапиновых антипсихотиков [61]. Иными словами, есть основания считать карипразин в настоящее время единственным препаратом способным оказывать влияние на основное звено патогенеза шизофрении, так как именно гиподисфункция NMDA-рецепторов, как принято считать сегодня, лежит в основе патогенеза шизофрении и вторично обуславливает наблюдаемые при ней нарушения в работе дофаминергической и серотонинергической системы мозга [50].

Будучи парциальным агонистом с рецепторной избирательностью, карипразин повышает активность недостижимых внутренними агонистами систем и предотвращает избыточную и вредную стимуляцию повышенным уровнем эндогенного агониста в другой системе. В частности, он преимущественно подавляет чрезмерную спонтанную активность мезолимбических дофаминергических нейронов, что обуславливает его общую и избирательную антипсихотическую активность, и повышает активность нейронов мезокортикального тракта, что обеспечивает антинегативное и прокогнитивное действие [58]. При этом он почти не оказывает влияния на дофаминергические нейроны нигростриарной системы, и поэтому имеет низкий риск провоцирования ЭПС, акатизии и поздней дискинезии. Также карипразин слабо влияет на рецепторы тубероинфундибулярного пути, чем объясняется низкий риск гиперпролактинемии и сексуальных нарушений [50, 62].

Карипразин является агонистом 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов, сильным антагонистом 5-HT_{2B}, умеренным антагонистом 5-HT_{2A} и слабым антагонистом 5-HT_{2C}-серотониновых рецепторов [43, 57, 63]. Эти его рецепторные свойства способствуют повышению уровней дофамина и норадреналина в префронтальной коре, уровня дофамина

в нигростриарном и тубероинфундибулярном трактах и таким образом дополнительно уменьшают вероятность экстрапирамидных симптомов, гиперпролактинемии, нейролептических депрессий, индуцированных антипсихотиками негативных нарушений и когнитивного дефицита [50, 57].

Достоинством карипразина следует считать также отсутствие антагонизма к М3-холинергическим (мускариновым) рецепторам, а также низкий аффинитет к Н1-гистаминовым и серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам, что предопределяет у него почти полное отсутствие таких эффектов, как чрезмерная сонливость, повышение аппетита, прибавку веса, обеспечивает низкий риск метаболических нарушений и сахарного диабета [50, 57, 64, 65].

Обобщая анализ особенностей фармакодинамики и ожидаемых ее клинических эффектов можно сказать следующее. Присущее карипразину преобладающее влияние на D₃-рецепторы в сочетании с его парциальным агонизмом к ним дает основание ожидать при его применении благотворное воздействие на негативную, когнитивную и депрессивную симптоматику шизофрении [33, 42, 43, 55], лечебный эффект в резистентных случаях [33, 60], а также небольшой риск нежелательных явлений [33].

Общая эффективность карипразина при лечении шизофрении была показана в ряде РКИ и проявлялась его превосходством в различных дозировках (от 1,5 мг до 9 мг в день) над плацебо по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и по шкале общего клинического впечатления [57, 62, 66, 67, 68]. Вместе с тем влияние карипразина на острую психотическую симптоматику не превосходило эффективности других антипсихотиков, например, рисперидона [62].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) карипразина в долгосрочной поддерживающей терапии рекомендованными дозами от 1,5 до 6 мг в сутки была установлена его высокая, превосходящая в два раза плацебо, противорецидивная активность [Durgam S. et al., 2016], безопасность и хорошая переносимость [69, 70], а также превосходящая, например, рисперидон, активность в отношении негативной, аффективной симптоматики, когнитивных нарушений, а также положительное влияние на качество жизни больных [71, 72]. При этом для достижения хорошего эффекта в лечении негативных симптомов

реже требовалось назначения относительно высоких доз карипразина. Надо сказать, что выраженные отличия во влиянии на негативные симптомы отмечались при длительной терапии, т.е. для получения положительного эффекта в данном вопросе может потребоваться более продолжительное лечение, чем обычно требуется для оценки эффективности влияния на позитивную симптоматику [71].

Метаанализ, обобщающий данные 21 РКИ, позволил авторам сделать вывод, что из всех неклозапиновых антипсихотиков только для карипразина в сравнении с рисперидоном убедительно, методологически корректно доказано преимущество в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении. В этом отношении для всех остальных атипичных антипсихотиков продемонстрировано лишь преимущество над классическим нейролептиком (галоперидолом). Парные сравнения других неклозапиновых антипсихотиков второго поколения между собой дали противоречивые результаты, или же использованные в исследованиях выборки пациентов оказались малы для того, чтобы делать однозначные выводы [73].

Уменьшение выраженности негативных симптомов наблюдается с течением времени на фоне лечения карипразином как клинически стабильных пациентов с шизофренией с преобладающими негативными симптомами, так и пациентов с ухудшением течения болезни, проявляющимся преимущественно усилением негативной симптоматики [38]. Например, карипразин в суточной дозе 4,5–6 мг спустя 6 недель применения оказался эффективным средством лечения негативных проявлений у пациентов с обострением шизофрении, проявляющимся умеренными или тяжелыми негативными симптомами без преобладания позитивных симптомов [38]. В частности, для обеих доз карипразина по сравнению с плацебо на 6-й неделе лечения оказался значимо выше процент пациентов, которые соответствовали критериям ответа по фактору оценки позитивных симптомов шкалы PANSS (PANSS factor score for negative symptoms — PANSS-FSNS). В состав фактора оценки негативных симптомов входят значения следующих пунктов: уплощение аффекта (N1), эмоциональная отстраненность (N2), недостаточный раппорт (N3), пассивно-апатический социальный уход (N4), недостаток спонтанности и плавности беседы (N6),

двигательная заторможенность (G7), активное социальное уклонение (G16) [74]. В отличие от карипразина различия PANSS-FSNS для рисперидона и арипипразола по сравнению с плацебо не соответствовали статистической значимости. Эти результаты свидетельствуют о том, что карипразин эффективен при лечении обострений шизофрении, когда отмечается преобладание умеренных и тяжелых негативных симптомов и без значительного усиления позитивных симптомов. При этом похоже, что влияние карипразина на негативные симптомы, по крайней мере, частично независимо от улучшения позитивных и экстрапирамидных симптомов [38]. Последнее представляется весьма важным, поскольку улучшение негативных симптомов часто бывает вторичным по отношению к эффектам в других психопатологических доменах, что затрудняет выявление эффектов лечения непосредственно первичных негативных симптомов.

Наконец, интерес вызывают данные об эффективности карипразина в отношении ослабления симптомов и восстановления социального функционирования в случаях, когда пациенты прежде многие годы не получали лечения и имели как стойкие позитивные, так и тяжелые негативные проявления шизофрении [38].

Имея меньшую по сравнению с арипипразолом внутреннюю агонистическую активность по отношению к D2-рецептору, карипразин гораздо реже арипипразола вызывает обострение продуктивной психопатологической симптоматики (брёда, галлюцинаций), возбуждение, тревогу или бессонницу в начале терапии [33].

В связи с довольно высокой нейрорецепторной избирательностью, карипразин отличается меньшим, по сравнению с арипипразолом и брекспипразолом, потенциалом вызывания метаболических побочных эффектов, улучшенной переносимостью и безопасностью. В частности, по сравнению с ними он менее склонен вызывать прибавку массы тела, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или гипергликемию, реже вызывает развитие сахарного диабета 2-го типа или метаболического синдрома. Уровень метаболических побочных эффектов при применении карипразина не отличается от плацебо [57, 65, 68]. Низкая частота метаболических побочных эффектов выгодно отличает препарат

от других антипсихотиков второго поколения. Среди экстрапирамидных симптомов при использовании карипразина чаще всего отмечается акатизия, что объясняется механизмом действия препарата [33]. Вместе с тем, повышение вероятности акатизии невелико по сравнению с применением плацебо и оно меньше, чем у арипипразола. Вызванная карипразином акатизия по шкале Барни обычно не бывает тяжелой [65].

В заключение можно сказать, что с учетом доказанной купирующей, противорецидивной активности, имеющихся преимуществ в устранении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, данных об эффективности в резистентных случаях, в сочетании с хорошим профилем безопасности, карипразин может стать хорошим дополнением к уже имеющимся средствам лечения шизофрении и других первичных психотических расстройств. Хорошие перспективы использования данного препарата открываются в связи с полученными данными о его надежном противорецидивном действии, эффективностью при лечении запущенных случаев, а также способностью ослаблять выраженность негативных симптомов. Вместе с тем остается недостаточно изученным влияние карипразина на различные составляющие дефект-синдрома. Интересным может стать изучение характера влияния нового антипсихотика на общие психопатологические синдромы, образующиеся из своеобразных комбинаций позитивных и негативных нарушений в периоды стабилизации различных клинических вариантов шизофрении.

Вклад авторов: А.М. Резник: планирование, поиск, извлечение и отбор данных, подготовка текста. А.Л. Арбузов: поиск и извлечение данных, подготовка текста. С. П. Мурин: поиск и извлечение данных. А.В. Павличенко: методология, редактирование.

Финансирование: Обзор был проведен без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор, ответственный за переписку:

А.М. Резник
a.m.reznik1969@gmail.com

Цитировать:

Резник А.М., Арбузов А.Л., Мурин С.П., Павличенко А.В. Негативные симптомы шизофрении: новые перспективы лечения карипразином // Consortium Psychiatricum. 2020. Т.1, №2. doi:10.17650/2712-7672-2020-1-2-43-51

Список литературы

1. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Leipzig: Verlag von J.A. Barth; 1899. <https://archive.org/details/psychiatrieeinle02krae/page/n7/mode/2up>
2. Jackson JH. A dynamic interplay between positive and negative factors in insanity. Levels of dissolution and mental symptoms. Dialogues in philosophy, mental and neuro sciences. 2020; 13 (1): 23-31. <http://www.crossingdialogues.com/Ms-E20-01.htm>
3. Reynolds JR. Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases. London: John Churchill, New Burlington street, 1861. <https://archive.org/details/b21496134/page/n5/mode/2up>
4. van Rooijen G, Isvoranu AM, Meijer CJ, et al. A symptom network structure of the psychosis spectrum. Schizophr Res. 2017; 189: 75-83. doi:10.1016/j.schres.2017.02.018.
5. Hawkins KA, McGlashan TH, Quinlan D, et al. Factorial structure of the Scale of Prodromal Symptoms. Schizophr Res. 2004;68(2-3):339-347. doi:10.1016/S0920-9964(03)00053-7.
6. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. Schizophr Bull. 2006;32(2):214-219. doi:10.1093/schbul/sbj053.
7. Sayers SL, Curran PJ, Mueser KT. Factor structure and construct validity of the scale for the assessment of negative symptoms. Psychol Assessment. 1996; 8: 269-280. doi: 10.1037/1040-3590.8.3.269.
8. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с. [Shmukler AB. Shizofreniya. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russian)].
9. Снежневский А.В. (1966) О течении и нозологическом единстве шизофрении (Методика и результаты исследования). Вестник Академии медицинский наук СССР. 3: 3-10. [Snezhnevskij AV. On the course and nosological unity of schizophrenia (Methodology and research results). O techenii i nozologicheskom edinstve shizofrenii (Metodika i rezul'taty issledovaniya). Vestnik Akademii medicinskij nauk SSSR. 1966; 3: 3-10. (In Russian)].
10. Снежневский А.В. (1969) Шизофрения и проблемы общей патологии. Вестник Академии медицинский наук СССР. 4: 3-8. [Snezhnevskij AV. Schizophrenia and problems of general pathology. Shizofreniya i problemy obshchej patologii. Vestnik Akademii medicinskij nauk SSSR. 1969: 4: 3-8. (In Russian)].
11. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. Schizophr Bull. 2010;36(2):359-369. doi:10.1093/schbul/sbn094.
12. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia: part III. speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. Schizophrenia Bulletin. 1974; 1 (11): 61-75. doi: 10.1093/schbul/1.11.61.
13. Смулевич А.Б., Ключник Т.П., Лобанова В.М., Воронова Е.И. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6 вып 2.): 13-22. [Smulevich AB, Kluschnik TP, Lobanova VM, Voronova EI. Negative and positive disorders of schizophrenia (issues of co-dependence, psychopathology and pathogenesis). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120 (6): 13-22 (In Russian)]. doi: 10.17116/jnevro202012006213.
14. Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. Eur Psychiatry. 2012;27(6):432-436. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.015.
15. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. World Psychiatry. 2017; 16(1): 14-24. doi: 10.1002/wps.20385.
16. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. Am J Psychiatry. 2005; 162(3): 495-506. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.495.
17. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D, Marder S. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. Schizophr Res. 2013;150(2-3):339-342. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.014.
18. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, et al. Negative symptoms in schizophrenia--the remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. Schizophr Res. 2013; 150 (2-3): 334-338. doi:10.1016/j.schres.2013.06.023.
19. Suttajit S, Pilakanta S. Predictors of quality of life among individuals with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1371-1379. Published 2015 May 28. doi: 10.2147/NDT.S81024
20. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms – a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Schizophr Res. 2012;142(1-3):12-19. doi:10.1016/j.schres.2012.08.017
21. Бархатова А.Н. Прогностическое значение психопатологической структуры ремиссий в инициальной стадии шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3): 5-11. [Barkhatova AN. Prognostic importance of the psychopathological remission structure at the initial stage of schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119 (3): 5-11. (In Russian)]. doi: 10.17116/jnevro20191190315.
22. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter J. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2001; 58 (2): 165-167. doi: 10.1001/archpsyc.58.2.165.
23. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. Lancet Psychiatry. 2018;5(8):664-677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6
24. Наджаров Р.А. Формы течения шизофрении. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972. [Nadzharov RA. Formy techeniya shizofrenii. Shizofreniya: mul'tidisciplinarnoe issledovanie. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1972. (In Russian)].
25. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Клинические проявления шизофрении. Формы течения. Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского. – Т. 1. М.: Медицина, 1983.

- [Nadzharov RA, Smulevich AB. Klinicheskie proyavleniya shizofrenii. Formy techeniya. Rukovodstvo po psixiatrii. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. = Clinical manifestations of schizophrenia. Flow forms. Psychiatric Guide. Ed. A.V. Snezhnevsky. – T. 1. M.: Medicina, 1983. (In Russian)].
26. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2010;10:63. Published 2010 Aug 18. doi: 10.1186/1471-244X-10-63
 27. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(6):453-460. doi: 10.1111/eip.12412
 28. Murru A, Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*. 2018;669:59-67. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.003
 29. Molnar MJ, Jimoh IJ, Zeke H, Palásti Á, Fedor M. Early-Onset Schizophrenia With Predominantly Negative Symptoms: A Case Study of a Drug-Naive Female Patient Treated With Cariprazine. *Front Pharmacol*. 2020;11:477. Published 2020 Apr 23. doi: 10.3389/fphar.2020.00477
 30. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1785-1804. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1785
 31. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005; 79 (2-3): 231-238. doi: 10.1016/j.schres.2005.04.008
 32. Leucht S, Arbtter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009;14(4):429-447. doi: 10.1038/sj.mp.4002136 Epub 2008 Jan 8. PMID: 18180760.
 33. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Морозов П.В. Эффективность карипразина в лечении шизофрении, особенно с преобладанием негативной симптоматики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018; 20 (5): 27-37 [Bykov YU.R., Bekker R.A., Morozov P.V. The effectiveness of cariprazine in the treatment of schizophrenia, especially with a predominance of negative symptoms. *Psixhiatriya i psihofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacology*. 2018; 20 (5): 27-37. In Russian]. https://con-med.ru/magazines/psixhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psixhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2020/kariprazin_kak_sotsializiruyushchiy_preparat_pri_shizofrenii_obzor_literatury/. Russian.
 34. 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; 29;13: 757-777. doi: 10.2147/TCRM.S117321.
 35. Мосолов С.Н., Капителли С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Изд-во «Социально-политическая мысль», 2012. – С. 11–60. [Mosolov SN, Kapitelli SG, Cukarzi EE. Antipsychotic Pharmacotherapy for schizophrenia: from scientific evidence to clinical guidelines. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike)*. Pod red. S.N. Mosolova = *Biological methods of therapy for mental disorders (evidence-based medicine – clinical practice)*. Ed. S.N. Mosolov. – M.: Izd-vo «Social'no-politicheskaya mysl'», 2012. In Russian].
 36. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):633-647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
 37. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(4):317-327. doi: 10.1017/s204579601100062x
 38. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res*. 2019;204:282-288. doi: 10.1016/j.schres.2018.08.020
 39. Leucht S, Corves C, Arbter 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. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
 40. Gross G, Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(213):167-210. doi: 10.1007/978-3-642-25758-2_7
 41. Gyertyán I, Sághy K, Laszy J, et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. behavioural characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;378(5):529-539. doi: 10.1007/s00210-008-0311-x
 42. Joyce JN, Millan MJ. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discov Today*. 2005;10(13):917-925. doi: 10.1016/S1359-6446(05)03491-4
 43. Kiss B, Laszlovszky I, Horváth A, et al. 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;378(5):515-528. doi: 10.1007/s00210-008-0308-5
 44. Laszy J, Laszlovszky I, Gyertyán I. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(3):567-575. doi: 10.1007/s00213-004-2096-z
 45. Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol*. 2013;719(1-3):25-33. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.022
 46. Aretha CW, Sinha A, Galloway MP. Dopamine D3-preferring ligands act at synthesis modulating autoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(2):609-613.
 47. Millan MJ, Svenningsson P, Ashby CR Jr, et al. S33138 [N-[4-[2-[[3a,9bR)-8-cyano-1,3a,4,9b-tetrahydro[1]-benzopyrano[3,4-c]pyrrol-2((3H)-yl)-ethyl] phenylacetamide]]], a preferential dopamine D3 versus D2 receptor antagonist and potential antipsychotic agent. II. A neurochemical, electrophysiological and behavioral characterization in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324 (2), 600–611. doi: 10.1124/jpet.107.134536.
 48. Pugsley TA, Davis MD, Akunne HC, et al. Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D3 agonist PD 128907. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(3):1355-1366.
 49. Lacroix LP, Hous ME, Shah AJ, Hagan JJ, Heidbreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic

- and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):839-849. doi: 10.1038/sj.npp.1300114
50. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr*. 2017 Oct;22(5):375-384. doi: 10.1017/S1092852917000608. PMID: 28965530.
 51. Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, et al. 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*. 2011;59(6):925-935. doi: 10.1016/j.neuint.2011.07.002
 52. Roberts RJ, Findlay LJ, El-Mallakh PL, El-Mallakh RS. Update on schizophrenia and bipolar disorder: focus on cariprazine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1837-1842. Published 2016 Jul 25. doi: 10.2147/NDT.S97616
 53. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(19-20):3503-3512. doi: 10.1007/s00213-016-4382-y
 54. Duric V, Banasr M, Franklin T, et al. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(10):788-796. doi: 10.1093/ijnp/pyx038
 55. Zimnisky R, Chang G, Gyertyán I, et al. 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. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(1):91-100. doi: 10.1007/s00213-012-2896-5
 56. McCormick PN, Kapur S, Graff-Guerrero A, et al. The antipsychotics olanzapine, risperidone, clozapine, and haloperidol are D2-selective ex vivo but not in vitro. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(8):1826-1835. doi: 10.1038/npp.2010.50
 57. Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(2):193-206. doi: 10.1517/17425255.2013.759211
 58. Werner FM, Coveñas R. New developments in the management of schizophrenia and bipolar disorder: potential use of cariprazine. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1657-1661. Published 2015 Nov 2. doi: 10.2147/TCRM.S64915
 59. Potkin S, Keator D, Mukherjee J, et al. Dopamine D3 and D2 receptor occupancy of cariprazine in schizophrenic patients. *Europ Neuropsychopharmacol*. 2009; 19 (3): 316. doi: 10.1016/S0924-977X(09)70472-9.
 60. Seneca N, Finnema SJ, Laszlovszky I, et al. Occupancy of dopamine D₂ and D₃ and serotonin 5-HT_{1A} receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine (RGH-188), in monkey brain measured using positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(3):579-587. doi: 10.1007/s00213-011-2343-z
 61. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, Tarazi FI. Long-term effects of cariprazine exposure on dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr*. 2014;19(3):268-277. doi: 10.1017/S1092852913000680
 62. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:319-328. doi: 10.2147/TCRM.S35137
 63. De Deurwaerdère P. Cariprazine: New dopamine biased agonist for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2016; 52 (2): 97-110. doi: 10.1358/dot.2016.52.2.2461868
 64. Durgam S, Starace A, Li D, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014; 152 (2-3): 450-457. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.041
 65. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Schizophr Res*. 2018 Feb;192:493]. *Schizophr Res*. 2016; 176 (2-3): 264-271. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.030
 66. Медведев А.Е. Карипразин – новый антипсихотик для лечения шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2019; 1: 22-29. [Medvedev AE. Cariprazine – Novel Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psicheskikh rasstrojstv = The Journal of Current Therapy of Mental Disorders*. 2019; 1: 22-29. In Russian]. doi: 10.21265/PSYPH.2019.59.55.004.
 67. Шмуклер АБ. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24 (2): 72-5. [Shmukler AB. Cariprazin – antipsikhotik s novymi unikal'nymi potentsial'nymi vozmozhnostiami dlia lecheniia shizofrenii i affektivnykh rasstrojstv. *Socialnaya i klinicheskaya psihiatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2014; 24 (2): 72-5. In Russian]. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/39/737>
 68. Kane JM, Zukin S, Wang Y, et al. 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. doi: 10.1097/JCP.0000000000000346
 69. 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 Spectr*. 2018;23(1):39-50. doi: 10.1017/S1092852917000220
 70. 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, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(2):199-209. doi: 10.1007/s00213-016-4450-3
 71. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Mar 18;389(10074):1102]. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
 72. Németh B, Molnár A, Akehurst R, et al. Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone. *J Comp Eff Res*. 2017;6(8):639-648. doi: 10.2217/cer-2017-0024
 73. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3
 74. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials [published correction appears in *J Clin Psychiatry* 1998 Apr;59(4):200]. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):538-546. doi: 10.4088/jcp.v58n1205