

Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии

Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Биполярное аффективное расстройство относится к тяжелым хроническим психическим расстройствам, встречается со значительной частотой, ассоциировано с нарушением социального функционирования и риском суицида. **Цель** обзора литературы – характеристика распространенности, подходов к диагностике и антипсихотической терапии биполярного аффективного расстройства, в частности, возможностей применения антипсихотика третьего поколения карипразина.

Методы. Проведен систематический обзор литературы в PubMed и Google с использованием различных комбинаций ключевых слов. Списки литературы всех выявленных публикаций проверены вручную с целью поиска дополнительных статей и на предмет соответствия рассматриваемой проблеме. Критерии включения: релевантные полнотекстовые статьи, систематические обзоры, метаанализы по проблеме биполярного аффективного расстройства и применения карипразина в терапии биполярного расстройства I типа.

Результаты. Приведены современные представления о распространенности, клинических характеристиках, факторах риска суицида, потенциальных биомаркерах у пациентов с биполярным расстройством с акцентом на антипсихотическую терапию заболевания, в частности, результаты доказательных исследований применения карипразина при маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодах биполярного расстройства I типа.

Заключение. Применение антипсихотика третьего поколения карипразина эффективно и безопасно у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, эпидемиология, диагностика, клиническая картина, антипсихотическая терапия, карипразин

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Bipolar Affective Disorder. New Therapeutic Options

N.N. Petrova

Saint-Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Bipolar affective disorder is a severe chronic psychiatric disorder with significant frequency and is associated with impaired social functioning and suicide risk. The **purpose** of this literature review was to describe the prevalence, diagnostic approaches, and antipsychotic therapy of bipolar affective disorder, and in particular, the potential use of the third-generation antipsychotic cariprazine.

Methods. A systematic literature review was conducted in PubMed and Google using various keyword combinations. Literature lists of all identified publications were manually checked for additional articles and for relevance to the problem at hand. Inclusion criteria: relevant full-text articles, systematic reviews, and meta-analyses on bipolar affective disorder and the use of cariprazine in type I bipolar disorder therapy.

Results. Current insights into the prevalence, clinical characteristics, suicide risk factors, and potential biomarkers in patients with bipolar disorder with an emphasis on antipsychotic therapy for the disease are presented, particularly the results of evidence-based studies of cariprazine use in manic, depressive, and mixed episodes of type I bipolar disorder.

Conclusion. The use of the 3rd generation antipsychotic cariprazine is effective and safe in patients with bipolar affective disorder type I.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, epidemiology, diagnosis, clinical presentation, antipsychotic therapy, cariprazine

CONTACT: Nataliia Nikolaevna Petrova, petrova_nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

CITATION: Petrova N.N. Bipolar Affective Disorder. New Therapeutic Options // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 1. – Pp.45–55. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the author declares no conflict of interest.

Биполярное аффективное расстройство: эпидемиология, клиническая картина, подходы к диагностике и терапии

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – тяжелое хроническое расстройство, характеризующееся чередованием эпизодов мании, гипомании и депрессии, а также развитием смешанных эпизодов (рисунок) [1]. Психотические симптомы (бред и галлюцинации) встречаются в 75 % маниакальных эпизодов [2].

История выделения БАР уходит корнями во вторую половину XIX века, когда Falret и Baillrget (1854), а затем Краерelin (1896) установили, что фазные колебания настроения и периодичность их возникновения составляют сущность маниакально-депрессивного психоза [3]. В начале XXI века БАР стали рассматривать как заболевание, не менее значимое для психиатрии, чем шизофрения, в связи с сопоставимой с шизофренией заболеваемостью, смертностью и инвалидизирующим влиянием на пациента [4].

Глобальная распространенность на протяжении жизни для БАР I типа составляет 0,6–1,0 %, для БАР II типа – 0,4–1,1 %. Показатели распространенности биполярного расстройства I типа в США в течение 12 месяцев и на протяжении жизни в соответствии с критериями DSM-5 составляют 1,5 и 2,1 % соответственно [5]. Распространенность БАР I типа не различается в зависимости от пола, в то время как БАР-II преобладает среди женщин. Есть предположение, что 15 % пациентов первичной медицинской сети, получающие антидепрессивную терапию, имеют не диагностированное БАР [6].

Отягощенность семейного анамнеза биполярным расстройством, особенно если родители имеют раннее начало заболевания, является наиболее значимым фактором риска развития расстройств биполярного спектра [7]. Важными предикторами БАР служат продромальные подпороговые (гипо)маниакальные

симптомы, что указывает на необходимость скрининга гипомании у пациентов молодого возраста, обращающихся за помощью в связи с нестабильностью настроения, тревогой, депрессией или поведенческими расстройствами [7].

Более чем у 70 % лиц с биполярным расстройством клинические симптомы впервые появляются в возрасте моложе 25 лет. Биполярное аффективное расстройство часто начинается в подростковом возрасте – в период личного, социального и профессионального развития, который нарушается болезнью, что обуславливает перспективность ранних терапевтических вмешательств [8].

Биполярное расстройство I типа ассоциировано с инвалидизацией [9], снижением качества жизни [10], повышением смертности [5] и риском самоубийства [11]. К факторам, усугубляющим бремя болезни, относятся нарушения когнитивного и социального функционирования пациентов с БАР [12].

Биполярное расстройство характеризуется преждевременной смертностью с потерей 10–20 лет жизни в связи с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями и суицидом [13]. Частота суицидов среди пациентов с биполярным расстройством в 20 раз выше, чем в общей популяции: около 30–50 % пациентов совершают как минимум одну суицидальную попытку, а 15–20 % – завершённый суицид [14]. Факторами риска суицидальных попыток и завершённых суицидов являются коморбидность БАР с психическими, прежде всего тревожными, расстройствами, с зависимостью от психоактивных веществ (каннабиноиды, опиоиды, кокаин, транквилизаторы, алкоголь), с расстройством личности. Кроме того, к факторам риска суицидального поведения относят начало заболевания в молодом возрасте, наличие суицида в семейном анамнезе у родственника первой степени родства, психотравмы раннего детского возраста (физическое, сексуальное, эмоциональное насилие), психотравмирующие ситуации (развод, безработица, ранняя потеря родителей) [15]. Факторы риска завершённых и незавершённых суицидов при БАР представлены в табл. 1.

Депрессивная фаза является наиболее инвалидизирующей составляющей БАР и занимает большую часть времени болезни (см. рисунок). Пациенты с БАР проводят более половины жизни в болезненном состоянии, и треть этого времени – в депрессии, что примерно в 3 раза больше, чем для мании или гипомании [16–20].

Депрессия не только представляет собой наиболее частое нарушение настроения у пациентов с БАР I типа, но также является манифестацией заболевания в 57 % случаев.

Биполярная депрессия, как и униполярная, связана со снижением производительности труда [21]. Вероятность трудоустройства пациентов с текущим депрессивным состоянием на 15 % меньше, чем пациентов без клинически выраженной депрессии [отношение шансов ОШ = 0,84, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,76–0,92]. Маниакальные или гипоманиакальные симптомы не связаны с вероятностью трудоустройства (ОШ = 0,93, ДИ: 0,83–1,04).

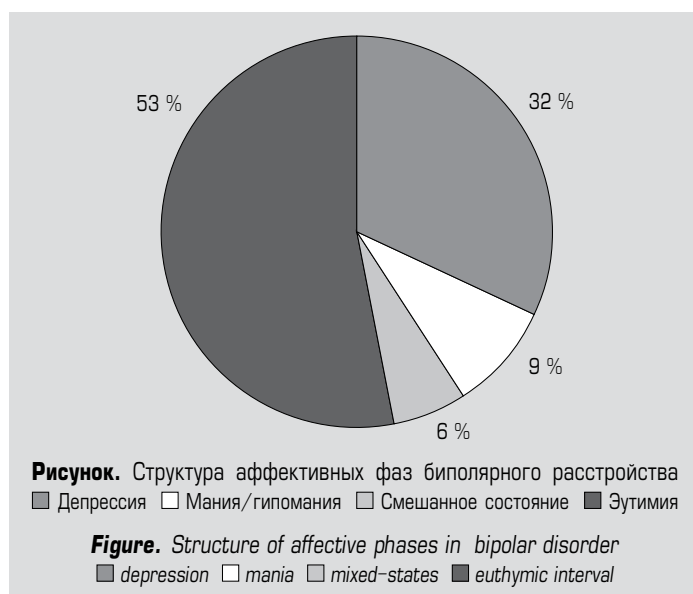


Таблица 1. Факторы риска суицидальных попыток и завершённых суицидов среди лиц с биполярным расстройством
Table 1. Risk Factors for Suicide Attempts and Deaths Due to Suicide among Persons with Bipolar Disorder

Факторы риска попыток самоубийства	Факторы риска смерти в результате самоубийства
Женский пол	Мужской пол
Молодой или старший возраст	Старший возраст
Житель стран со средним уровнем дохода	-
БАР I	-
Одинокие, разведенные, родители-одиночки	-
Предоминантная депрессивная полярность	-
Депрессивный или смешанный эпизод	Депрессивный или смешанный эпизод, маниакальный эпизод с психотическими симптомами
Курение сигарет, употребление кофе	-
Ожирение и избыточный вес	-
Другие характеристики эпизодов (смешанные признаки, большее количество или тяжесть эпизодов, быстрая цикличность, тревога, нетипичные черты, суицидальные мысли)	Другие характеристики эпизодов (безнадежность, психомоторное возбуждение)
Сосуществующие психиатрические состояния (расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, тревожное расстройство, расстройство пищевого поведения, пограничные и другие расстройства личности)	Сопутствующее тревожное расстройство
Родственник первой степени с расстройствами настроения, самоубийство близкого родственника	Родственник первой степени с расстройствами настроения, самоубийство близкого родственника
Предыдущие попытки самоубийства	Предыдущие попытки самоубийства
Травма в раннем возрасте (жестокое обращение в детстве)	-
Межличностные конфликты, профессиональные проблемы, тяжелая утрата, социальная изоляция	Межличностные конфликты, профессиональные проблемы, тяжелая утрата или социальные изоляция присутствует в течение одной недели до смерти

У работающих пациентов депрессия ассоциирована с 4,06 дополнительными днями пропусков работы в месяц (ДИ: 1,05–7,06) по сравнению с пациентами без актуальной депрессивной симптоматики. Для пациентов с маниакальным или гипоманиакальным эпизодом разница по количеству пропущенных рабочих дней оказалась статистически незначимой [22].

Правильный диагноз БАР устанавливается в среднем лишь через 5–10 лет после начала заболевания [23]. В целях совершенствования диагностики БАР, выявления его на ранних стадиях, когда терапевтические вмешательства наиболее эффективны, ведется поиск биологических маркеров заболевания. Некоторые биохимические изменения, например, показатели воспаления, особенно цитокины, относятся к числу наиболее значимых коррелятов как депрессии, так и мании. Уровни провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) повышены как на ранней, так и на поздней стадии заболевания, однако при этом увеличение содержания TNF α более выражено на поздней, в то время как IL-6 – на ранней стадии биполярного расстройства. Уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) не изменен на ранней стадии, но снижается на поздней стадии БАР (табл. 2) [24].

Несмотря на очевидные структурные и функциональные нарушения нейронных сетей мозга [25, 26], изменения маркеров оксидативного стресса [27],

функции митохондрий [28], процессов воспаления [29], циркадианного ритма [30] и уровня дофамина [31] остается нерешенным вопрос, являются ли эти изменения первичными или вторичными по отношению к болезни и ее лечению [32].

Диагностика БАР на основе биомаркеров пока не нашла широкого применения в клинической практике, верификация диагноза осуществляется на основании клинических критериев. В МКБ-11 подходы к диагностике БАР пересмотрены. Вводится БАР I и II типа. Симптомами первого уровня для диагностики маниакальных эпизодов будут служить повышенная активность и субъективное ощущение прилива энергии. Дополнительные симптомы включают повышенное настроение, раздражительность. Под гипоманиакальным эпизодом понимают ослабленную форму маниакального эпизода без значительного нарушения функционирования. Гипоманиакальный эпизод без наличия в анамнезе других вариантов аффективных эпизодов не является основанием для установления диагноза БАР. Отметим, что наличие смешанного эпизода указывает на наличие биполярного расстройства I типа.

Ранняя диагностика и ранняя фармакологическая интервенция способны модифицировать спонтанное течение заболевания. Известно, что функциональные возможности больных прогрессивно ухудшаются по мере нарастания числа эпизодов БАР, что связывают, в частности, с нейродегенеративными процессами при прогрессировании заболевания,

Таблица 2. Потенциальные биомаркеры БАП
Table 2. Potential biomarkers of bipolar disorder

Маркер	Ранняя стадия	Поздняя стадия
BDNF	≈	↓↓
TNF- α	↑	↑↑
IL-6	↑	↑
IL-10	↑	≈
PCC	↑≈	≈
TBARS	≈	↑↑
Системная токсичность	↑	↑↑

Примечание. BDNF – мозговой нейротрофический фактор; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; IL-6 – интерлейкин-6; IL-10 – интерлейкин-10; PCC – карбонильная форма белков; TBARS – реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты; ↑ – умеренное повышение; ↑↑ – выраженное повышение; ↓↓ – выраженное снижение; ≈ – нет изменений; ↑≈ – противоречивые результаты

Note. BDNF – brain-derived neurotrophic factor; TNF- α – tumor necrosis factor α ; IL-6, IL-10 – interleukin; PCC – protein carbonyl content; TBARS – thiobarbituric acid reactive substances; ↑ – modest increase; ↑↑ – substantial increase; ↓↓ – substantial decrease; ≈ – no changes; ↑≈ – mixed results

о чем свидетельствует наличие когнитивного дефицита, выявляемого в периоды эутимии и нарастающего по мере увеличения числа перенесенных эпизодов болезни. В то же время ранняя устойчивая ремиссия обеспечивает в будущем более высокий уровень психосоциальной активности и более продолжительный эутимный период, что указывает на актуальность ранней диагностики и терапии БАП [33].

Ошибочная диагностика и назначение классических антипсихотиков пациентам с БАП часто приводят к утяжелению течения заболевания и их социальной дезадаптации [34].

В разных фазах биполярного расстройства применяется различная психофармакотерапия, имеются зарегистрированные лекарственные препараты для всех фаз болезни [35]. Почти все дофаминергические препараты, одобренные для лечения биполярного расстройства I типа, одобрены для лечения маниакальных эпизодов [36], только некоторые препараты дополнительно рекомендованы и для поддерживающей терапии БАП [37]. Серьезной клинической проблемой является ограниченное количество доказано эффективных методов лечения биполярной депрессии. До недавнего времени только кветиапин немедленного и пролонгированного высвобождения, комбинация флуоксетина/оланзапина и луразидон были одобрены FDA для лечения биполярной депрессии [38]. Результаты систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности антипсихотической терапии при биполярном расстройстве, свидетельствуют об эффективности монотерапии кветиапином в острой депрессивной фазе биполярного расстройства I и II типа, а также об эффективности препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов с резистентной биполярной депрессией. Имеются данные, что терапия аripипразолом 400 мг в/м (депо-форма, 1 раз в месяц) эффективна для профилактики мании, а у молодых пациентов с острой биполярной

депрессией эффективно и безопасно применение луразидона. Азенапин показал эффективность в лечении маниакальной фазы и смешанных эпизодов. Продемонстрирована эффективность нового антипсихотика карипразина в дозе 1,5 мг/сут в лечении биполярной депрессии [39].

Карипразин в терапии БАП

В последние годы выделена новая группа антипсихотических препаратов – антипсихотики третьего поколения, которые являются частичными агонистами дофаминовых рецепторов, «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию. При переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают дофаминергическую трансмиссию за счет блокады D2-рецепторов, ослабляя проявления психоза. При его дефиците (в префронтальных корковых зонах) – стимулируют за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что может проявляться ослаблением негативной симптоматики. Ввиду ограниченного спектра рецепторной активности для этих препаратов характерен низкий риск побочных эффектов. Хотя антагонизм D2-рецепторов был принят как способ контроля продуктивных симптомов, новая гипотеза, разработанная в конце 1970-х годов, стала включать воздействие на дофаминовые ауторецепторы, состоящие из высокой плотности D2- и низкой плотности D3-рецепторов. При активации они вызывают как уменьшение синтеза, так и высвобождение дофамина. Поведенческая реакция на препарат, являющийся полным D2-агонистом, обычно двухфазная: торможение при применении малых доз препарата (результат стимуляции ауторецепторов) и стимуляция при более высоких дозах (прямая постсинаптическая активация) [40].

Из представленных в отечественной практике препаратов к антипсихотикам третьего поколения относятся аripипразол и новый препарат – карипразин, частичный агонист дофаминовых D3/D2

(с преимущественным воздействием на D3-рецепторы – $K_i = 0,085$ нМ) и серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов, одобренный для лечения острых маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов БАР I типа у взрослых (рекомендуемый диапазон доз 3–6 мг/сут) [41]. Отметим, что в России зарегистрирована максимальная доза препарата карипразин 6 мг/сут.

Эффективность и переносимость карипразина для лечения острых маниакальных и смешанных эпизодов БАР I типа была продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в диапазоне доз 3–12 мг/сут [42, 43].

Так, Calabrese с соавт. (2015) изучали эффективность и безопасность карипразина в терапии маниакальных и смешанных эпизодов на примере 497 пациентов, рандомизированных на три группы: пациенты, получавшие препарат в дозе 3–6 мг/сут, или в дозе 6–12 мг/сут, или получавшие плацебо. Осуществляли титрацию дозы препарата: в первой группе стартовая доза карипразина составила 1,5 мг/сут, следующие два дня – 3 мг/сут, начиная с третьего дня дозу препарата могли повысить в зависимости от переносимости до 6 мг с шагом 1,5 мг. Во второй группе дозировку карипразина повышали постепенно, с 1,5 мг/сут, начиная с третьего дня терапии до 12 мг/сут с шагом 3 мг. Было показано, что частота терапевтического ответа выше в группах активной терапии (60,6 % для карипразина 3–6 мг/сут и 59,3 % для карипразина 6–12 мг/сут) по сравнению с группой плацебо (37,5 %, $p < 0,001$). Величина *NNT* (number needed to treat – число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь благоприятного клинического исхода по сравнению с контрольной группой) для достижения терапевтического ответа, составила 5 (95 %, ДИ: 3–8) и 7 (95 %, ДИ: 4–20) в группе сравнения соответственно [42].

В плацебо-контролируемом трехнедельном исследовании Durgam с соавт. (2015) изучали применение карипразина в дозе 3–12 мг/сут, причем постепенное увеличение дозировки проводили в зависимости от переносимости. Изменение общего балла по шкале мании Янга к концу третьей недели было значимо больше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при этом достоверные различия ($p < 0,001$) наблюдались уже к концу первой недели исследования. Улучшение по шкале общего клинического впечатления – тяжесть заболевания CGI-S отмечалось на второй день лечения и сохранялось до конца исследования. К концу третьей недели значимо большее число пациентов, получавших карипразин, соответствовало критериям терапевтического ответа и ремиссии по шкале Янга (48 и 42 % против 25 и 23 % в группе плацебо соответственно) [43].

В краткосрочном трехнедельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы карипразин в дозе 3–12 мг/день был эффективен и хорошо переносился при лечении смешанных эпизодов БАР. Карипразин продемонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо по шкале Янга по показателю ответа на терапию (≥ 50 % улучшения

симптоматики) (58,9 и 44,1 % соответственно) и ремиссии (общий показатель по шкале Янга ≤ 12) (51,9 и 34,9 % соответственно). Наиболее частыми побочными явлениями, связанными с приемом карипразина у пациентов со смешанными приступами, были акатизия, экстрапирамидные симптомы, тремор, тошнота, диспепсия [44].

Показано, что карипразин значительно уменьшает как маниакальные, так и депрессивные симптомы у пациентов со смешанными приступами БАР. Апостериорный (post hoc) анализ трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований пациентов с биполярной депрессией I типа выявил, что карипразин эффективен по сравнению с плацебо в улучшении депрессивных симптомов в подгруппах пациентов с сопутствующими маниакальными симптомами и без них, причем более высокие дозы потенциально более эффективны для пациентов с маниакальными симптомами. На примере 1037 пациентов продемонстрировано, что карипразин значительно улучшил все показатели по шкале мании Янга по сравнению с плацебо, чаще, чем плацебо приводя к терапевтическому ответу и ремиссии, достигая ответа по шкале Янга в 47 против 34 % случаев соответственно ($NNT = 8$, $p = 0,0483$) и по шкале депрессии Монтомгери – Асберг в 57 против 31 % соответственно ($NNT = 4$, $p < 0,0001$). Ремиссия была достигнута по шкале Янга в 39 против 27 %, соответственно ($NNT = 9$, $p = 0,0462$) и по шкале Монтомгери – Асберг в 44 против 23 % случаев ($NNT = 5$, $p < 0,0001$). Ограничением исследования является то, что анализ post hoc, а также критерий включения в виде выраженности депрессии менее 18 баллов по шкале Монтомгери – Асберг, возможно, помешал оценить клинико-шкальную динамику депрессивных симптомов [45].

Ketter с соавт. (2018) оценили безопасность/переносимость длительного лечения карипразинном пациентами, которые ответили на препарат при острой биполярной мании. В многонациональном многоцентровом исследовании карипразина в гибкой дозировке в течение 16 недель у пациентов в возрасте 18–65 лет с маниакальными или смешанными состояниями было показано, что в дозе 3–12 (в среднем 6,2) мг/сут препарат хорошо переносился с низкой (менее 10 %) частотой нежелательных явлений в виде седации и увеличения веса более чем на 7 %. Из 402 пациентов, принимавших карипразин, 33 % завершили исследование. Средняя продолжительность лечения составила 57,7 дней; средняя доза карипразина – 6,2 мг/сут. Одними из наиболее частых причин прекращения приема препарата были побочные эффекты (16 %). Хотя акатизия наблюдалась у 33 % пациентов, она привела к прекращению приема препарата менее чем в 5 % наблюдений [46].

В целом карипразин безопасен и хорошо переносится пациентами с маниакальными/смешанными эпизодами биполярного расстройства I типа. Безопасность и переносимость препарата при лечении взрослых пациентов с острыми маниакальными/смешанными эпизодами БАР I типа изучались в трех трехнедельных рандомизированных двойных

слепых плацебо-контролируемых исследованиях с гибкой дозировкой карипразина 3–12 мг/сут на примере 1065 пациентов (плацебо $n = 442$; карипразин 3–6 мг/сут $n = 263$; карипразин 9–12 мг/сут $n = 360$). Общая частота нежелательных явлений была сходной у пациентов, получавших разные дозировки карипразина. Побочные эффекты, зарегистрированные у более чем 5 % пациентов, получавших карипразин, частота которых по меньшей мере в 2 раза выше, чем при приеме плацебо, включали акатизию, экстрапирамидные симптомы, беспокойство и рвоту. Среднее повышение уровня глюкозы натощак было больше при приеме карипразина (3–6 мг/д – 6,6 мг/дл; 9–12 мг/д – 7,2 мг/дл), чем плацебо (1,7 мг/дл). Среднее изменение массы тела составило 0,54 и 0,17 кг для карипразина и плацебо соответственно; увеличение массы тела более чем на 7 % отмечено менее чем в 3 % случаев во всех группах лечения карипразином. Карипразин не вызывал клинически значимых изменений параметров электрокардиограммы [47].

Терапия карипразином маниакальных состояний не только обеспечивает более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо, но при этом не сопровождается инверсией аффекта [48].

Карипразин в дозе 1,5 мг/сут показал статистически достоверные преимущества по сравнению с плацебо в лечении биполярной депрессии в рамках БАР I типа (II фаза клинического исследования) [49]. В фазе III плацебо-контролируемого исследования была проведена дальнейшая оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата при биполярной депрессии I типа на примере 493 пациентов. Карипразин назначали в дозе 1,5 мг/день ($n = 168$) или 3,0 мг/день ($n = 158$). Для оценки динамики состояния от исходного уровня до 6-й недели лечения применяли шкалы оценки депрессии Монтомгери – Асберг (MADRS) и CGI-S. Первичные и ключевые вторичные конечные точки в отношении эффективности были достигнуты в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг/день. К 6-й неделе терапии карипразином 1,5 мг/сут выраженность депрессии согласно клинико-шкальной оценке значительно уменьшилась по сравнению с группой плацебо.

Прием карипразина 3,0 мг/сут также позволил достичь первичных и ключевых вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, при этом различия не были статистически достоверными. Нежелательные явления (не менее 5 % в любой из групп карипразина и по крайней мере в 2 раза чаще, чем в группе плацебо) включали акатизию, беспокойство, тошноту, усталость. Изменения метаболических параметров были незначительными; среднее увеличение массы тела составило менее 0,5 кг во всех группах пациентов. В целом профили безопасности и переносимости были аналогичны предыдущим исследованиям карипразина [50, 51]. Так, метаболические изменения при терапии карипразином сопоставимы с таковыми на фоне приема плацебо: среднее повышение уровня глюкозы составило 3,1 мг/дл для карипразина и 2,6 мг/дл для плацебо (при верхней

границе 100 мг/дл). Средние (0,25–3,00 мг/день на основе объединенных данных всех четырех исследований с гибкой/фиксированной дозой (дозы менее 1,5; 1,5 и 3,0 мг/сут) и фиксированные дозы (1,5 и 3,0 мг/день) карипразина в целом хорошо переносились пациентами с биполярной депрессией. Некоторое улучшение переносимости наблюдалось при применении препарата в дозе 1,5 мг/сут по сравнению с 3,0 мг/сут [52].

Patel с соавт. (2021) выполнили post hoc анализ объединенных данных трех аналогичных по дизайну рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований карипразина в дозе 1,5–3,0 мг/сут при биполярной депрессии I типа. На момент включения в исследование пациенты (возраст от 18 до 65 лет) переносили депрессивный эпизод продолжительностью не менее 4 недель и менее 12 месяцев. Post hoc анализ проводился в подгруппах, выделенных по демографическим характеристикам пациентов (возраст менее 45 лет и не более 45 лет, пол, этническая принадлежность, наличие ожирения), характеристикам аффективных эпизодов (средняя продолжительность текущего эпизода, число предшествующих эпизодов БАР не протяжении жизни, преобладающая полярность), тяжести заболевания и опыту психофармакотерапии (прием препаратов для лечения БАР, в том числе лития, антагонистов/парциальных агонистов дофамина или противосудорожных препаратов в течение четырех недель до рандомизации). В анализ были включены 1383 пациента (плацебо – 460, карипразин 1,5 мг/день – 461 и карипразин 3,0 мг/день – 462 пациента). Продолжительность БАР составила 15 лет, общий показатель по MADRS – примерно 31 балл, т. е. умеренная или тяжелая депрессия. Разница в изменении общего показателя MADRS к 6-й неделе по сравнению с исходным уровнем оказалась статистически значимой в пользу карипразина 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с плацебо. Карипразин продемонстрировал эффективность в лечении биполярной депрессии независимо от демографических характеристик пациентов, клинической картины БАР и опыта терапии [53].

Метаанализ, в который вошли четыре рандомизированных клинических исследования применения карипразина при биполярной депрессии и три – при маниии в рамках БАР I типа, позволил установить, что частота прекращения терапии карипразином вследствие возникновения побочных эффектов сопоставима с частотой прекращения приема плацебо, что подтверждает достаточную безопасность и хорошую переносимость препарата [54].

Обсуждение

Биполярное расстройство – гетерогенное заболевание, характеризующиеся широким спектром симптомов, значительной частотой сопутствующих заболеваний и вариабельностью реакции на лечение. Раннее выявление и точная диагностика имеют решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов с БАР, включая социальную адаптацию, частоту аффективных эпизодов и повторных

госпитализаций, а также риск суицида [55]. В настоящее время все больше данных, свидетельствующих о том, что БАР II типа имеет такую же распространенность в течение жизни, как и БАР I типа [56, 57], и ассоциируется со значительной заболеваемостью и функциональными нарушениями [58, 59]. Тем не менее рандомизированных контролируемых исследований, посвященных анализу терапии, с включением только пациентов с БАР II типа, крайне мало [60], соответственно, фармакологические стратегии лечения этого подтипа биполярного расстройства остаются относительно малоизученными. Биполярное аффективное расстройство часто ассоциируется с когнитивными нарушениями различной степени выраженности и нарушениями социального функционирования даже в периоды эутимии [61, 62]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить сравнительную эффективность атипичных антипсихотиков в улучшении когнитивного функционирования и качества жизни этих пациентов. Отдельную проблему представляет собой лечение биполярной депрессии, в том числе в связи с наличием лишь небольшого числа утвержденных методов лечения с доказанной эффективностью [63]. Именно биполярная депрессия является трудно поддающейся лечению и недостаточно изученной фазой БАР [64].

Клинические характеристики биполярного расстройства рассматриваются как возможные предикторы терапевтического ответа. Показано, что пациенты с биполярной депрессией, особенно мужского пола, у которых в течение всей жизни преобладает депрессивная полярность с большей частотой депрессивных эпизодов по сравнению с маниакальными эпизодами, хуже реагируют на лечение [65]. В исследованиях лития и оланзапина продемонстрировано, что пациенты с большим числом маниакальных эпизодов в течение жизни хуже реагировали на лечение, чем пациенты с меньшим числом перенесенных маниакальных состояний [66, 67]. Наличие коморбидного тревожного расстройства у пациентов с БАР связано с увеличением тяжести заболевания и более низкими показателями терапевтического ответа и ремиссии [68]. Пациенты со смешанными состояниями в рамках БАР часто имеют большую выраженность симптоматики, высокий риск суицида, трудности достижения ответа на терапию и значительный риск рецидива заболевания [69].

Успешное лечение БАР требует стабилизации острых эпизодов, а также поддержания длительной ремиссии с помощью препаратов, стабилизирующих настроение, включая нормотимики (литий и противосудорожные препараты) и атипичные антипсихотики. Принято считать, что при купировании депрессивной и маниакальной симптоматики в периоды обострений БАР препаратами первого выбора являются нормотимики, и только в случае их недостаточной эффективности присоединяют антидепрессанты (при депрессии) или антипсихотики (при маниакальных и аффективно-бредовых состояниях). При купировании маниакальных и смешанных состояний, а так-

же при необходимости воздействовать на психическую симптоматику в структуре депрессии или мании предпочтение следует отдавать атипичным антипсихотикам [70]. Хотя литий исторически считался золотым стандартом лечения БАР, результаты натуралистических исследований свидетельствуют о том, что менее одной трети пациентов с биполярным расстройством, получающих монотерапию литием, достигают длительной ремиссии, а показатели успешности терапии противосудорожными препаратами еще ниже [71]. Такие неоднозначные результаты лечения нормотимиками нередко обуславливают применение антипсихотиков современных поколений либо в виде монотерапии, либо в виде адьювантной терапии БАР.

В течение последних двух десятилетий несколько новых антипсихотиков были включены в перечень препаратов, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения БАР: оланзапин (2000 г. – маниакальные и смешанные эпизоды; 2004 г. – поддерживающая терапия), оланзапин в рамках комбинированной терапии с флуоксетином (2003 г. – депрессивный эпизод), рисперидон (2003 г. – маниакальные и смешанные эпизоды), zipрасидон (2004 г. – маниакальные и смешанные эпизоды), кветиапин (2004 г. – маниакальные и депрессивные эпизоды), арипипразол (2004 г. – маниакальные и смешанные эпизоды; 2005 г. – поддержание), рисперидон длительного действия инъекции (2009 г. – поддерживающая терапия), луразидон (2013 г. – депрессивные эпизоды), азенапин (2015 г. – маниакальные и смешанные эпизоды) и карипразин (2015 г. – маниакальные и смешанные эпизоды). В последние несколько лет одобрены азенапин (2017) и арипипразол один раз в месяц (2017) для поддерживающей монотерапии и карипразин (2019) для монотерапии депрессивных эпизодов [39].

Важно, чтобы используемые лекарственные препараты были эффективны в различных популяциях пациентов с БАР. Карипразин в дозе 1,5–3,0 мг/день оказался стабильно более эффективен, чем плацебо, при лечении депрессивных эпизодов в рамках БАР I типа, независимо от демографических характеристик пациентов, включая возраст и пол, продолжительности и тяжести заболевания, предшествующей фармакотерапии биполярного расстройства. Карипразин также обладает значительным эффектом в отношении симптомов мании и тревоги, смешанных состояний. Отметим, что карипразин эффективен во всех подгруппах пациентов с биполярной депрессией, независимо от характеристик заболевания, как при преобладающих маниакальных, так и депрессивных эпизодах, с несколько большим эффектом лечения пациентов с преобладанием депрессивных эпизодов и независимо от количества предшествующих маниакальных/смешанных эпизодов, а также числа аффективных эпизодов в целом. Таким образом, карипразин обладает широкой эффективностью во многих подгруппах пациентов с БАР и может принести пользу при лечении сложных форм заболевания.

Заключение

Современные антипсихотики занимают все большее место в лечении биполярного расстройства. Карипразин можно рассматривать как один из препаратов, обладающих рядом преимуществ в терапии БАР по сравнению с другими современными антипсихотиками [72]. Эффективность карипразина при различных аффективных фазах БАР I типа подтверждена в ряде высококачественных исследований на больших выборках пациентов. Следует обратить внимание, что при биполярной депрессии рекомендуются более низкие дозировки (1,5–3,0 мг/сут), чем при маниях и смешанных состояниях (3–12 мг/сут), поскольку это влияет на эффективность и переносимость терапии. Отметим, что в России зарегистрирована максимальная доза препарата карипразин 6 мг/сут. Имеется особенность терапии карипразином в зависимости от полярности фазы: длительность курса лечения маниакального эпизода составляет до трех недель, причем улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии, в то время как биполярная депрессия требует более длительной терапии, эффект достигается через несколько недель приема препарата. Важным преимуществом карипразина является низкий риск метаболических и сердечно-сосудистых побочных эффектов. Таким образом, в целом применение антипсихотика третьего поколения карипразина эффективно и безопасно для пациентов с БАР I типа.

мось терапии. Отметим, что в России зарегистрирована максимальная доза препарата карипразин 6 мг/сут. Имеется особенность терапии карипразином в зависимости от полярности фазы: длительность курса лечения маниакального эпизода составляет до трех недель, причем улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии, в то время как биполярная депрессия требует более длительной терапии, эффект достигается через несколько недель приема препарата. Важным преимуществом карипразина является низкий риск метаболических и сердечно-сосудистых побочных эффектов. Таким образом, в целом применение антипсихотика третьего поколения карипразина эффективно и безопасно для пациентов с БАР I типа.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387 (10027). – Pp. 1561–1572.
- Joslyn C, Hawes D.J., Hunt C, Mitchell P.B. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review // *Bipolar Disord*. – 2016. – Vol. 18. – Pp. 389–403.
- Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2000. Vol. 48. – Pp. 445–57.
- Goodwin G.M., Geddes J.R. What is the heartland of psychiatry? // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 191. – Pp. 189–191. – DOI: 10.1192/bjp.bp.107.036343
- Blanco C, Compton W.M., Saha T.D. et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III // *J Psychiatr Res*. – 2017. – Vol. 84. – Pp. 310–317.
- Daveney J, Panagioti M., Waheed W., Esmail A. Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2019. – Vol. 58. – Pp. 71–76.
- Diler R.S., Goldstein T.R., Hafeman D. et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19. – Pp. 344–352.
- Vieta E, Salagre E., Grande I. Early intervention in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (5). – Pp. 411–426.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – Pp. 1322–1330.
- Rosa A.R., Reinares M., Michalak E.E. et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder // *Value Health*. – 2010. – Vol. 13. – Pp. 984–988.
- Westman J., Hällgren J., Wahlbeck K. et al. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – Pp. 1–8.
- Valtonen H.M., Suominen K., Mantere O. et al. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2006. – Vol. 8. – Pp. 576–585.
- Miskowiak K.W., Burdick K.E., Martinez-Aran A. et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20. – Pp. 184–194.
- McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblatt J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10265). – Pp. 1841–1856. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0; PMID: 33278937.
- Vieta E, Berk M., Schulze T.G. et al. Bipolar disorders // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018. – Vol. 4. – Art. 18008.
- Rowland T.A., Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 9. – Pp. 251–269.
- Miller S., Dell'Osso B., Ketter T.A. The prevalence and burden of bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 169, suppl. 1. – S. 3–11.
- Kupka R.W., Altshuler L.L., Nolen W.A. et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9 (5). – Pp. 531–535.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387 (10027). – Pp. 1561–1572.
- Joslyn C, Hawes D.J., Hunt C, Mitchell P.B. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review // *Bipolar Disord*. – 2016. – Vol. 18. – Pp. 389–403.
- Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2000. Vol. 48. – Pp. 445–57.
- Goodwin G.M., Geddes J.R. What is the heartland of psychiatry? // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 191. – Pp. 189–191. – DOI: 10.1192/bjp.bp.107.036343
- Blanco C, Compton W.M., Saha T.D. et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III // *J Psychiatr Res*. – 2017. – Vol. 84. – Pp. 310–317.
- Daveney J, Panagioti M., Waheed W., Esmail A. Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2019. – Vol. 58. – Pp. 71–76.
- Diler R.S., Goldstein T.R., Hafeman D. et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19. – Pp. 344–352.
- Vieta E, Salagre E., Grande I. Early intervention in bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (5). – Pp. 411–426.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – Pp. 1322–1330.
- Rosa A.R., Reinares M., Michalak E.E. et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder // *Value Health*. – 2010. – Vol. 13. – Pp. 984–988.
- Westman J., Hällgren J., Wahlbeck K. et al. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – Pp. 1–8.
- Valtonen H.M., Suominen K., Mantere O. et al. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2006. – Vol. 8. – Pp. 576–585.
- Miskowiak K.W., Burdick K.E., Martinez-Aran A. et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20. – Pp. 184–194.
- McIntyre R.S., Berk M., Brietzke E., Goldstein B.I., López-Jaramillo C., Kessing L.V., Malhi G.S., Nierenberg A.A., Rosenblatt J.D., Majeed A., Vieta E., Vinberg M., Young A.H., Mansur R.B. Bipolar disorders // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10265). – Pp. 1841–1856. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0; PMID: 33278937.
- Vieta E, Berk M., Schulze T.G. et al. Bipolar disorders // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018. – Vol. 4. – Art. 18008.
- Rowland T.A., Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2018. – Vol. 9. – Pp. 251–269.
- Miller S., Dell'Osso B., Ketter T.A. The prevalence and burden of bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 169, suppl. 1. – S. 3–11.
- Kupka R.W., Altshuler L.L., Nolen W.A. et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9 (5). – Pp. 531–535.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (6). – Pp. 530–537.

20. Tondo L., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Depression and mania in bipolar disorder // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15. – Pp. 353–358.
21. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (9). – Pp. 1561–1568.
22. Simon G.E., Ludman E.J., Unutzer J., Operskalski B.H., Bauer M.S. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10 (6). – Pp. 718–725.
23. Hu J., Mansur R., McIntyre R.S. Mixed specifier for bipolar mania and depression: Highlights of DSM-5 changes and implications for diagnosis and treatment in primary care // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – PCC.13r01599. – DOI: 10.4088/PCC.13r01599; Epub 2014 Apr 17; PMID: 25133063; PMCID: PMC4116292.
24. Kapczinski F., Magalhães P.V., Balanzá-Martínez V. et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (5). – Pp. 354–363. – DOI: 10.1111/acps.12305; Epub 2014 Jun 25; PMID: 24961757.
25. Wise T. et al. Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 79. – Pp. 293–302.
26. Hibar D.P. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry*. – 2017. – Published online May 2, 2017. – DOI: 10.1038/mp.2017.73
27. Brown N.C. et al. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 218. – Pp. 61–68.
28. Andreezza A.C. et al. Bipolar disorder as a mitochondrial disease // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Published online September 28, 2017. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.018
29. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21 (12). – Pp. 1696–1709. – DOI: 10.1038/mp.2016.3; Epub 2016 Feb 23; PMID: 26903267; PMCID: PMC6056174.
30. Melo M.C.A., Abreu R.L.C., Linhares Neto V.B., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review // *Sleep Med Rev.* – 2017. – Vol. 34. – Pp. 46–58. – DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.007; Epub 2016 Jul 1; PMID: 27524206.
31. Ashok A.H., Marques T.R., Jauhar S., Nour M.M., Goodwin G.M., Young A.H., Howes O.D. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment // *Mol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22 (5). – Pp. 666–679. – DOI: 10.1038/mp.2017.16; Epub 2017 Mar 14; PMID: 28289283; PMCID: PMC5401767.
32. Harrison P.J., Geddes J.R., Tunbridge E.M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder // *Trends in Neurosciences*. – 2018. – Vol. 41 (1). – DOI: 10.1016/j.tins.2017.10.006
33. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Диагностика и лечение биполярного аффективного расстройства. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
34. Костюкова Е.Г. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 3. – С. 29–37. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.73.004
35. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185> (accessed February 15, 2022).
36. Agency of Healthcare Research and Quality. 2018, Treatment for bipolar disorder in adults: A systematic review, comparative effectiveness review number 208. – AHRQ Publication No. 18-EHC012-EF. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/ceer-208-bipolar-report.pdf> (accessed February 15, 2022).
37. Jauhar S., Young A.H. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 10. – DOI: 10.1186/s40345-019-0145-0
38. PRNewswire. 2019. Allergan and Gedeon Richter receive U.S. FDA approval for expanded use of VRAYLAR® (cariprazine) in the treatment of bipolar depression [press release]. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-and-gedeon-richter-receive-us-fda-approval-for-expanded-use-of-vraylar-cariprazine-in-the-treatment-of-bipolar-depression-300857106.html> (accessed February 15, 2022).
39. Keramatian K., Chakrabarty T., Saraf G., Yatham L.N. New developments in the use of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder: A systematic review of recent randomized controlled trials // *Current Psychiatry Reports*. – 2021. – Vol. 23 (7). – DOI: 10.1007/s11920-021-01252-w
40. Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы фармации*. – 2020. – № 4 (4). – С. 82–89. – DOI: 10.17816/phf55260
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реагил® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 18.02.2022).
42. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75.
20. Tondo L., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Depression and mania in bipolar disorder // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15. – Pp. 353–358.
21. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (9). – Pp. 1561–1568.
22. Simon G.E., Ludman E.J., Unutzer J., Operskalski B.H., Bauer M.S. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10 (6). – Pp. 718–725.
23. Hu J., Mansur R., McIntyre R.S. Mixed specifier for bipolar mania and depression: Highlights of DSM-5 changes and implications for diagnosis and treatment in primary care // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – PCC.13r01599. – DOI: 10.4088/PCC.13r01599; Epub 2014 Apr 17; PMID: 25133063; PMCID: PMC4116292.
24. Kapczinski F., Magalhães P.V., Balanzá-Martínez V. et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (5). – Pp. 354–363. – DOI: 10.1111/acps.12305; Epub 2014 Jun 25; PMID: 24961757.
25. Wise T. et al. Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 79. – Pp. 293–302.
26. Hibar D.P. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry*. – 2017. – Published online May 2, 2017. – DOI: 10.1038/mp.2017.73
27. Brown N.C. et al. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 218. – Pp. 61–68.
28. Andreezza A.C. et al. Bipolar disorder as a mitochondrial disease // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Published online September 28, 2017. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.018
29. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21 (12). – Pp. 1696–1709. – DOI: 10.1038/mp.2016.3; Epub 2016 Feb 23; PMID: 26903267; PMCID: PMC6056174.
30. Melo M.C.A., Abreu R.L.C., Linhares Neto V.B., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review // *Sleep Med Rev.* – 2017. – Vol. 34. – Pp. 46–58. – DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.007; Epub 2016 Jul 1; PMID: 27524206.
31. Ashok A.H., Marques T.R., Jauhar S., Nour M.M., Goodwin G.M., Young A.H., Howes O.D. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment // *Mol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22 (5). – Pp. 666–679. – DOI: 10.1038/mp.2017.16; Epub 2017 Mar 14; PMID: 28289283; PMCID: PMC5401767.
32. Harrison P.J., Geddes J.R., Tunbridge E.M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder // *Trends in Neurosciences*. – 2018. – Vol. 41 (1). – DOI: 10.1016/j.tins.2017.10.006
33. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Diagnostika i lechenie bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva. Psikhriatrya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 347–378.
34. Kostyukova E.G. Rasshirenie pokazanii antiipsikhotikov vtorogo pokoleniya: ot shizofrenii k bipolyarnomu affektivnomu rasstroistvu // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2020. – № 3. – S. 29–37. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.73.004
35. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. 2014. – Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185> (accessed February 15, 2022).
36. Agency of Healthcare Research and Quality. 2018, Treatment for bipolar disorder in adults: A systematic review, comparative effectiveness review number 208. – AHRQ Publication No. 18-EHC012-EF. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/ceer-208-bipolar-report.pdf> (accessed February 15, 2022).
37. Jauhar S., Young A.H. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 10. – DOI: 10.1186/s40345-019-0145-0
38. PRNewswire. 2019. Allergan and Gedeon Richter receive U.S. FDA approval for expanded use of VRAYLAR® (cariprazine) in the treatment of bipolar depression [press release]. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-and-gedeon-richter-receive-us-fda-approval-for-expanded-use-of-vraylar-cariprazine-in-the-treatment-of-bipolar-depression-300857106.html> (accessed February 15, 2022).
39. Keramatian K., Chakrabarty T., Saraf G., Yatham L.N. New developments in the use of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder: A systematic review of recent randomized controlled trials // *Current Psychiatry Reports*. – 2021. – Vol. 23 (7). – DOI: 10.1007/s11920-021-01252-w
40. Petrova N.N., Sofronov A.G. Antiipsikhotiki: ot pervogo k tret'emu pokoleniyu // *Formuly farmatsei*. – 2020. – № 4 (4). – S. 82–89. – DOI: 10.17816/phf55260
41. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Reagila® RU: LP-005405 ot 18.03.2019. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (data obrashcheniya 18.02.2022).
42. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Pp. 63–75.

43. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: 10.4088/JCP.14m09081; PMID: 25562205.
44. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Nemeth G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302.
45. McIntyre R.S., Masand P.S., Earley W., Patel M. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: A post hoc pooled analysis of 3 trials // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol. 1, no. 257. – Pp. 600–606. – DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.020; Epub 2019 Jul 5; PMID: 31344528.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovszky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 1, no. 225. – Pp. 350–356. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.040; Epub 2017 Aug 18; PMID: 28843918.
47. Earley W., Durgam S., Lu K., DeBelle M., Laszlovszky I., Vieta E., Yatham L.N. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 215. – Pp. 205–212. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.032; Epub 2017 Mar 9; PMID: 28343051.
48. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovszky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15, no. 226. – Pp. 239–244. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.040; Epub 2017 Sep 25; PMID: 29017067.
49. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281.
50. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord*. – 2020. – 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: 10.1111/bdi.12852; Epub 2019 Nov 6; PMID: 31628698; PMCID: PMC7318333.
51. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824; Epub 2019 Mar 8; PMID: 30845817.
52. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L., Hankinson A., McIntyre R.S., Suppes T., Calabrese J.R., Yatham L.N. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2020. – Vol. 15, no. 263. – Pp. 386–395. – DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.098; Epub 2019 Nov 22; PMID: 31969269.
53. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000344; PMID: 33230026; PMCID: PMC7846289.
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–371.
55. Conus P., Macneil C., McGorry P.D. Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention // *Bipolar Disord*. – 2014. – Vol. 16 (5). – Pp. 548–556. – DOI: 10.1111/bdi.12137; Epub 2013 Oct 16; PMID: 24127825.
56. Merikangas K.R., Jin R., He J.-P., Kessler R.C., Lee S., Sampson N.A. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – Pp. 241–251.
57. McDonald K.C., Bulloch A.G.M., Duffy A., Bressee L., Williams J.V.A., Lavorato D.H. et al. Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada // *Can J Psychiatr*. – 2015. – Vol. 60. – Pp. 151–156.
58. Maina G., Albert U., Bellodi L., Colombo C., Faravelli C., Monteleone P. et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 207–212.
59. MacQueen G.M., Young L.T. Bipolar II disorder: Symptoms, course, and response to treatment // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52. – Pp. 358–561.
60. Swartz H.A., Rucci P., Thase M.E., Wallace M., Carretta E., Celedonia K.L. et al. Psychotherapy alone and combined with medication as treatments for bipolar II depression: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79. – Pp. 7–15.
61. Torres I.J., Boudreau V.G., Yatham L.N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 2007. – Vol. 116. – Pp. 17–26.
62. Robb J.C., Cooke R.G., Devins G.M., Young L.T., Joffe R.T. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder // *J Psychiatr Res*. – 1997. – Vol. 31. – Pp. 509–517.
63. Baldessarini R.J., Vázquez G.H., Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge // *Int J Bipolar Disord*. – 2020. – Vol. 6, no. 8 (1). – P. 1. – DOI: 10.1186/s40345-019-0160-1; PMID: 31903509; PMCID: PMC6943098.
43. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Durgam S. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in acute and mixed mania associated with bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76 (3). – Pp. 284–292. – DOI: 10.4088/JCP.14m09081; PMID: 25562205.
44. Sachs G.S., Greenberg W.M., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovszky I., Nemeth G., Durgam S. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 174. – Pp. 296–302.
45. McIntyre R.S., Masand P.S., Earley W., Patel M. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: A post hoc pooled analysis of 3 trials // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol. 1, no. 257. – Pp. 600–606. – DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.020; Epub 2019 Jul 5; PMID: 31344528.
46. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S., Lu K., Starace A., Laszlovszky I., Németh G. The safety and tolerability of cariprazine in patients with manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 1, no. 225. – Pp. 350–356. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.040; Epub 2017 Aug 18; PMID: 28843918.
47. Earley W., Durgam S., Lu K., DeBelle M., Laszlovszky I., Vieta E., Yatham L.N. Tolerability of cariprazine in the treatment of acute bipolar I mania: A pooled post hoc analysis of 3 phase II/III studies // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 215. – Pp. 205–212. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.032; Epub 2017 Mar 9; PMID: 28343051.
48. Earley W., Durgam S., Lu K., Ruth A., Németh G., Laszlovszky I., Yatham L.N. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15, no. 226. – Pp. 239–244. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.040; Epub 2017 Sep 25; PMID: 29017067.
49. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – Pp. 271–281.
50. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B., Rekeda L., Suppes T., Tohen M., Calabrese J.R. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disord*. – 2020. – 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: 10.1111/bdi.12852; Epub 2019 Nov 6; PMID: 31628698; PMCID: PMC7318333.
51. Earley W., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmári B., Németh G., McIntyre R.S., Sachs G.S., Yatham L.N. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 1, no. 176 (6). – Pp. 439–448. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824; Epub 2019 Mar 8; PMID: 30845817.
52. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L., Hankinson A., McIntyre R.S., Suppes T., Calabrese J.R., Yatham L.N. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2020. – Vol. 15, no. 263. – Pp. 386–395. – DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.098; Epub 2019 Nov 22; PMID: 31969269.
53. Patel M., Jain R., Tohen M., Maletic V., Earley W.R., Yatham L.N. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 1, no. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000344; PMID: 33230026; PMCID: PMC7846289.
54. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2019. – Vol. 22 (4). – Pp. 360–371.
55. Conus P., Macneil C., McGorry P.D. Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention // *Bipolar Disord*. – 2014. – Vol. 16 (5). – Pp. 548–556. – DOI: 10.1111/bdi.12137; Epub 2013 Oct 16; PMID: 24127825.
56. Merikangas K.R., Jin R., He J.-P., Kessler R.C., Lee S., Sampson N.A. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – Pp. 241–251.
57. McDonald K.C., Bulloch A.G.M., Duffy A., Bressee L., Williams J.V.A., Lavorato D.H. et al. Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada // *Can J Psychiatr*. – 2015. – Vol. 60. – Pp. 151–156.
58. Maina G., Albert U., Bellodi L., Colombo C., Faravelli C., Monteleone P. et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – Pp. 207–212.
59. MacQueen G.M., Young L.T. Bipolar II disorder: Symptoms, course, and response to treatment // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52. – Pp. 358–561.
60. Swartz H.A., Rucci P., Thase M.E., Wallace M., Carretta E., Celedonia K.L. et al. Psychotherapy alone and combined with medication as treatments for bipolar II depression: a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79. – Pp. 7–15.
61. Torres I.J., Boudreau V.G., Yatham L.N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 2007. – Vol. 116. – Pp. 17–26.
62. Robb J.C., Cooke R.G., Devins G.M., Young L.T., Joffe R.T. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder // *J Psychiatr Res*. – 1997. – Vol. 31. – Pp. 509–517.
63. Baldessarini R.J., Vázquez G.H., Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge // *Int J Bipolar Disord*. – 2020. – Vol. 6, no. 8 (1). – P. 1. – DOI: 10.1186/s40345-019-0160-1; PMID: 31903509; PMCID: PMC6943098.

64. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20 (2). – Pp. 97–170. – DOI: 10.1111/bdi.12609; Epub 2018 Mar 14; PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.
65. Vieta E., Berk M., Wang W., Colom F., Tohen M., Baldessarini R.J. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 119 (1–3). – Pp. 22–27. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.02.028; Epub 2009 Mar 26; PMID: 19324419.
66. Berk M., Brnabic A., Dodd S., Kelin K., Tohen M., Malhi G.S., Berk L., Conus P., McGorry P.D. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // *Bipolar Disord.* – 2011. – Vol. 13 (1). – Pp. 87–98. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x; PMID: 21320256.
67. Swann A.C., Lafer B., Perugi G., Frye M.A., Bauer M., Bahk W.M., Scott J., Ha K., Suppes T. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (1). – Pp. 31–42. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12030301; PMID: 23223893.
68. Tohen M., Calabrese J., Vieta E., Bowden C., Gonzalez-Pinto A., Lin D., Xu W., Corya S. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104 (1–3). – Pp. 137–146. – DOI: 10.1016/j.jad.2007.03.014; Epub 2007 May 21; PMID: 17512607.
69. Betzler F., Stöver L.A., Sterzer P., Köhler S. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21 (4). – Pp. 244–258. – DOI: 10.1080/13651501.2017.1311921; Epub 2017 Apr 18; PMID: 28417647.
70. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройств // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 31–39.
71. Garnham J., Munro A., Slaney C., MacDougall M., Passmore M., Duffy A. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190.
72. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // *Современная терапия психических расстройств.* – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005
64. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20 (2). – Pp. 97–170. – DOI: 10.1111/bdi.12609; Epub 2018 Mar 14; PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.
65. Vieta E., Berk M., Wang W., Colom F., Tohen M., Baldessarini R.J. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 119 (1–3). – Pp. 22–27. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.02.028; Epub 2009 Mar 26; PMID: 19324419.
66. Berk M., Brnabic A., Dodd S., Kelin K., Tohen M., Malhi G.S., Berk L., Conus P., McGorry P.D. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // *Bipolar Disord.* – 2011. – Vol. 13 (1). – Pp. 87–98. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x; PMID: 21320256.
67. Swann A.C., Lafer B., Perugi G., Frye M.A., Bauer M., Bahk W.M., Scott J., Ha K., Suppes T. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (1). – Pp. 31–42. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12030301; PMID: 23223893.
68. Tohen M., Calabrese J., Vieta E., Bowden C., Gonzalez-Pinto A., Lin D., Xu W., Corya S. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104 (1–3). – Pp. 137–146. – DOI: 10.1016/j.jad.2007.03.014; Epub 2007 May 21; PMID: 17512607.
69. Betzler F., Stöver L.A., Sterzer P., Köhler S. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21 (4). – Pp. 244–258. – DOI: 10.1080/13651501.2017.1311921; Epub 2017 Apr 18; PMID: 28417647.
70. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. i dr. Algoritmy biologicheskoi terapii bipolar-nogo affektivnogo rasstroistv // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2013. – № 4. – С. 31–39.
71. Garnham J., Munro A., Slaney C., MacDougall M., Passmore M., Duffy A. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190.
72. Antonovich B.A. Primenenie karpiprazina pri bipolar-nom affektivnom rasstroistve // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005