

Przemysław Bieńkowski

Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

# Kariprazyna — lek przeciwpsychotyczny o profilu częściowego agonisty receptorów dopaminowych

*Cariprazine — antipsychotic with partial dopaminergic agonist properties*

## Abstract

The paper presents the pharmacological profile of cariprazine, a new antipsychotic drug. Cariprazine is a partial agonist of dopamine receptors. It is used at doses of 1.5–6.0 mg/day in the pharmacological treatment of schizophrenia. Cariprazine like other partial dopamine receptor agonists, and in contrast to classical antagonists — does not block dopamine transmission in a zero-one manner. The signal transmitted by dopamine cells in the limbic system is weakened by cariprazine, but not completely blocked, and this action of cariprazine is sufficient to obtain an antipsychotic effect. Lack of a full antagonistic effect on D2 and D3 receptors may limit adverse subjective reactions to the medication, including the severity of symptomatology of depression and secondary negative symptoms.

*Psychiatry 2018; 15, 2: 77–81*

**Key words:** cariprazine, schizophrenia, pharmacologic profile, dopamine, partial agonist

## Wstęp. Częściowi agoniści receptorów dopaminowych w leczeniu schizofrenii

Nie ulega wątpliwości, że wprowadzenie i rozwój leków przeciwpsychotycznych II generacji (tzw. „atypowych”) zrewolucjonizowały farmakoterapię psychiatryczną. Risperidon, kwetiapina i olanzapina odwróciły tradycyjną piramidę efektów farmakologicznych właściwych dla leków I generacji [1].

Haloperidol, chlorprotiksen czy perazyne blokują silnie receptory dla dopaminy już od najmniejszych dawek. Leki te różnią się między sobą profilem klinicznym, ale często trudno uwypuklić te różnice, ponieważ dodatkowe efekty farmakologiczne są maskowane przez dominujące działanie dopaminolityczne (przeciwdopaminowe). Efekty farmakologiczne małych dawek klozapiny czy olanzapiny rozpoczynają dodatkowe działania farmakologiczne, w tym efekty przeciwserotoninowe (np. blokowanie receptorów 5-HT<sub>2A</sub>), cholinolityczne i przeciwhistaminowe. Podstawowe dla neuroleptyku działanie dopaminoli-

tyczne i jego konsekwencje są więc dla leków II generacji „zamaskowane”, dosłownie i w przenośni, zwłaszcza w odniesieniu do objawów pozapiramidowych [2–4].

Nie ulega wątpliwości, że istnieje wiele wciąż niezagospodarowanych mechanizmów działania, które mogłyby modyfikować podstawowy dla neuroleptyku efekt dopaminolityczny w różnych, pożądanych klinicznie, kierunkach. Możliwe jest więc projektowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych pozbawionych wyraźnego działania uspokajającego powiązanego często z pogorszeniem funkcji poznawczych, wtórnymi objawami negatywnymi i tyciem czy leków przeciwpsychotycznych z dodatkowym, wyraźnym działaniem aktywizującym i przeciwdepresyjnym przydatnym w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych [5–8].

Przykład aripiprazolu wskazuje na możliwość wykorzystania w terapii schizofrenii i chorób afektywnych tzw. częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2 i D3. Omawiana w niniejszym artykule kariprazyna oraz nieanalizowany tu szerzej breksipiprazol stanowią rozwinięcie koncepcji częściowego agonizmu. Podstawowym celem artykułu jest przedstawienie psychiatrom-praktykom profilu farmakologicznego kariprazyny, ze szczególnym uwzględnieniem tych cech profilu

## Adres do korespondencji:

Przemysław Bieńkowski  
Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
ul. Nowowiejska 27, 00–665 Warszawa  
e-mail: pbienko@yahoo.com

receptorowego i farmakokinetycznego, które mogą rzutować bezpośrednio na wykorzystanie kliniczne leku. Dodatkowym celem opracowania jest porównanie cech farmakologicznych kariprazyny z analogicznymi cechami risperidonu i aripiprazolu.

Szersze omówienie wyników badań przedklinicznych i klinicznych nad zastosowaniem kariprazyny w terapii schizofrenii oraz bezpieczeństwa stosowania leku zainteresowany Czytelnik znajdzie w opracowaniu Misiaka i wsp. [9], w piśmiennictwie do niniejszego artykułu oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### **Profil receptorowy kariprazyny, porównanie z aripiprazolem i risperidonem**

Kariprazyna jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych zarejestrowanym i wykorzystywanym w dawkach 1,5-6,0 mg/d. w terapii schizofrenii [10, 11]. Lek podobnie do innego częściowego agonisty receptorów dopaminowych aripiprazolu, a w przeciwieństwie do klasycznego antagonisty — risperidonu nie blokuje przekazywania dopaminowego w sposób zero-jedynkowy. Sygnał przekazywany przez komórki dopaminowe w układzie limbicznym jest przez kariprazynę i aripiprazol osłabiany (ale nie całkowicie blokowany), co wystarcza do uzyskania działania przeciwpyszotycznego. Brak zero-jedynkowego z natury działania antagonistycznego wobec receptorów D2 i D3 charakterystycznego dla haloperidolu czy risperidonu może ograniczać niekorzystne subiektywne reakcje na neuroleptyk, w tym nasilenie symptomatologii depresji i wtórne objawy „negatywne” [11–13]. Z drugiej strony, zgodnie z teoriami łączącymi deficyt przekazywania dopaminowego w korze przedczołowej z dominującym w obrazie klinicznym, utrwalonymi (tj. występującymi chronicznie) objawami ubytkowymi, kariprazyna może istotnie ograniczać te objawy wykazując pod tym względem przewagę nad pełnym antagonistą receptorów dopaminowych, risperidonem [4, 12, 13].

W układzie nigrostriatalnym odpowiedzialnym za sferę ruchową częściowy agonizm wobec receptorów D2/D3 pomaga ograniczać objawy parkinsonowskie. Z drugiej strony, kariprazyna i aripiprazol mogą częściej niż inne neuroleptyki indukować niepokój psychoruchowy – od łagodnego aż po istotną klinicznie akatyzię. Częściowe pobudzenie receptorów dopaminowych w szlakach guzowo-lejkowych sprawia, że aripiprazol i kariprazyna, w odróżnieniu od risperidonu czy amisulprydu, nie wpływają wyraźnie na stężenie prolaktyny [4, 14].

Mimo ogólnego podobieństwa działania kariprazyny do profilu aripiprazolu niektóre cechy kariprazyny odróżniają tę molekułę od prototypowego częściowego agonisty. Kariprazyna działa preferencyjnie na receptory

dopaminowe D3 powiązane funkcjonalnie w układzie limbicznym i korze mózgowej ze sferą emocjonalną i motywacyjną. Częściowy agonizm wobec receptorów D3 zlokalizowanych w układzie limbicznym i korze czołowej może, zdaniem wielu autorów, przekładać się na dodatkowe działanie przeciwdepresyjne oraz na ograniczenie objawów ubytkowych („negatywnych”) schizofrenii. Oczekiwanie to jest o tyle zasadne, że kariprazyna jest też częściowym agonistą receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, których pobudzenie łączy się z działaniem przeciwdepresyjnym leków z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) i wortioksetyny [4, 5, 12, 13, 15] (tab. 1).

### **Profil farmakologiczny kariprazyny a praktyczne zastosowania leku**

Profil receptorowy kariprazyny omówiony powyżej jest zgodny z zarejestrowanymi oraz z potencjalnymi, wciąż badanymi wskazaniami do stosowania leku. Poza ogólnym zarejestrowanym w Europie wskazaniem (leczenie schizofrenii), kariprazyna może posłużyć do leczenia pacjentów z utrwalonymi objawami negatywnymi, objawami depresji w przebiegu psychoz z kręgu schizofrenii oraz do leczenia depresji, tak jedno-, jak i dwubiegunowej. Rejestracja leku w USA obejmuje też leczenie manii i stanów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Można przewidywać, że kariprazyna znajdzie też zastosowanie do potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych oraz w politerapii schizofrenii [1, 6, 7, 16]. Formułując powyższe tezy, autor nie wnika w szczegóły zapisów rejestracyjnych w różnych krajach, ale kieruje się dostępnymi wynikami badań przedklinicznych i klinicznych [4, 15]. Warto zdawać sobie sprawę, że ostateczną pozycję kariprazyny w farmakoterapii psychiatrycznej ukształtują, jak zawsze, doświadczenia praktyczne oraz badania porejestracyjne nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leku.

### **Profil farmakologiczny kariprazyny a działania niepożądane leku**

Typowe działania niepożądane kariprazyny są pochodną profilu farmakologicznego leku [12, 17, 18]. Kariprazyna, podobnie do aripiprazolu, może indukować drżenia, akatyzię, bezsenność, bóle głowy oraz – relatywnie rzadko — objawy parkinsonizmu polekowego. Akatyzią jest jedynym powikłaniem terapii zgodnym z mechanizmem działania powodującym w badaniach klinicznych, częściej niż placebo, przerwanie leczenia [9, 10, 15, 18].

Przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kariprazyną jest nieznaczny i wynosi 1–2 kg. Lek zasadniczo nie wpływa na parametry metaboliczne i nie zwiększa stężenia prolaktyny. Co istotne, w badaniach klinicznych

Tabela 1. Profil receptorowy kariprazyny, porównanie z aripiprazolem i risperidonem

Table 1. Pharmacological profile of cariprazine in comparison with aripiprazole and risperidone

Profil farmakologiczny*	Kariprazyna	Aripiprazol	Risperidon	Możliwe implikacje praktyczne
Częściowy agonista receptorów dopaminowych D2/D3	++++	++++	nie	Działanie przeciwdepresyjne, korzystny wpływ na objawy deficytowe („negatywne”) schizofrenii, ograniczenie objawów parkinsonowskich, ryzyko akatyzi
Przewaga działania na limbiczne i korowe receptory dopaminowe D3	+	nie	nie	Korzystny wpływ na objawy deficytowe („negatywne”) schizofrenii, działanie prokognitywne i przeciwdepresyjne
„Czysty” antagonist receptorów dopaminowych D2/D3	nie	nie	+++	Większe ryzyko objawów parkinsonowskich, wzrost stężenia prolaktyny
Częściowy agonista receptorów serotoninowych 5-HT1A	++	++	nie	Działanie przeciwdepresyjne, korzystny wpływ na objawy deficytowe („negatywne”) schizofrenii, ograniczenie objawów parkinsonowskich
Antagonista receptorów 5-HT2A	+	+	++++	Ograniczenie objawów parkinsonowskich, wzrost apetytu, powikłania metaboliczne
Działanie przeciwhistaminowe	+	+	++	Nadmierne uspokojenie, senność, wzrost apetytu, powikłania metaboliczne
Działanie cholinolityczne („atropino-podobne”)	nie	nie	nie	Brak typowych dla olanzapiny czy kłozapiny działań cholinolitycznych

\*wybrane elementy profilu receptorowego leku, symbole „+” i „-” odnoszą się do względnej siły działania na dany receptor; opracowano na podstawie [2, 4, 5, 10, 13, 14]

notowano spadek stężenia prolaktyny, cholesterolu całkowitego i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) u osób leczonych kariprazyną. Warto podkreślić, że kariprazyna praktycznie nie wpływa na długość odcinka QT [4, 16, 19].

W tabeli 2 porównano działania niepożądane kariprazyny, aripiprazolu i risperidonu akcentując różnice istotne w codziennej praktyce. Warto podkreślić, że działania niepożądane kariprazyny są częściowo zależne od dawki i mogą podlegać tolerancji przy stopniowym zwiększaniu dawki, na przykład od 1,5 mg/dobę do dawek docelowych.

#### Farmakokinetyka kariprazyny, aspekty praktyczne

Kariprazynę należy podawać doustnie, raz dziennie, w dawkach od 1,5 mg/dobę do 6,0 mg/dobę. Lek podobnie do aripiprazolu i risperidonu oraz wielu innych leków przeciwpsychotycznych II generacji jest intensywnie

nie metabolizowany w wątrobie. Przemiany cząsteczki kariprazyny zachodzą przy udziale izoenzymu 3A4 i — w mniejszym stopniu — izoenzymu 2D6 cytochromu P-450. W wyniku metabolizmu leku powstają aktywne, długodziałające demetylowane metabolity. Kariprazyna wchodzi w interakcje z inhibitorami (np. diltiazem, erytromycyna, klaritromycyna, ketokonazol, itrakonazol, leki przeciwwirusowe) oraz z induktorami izoenzymu 3A4 (np. karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca lekarskiego) [1, 10].

Okres biologicznego półtrwania samej kariprazyny sięga kilku dni i jest w praktyce znacząco wydłużany przez powstające aktywne metabolity, których T1/2 sięga 3 tygodni. Implikacje kliniczne przytoczonych wyżej danych trudno jednoznacznie ocenić, ale można założyć, że stosowanie kariprazyny ograniczy wahania stężenia leku przeciwpsychotycznego u pacjentów z tendencją do odstawiania leczenia na własną rękę. Lekarz stosujący kariprazynę powinien też pamiętać, że stężenie

Tabela 2. Działania niepożądane kariprazyny, porównanie z aripiprazolem i risperidonem  
 Table 2. Side effects of cariprazine in comparison with aripiprazole and risperidone

Profil działań niepożądanych*	Kariprazyna	aripiprazol	risperidon
Objawy parkinsonowskie	+	+	+++
Drżenie, pobudzenie, akatyżja	+++	+++	+
Nadmierne uspokojenie, senność	- / +	+	++
Wzrost stężenia prolaktyny**	- / +	- / +	+++
Przyrost masy ciała	+	+	++
Powikłania metaboliczne**	- / +	- / +	++

\*na tle całej grupy leków atypowych, \*\*dla kariprazyny obserwowano raczej spadek stężenia prolaktyny, cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości; opracowano na podstawie [4, 9, 10, 11, 14, 20]

leku i aktywnych metabolitów stabilizuje się powoli, w perspektywie wielu tygodni [1, 13].

### Podsumowanie

Szeroki panel badań klinicznych pozwala stwierdzić, że kariprazyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwpsychotycznym. W Europie rejestracja leku dotyczy schizofrenii, ale warto raz jeszcze wspomnieć o niedawno zakończonych i toczących się badaniach dotyczących zastosowania leku w terapii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. Kariprazyna wykazuje kilka ciekawych cech farmakologicznych, a w konsekwencji także klinicznych [3, 8, 10, 15]:

- profil częściowego agonisty receptorów dopaminowych odróżniający kariprazynę od wszystkich dostępnych w Polsce leków przeciwpsychotycznych II generacji, poza aripiprazolem,
- przewaga działania na limbiczne i korowe receptory D3 w odróżnieniu od bardziej wybiórczego działania na receptory D2 charakterystycznego dla aripiprazolu czy risperidonu,
- pobudzanie receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, co zbliża profil kariprazyny do aripiprazolu, ale także to

niektórych leków przeciwdepresyjnych, na przykład do wortioksetyny,

- typowe działania niepożądane wyraźnie różniące się od działań niepożądanych risperidonu czy olanzapiny, z relatywnie niewielkim ryzykiem powikłań metabolicznych i hiperprolaktynemii, nieznacznym przyrostem masy ciała oraz typowymi dla częściowych agonistów receptorów D2/D3 działaniem pobudzającym i akatyżją przy niewielkim ryzyku nadmiernego uspokojenia, pogorszenia funkcji poznawczych i senności,
- korzystny wpływ na dominujące w obrazie klinicznym, utrwalone objawy negatywne schizofrenii, co odróżnia kariprazynę od risperidonu, oraz działanie przeciwdepresyjne (aktualnie badane, jako potencjalne wskazanie do stosowania leku) [4, 7].

Kolejne lata zweryfikują powyższe tezy oparte — co warto podkreślić — na wynikach badań eksperymentalnych oraz wnioskach z kontrolowanych badań klinicznych. Szczególnie istotne wydaje się wypracowanie strategii identyfikacji i leczenia pacjentów, którzy mogliby odnieść największe korzyści z terapii częściowymi agonistami receptorów dopaminowych, w tym kariprazyną.

### Streszczenie

W pracy omówiono profil farmakologiczny kariprazyny, nowego leku przeciwpsychotycznego. Jest ona częściowym agonistą receptorów dopaminowych stosowanym w dawkach 1,5–6,0 mg/d. w terapii schizofrenii. Lek analogicznie do innych częściowych agonistów receptorów dopaminowych, a w przeciwieństwie do klasycznych antagonistów — nie blokuje przekazywania dopaminowego w sposób zero-jedynkowy. Sygnał przekazywany przez komórki dopaminowe w układzie limbicznym jest przez kariprazynę osłabiany, ale nie blokowany, co wystarcza do uzyskania działania przeciwpsychotycznego. Brak zero-jedynkowego z natury działania antagonistycznego wobec receptorów D2 i D3 może ograniczać niekorzystne subiektywne reakcje na neuroleptyk, w tym nasilenie symptomatologii depresji i wtórne objawy „negatywne”.

**Psychiatria 2018; 15, 2: 77–81**

**Słowa kluczowe:** kariprazyna, schizofrenia, profil farmakologiczny, dopamina, częściowy agonista

## Piśmiennictwo

- Schatzberg A, Nemeroff C. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. 2017, doi: [10.1176/appi.books.9781615371624](https://doi.org/10.1176/appi.books.9781615371624).
- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015; 20(2): 93–97, doi: [10.1017/S1092852915000139](https://doi.org/10.1017/S1092852915000139), indexed in Pubmed: 25831967.
- Caraci F, Leggio GM, Salomone S, et al. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Res*. 2017; 6: 397, doi: [10.12688/f1000research.10233.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.10233.1), indexed in Pubmed: 28408985.
- Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017; 7(1): 29–41, doi: [10.1177/2045125316672136](https://doi.org/10.1177/2045125316672136), indexed in Pubmed: 28101322.
- Ye Na, Song Z, Zhang Ao. Dual ligands targeting dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors as new antipsychotic or anti-Parkinsonian agents. *Curr Med Chem*. 2014; 21(4): 437–457, indexed in Pubmed: 24164194.
- McCreary AC, Newman-Tancredi A. Serotonin 5-HT1A receptors and antipsychotics – an update in light of new concepts and drugs. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(26): 3725–3731, indexed in Pubmed: 26044980.
- Muneer A. Pharmacotherapy of acute bipolar depression in adults: an evidence based approach. *Korean J Fam Med*. 2016; 37(3): 137–148, doi: [10.4082/kjfm.2016.37.3.137](https://doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.3.137), indexed in Pubmed: 27274384.
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(9): 835–844, doi: [10.1016/j.euroneuro.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011), indexed in Pubmed: 28669774.
- Misiak B, Bieńkowski P, Samochowicz J. Kariprazyna — nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii. *Psychiatria Pol*. 2017; 83: 1–14.
- Citrome L, Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther*. 2013; 30(2): 114–126.
- Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016; 10(2): 109–119, doi: [10.3371/1935-1232-10.2.109](https://doi.org/10.3371/1935-1232-10.2.109), indexed in Pubmed: 27440212.
- Leggio GM, Bucolo C, Platania CB, et al. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor. *Pharmacol Ther*. 2016; 165: 164–177, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.007), indexed in Pubmed: 27343365.
- Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2016; 21(2): 123–127, doi: [10.1017/S1092852916000043](https://doi.org/10.1017/S1092852916000043), indexed in Pubmed: 26956157.
- Corponi F, Serretti A, Montgomery S, et al. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017; 32(6): 309–318, doi: [10.1097/YIC.0000000000000189](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000189), indexed in Pubmed: 28727644.
- Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017; 31(6): 513–525, doi: [10.1007/s40263-017-0442-z](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z), indexed in Pubmed: 28560619.
- Scarff JR. Cariprazine for schizophrenia and bipolar disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13(9-10): 49–52, indexed in Pubmed: 27975000.
- Mauri MC, Paletta S, Maffini M, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014; 13: 1163–1191, indexed in Pubmed: 26417330.
- Lao KSJ, He Y, Wong ICK, et al. Tolerability and safety profile of cariprazine in treating psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2016; 30(11): 1043–1054, doi: [10.1007/s40263-016-0382-z](https://doi.org/10.1007/s40263-016-0382-z), indexed in Pubmed: 27550371.
- 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: 757–777, doi: [10.2147/TCRM.S117321](https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321), indexed in Pubmed: 28721057.
- Fang F, Sun H, Wang Z, et al. Antipsychotic drug-induced somnolence: incidence, mechanisms, and management. *CNS Drugs*. 2016; 30(9): 845–867, doi: [10.1007/s40263-016-0352-5](https://doi.org/10.1007/s40263-016-0352-5), indexed in Pubmed: 27372312.