

# К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психозендокринолога

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, связанной со значительным уровнем заболеваемости и высоким риском смертности. Приведенные в статье данные о высокой соматической коморбидности у больных с БАР, общности патофизиологических механизмов соматической и психической патологии, патогенетических основах БАР, спектре рецепторной активности карипразина, а также результаты исследований безопасности применения препарата у больных с БАР позволяют сделать вывод о том, что применение карипразина у этих больных открывает новые перспективы в терапии указанного расстройства. Преимущества использования карипразина включают минимальные антихолинергические, адренергические, гистаминергические, метаболические и связанные с гиперпролактинемией побочные эффекты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биполярное аффективное расстройство, соматические заболевания, метаболические и эндокринные дисфункции, карипразин

**КОНТАКТЫ:** Горобец Людмила Николаевна, gorobetsln@mail.ru, ORCID: 0000-001-7075-1107

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психозендокринолога // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.64.99.004

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

## On the Use of Cariprazine in Patients with Bipolar Affective Disorder: The View of a Psychoendocrinologist

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

Bipolar affective disorder (BAD) is a serious public health problem associated with significant morbidity and a high risk of mortality. The data presented in the article on the high somatic comorbidity in patients with bipolar disorder, the common pathophysiological mechanisms of somatic and mental pathology, the pathogenetic basis of bipolar disorder, the spectrum of receptor activity of cariprazine, as well as the results of studies on the safety of the drug in patients with bipolar disorder, allow us to conclude that the use cariprazine in these patients opens up new perspectives in the treatment of this disorder. Benefits of using cariprazine include minimal anticholinergic, adrenergic, histaminergic, metabolic, and hyperprolactinemia-related side effects.

**KEY WORDS:** bipolar affective disorder, somatic diseases, metabolic and endocrine dysfunctions, cariprazine

**CONTACTS:** Gorobets Lyudmila Nikolaevna, gorobetsln@mail.ru, ORCID: 0000-001-7075-1107

**CITATION:** Gorobets L.N., Litvinov A.V. On the Use of Cariprazine in Patients with Bipolar Affective Disorder: the View of a Psychoendocrinologist // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 2. – Pp. 33–42 – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.64.99.004 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** the authors declare no conflict of interest.

---

Статья выполнена в рамках Госзадания 121041300178 –6

## Актуальность

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой серьезную проблему здравоохранения в целом и психиатрии в частности. В связи со сложностью правильной и своевременной постановки диагноза БАР (диагноз довольно часто ставится спустя годы после начала расстройства) сведения о распространенности этого заболевания в популяции широко варьируются в пределах 1,5–6,5 % [1–3]. Так, распространенность БАР в течение жизни среди населения США в целом составляет 3,9 % [4] с диапазоном 1,5–6,0 % [5]. При этом соотношение заболевших среди мужчин и женщин составляет 1:1. Вместе с тем имеются данные о большей заболеваемости женщин БАР II типа [6]. Нет четкой связи между расой/этнической принадлежностью, социально-экономическим статусом и местом проживания (например, сельским или городским). У людей, не состоящих в браке, БАР встречается чаще [4]. По результатам ряда исследований, представленных в обзоре Р.Г. Акжигитова (2011), частота БАР I типа составляет 0,4–1,6 %, а БАР II типа – 0,5–1,9 % [7]. В России не ведется отдельный учет случаев БАР I типа и БАР II типа в связи с отсутствием для них отдельных шифров в МКБ-10 [8].

Несмотря на то что удельный вклад БАР в общее число расстройств аффективного спектра невелик, само расстройство связано с высоким риском социальной дезадаптации, включающей снижение качества жизни, социального и семейного функционирования, возможности самореализации. Кроме того, уровень безработицы у пациентов с БАР в 2 раза превышает уровень в общей популяции. Также в 3 раза выше частота разводов в семьях, в которых муж или жена страдают БАР, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Риск развития алкоголизма при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции, при этом у мужчин он выше в 3 раза, а у женщин – в 7 раз [9, 10].

Отметим, что снижение качества жизни больных с БАР ассоциировано не только с проблемами психического здоровья и терапии, но также с сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как избыточная масса тела и ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, патология костно-суставной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз и др. [11]. Эти данные предположительно можно объяснить снижением приверженности к лечению вследствие уменьшения мотивации у таких больных, особенно если учесть, что пациенты с диагнозом БАР намного чаще имеют коморбидные аддиктивные расстройства [12].

Поиск результатов исследований, касающихся соматической коморбидности у больных с БАР, общности патофизиологических механизмов соматической и психической патологий, данных о дисфункции щитовидной железы у указанных пациентов, а также патогенетических основ БАР проводился в базах PubMed и eLibrary по следующим ключевым словам: «биполярное аффективное расстройство», «соматические заболевания», «метаболические и эндокринные дисфункции», «карипразин».

В данном обзоре нами была предпринята попытка обосновать применение карипразина у больных с БАР с учетом спектра его рецепторной активности, а также данных о незначительной представленности нейроэндокринных побочных эффектов при его применении.

## Соматическая коморбидность у больных с биполярным аффективным расстройством

Различные метаболические дисфункции чаще, чем в общей популяции, встречающиеся у больных с БАР [13–18], приводят к более ранней и повышенной смертности от сердечно-сосудистых, респираторных и эндокринных заболеваний [11, 14].

Клинические и эпидемиологические исследования показывают, что более половины пациентов с БАР имеют либо избыточную массу тела, либо ожирение [19, 20], не зависящие от лечения психотропными препаратами, влияющими на указанные параметры [11, 21].

Треть пациентов с БАР соответствует критериям метаболического синдрома (МС), группам факторов риска, тесно связанных с развитием сердечных заболеваний, инсульта и диабета II типа [16]. Среди пациентов, получающих антипсихотики второго поколения (АВП), в настоящее время установлено, что метаболический синдром возникает с той же частотой при БАР, как и при шизофрении [22]. Эти кардио-метаболические факторы риска также, по-видимому, коррелируют с большей степенью тяжести психопатологических симптомов. Например, суицидальные попытки чаще встречаются у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом [16], а снижение эффективности терапии связано с ожирением [23]. Получены данные о том, что у пациентов с ожирением отмечается повышенное число депрессивных и маниакальных эпизодов в течение жизни, а также чаще наблюдаются рецидивы заболевания после стабилизации (прежде всего, рецидивы депрессивных эпизодов) [24].

Хотя различные метаболические и эндокринные дисфункции могут быть связаны с более сложными проявлениями болезни и большей тяжестью аффективных симптомов, существуют и противоположные мнения в отношении роли сопутствующих заболеваний при смягчении или прогнозировании ответа на лечение. Так, ряд авторов обнаружили значительную связь между абсолютным числом сопутствующих заболеваний и ухудшением течения БАР [25, 26]. Например, W.K. Thompson с соавт. (2006), изучая пациентов с БАР I типа и шизоаффективным расстройством, обнаружили, что наличие большого количества исходных сопутствующих заболеваний связано с депрессивными эпизодами большей тяжести и продолжительности. Кроме того, у пациентов, имеющих значительное число соматических проблем, улучшение происходило медленнее на протяжении всего курса лечения, чем у участников контрольной группы [27].

В другом исследовании, проведенном в 2010 г. D.E. Kemp с соавт., изучалась взаимосвязь соматических заболеваний при БАР I типа с несколькими

показателями тяжести его течения и исхода на примере выборки из 225 пациентов. Было высказано предположение, что заболевания эндокринной/метаболической системы могут быть связаны с более тяжелым проявлением психических симптомов. Логистический регрессионный анализ был проведен для изучения взаимосвязи между наличием соматических заболеваний, индексом массы тела (ИМТ), статусом расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, и тяжестью симптомов депрессии. Выявлена значимая ( $p = 0,04$ ) положительная корреляция между исходной тяжестью депрессии и числом соматических заболеваний у больного с БАР. Кроме того, ожирение было связано с более ранним возрастом начала заболевания, более выраженными симптомами депрессии, большим числом аффективных эпизодов и рецидивов, а также с большим числом суицидальных попыток и сниженным ответом на лечение [28]. Однако в исследовании P.A. Pirraglia с соавт. (2009) не было выявлено связей между наличием коморбидных соматических заболеваний и тяжестью психопатологической симптоматики у больных с БАР [29].

## **Общность патофизиологии БАР и ряда соматических заболеваний**

К настоящему времени установлено, что наиболее распространенные соматические заболевания, встречающиеся у пациентов с БАР, включают заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и эндокринного/метаболического происхождения (ожирение, гиперлипидемия, диабет II типа, гипотиреоз и др.) [30, 31]. Весьма вероятно, что патофизиология, лежащая в основе БАР, представляет собой не просто фармакологический побочный эффект применяемой психофармакотерапии (ПФТ) или последствия сложного расстройства, а сама по себе способствует развитию различных соматических расстройств [32]. Например, у женщин с БАР отмечаются жировые отложения в висцеральной или брюшной областях по сравнению с представительницами контрольной группы с алиментарным ожирением, где жировые отложения фиксируются в глутео-феморальных сегментах [33]. Висцеральный жир является метаболически активным, секретирова провоспалительные цитокины и другие реагенты острой фазы, содержание которых коррелирует с усилением тяжести симптомов депрессии [34].

Дисфункции в других метаболично-воспалительных системах дают возможность предположить, что биологические механизмы, общие для БАР и метаболического синдрома, включают аномальную передачу сигналов глюкокортикоидов, окислительный стресс, вегетативную дисрегуляцию и измененный биосинтез энергии [35]. Таким образом, сопутствующие соматические заболевания могут представлять собой основной признак БАР, а не случайное событие или побочный эффект лечения [11, 32].

Во взаимосвязь между соматической патологией и ухудшением течения БАР может быть вовлечено несколько перекрестных механизмов. Изменения циклов сна и циркадианных ритмов у пациентов с БАР

неоднократно фиксировались и относятся к маркерам колебаний настроения [36]. Кроме того, задержка очередной циркадной фазы может быть одним из нескольких факторов, способствующих при БАР высокому уровню ожирения и заболеваний, связанных с ожирением, поскольку было обнаружено, что у пациентов с вечерним хронотипом процент жировой ткани в организме выше, чем у пациентов с утренним [32]. Еще одним осложнением, связанным с ожирением, является обструктивное апноэ во сне, которое обычно диагностируется у пациентов с расстройствами настроения и другими психическими заболеваниями [37]. Депрессивные эпизоды и апноэ во сне имеют некоторые общие симптомы, включая нарушение сна, общую утомляемость, снижение воли и нарушение когнитивных способностей. Было показано, что после успешного лечения апноэ во сне происходит редукция коморбидных депрессивных симптомов [38].

Чтобы частично объяснить большую частоту сопутствующих заболеваний и более раннюю смертность при БАР, была предложена концепция аллостатической нагрузки [39]. Она представляет собой кумулятивную физиологическую нагрузку, которая требуется при адаптации к повторяющимся и хроническим стрессам. Повторяясь, такие адаптации приводят к определенным физиологическим аномалиям, включая нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, изменение иммунитета, активацию провоспалительных путей и усиление окислительного стресса. Таким образом, изменения аллостатической нагрузки могут сделать пациентов с БАР более уязвимыми для различных соматических заболеваний.

## **БАР и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось: патофизиологические и терапевтические аспекты**

Подчеркнем, что накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси также имеет отношение к патофизиологии и клиническому течению БАР. Гипотиреоз – явный или, чаще, субклинический является наиболее частой дисфункцией, обнаруживаемой при БАР [40]. Так, A.F. Thomsen с соавт. провели проспективные когортные исследования в Дании, используя медицинские данные прошлых лет, чтобы определить связь между дисфункцией щитовидной железой и аффективными расстройствами. Было продемонстрировано, что пациенты с БАР имели тенденцию к большему риску повторной госпитализации с гипертиреозом, чем представители контрольной группы, в то время как пациенты с гипертиреозом имели больший риск повторной госпитализации с депрессивным расстройством или БАР, чем пациенты контрольной группы [41]. В другом исследовании, основанном на анализе серии страховых случаев в связи с госпитализацией, визитами к врачу и лабораторными исследованиями, было показано, что риск гипотиреоза среди пациентов с БАР был в 2 раза выше, чем у лиц без психических расстройств [42].

Эти исследования послужили доказательством связи между заболеванием щитовидной железы и расстройствами настроения, включая БАР. В мультицентровое исследование, проведенное во Франции, было включено 1090 пациентов с биполярным расстройством I типа, у 9 % отмечалась быстрая цикличность. Изучение сопутствующих заболеваний показало, что среди различных соматических расстройств только заболевания щитовидной железы были связаны с быстрой цикличностью [43]. M. Goyal с соавт. (2021) провели поперечное исследование у больных с первичной манией, в котором выявили 7,5 % случаев гипертиреоза и 5% субклинического гипертиреоза. Авторы пришли к заключению о роли гормонов ГГТ-оси в патогенезе мании [44]. Тем не менее в ряде работ по изучению сопутствующих заболеваний у пациентов с БАР значительного увеличения распространенности заболеваний щитовидной железы выявлено не было [45, 46].

Внимание к проблеме дисфункции щитовидной железы у больных с БАР связано с терапией литием, который оказывает сильное антигипотиреоидное действие и может вызвать гипотиреоз или усугубить ранее существовавшее состояние гипотиреоза. Даже незначительные нарушения ГГТ-оси могут повлиять на исход БАР, что требует тщательного мониторинга функции щитовидной железы у получающих лечение пациентов. Для некоторых резистентных к лечению пациентов с БАР можно рассматривать возможность дополнительного приема тироксина [40].

Особого внимания заслуживает проблема влияния антипсихотиков на состояние ГГТ-оси в связи с их применением при БАР. Ранее авторами данной статьи было показано, что антипсихотики оказывают центральное влияние на уровень гормонов в зависимости от специфики аффинитета к различным видам нейрорецепторов, характерной для каждого из исследованных препаратов. Они также вовлечены в процесс регуляции гормонов на уровне «гипофиз – щитовидная железа». Нарушение функционирования ТТГ-оси наблюдалось у больных с расстройствами шизофренического спектра, находящихся на терапии клозапином, амисульпридом, галоперидолом и рисперидоном. Терапия оланзапином и кветиапином не оказывала заметного влияния на ГГТ-систему на уровне «гипофиз – щитовидная железа» [47, 48].

В недавнем ретроспективном натуралистическом исследовании (январь 2015 г. – апрель 2019 г.) были обследованы пациенты с диагнозом БАР при выписке: 58 пациентов с текущим депрессивным и 28 с маниакальным эпизодом. Все пациенты с депрессивным эпизодом БАР получали монотерапию кветиапином не менее одного месяца. Были проанализированы различия между профилями щитовидной железы, включая общий тироксин ( $TT_4$ ), общий трийодтиронин ( $TT_3$ ), свободный трийодтиронин ( $CT_3$ ), свободный тироксин ( $CT_4$ ) и тиреотропный гормон (ТТГ) между пациентами с разными эпизодами. Кроме того, было проанализировано изменение функции щитовидной железы до и после месячного или трехмесячного лечения кветиапином у пациентов с депрессивным эпизодом БАР. Не было обнаружено существенных различий в профилях гормонов щитовидной железы

у пациентов с различными эпизодами. После месячного лечения кветиапином сывороточные уровни  $TT_4$ ,  $CT_4$  и  $CT_3$  значительно ( $p < 0,05$ ) снизились, уровень ТТГ повысился ( $p = 0,015$ ), в то время как уровень  $TT_3$  существенно не изменился ( $p = 0,425$ ). После трехмесячного лечения кветиапином сывороточные уровни  $TT_4$ ,  $TT_3$ ,  $CT_4$  и  $CT_3$  были значительно снижены ( $p < 0,05$ ), за исключением ТТГ ( $p = 0,990$ ) [49]. Эти данные указывают на то, что функции щитовидной железы не претерпевали существенных колебаний между депрессивными и маниакальными эпизодами у пациентов с БАР. Однако лечение кветиапином может нарушать работу щитовидной железы и требует тщательного наблюдения. Данных об изучении влияния других антипсихотиков на состояние ГГТ-оси у больных с БАР обнаружено не было.

Вместе с тем современные нейротрансмиттерные, нейровизуализационные и генетические исследования позволяют предположить наличие связи между функцией щитовидной железы и БАР и могут способствовать поиску оптимальных способов лечения этого состояния.

## Патогенетические основы БАР

Не существует единой гипотезы, объединяющей генетические, биохимические, фармакологические, анатомические данные исследований, касающиеся патофизиологии БАР. В настоящее время проводятся биохимические исследования медиаторов (моноаминов, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты [ГАМК], глутамата и др.), гормонов (мозгового нейротрофического фактора, щитовидной железы и др.), а также стероидов – по отдельности и в сочетании с целью уточнения их роли в патогенезе БАР. Первоначально в основе различных аффективных состояний постулировалась гипотеза адренергически-холинергического баланса [3, 50]. Современные биохимические и фармакологические исследования привели к моноаминовой гипотезе для объяснения природы БАР, особенно мании, предполагая, что она возникает из-за избытка, а депрессия – из-за истощения моноаминов [50]. Так, по мнению D.M. Hilty [3], норадренергическая нейротрансмиссия вовлечена в патогенез в основном из-за нарушений, связанных с депрессией, включая его модуляцию трициклическими антидепрессантами (ТЦА). Дофаминовая нейротрансмиссия возникает в связи с тем, что предшественник дофамина L-дофа, амфетамины и ТЦА часто вызывают гипоманию у пациентов с БАР, а антипсихотические препараты, избирательно блокирующие дофаминовые рецепторы (например, пимозид), более эффективны при тяжелой мании. Кроме того, был предложен ряд серотониновых гипотез, изолированно или в связи с другими системами. Предполагается, что низкая серотонинергическая функция объясняет как маниакальные, так и депрессивные состояния патологическим подавлением других нейротрансмиттеров, в основном норадреналина и дофамина.

Данные нейровизуализационных исследований, нейрофармакологических вмешательств и генетических ассоциаций, проведенных в последнее десятилетие, подтверждают представление о том, что

повышенная холинергическая активность лежит в основе депрессии, тогда как повышенная активация моноаминов (дофамина и норадреналина) лежит в основе мании. Повышенный уровень функционального ацетилхолина во время депрессии может воздействовать как на мускариновые, так и на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы компенсаторным образом. Однако повышенный функциональный уровень дофамина и норадреналина во время мании может влиять на экспрессию рецепторов и функционирование транспортеров обратного захвата дофамина. Несмотря на все большее число доказательств, подтверждающих данную гипотезу, связь между этими двумя системами нейротрансмиттеров, которая могла бы объяснить чередование состояний депрессии и мании, пока не обнаружена [50].

Доказательства повышенной моноаминергической активности, лежащей в основе мании при БАР, получены в результате фармакологических вмешательств, обычно применяемых для лечения. Антипсихотики первого и второго поколений, используемые для лечения мании, оказывают прямое и косвенное воздействие на снижение передачи сигналов дофамина. Антидепрессанты различных групп повышают синаптический уровень моноаминов и впоследствии могут перевести пациента из депрессивного состояния в маниакальное [51]. Стабилизаторы настроения, такие как литий и вальпроат, также оказывают некоторое влияние на дофаминовую нейротрансмиссию [52], при этом вальпроат увеличивает экспрессию гена транспортера дофамина в клетках человека [50, 53].

Другой причиной гиподофаминергического состояния во время депрессии является снижение уровня метаболита дофамина гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости у нелеченых пациентов с депрессией при БАР. Когда пациенты с депрессией при БАР находились на терапии, наблюдались нормальные или повышенные уровни гомованилиновой кислоты по сравнению с уровнями у контрольной группы. Напротив, повышение уровня гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости наблюдается во время маниакальных эпизодов БАР. Активность тирозингидроксилазы является показателем лимитирующей стадии синтеза дофамина. Таким образом, лечение ингибитором тирозингидроксилазы альфа-метил-пара-тирозином истощает запасы катехоламинов и уменьшает симптомы мании, но усиливает депрессию. Эутиимические пациенты с БАР становились гипоманиакальными после восстановления истощения катехоламинов при лечении ингибитором синтеза тирозингидроксилазы [50].

В целом представленные данные подтверждают повышенную моноаминергическую активность, лежащую в основе маниакальной фазы БАР. Результаты исследований фармакологических вмешательств подчеркивают значение повышенной активации как дофамина, так и норадреналина при мании, и наоборот, пониженной при депрессии. Хотя нейровизуализационные исследования не выявили последовательных аномалий в специфических рецепторах или других белках, участвующих в моноаминергической системе, повышенная плотность D<sub>2</sub>-рецепторов у пациентов с психотическим течением БАР подчеркивает участие

дофаминергической системы при этом заболевании. В исследовании van J. Enkhuizen и соавт. [50] была обновлена и пересмотрена исходная гипотеза адренергического-холинергического баланса БАР с учетом более поздних наблюдений, полученных в исследованиях как у людей, так и у животных. Считается, что дисфункциональная холинергическая нейротрансмиссия может лежать в основе патогенеза депрессивных фаз БАР, восстанавливаясь во время эутиимических фаз. Однако в маниакальных фазах преобладающим фактором может быть aberrантная активация катехоламинов дофамина и норадреналина. Прогресс в понимании нейробиологии, лежащей в основе БАР, может помочь в определении новых терапевтических целей, а также биомаркеров для раннего выявления, прогноза и терапевтического ответа при БАР.

В одном исследовании [54] было показано, что несколько биохимических путей взаимодействуют одновременно, вызывая повреждение клеток. Митохондриальная дисфункция в патофизиологии БАР основана на изменениях, влияющих на окислительное фосфорилирование, выработку энергии, повышенное образование аденофосфорной кислоты (АФК), повреждение митохондриальной ДНК, проницаемость мембран, дисбаланс Ca<sup>2+</sup>, нарушение митохондриальной динамики и митофагии. Эти изменения могут привести к усилению апоптоза и активации NLRP3-инфламмосомы. Однако эта взаимосвязь может быть двунаправленной, когда митохондриальная дисфункция может усиливать воспалительные факторы, а воспаление может индуцировать продукцию АФК и митохондриальную дисфункцию. Воспаление, о котором также сообщается при БАР, обуславливает активацию ферментов индоламин-2,3-диоксигеназы и кинуренин-3-монооксигеназы (КМО), что приводит к перекоксу метаболического баланса кинуренина в сторону повышенной нейротоксичности. Более того, медиаторы воспаления и механизмы стресса активируют ГГА-ось, что приводит к секреции кортикостероидов корой надпочечников. Считается, что при БАР нарушена отрицательная обратная связь кортизола с компонентами гипоталамуса и гипофиза, что ведет к постоянной активации ГГА-системы и избыточному высвобождению кортизола [55]. Рецепторы кортизола становятся десенситилированными, приводя к повышению активности провоспалительных иммунных медиаторов и подавлению нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор головного мозга. Кроме того, кортикостероиды секретируются ритмично, демонстрируя ультрадианные и циркадианные паттерны, которые также играют роль в функционировании митохондрий, регулируя биогенез, деление/слияние и митофагию. Эти изменения могут инициировать порочный круг, в котором несколько систем и механизмов усугубляют и ускоряют клеточное повреждение, синаптическую дисфункцию и нарушение нейрогенеза, что приводит к прогрессирующим структурным изменениям мозга и снижению когнитивных функций, которые, как считается, способствуют нейропрогрессированию БАР [54].

Определенный интерес представляет исследование роли кортизола в патогенезе БАР [56]. В этом

исследовании было показано, что ГГА-ось может выражать гиперреактивность на ранних стадиях, но может изменяться в течение болезни в соответствии с гипотезой киндлинга, согласно которой считается, что психосоциальные стрессоры играют большую роль в начальных аффективных эпизодах, чем в последующих. Согласно этой гипотезе, стрессоры могут оставлять долговременную уязвимость, приводя к эффекту рубцевания. Это способствует снижению порога стрессового воздействия, необходимого для развития нового аффективного эпизода, так что со временем относительно незначительные стрессоры могут вызывать новые аффективные эпизоды. Однако если включенные в исследование пациенты с БАР находились на более поздней, прогрессирующей стадии заболевания, это могло привести к более выраженной дисфункции ГГА-оси и притупленному ответу кортизола [56].

## Современные подходы к терапии БАР

Биполярное расстройство I типа связано с широким спектром симптомов, которые трудно поддаются лечению. Эффективные методы терапии (например, АВП и стабилизаторы настроения) в настоящее время доступны для острых маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов, но лечение часто не приводит к полной симптоматической ремиссии. Было показано, что наличие остаточной симптоматики в значительной степени способствует функциональному нарушению и снижению качества жизни, а также повышенному риску рецидива [1, 2]. Кроме того, доступные в настоящее время антипсихотические препараты связаны с проблемами переносимости (например, увеличение массы тела, метаболические проблемы, экстрапирамидные симптомы (ЭПС), седативный эффект и гиперпролактинемия), которые могут привести к снижению приверженности лечению или прекращению терапии. Новые методы лечения с высокой эффективностью в отношении широкого спектра симптомов в сочетании с хорошей переносимостью необходимы для улучшения результатов лечения пациентов с БАР. К одному из таких препаратов можно отнести карипразин, который был одобрен в РФ для применения при маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодах у пациентов с БАР в 2021 г.

Карипразин является перорально активным и мощным частичным агонистом дофаминовых D<sub>3</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов с преимущественным связыванием с D<sub>3</sub>-рецепторами. По сравнению с другими АВП карипразин связывается *in vitro* со значительно более высокой аффинностью к D<sub>3</sub>-дофаминовым рецепторам по сравнению с D<sub>2</sub>-рецепторами. Карипразин также продемонстрировал высокую и сбалансированную аффинность к D<sub>3</sub>-рецепторам в мозге крыс *in vivo* эффективных дозах, сходных с АВП [57], что может иметь преимущество в лечении симптомов настроения и когнитивного дефицита, связанных с шизофренией и биполярной манией [58]. В моделях на животных карипразин продемонстрировал мощную

антиманиакальную [59] и антипсихотическую [60] эффективность; карипразин также продемонстрировал прокогнитивные и антидепрессантоподобные эффекты [61]. Это позволяет предположить, что он может быть эффективным средством лечения широкого спектра симптомов у пациентов с БАР [62].

В исследовании A. Nerman и соавт. [63] по выявлению влияния карипразина на функциональные изменения моноаминовых систем *in vivo* с помощью электрофизиологических записей анестезированных крыс показано, что карипразин действовал как агонист 5-HT<sub>1A</sub>-ауторецепторов в дорсальных ядрах шва (DRN – Dorsal Raphe Nuclei), как антагонист и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов при модуляции импульсной активности нейронов и как полный агонист 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов.

В исследовании V. Duric и соавт. (2017) были получены данные о том, что карипразин значительно ослаблял хронически непредсказуемое ангедоническое поведение, вызванное стрессом, у мышей дикого типа, демонстрируя мощные антидепрессантоподобные эффекты, сравнимые с эффектами арипипразола и имипрамина. Этот антиангедонический эффект карипразина не наблюдался у мышей с нокаутом D<sub>3</sub>-рецепторов, что позволяет предположить, что антидепрессантоподобная активность карипразина опосредована D<sub>3</sub>-дофаминовыми рецепторами. Кроме того, карипразин значительно уменьшал латентность питья в тесте индуцированной новизной гипофагии у мышей дикого типа, дополнительно подтверждая его антиангедонический эффект и показывая, что он также обладает анксиолитической активностью [64]. В сочетании с предыдущими исследованиями эти результаты свидетельствуют о том, что карипразин имеет уникальный фармакологический профиль и особый механизм действия, который может быть полезен при лечении БАР [65, 66].

Результаты современных исследований безопасности и переносимости карипразина при БАР были представлены в ряде научных публикаций [67–69]. В них приведены данные о том, что метаболические изменения были небольшими и в целом сходными для карипразина и плацебо. Значения для большинства метаболических параметров были немного выше для фиксированной дозы 3 мг/день по сравнению с 1,5 мг/день. Средние изменения метаболических характеристик относительно исходных значений при приеме разрешенных доз карипразина были небольшими и клинически незначимыми. Число пациентов, у которых были отмечены нежелательные явления, связанные с гиперлипидемией, составило примерно 1 % во всех группах лечения. Количество пациентов, у которых были отмечены нежелательные явления, связанные с гипергликемией и сахарным диабетом, составило менее 1 % в группе лечения карипразином и 1 % в группе плацебо [70]. По мнению T.A. Ketter и соавт. (2018), ряд метаболических пободных эффектов может возникать реже, если карипразин назначается в диапазоне доз, рекомендованных в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) для маниакальных/смешанных эпизодов БАР (3–6 мг/сут), чем при более высоких дозах [71, 72].

## Заключение

Таким образом, результаты исследований показывают, что карипразин может считаться приемлемым вариантом терапии БАР у пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне проблем с лишним весом или нарушений обмена веществ. Карипразин также не приводит к развитию гиперпролактинемии, что было показано при его применении у больных с шизофренией [72].

В проведенном нами обзоре по вопросам безопасности карипразина в отношении влияния на пролактин у больных с БАР было показано, что уровни гормона снижались: карипразин (гибкая доза 3–12 мг/сут – 3,0 нг/мл; плацебо – 3,3 нг/мл) [73]; карипразин 3–6 мг/сут – 6,2 нг/мл (22,2); 9–12 мг/сут – 5,1 нг/мл (26,3); плацебо – 7,9 нг/мл (25,2); карипразин 3–12 мг/сут – 3,8 нг/мл [70]. На наш взгляд, способность карипразина снижать уровень пролактина может быть использована, в частности, для его применения с целью успешного метода профилактики и коррекции лекарственной гиперпролактинемии, вызванной другими антипсихотиками.

Биполярное аффективное расстройство является серьезной проблемой общественного здравоохранения, связанной со значительной заболеваемостью и высоким риском смертности. К факторам, усложняющим лечение, относятся колебания маниакальных и депрессивных эпизодов, несоблюдение режима лечения, сопутствующие психические и соматические расстройства.

На основании проанализированных литературных данных можно сделать вывод о том, что применение карипразина у больных с БАР открывает новые перспективы терапии. Преимущества использования карипразина включают минимальные антихолинергические, адренергические, гистаминергические, метаболические и связанные с гиперпролактинемией побочные эффекты; однократное ежедневное дозирование; отсутствие длительных периодов титрования; отсутствие значимых лекарственных взаимодействий [74, 75].

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
2. Костюкова Е. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному расстройству // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 29–37.
3. Hilty D.M., Leamon M.H., Lim R.F. et al. A review of bipolar disorder in adults // Psychiatry (Edgmont). – 2006. – Vol. 3 (9). – Pp. 43–55.
4. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – Pp. 593–602.
5. Ghaemi S.N. Bipolar disorder and antidepressants: an ongoing controversy // Primary Psychiatry. – 2001. – Vol. 8 (2). – Pp. 28–34.
6. Rowland T.A., Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder // Ther Adv Psychopharmacol. – 2018. – Vol. 8 (9). – Pp. 251–269. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
7. Акжигитов Р.Г., Яковлев А.Ю. К вопросу о диагностике расстройств биполярного спектра // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2011. – № 1. – С. 41–45.
8. Тювина Н.А., Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 5 (1). – С. 87–95.
9. Тювина Н.А., Столярова А.Е., Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: гендерные особенности течения и терапии // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – № 119 (12). – С. 162–169. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
10. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160 (5). – Pp. 883–889. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.883>
11. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы // Терапевтический архив. – 2021. – Vol. 93 (12). – Pp. 1556–1561. – DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
12. Sultan A.A., Hird M.A., Dimick M.K. et al. Cannabis use and resting state functional connectivity in adolescent bipolar disorder // J Psychiatry Neurosci. – 2021. – Vol. 46 (5). – Pp. E559–E567. – DOI: <https://doi.org/10.1503/jpn.200228>
13. Soreca I., Fagiolini A., Frank E. et al. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder // J Psychiatr Res. – 2008. – Vol. 42. – Pp. 956–961.
14. Roshanaei-Moghaddam B., Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review // Psychiatr Serv. – 2009. – Vol. 60. – Pp. 147–156.
15. McElroy M. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management // Journal of Clinical Psychiatry. – 2009. – Vol. 70 (3). – Pp. 12–21.
1. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika i terapiya / pod red. S.N. Mosolova. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 384 s.
2. Kostyukova E. Rasshirenie pokazanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: ot shizofrenii k bipolyarnomu rasstroistvu // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2020. – № 3. – S. 29–37.
3. Hilty D.M., Leamon M.H., Lim R.F. et al. A review of bipolar disorder in adults // Psychiatry (Edgmont). – 2006. – Vol. 3 (9). – Pp. 43–55.
4. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – Pp. 593–602.
5. Ghaemi S.N. Bipolar disorder and antidepressants: an ongoing controversy // Primary Psychiatry. – 2001. – Vol. 8 (2). – Pp. 28–34.
6. Rowland T.A., Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder // Ther Adv Psychopharmacol. – 2018. – Vol. 8 (9). – Pp. 251–269. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
7. Akzhigitov R.G., Yakovlev A.Yu. K voprosu o diagnostike rasstroistv bipolyarnogospektra // Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii. – 2011. – № 1. – S. 41–45.
8. Tyuvina N.A., Smirnova V.N. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: osobennosti techeniya i podderzhivayushchaya farmakoterapiya // Nevrologiya, neiropsihiatriya, psikhosomatika. – 2013. – № 5 (1). – S. 87–95.
9. Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Smirnova V.N. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: gendernye osobennosti techeniya i terapii // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2019. – № 119 (12). – S. 162–169. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
10. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160 (5). – Pp. 883–889. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.883>
11. Mosolov S.N., Fedorova E.Yu. Risk razvitiya serdечно-sosudistykh zabolovaniy pri bipolyarnom rasstroistve. Kliniko-sotsial'nye faktory // Terapevticheskii arkhiv. – 2021. – Vol. 93 (12). – Pp. 1556–1561. – DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
12. Sultan A.A., Hird M.A., Dimick M.K. et al. Cannabis use and resting state functional connectivity in adolescent bipolar disorder // J Psychiatry Neurosci. – 2021. – Vol. 46 (5). – Pp. E559–E567. – DOI: <https://doi.org/10.1503/jpn.200228>
13. Soreca I., Fagiolini A., Frank E. et al. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder // J Psychiatr Res. – 2008. – Vol. 42. – Pp. 956–961.
14. Roshanaei-Moghaddam B., Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review // Psychiatr Serv. – 2009. – Vol. 60. – Pp. 147–156.
15. McElroy M. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management // Journal of Clinical Psychiatry. – 2009. – Vol. 70 (3). – Pp. 12–21.

16. Fagiolini A, Frank E, Scott J.A. et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – Pp. 424–430.
17. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J. et al. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus // *Can J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 48. – Pp. 458–461.
18. Marques T.R. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73. – Pp. 107–108.
19. Elmslie J.L., Silverstone J.T., Mann J.I. et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 179–184.
20. McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T. et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 207–213.
21. Maina G, Salvi V., Vitalucci A. et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110. – Pp. 149–155.
22. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10. – Pp. 788–797.
23. Petri E., Bacci O., Barbuti M. et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 378 (12). – Pp. 1561–1568. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
24. Fagiolini A, Kupfer D.J., Houck P.R. et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder // *Am J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – Pp. 112–117.
25. Beyer J, Kuchibhatla M., Gersing K. et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population // *Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 401–404.
26. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization // *Psychiatr Serv.* – 2006. – Vol. 57. – Pp. 1140–1144.H
27. Thompson W.K., Kupfer D.J., Fagiolini A. et al. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67. – Pp. 783–788.
28. Kemp D.E., Gao K., Ganocy S.J. et al. Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 116. – Pp. 64–69.
29. Pirraglia P.A., Biswas K., Kilbourne A.M. et al. A prospective study of the impact of comorbid medical disease on bipolar disorder outcomes // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 115. – Pp. 355–359.
30. Soreca I., Frank E., Kupfer D.J. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis // *Depress Anxiety.* – 2009. – Vol. 26. – Pp. 73–82.
31. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder // *J Thyroid Res.* – 2011. – Pp. 306–367. – DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/30636>
32. Soreca I., Fagiolini A., Frank E. et al. Chronotype and body composition in bipolar disorder // *Chronobiol Int.* – 2009. – Vol. 26. – Pp. 780–788.
33. Fleet-Michalyszyn S.B., Soreca I., Otto A.D. et al. A prospective observational study of obesity, body composition, and insulin resistance in 18 women with bipolar disorder and 17 matched control subjects // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1892–1900.
34. McIntyre R.S., Soczynska J.K., Konarski J.Z. et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? // *Ann Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 19. – Pp. 257–264.
35. McIntyre R.S., Rasgon N.L., Kemp D.E. et al. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap // *Curr Diab Rep.* – 2009. – Vol. 9. – Pp. 51–59.
36. Mosolov S.N. Polysomnographic study in rapid-cyclers with bipolar affective disorder // *Homeostasis in Health and Disease.* – 1995. – Vol. 36, no. S1. – Pp. 95–96.
37. Sharafkhaneh A., Giray N., Richardson P. et al. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – Pp. 1405–1411.
38. Kawahara S., Akashiba T., Akahoshi T. et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Intern Med.* – 2005. – Vol. 44. – Pp. 422–427.
39. Kapczinski F., Vieta E., Andreazza A.C. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2008. – Vol. 32. – Pp. 675–692.
40. Sathya A., Radhika R., Mahadevan S. et al. Mania as a presentation of primary hypothyroidism // *Singapore Medical Journal.* – 2009. – Vol. 50 (2). – Pp. e65–e67.
41. Thomsen A.F., Kessing L.V. Increased risk of hyperthyroidism among patients hospitalized with bipolar disorder // *Bipolar Disorders.* – 2005. – Vol. 7 (4). – Pp. 351–357.
42. Stranges E.M., Houchens R.L., Mark T.L. et al. Patients with bipolar disorder at higher risk for wide range of physical comorbidities // *Thomson Reuters.* – 2009. <http://home.thomsonhealthcare.com/research/treemaps>.
43. Azorin J.M., Kaladjian A., Adida M. et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study // *CNS Spectrums.* – 2008. – Vol. 13 (9). – Pp. 780–787.
16. Fagiolini A, Frank E, Scott J.A. et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – Pp. 424–430.
17. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J. et al. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus // *Can J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 48. – Pp. 458–461.
18. Marques T.R. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73. – Pp. 107–108.
19. Elmslie J.L., Silverstone J.T., Mann J.I. et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – Vol. 61. – Pp. 179–184.
20. McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T. et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – Pp. 207–213.
21. Maina G, Salvi V., Vitalucci A. et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 110. – Pp. 149–155.
22. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M. et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10. – Pp. 788–797.
23. Petri E., Bacci O., Barbuti M. et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 378 (12). – Pp. 1561–1568. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
24. Fagiolini A, Kupfer D.J., Houck P.R. et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder // *Am J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – Pp. 112–117.
25. Beyer J, Kuchibhatla M., Gersing K. et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population // *Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 30. – Pp. 401–404.
26. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization // *Psychiatr Serv.* – 2006. – Vol. 57. – Pp. 1140–1144.H
27. Thompson W.K., Kupfer D.J., Fagiolini A. et al. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67. – Pp. 783–788.
28. Kemp D.E., Gao K., Ganocy S.J. et al. Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 116. – Pp. 64–69.
29. Pirraglia P.A., Biswas K., Kilbourne A.M. et al. A prospective study of the impact of comorbid medical disease on bipolar disorder outcomes // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 115. – Pp. 355–359.
30. Soreca I., Frank E., Kupfer D.J. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis // *Depress Anxiety.* – 2009. – Vol. 26. – Pp. 73–82.
31. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder // *J Thyroid Res.* – 2011. – Pp. 306–367. – DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/30636>
32. Soreca I., Fagiolini A., Frank E. et al. Chronotype and body composition in bipolar disorder // *Chronobiol Int.* – 2009. – Vol. 26. – Pp. 780–788.
33. Fleet-Michalyszyn S.B., Soreca I., Otto A.D. et al. A prospective observational study of obesity, body composition, and insulin resistance in 18 women with bipolar disorder and 17 matched control subjects // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1892–1900.
34. McIntyre R.S., Soczynska J.K., Konarski J.Z. et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? // *Ann Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 19. – Pp. 257–264.
35. McIntyre R.S., Rasgon N.L., Kemp D.E. et al. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap // *Curr Diab Rep.* – 2009. – Vol. 9. – Pp. 51–59.
36. Mosolov S.N. Polysomnographic study in rapid-cyclers with bipolar affective disorder // *Homeostasis in Health and Disease.* – 1995. – Vol. 36, no. S1. – Pp. 95–96.
37. Sharafkhaneh A., Giray N., Richardson P. et al. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – Pp. 1405–1411.
38. Kawahara S., Akashiba T., Akahoshi T. et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Intern Med.* – 2005. – Vol. 44. – Pp. 422–427.
39. Kapczinski F., Vieta E., Andreazza A.C. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2008. – Vol. 32. – Pp. 675–692.
40. Sathya A., Radhika R., Mahadevan S. et al. Mania as a presentation of primary hypothyroidism // *Singapore Medical Journal.* – 2009. – Vol. 50 (2). – Pp. e65–e67.
41. Thomsen A.F., Kessing L.V. Increased risk of hyperthyroidism among patients hospitalized with bipolar disorder // *Bipolar Disorders.* – 2005. – Vol. 7 (4). – Pp. 351–357.
42. Stranges E.M., Houchens R.L., Mark T.L. et al. Patients with bipolar disorder at higher risk for wide range of physical comorbidities // *Thomson Reuters.* – 2009. <http://home.thomsonhealthcare.com/research/treemaps>.
43. Azorin J.M., Kaladjian A., Adida M. et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study // *CNS Spectrums.* – 2008. – Vol. 13 (9). – Pp. 780–787.

44. Goyal M., Yadav K.S., Solanki R.K. A study of thyroid profile in patients suffering from the first episode of mania. A cross-sectional study // *Indian Journal of Psychiatry*. – Jul–Aug 2021. – Vol. 63, iss. 4. – Pp. 395–399. – DOI: [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_33\\_20](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_33_20)
45. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization // *Psychiatric Services*. – 2006. – Vol. 57 (8). – Pp. 1140–1144.
46. Kilbourne A.M., Cornelius J.R., Han X. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2004. – Vol. 6 (5). – Pp. 368–373.
47. Городец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Литвинов А.В. Соотношение клинических и гормональных показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у женщин с параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством в процессе терапии атипичными нейролептиками // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2006. – № 2 (40). – С. 12–16.
48. Городец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // *Российский психиатрический журнал*. – 2006. – № 6. – С. 68–75.
49. Li C., Lai J., Huang T. et al. Thyroid functions in patients with bipolar disorder and the impact of quetiapine monotherapy: a retrospective, naturalistic study // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 2285–2290. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S1966>
50. van Enkhuizen J., Janowsky D.S., Olivier B. et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 753. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.063>
51. Salvi V., Fagiolini A., Swartz H.A. et al. The use of antidepressants in bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1307–1318.
52. Cousins D.A., Butts K., Young A.H. The role of dopamine in bipolar disorder // *Bipolar disorders*. – 2009. – Vol. 11. – Pp. 787–806.
53. Wang J., Michelhaugh S.K., Bannon M.J. Valproate robustly increases Sp transcription factor-mediated expression of the dopamine transporter gene within dopamine cells // *Eur J Neurosci*. – 2007. – Vol. 25. – Pp. 1982–1986.
54. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
55. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия // *Терапевтический архив*. – 2022. – № 94 (4). – С. 579–583. – DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
56. Faurholt-Jepsen M., Frøkjær V.G., Nasser A. et al. Associations between the cortisol awakening response and patient-evaluated stress and mood instability in patients with bipolar disorder: an exploratory study // *Int J Bipolar Disord*. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 8. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00214-0>
57. Kiss B., Laszlovsky I., Horváth A. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. Neurochemical characterisation of RG-15 // *Arch Pharmacol*. – 2008. – Vol. 378. – Pp. 515–528.
58. Cho D.I., Zheng M., Kim K.M. Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors // *Arch Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33. – Pp. 1521–1538.
59. Adham N., Samoriski G., Gao Y. et al. Cariprazine (RGH-188), a potential antipsychotic with dopamine D3/D2 functional antagonist properties, attenuates manic-like behaviors in animal models // *World J Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 304.
60. Gyertyán I., Kiss B., Sággy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int*. – 2011. – Vol. 59. – Pp. 925–935.
61. Duman R.S., Duric V., Banasr M. et al. Cariprazine exhibits dopamine D3 receptor-dependent antidepressant-like activity in the chronic unpredictable stress model of anhedonia // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 38, suppl. 1. – P. S84.
62. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord*. – 2015. – Vol. 17. – Pp. 63–75.
63. Herman A., El Mansari M., Adham N. et al. Involvement of 5-HT1A and 5-HT2A receptors but not  $\alpha$ 2-adrenoceptors in the acute electrophysiological effects of cariprazine in the rat brain in vivo // *Mol Pharmacol*. – 2018. – Vol. 94. – Pp. 1363–1370.
64. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol. 20. – Pp. 788–796.
65. Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020, Feb 12. – Vol. 10. – 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
66. Patel M., Jain R., Tohen M. et al. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int. Clin. Psychopharmacol*. – 2021, Mar 1. – Vol. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>
44. Goyal M., Yadav K.S., Solanki R.K. A study of thyroid profile in patients suffering from the first episode of mania. A cross-sectional study // *Indian Journal of Psychiatry*. – Jul–Aug 2021. – Vol. 63, iss. 4. – Pp. 395–399. – DOI: [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_33\\_20](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_33_20)
45. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization // *Psychiatric Services*. – 2006. – Vol. 57 (8). – Pp. 1140–1144.
46. Kilbourne A.M., Cornelius J.R., Han X. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2004. – Vol. 6 (5). – Pp. 368–373.
47. Gorobets L.N., Ermolaeva L.G., Litvinov A.V. Sootnoshenie klinicheskikh i gormonal'nykh pokazatelei gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoi osi u zhenshchin s paranoidnoi shizofreniei i shizoafektivnym rasstroistvom v protsesse terapii atipichnymi neiroleptikami // *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. – 2006. – № 2 (40). – S. 12–16.
48. Gorobets L.N. Osobennosti vliyaniya terapii atipichnymi antipsikhotikami na funktsional'noe sostoyanie gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoi osi // *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. – 2006. – № 6. – S. 68–75.
49. Li C., Lai J., Huang T. et al. Thyroid functions in patients with bipolar disorder and the impact of quetiapine monotherapy: a retrospective, naturalistic study // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 2285–2290. – DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S1966>
50. van Enkhuizen J., Janowsky D.S., Olivier B. et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited // *Eur J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 753. – Pp. 114–126. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.063>
51. Salvi V., Fagiolini A., Swartz H.A. et al. The use of antidepressants in bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – Pp. 1307–1318.
52. Cousins D.A., Butts K., Young A.H. The role of dopamine in bipolar disorder // *Bipolar disorders*. – 2009. – Vol. 11. – Pp. 787–806.
53. Wang J., Michelhaugh S.K., Bannon M.J. Valproate robustly increases Sp transcription factor-mediated expression of the dopamine transporter gene within dopamine cells // *Eur J Neurosci*. – 2007. – Vol. 25. – Pp. 1982–1986.
54. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // *Braz J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
55. Mosolov S.N., Fedorova E.Yu. Risk razvitiya serdечно-sosudistykh zabolevanii pri bipolyarnom rasstroistve. Biologicheskie faktory i terapiya // *Terapevicheskii arkhiv*. – 2022. – № 94 (4). – S. 579–583. – DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
56. Faurholt-Jepsen M., Frøkjær V.G., Nasser A. et al. Associations between the cortisol awakening response and patient-evaluated stress and mood instability in patients with bipolar disorder: an exploratory study // *Int J Bipolar Disord*. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 8. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00214-0>
57. Kiss B., Laszlovsky I., Horváth A. et al. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. Neurochemical characterisation of RG-15 // *Arch Pharmacol*. – 2008. – Vol. 378. – Pp. 515–528.
58. Cho D.I., Zheng M., Kim K.M. Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors // *Arch Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33. – Pp. 1521–1538.
59. Adham N., Samoriski G., Gao Y. et al. Cariprazine (RGH-188), a potential antipsychotic with dopamine D3/D2 functional antagonist properties, attenuates manic-like behaviors in animal models // *World J Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 304.
60. Gyertyán I., Kiss B., Sággy K. et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents // *Neurochem Int*. – 2011. – Vol. 59. – Pp. 925–935.
61. Duman R.S., Duric V., Banasr M. et al. Cariprazine exhibits dopamine D3 receptor-dependent antidepressant-like activity in the chronic unpredictable stress model of anhedonia // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 38, suppl. 1. – P. S84.
62. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovsky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord*. – 2015. – Vol. 17. – Pp. 63–75.
63. Herman A., El Mansari M., Adham N. et al. Involvement of 5-HT1A and 5-HT2A receptors but not  $\alpha$ 2-adrenoceptors in the acute electrophysiological effects of cariprazine in the rat brain in vivo // *Mol Pharmacol*. – 2018. – Vol. 94. – Pp. 1363–1370.
64. Duric V., Banasr M., Franklin T. et al. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptor-dependent antidepressant effects in the chronic stress model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol. 20. – Pp. 788–796.
65. Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020, Feb 12. – Vol. 10. – 2045125320905752. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
66. Patel M., Jain R., Tohen M. et al. Efficacy of cariprazine in bipolar I depression across patient characteristics: a post hoc analysis of pooled randomized, placebo-controlled studies // *Int. Clin. Psychopharmacol*. – 2021, Mar 1. – Vol. 36 (2). – Pp. 76–83. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000344>

67. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
68. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Bipolar Disord. – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
69. Durgam S., Earley W., Lu K. et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis // Int J Clin Pract. – 2017. – Vol. 71 (12). – e13037. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13037>
70. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Карипразин: нейроэндокринные и метаболические аспекты переносимости у больных с психическими расстройствами // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 19–27.
71. Leucht S. et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174. – Pp. 927–942.
72. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S. et al. The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 225. – Pp. 350–356.
73. Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Карипразин – современный антипсихотик с благоприятным нейроэндокринным профилем // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 58–63. – DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
74. 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. – Pp. 63–75.
75. Campbell R.H., Diduch M., Gardner K.N. et al. Review of cariprazine in management of psychiatric illness // Ment Health Clin. – 2018. – Vol. 7 (5). – Pp. 221–229. – DOI: <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.09.221>
67. Antonovich B.A. Primenenie kariprazina pri bipolyarnom affektivnom rasstroistve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2021. – № 1. – S. 34–43. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
68. Earley W.R., Burgess M.V., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Bipolar Disord. – 2020. – Vol. 22 (4). – Pp. 372–384. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
69. Durgam S., Earley W., Lu K. et al. Global improvement with cariprazine in the treatment of bipolar I disorder and schizophrenia: A pooled post hoc analysis // Int J Clin Pract. – 2017. – Vol. 71 (12). – e13037. – DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13037>
70. Gorobets L.N., Litvinov A.V. Kariprazin: neuroendokrinnye i metabolicheskie aspekty perenosimosti u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2020. – № 3. – S. 19–27.
71. Leucht S. et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174. – Pp. 927–942.
72. Ketter T.A., Sachs G.S., Durgam S. et al. The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 225. – Pp. 350–356.
73. Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Shaidegger Yu.M. Kariprazin – sovremenniy antipsikhotik s blagopriyatnym neuroendokrinnym profilom // Formuly Farmatsii. – 2020. – T. 2, № 3. – S. 58–63. – DOI: <https://doi.org/10.17816/phf46072>
74. 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. – Pp. 63–75.
75. Campbell R.H., Diduch M., Gardner K.N. et al. Review of cariprazine in management of psychiatric illness // Ment Health Clin. – 2018. – Vol. 7 (5). – Pp. 221–229. – DOI: <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.09.221>