

Диагностика и терапия биполярного расстройства

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 2. — С. 41–54.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005

Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Выполнен обзор литературы в базах данных PubMed и Google. Критериями включения являлись рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, релевантные полнотекстовые статьи о биполярном аффективном расстройстве. Критериями исключения были статьи низкого качества. Терминология статьи соответствует используемой во включенных в обзор публикациях. В обзоре раскрыта актуальность проблемы биполярного расстройства, в том числе вопросы коморбидности, диагностики и суицидального риска. Обсуждены факторы риска развития заболевания, приведены современные представления о биомаркерах биполярного расстройства. Описаны закономерности течения биполярного расстройства, включая гендерные особенности, продром и тримодальное распределение по возрасту начала. Дана характеристика структуры и динамики когнитивных нарушений у пациентов с биполярным расстройством. Представлены подходы к дифференциальной диагностике и терапии биполярного аффективного расстройства с акцентом на антипсихотики третьей генерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, коморбидность, биомаркеры, диагностика, терапия

КОНТАКТ: Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петрова Н.Н. Диагностика и терапия биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 41–51. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder

N.N. Petrova

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

A literature review of PubMed and Google databases was performed. Inclusion criteria were: randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews, relevant full-text articles on bipolar affective disorder. Articles of poor quality were excluded. The terminology of the article corresponds to the terminology used in the publications included in the review. The review highlights the importance of the problem of bipolar disorder, including the issues of comorbidity, diagnosis, and suicide risk. Risk factors for the disease development are discussed, and modern ideas about biomarkers of bipolar disorder are given. Patterns of the course of bipolar disorder are described, including gender characteristics, prodrome and trimodal distribution by age of onset. The structure and dynamics of cognitive impairment in patients with bipolar disorder are characterized. Approaches to differential diagnosis and treatment of bipolar affective disorder with emphasis on third generation antipsychotics are given.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, comorbidity, course, biomarkers, diagnosis, therapy

CONTACT: Petrova Nataliia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Petrova N.N. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 41–54. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.005 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest

Актуальность проблемы биполярного аффективного расстройства

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой сложную группу тяжелых и хронических расстройств, характеризующуюся значительной распространенностью и снижением психосоциального функционирования пациентов [1, 2].

Биполярное аффективное расстройство характеризуется преждевременной смертностью с потерей 10–20 лет жизни [3–5]. У пациентов с БАР риск смерти примерно в 2 раза выше по сравнению с риском в общей популяции [6], что объясняется как завер-

шенными суицидами, так и значительной распространенностью соматоневрологических заболеваний [6–8]. Разрыв в показателях смертности между пациентами с БАР и общей популяцией особенно велик среди лиц молодого возраста (15–29 лет) [9–11]. Сердечно-сосудистые заболевания — наиболее распространенная причина преждевременной смерти пациентов с БАР [8, 12, 13]. Суицид является еще одной значимой причиной повышенной смертности пациентов с БАР [14]. Ежегодный риск суицидальных попыток среди пациентов с биполярной депрессией составляет 400–1400 / 100 000, или примерно 0,9 %, т. е. в 30–60 раз выше, чем в общей популяции. От одной трети до половины пациентов совершают суицидальную попытку хотя бы один раз

в жизни и примерно 15–20 % умирают в результате самоубийства [15]. Риск суицида выше при БАР II по сравнению с БАР I [16].

Для пациентов с БАР характерна большая по сравнению с общей популяцией распространенность хронических соматоневрологических заболеваний, таких как метаболический синдром (37 % пациентов) [17], мигрень (35 %) [18] и сахарный диабет II типа (14 %) [19]. Треть пациентов с БАР соответствуют критериям метаболического синдрома и входят в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и диабета II типа [20, 21]. Клинические и эпидемиологические исследования показывают, что более половины пациентов с БАР имеют либо избыточную массу тела, либо ожирение [22–24], не зависящие от лечения психотропными препаратами [25].

При БАР значительна частота коморбидных психических расстройств, включая тревожные расстройства (71 % пациентов с БАР), употребление психоактивных веществ (ПАВ) (56 %), расстройства личности (36 %) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (от 10 до 20 %), что увеличивает бремя болезни и ухудшает прогноз [26, 27]. Сопутствующие тревожные расстройства усугубляют течение БАР [28, 29]. В этих случаях дебют заболевания развивается в более молодом возрасте, частота госпитализаций выше, прогноз хуже из-за недостаточного ответа на лечение и злоупотребления ПАВ. Экономические расходы, связанные с медицинской помощью и инвалидностью, больше по сравнению с расходами для пациентов с БАР без сопутствующего тревожного расстройства [30].

Несмотря на распространенное мнение, что сопутствующие тревожные расстройства ассоциированы с большим риском суицидальных мыслей, попыток и завершенных суицидов, Abreu с соавт. (2018) не обнаружили этой закономерности [31]. В недавнем обзоре литературы Spoorthy с соавт. (2019) [32] сообщают, что более чем у 50 % людей с БАР в течение жизни развивалось тревожное расстройство, при этом частота коморбидности достигала 20 % для панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и социофобии, тогда как для социального тревожного расстройства, специфических фобий и агорафобии показатели распространенности были ниже (13, 11 и 8 % соответственно).

Хотя посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и обсессивно-компульсивное расстройство не отнесены к тревожным расстройствам в последней версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-5, Американская психиатрическая ассоциация, 2013 г.) [33], многие исследователи при оценке коморбидности БАР и тревожных расстройств основываются на предыдущих классификационных системах. Соответственно, в этих исследованиях частота коморбидности БАР и ПТСР колеблется от 11 до 17 %, а БАР и обсессивно-компульсивного расстройства — от 10 до 13 % [32].

Отметим, что у женщин с БАР бремя сопутствующих заболеваний выше, чем у мужчин [34].

Факторы риска развития БАР включают генетические, нейрохимические факторы, структурные аномалии головного мозга и стресс. Биполярное аффективное расстройство имеет высокую наследуемость (70–90 %). Факторы риска развития БАР включают отягощенность семейного анамнеза БАР. Хотя семейная история БАР, субсиндромальные и аттенуированные симптомы используются для определения групп высокого риска, не все лица с этими признаками заболевают БАР. Распространенность заболевания среди детей пациентов с БАР достигает 10–17 %. У лиц с высоким риском развития БАР заболевание манифестирует с частотой от 5 до 57 %. БАР I имеет более тесную генетическую связь с шизофренией по сравнению с БАР II, которое в большей степени ассоциировано с большим депрессивным расстройством (соответствует рекуррентному депрессивному расстройству по МКБ-10). Вовлеченные процессы включают нарушения нейронально-глиальной пластичности, моноаминергической передачи сигналов, воспалительный гомеостаз, клеточные метаболические пути, функцию митохондрий, внутриклеточную передачу сигналов кальция (роль паравентрикулярных таламических ядер). Связь между жестоким обращением в детстве и большей тяжестью БАР (по показателю суицидов) подчеркивает роль неблагоприятных факторов окружающей среды [2, 35].

Недавние исследования связали БАР с вялотекущим хроническим воспалением. Стресс часто служит провоцирующим фактором для мании и нарушений сна, но он также вызывает вялотекущее воспаление. Воспаление десинхронизирует циркадианные ритмы и, как следствие, возникают нарушения сна. Хронический стресс и воспаление являются основными биологическими механизмами БАР [36].

К потенциальным нейровизуализационным биомаркерам БАР относят меньшие по сравнению с контрольным объемом миндалины и островка в группе сверхвысокого риска развития мании. Структуры мозга относительно сохранены на ранних стадиях БАР, патологические изменения развиваются по мере течения расстройства: среди пациентов с первым эпизодом мании размер желудочков сопоставим с размером у контрольной группы, у пациентов с рецидивами БАР обнаруживается их увеличение. Кроме того, с ростом числа рецидивов наблюдается прогрессирующая потеря серого вещества [37]. Для БАР характерно уменьшение объема серого вещества во фронтальных, височных и теменных областях обоих полушарий в зависимости от длительности заболевания и особенностей терапии (применение лития и антиконвульсантов) [38].

В крупном многоцентровом продольном MPT-исследовании, проведенном рабочей группой ENIGMA (307 пациентов с БАР и 925 здоровых), выявили увеличение желудочков при БАР, а также аномальное истончение лобной коры у пациентов с частыми маниакальными эпизодами. Исследование дает представление о прогрессировании заболевания и подчеркивает важность профилактики мании в лечении БАР [39].

Течение биполярного аффективного расстройства

Диагностировать продромальные симптомы БАР трудно: на доманифестном этапе заболевания могут наблюдаться депрессия, тревога, циклотимия, дистимия, когнитивные нарушения, диссомния [40].

Биполярное расстройство имеет тримодальное распределение по возрасту начала с разделением на подгруппы с ранним, средним и поздним началом, причем наиболее распространенным является средний возраст начала заболевания — 17,3 года (рис. 1) [41].

Более 70 % пациентов с БАР обнаруживают клинические признаки болезни в возрасте до 25 лет. Раннее начало заболевания часто определяет неблагоприятный прогноз его течения, трудности достижения ремиссии, более тяжелые депрессивные эпизоды, большую распространенность коморбидной тревоги и злоупотребление психоактивными ПАВ [42].

Высказано мнение, что начало аффективной нестабильности в раннем возрасте, особенно при наличии психотравмы, должно вызывать подозрения в отношении расстройства биполярного спектра [43].

На примере 3047 пациентов с БАР изучали влияние жестокого обращения в детстве на распространенность, возникновение и сохранение сопутствующих психических заболеваний и суицидальных попыток при БАР. Жестокое обращение в детстве оказалось связанным со значительной частотой коморбидных психических расстройств, которые в большинстве случаев развились до начала БАР. Логистическая регрессия и сетевой анализ показали, что эмоциональное и сексуальное насилие в детстве могут в значительной степени определять наличие сопутствующих психических расстройств и суицидальных попыток в течение жизни у пациен-

тов с БАР. Авторы подчеркнули, что жестокое обращение в детстве следует систематически оценивать у пациентов с БАР, особенно в случаях высокого уровня коморбидности или суицидального поведения [44].

Исследование с участием 354 психически здоровых людей, 248 пациентов с рекуррентной депрессией и 72 с БАР продемонстрировало, что жестокое обращение в детстве является более важным фактором развития сопутствующих соматических заболеваний при БАР по сравнению с униполярной депрессией. Жестокое обращение и отсутствие заботы в значительной степени связаны с медицинским бременем БАР, в отличие от данных при униполярной депрессии и для контрольной группы, а зависимость жестокого обращения в детстве, БАР и коморбидного соматического заболевания во взрослом возрасте носит характер «доза — реакция» [45].

Описаны гендерные особенности течения БАР. У мужчин БАР начинается раньше, чем у женщин, причем, в отличие от женщин, манифестирует чаще манией. У женщин начало заболевания часто связано с менструально-генеративной функцией и периодами гормональной перестройки (пубертатный, послеродовой период, климактерий). У 20–30 % женщин с БАР в течение месяца после родов развивается очередной эпизод болезни, чаще депрессивный. Частота послеродового эпизода БАР (мании или депрессии) достигает 40–67 % случаев [46].

Когнитивные нарушения у пациентов с БАР рассматриваются как основной фактор функционального снижения. Они могут коррелировать со структурными изменениями и быть связаны с количеством предыдущих эпизодов расстройства [47]. Пациенты, у которых рецидив БАР произошел в течение года после первого эпизода, демонстрируют ухудшение когнитивных функций, в то время как пациенты

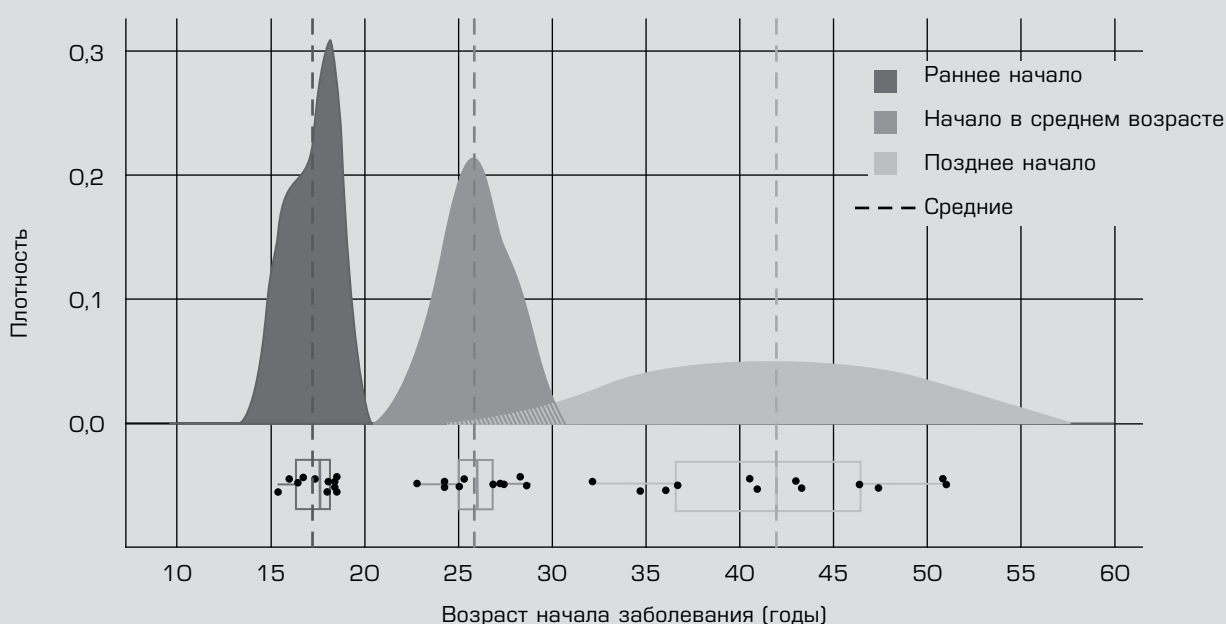


Рисунок 1. Тримодальное распределение по возрасту начала биполярного аффективного расстройства [41]

Figure 1. Trimodal distribution by age of bipolar affective disorder onset [41]

без рецидива демонстрируют значительные улучшения в когнитивном функционировании. Пациенты с первым или вторым эпизодом не обнаруживают существенного снижения уровня когнитивного функционирования по сравнению с группой контроля. Пациенты с тремя или более эпизодами выполняли задания хуже как по сравнению с группой контроля, так и с пациентами на более ранних стадиях БАР [48]. По нашим данным, когнитивные нарушения наблюдаются у 45,3 % пациентов с БАР I и у 38,1 % пациентов с БАР II в ремиссии и включают нарушения внимания, рабочей памяти и операциональной стороны мышления (КНОКС), достоверно снижая качество ремиссии ($p < 0,001$) [49].

Диагностика биполярного аффективного расстройства

Биполярное аффективное расстройство часто пропускают в случаях атипичной клинической картины депрессии, наличия тревоги и злоупотребления ПАВ [50, 51]. 57 % амбулаторных пациенток с диагнозом послеродовой депрессии на самом деле страдали БАР [52]. Опрос, проведенный в 2000 г. Национальной ассоциацией депрессии и биполярного расстройства, был направлен на оценку опыта пациентов с БАР по сравнению с опытом аналогичной группы, обследованной в 1992 г. [53]. К 31 июля 2000 г. были проанализированы первые 600 завершенных опросов. Более трети респондентов обратились за профессиональной помощью в течение первого года после появления симптомов, из них 69 % пациентов были поставлены ошибочные диагнозы, причем наиболее часто диагностировалась униполярная депрессия. Для верификации БАР потребовались консультации в среднем с четырьмя врачами. Биполярное аффективное расстройство оставалось невыявленным в течение 10 и более лет примерно в одной трети случаев. Больше половины этих пациентов связывали позднюю диагностику заболевания с низкой осведомленностью врачей в вопросах БАР. В 2000 г. по сравнению с 1992 г. негативное влияние БАР на семью, социальные отношения и занятость, по мнению пациентов, оказалось более выраженным. В целом пациенты были удовлетворены лечением, которое чаще всего включало психофармакотерапию в сочетании с психотерапией и группы поддержки. Таким образом, несмотря на существенное бремя болезни, проблема своевременной диагностики БАР за анализируемый период осталась нерешенной [53].

По данным отечественных исследователей, до установления правильного диагноза БАР проходит 15 лет [54–56].

К факторам, затрудняющим процесс диагностики, можно отнести частую коморбидность БАР с другими расстройствами, особенно с тревожными, и зависимость от ПАВ, а также отставленное появление маниакальной или гипоманиакальной симптоматики у больных с повторными депрессивными приступами [57, 58].

Оценка результатов скрининга на БАР I и БАР II среди населения США (85 358 человек в возрас-

сте 18 лет и старше) на основании Опросника расстройств настроения (MDQ) установила распространенность заболевания 3,4 %. С поправкой на систематическую ошибку, связанную с отсутствием ответов, этот показатель вырос до 3,7 %. Только 19,8 % людей с положительными результатами скрининга подтвердили, что им ранее был установлен диагноз БАР, а 31,2 % респондентов имели диагноз униполярной депрессии. Еще 49,0 % опрошенных лиц не имели диагноза аффективного расстройства. Положительные результаты скрининга чаще встречались у молодых людей и в семьях с низким доходом, а также коррелировали с наличием мигрени, аллергии, астмы, злоупотреблением алкоголем и наркотиками. Таким образом, по результатам исследования почти 4 % взрослых американцев могут страдать БАР I и II, которые часто остаются недиагностированными [59].

До настоящего времени крайне низка выявляемость БАР II, в связи с чем пациенты не получают адекватной помощи на протяжении десятилетий, в то время как только раннее начало терапии позволяет обеспечить максимальный контроль над симптоматикой и сохранение социальной адаптации пациента [60–62]. Пациенты с гипоманией, как правило, не оценивают свое состояние как болезненное, не попадают в поле зрения психиатра в период гипоманиакальной фазы и не рассказывают о ней активно при сборе анамнестических сведений [63]. Основными диагностическими критериями гипомании считают повышенное настроение и/или раздражительность [64], а также повышенную активность [65, 66] и сниженную потребность во сне [67].

Скрининг на наличие БАР следует проводить пациентам с депрессией, которые принимают антидепрессанты, пациентам с тревожными расстройствами, пациентам с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [68].

Всем пациентам с первичным депрессивным эпизодом [51] и пациентам с недостаточным терапевтическим ответом на антидепрессивную терапию необходимо проводить скрининг на наличие в анамнезе гипомании или мании [2]. Скрининг гипомании нужно проводить пациентам молодого возраста, обращающимся за помощью в связи с нестабильностью настроения, тревогой, депрессией или поведенческими расстройствами [69].

«Вероятностные» рекомендации для диагностики БАР у пациента с депрессивным эпизодом, не имеющего предшествующих маниакальных фаз, могут способствовать установлению правильного диагноза [70].

К признакам, позволяющим предположить биполярное течение депрессии, относятся: ранний первый эпизод депрессии (до 20 лет), тяжелая послеродовая депрессия, острое начало эпизода (в течение 1–2 дней), многочисленные эпизоды депрессии (1–2 приступа в год), атипичность депрессии [71].

Согласно данным метаанализа десяти исследований, примерно 17 % лиц, обращающихся с депрессивным эпизодом в первичную медицинскую сеть, имеют БАР [72]. В случаях коморбидности депрессии и тревожного расстройства вероятность наличия

у пациентов БАР повышается более чем в 7 раз по сравнению с пациентами только с депрессией [73]. Среди лиц с зависимостью от ПАВ распространенность БАР колеблется от 22 до 31 % [74]. Терапия антидепрессантами, особенно ингибиторами обратного захвата моноаминов, может спровоцировать (гипо)манию у 13 % пациентов, у которых ранее была диагностирована монополярная депрессия [75, 76].

Первый систематический обзор и метаанализ конверсии униполярной депрессии в БАР выявил, что ежегодная частота смены диагноза со временем снижалась с 3,9 % в первый год после включения в исследование до 3,1 % во второй год, до 1,0 % к пятому году и до 0,8 % в течение пятого года наблюдения. Был проведен анализ восьми факторов риска, включая пол, возраст на момент начала униполярного расстройства, количество депрессивных эпизодов, резистентность к лечению антидепрессантами, семейный анамнез биполярного расстройства, распространенность психотической депрессии и хронической депрессии, а также тяжесть депрессии. Не удалось выделить общие для всех исследований предикторы конверсии, что может быть связано с различиями в методологии [77].

Нидерландское исследование NEMESIS включало более 4000 взрослых лиц, которые обследовались ежегодно в течение 3 лет. Было установлено, что БАР развивалось у 7,1 % лиц с подпороговыми симптомами гипомании и у 1 % лиц с подпороговыми депрессивными симптомами [78].

Дифференциальная диагностика биполярного аффективного расстройства

Как показано в таблице, для диагностики гипомании необходимо исключить ряд психопатологических состояний, включая интоксикацию психостимуляторами, ПТСР, тревожную депрессию, СДВГ и некоторые расстройства личности [68]. Особое место занимает дифференциальная диагностика БАР и пограничного расстройства личности (ПРЛ). Имеется перекрест симптоматики гипомании (изменение самооценки, импульсивность, вспышки гнева, раздражительность, лабильность настроения, аф-

фективная дисрегуляция), депрессии (негативные мысли и представления, межличностные проблемы, недостаток контактов с близкими, повышенная чувствительность к пренебрежительному отношению окружающих, суицидальность и самоповреждающее поведение, ощущение бессмысленности существования) и ПРЛ [79–81].

Колебания настроения, трудности контроля гнева и импульсивность характерны и для ПРЛ, и для БАР, однако можно выделить разные модели расстройств настроения: при ПРЛ они связаны с событиями, особенно в межличностных отношениях, длятся часами, реже — днями, в то время как при БАР они носят преимущественно аутохтонный характер, склонны к затяжному течению, при этом часто наблюдаются значительные изменения в уровне энергии и активности. Импульсивность свойственна скорее лицам с ПРЛ, чем с БАР, причем с возрастом наблюдается тенденция к ее снижению. Для ПРЛ характерна большая частота суицидальных попыток и актов самоповреждения, чем для БАР [82]. Важно учитывать, имеет ли место аффективная нестабильность и импульсивность в контексте дискретных эпизодов или эти симптомы представляют перманентный паттерн функционирования. В рамках поиска значимых дифференциально-диагностических признаков на основании критериев DSM-5 были проанализированы характеристики 82 пациентов с БАР и 52 — с ПРЛ. Значимыми оказались такие признаки, как нарушение идентичности, проблемы в межперсональных отношениях, женский пол, суицидальные мысли после разрыва отношений [83]. В исследовании Palmer с соавт. (2021) [84] повышенное настроение, идеи величия, повышенная энергия, ускоренная речь, снижение потребности во сне, гиперактивность были значимыми предикторами диагноза БАР, но не ПРЛ. Самоповреждающее поведение/суицидальные попытки, напротив, оказались значимыми факторами, ассоциированными с ПРЛ. Подозрительность и раздражительность служили дополнительными предикторами ПРЛ [84]. При дифференциальной диагностике ПРЛ и депрессивного эпизода следует помнить, что «реактивность» состояния в сочетании с плохим или недостаточным ответом только на медикаментозную терапию указывают на наличие ПРЛ [85].

Таблица. Симптомы гипомании, которые могут встречаться при других психических расстройствах [68]

Table. Symptoms of hypomania that may occur in other psychiatric disorders [68]

Симптом	Гипомания	Интоксикация психостимуляторами	ПТСР	Тревожная депрессия	СДВГ	Некоторые расстройства личности
Трудности концентрации	+	+	+	+	+	—
Ажитация	+	+	+	+	+	—
Раздражительность	+	+	+	+	—	+
Эйфория	+	+	—	—	—	+
Сниженная потребность во сне	+	+	—	—	—	—

Терапия биполярного аффективного расстройства

Принято считать, что раннее начало и непрерывность — факторы эффективности лечения БАР. Продолжительность нелеченого заболевания представляет собой потенциально модифицируемый фактор успешности лечения БАР. На примере 501 пациента с БАР Drancourt с соавт. (2013) [86] оценили продолжительность нелеченого БАР (интервал между первым аффективным эпизодом и первым назначением стабилизаторов настроения). Средняя длительность периода нелеченого БАР составила 9,6 лет (стандартное отклонение 9,7; медиана 6). Средняя продолжительность нелеченого БАР, дебютировавшего гипоманией (14,5 лет), превышала таковую у пациентов с манифестацией депрессии (13 лет) и манией (8 лет). Пациенты с ранним началом БАР отличались большей длительностью этого периода. Длительность нелеченого БАР может быть значительно сокращена за счет активных стратегий выявления заболевания. Поздняя диагностика (особенно для БАР II) и/или назначение неадекватной терапии связаны с недостаточной осведомленностью врачей о ранних проявлениях БАР, отсутствием систематического скрининга и/или несоблюдением клинических рекомендаций [86].

Эффективность терапии снижается, а частота обострений заболевания возрастает по мере увеличения числа аффективных эпизодов. Модель стадирования предполагает, что ранние стадии БАР лучше реагируют на лечение и имеют более благоприятный прогноз. Исследование Berk с соавт. [87] эмпирически подкрепило эту модель и связанную с ней концепцию раннего вмешательства. Были проанализированы объединенные данные исследований мании, депрессии и поддерживающего лечения оланзапином у пациентов, имеющих 0, 1–5, 6–10 или более 10 эпизодов. Частота терапевтического ответа в исследованиях мании и поддерживающей терапии варьировалась в пределах 52–69 и 10–50 % соответственно для пациентов с 1–5 эпизодами в анамнезе и в пределах 29–59 и 11–40 % для лиц с 5 и более предшествующими эпизодами. Большинство показателей терапевтического ответа были значительно выше у пациентов с 1–5 эпизодами с двукратным увеличением вероятности достижения ответа у пациентов с меньшим числом предшествующих эпизодов. Вероятность рецидива мании или депрессии при поддерживающей терапии оланзапином была ниже на 40–60 % у пациентов с 1–5 или 6–10 эпизодами по сравнению с группой пациентов с более чем 10 эпизодами. Эта тенденция была статистически значимой только в отношении рецидива мании у пациентов с 1–5 эпизодами ($p = 0,005$). Таким образом, исследование продемонстрировало, что терапевтический ответ лучше у пациентов на ранних стадиях заболевания [87].

В настоящее время, согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), основными препаратами в лечении БАР служат антипсихотики новых генераций и стабилизаторы настроения [88, 89].

Данные РКИ показывают, что литий существенно снижает частоту рецидивов заболеваний (29 % в группе лития по сравнению с 74 % в группе плацебо) [90–92]. Альтернативой литию служат противосудорожные препараты и антипсихотики. В группе противосудорожных препаратов карбамазепин, ламотриджин и вальпроат показали свою эффективность при лечении маниакальных и депрессивных эпизодов, быстрой цикличности и предотвращении рецидивов заболевания [93–97]. В настоящее время атипичные антипсихотики представляются наиболее перспективными препаратами не только для лечения мании, но также для лечения депрессии и долгосрочной профилактики БАР [98, 99]. В совокупности результаты клинических исследований позволяют предположить, что значительная часть пациентов с БАР полностью или частично реагирует на лечение препаратами любого из этих трех классов. Однако последующие натуралистические исследования пациентов, получавших литий с начала 1980-х годов, показали более низкую частоту (23–38 %) ответа на литий, чем наблюдалось ранее в контролируемых и открытых исследованиях [100, 101]. Имеются данные, свидетельствующие о высокой частоте рецидивов на фоне терапии БАР противосудорожными препаратами [102, 103], неполном ответе [104], необходимости использования дополнительных лекарственных средств у большинства пациентов [96].

Результаты натуралистического исследования эффективности профилактического лечения 120 амбулаторных пациентов с подтвержденным диагнозом БАР I или БАР II (37 мужчин и 83 женщины в возрасте от 20 до 81 года, средний возраст 45 ± 14 лет) свидетельствуют, что частота полного ответа на отдельные стабилизаторы настроения составила: литий — 30 %, карбамазепин — 0 %, вальпроат — 13 %, ламотриджин — 11 % и оланзапин — 25 %. На терапию литием чаще отвечали пациенты с БАР II с более ранним началом по сравнению с нонреспондерами. Три препарата (оланзапин, ламотриджин и литий) обнаружили сопоставимые показатели улучшения — от 58 до 63 % случаев. У пациентов, ответивших на вальпроат, чаще наблюдались психозы. Таким образом, менее одной трети пациентов, получающих монотерапию литием, достигают длительной ремиссии, а показатели успешности терапии противосудорожными препаратами еще ниже. Отметим, что, в отличие от РКИ, в исследование были включены пациенты с сопутствующими заболеваниями и/или злоупотреблением ПАВ [94].

За последние 20 лет фармакологические возможности терапии БАР расширились, и рис. 2 иллюстрирует тенденции амбулаторного лечения, установленные на основании общенациональных репрезентативных данных Национального обследования амбулаторного медицинского обслуживания (NAMCS) за 1997–2016 гг. [105]. Назначение антипсихотиков возросло с 12,4 % в период 1997–2000 гг. до 51,4 % в 2013–2016 гг., в то время как применение стабилизаторов настроения снизилось с 62,3 до 26,4 % соответственно. Антидепрессанты были назначены 47,0 и 57,5 % пациентов в первый и второй

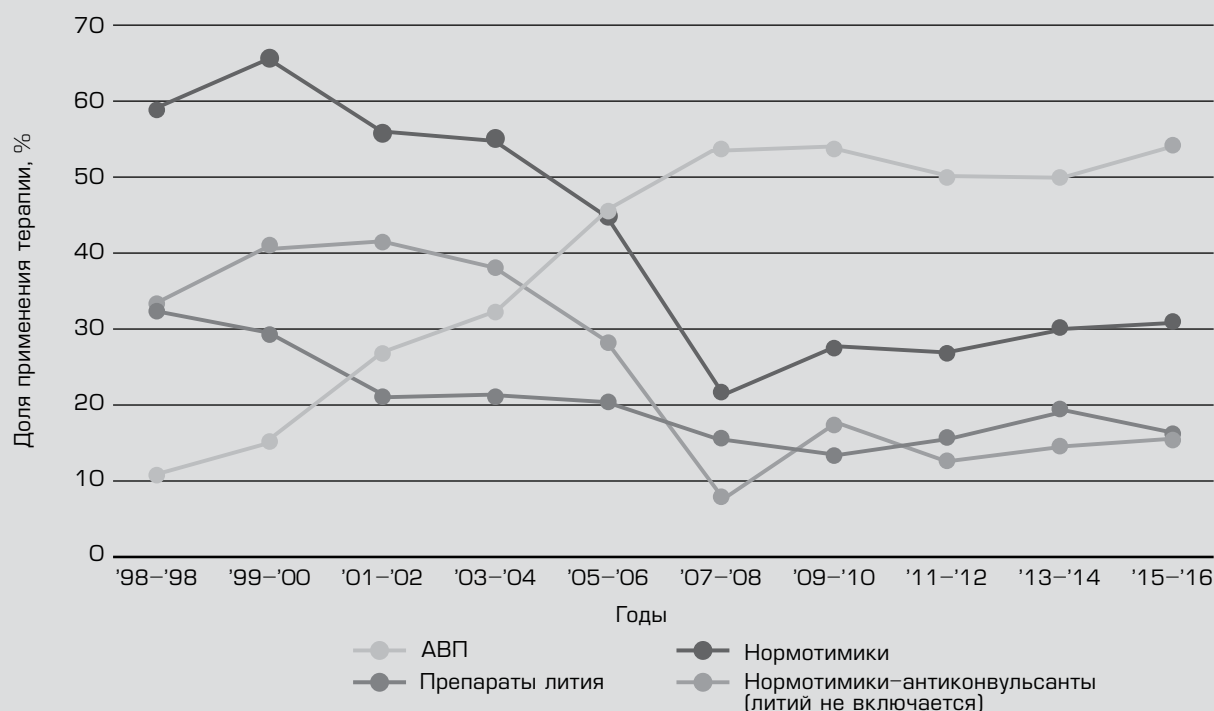


Рисунок 2. Подходы к терапии биполярного аффективного расстройства (1997–2016) [105]

Fig. 2. Approaches to bipolar affective disorder treatment (1997–2016) [105]

временной отрезок соответственно. Частота монотерапии антидепрессантами без сопутствующего применения стабилизаторов настроения значительно возросла с 17,9 до 40,9 %. Таким образом, антипсихотики второго поколения (АВП) в настоящее время часто применяются в терапии БААР и в значительной степени вытеснили стабилизаторы настроения, несмотря на отсутствие убедительных доказательств целесообразности их использования при биполярной депрессии и риск инверсии фазы [105].

При БААР антипсихотики современных генераций используются в виде моно- или адъювантной терапии [90]. Рекомендации Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association — APA, 2018) предполагают назначение антипсихотиков новых генераций для лечения маниакальных или смешанных эпизодов, депрессивных эпизодов с психотическими чертами и поддерживающей терапии [106]. Таким образом, подобно нормотимикам, АВП могут применяться при различных фазах и синдромах БААР, а наличие антипсихотического действия дает им преимущество перед нормотимиками [107]. Открытое сравнительное РКИ эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов БААР I в течение 24 месяцев продемонстрировало, что препараты сопоставимы по эффективности при лучшей переносимости вальпроата, причем при БААР с психотическими симптомами эффективность рисперидона была выше, чем вальпроата [108].

Арипипразол и кветиапин обладают преимуществами перед другими АВП по переносимости при длительном применении. Такие АВП, как клозапин, амисульприд, азенапин, в ряде стран используются

в качестве препаратов второй линии при длительной терапии БААР [109].

Выбор препарата для купирования депрессивной симптоматики БААР достаточно труден [110]. Метаанализ эффективности АВП при биполярной депрессии показывает, что только кветиапин и оланзапин эффективны при купировании биполярной депрессии [111]. При лечении эпизодов биполярной депрессии комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином была более эффективна, чем монотерапия оланзапином [112]; эффективность комбинации лития и ламотриджина превосходит таковую при сочетании плацебо и лития (51,6 против 31,7 %) [113]; сочетанная терапия кветиапином и ламотриджином превосходит монотерапию кветиапином [114]; луразидон, одобренный администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) для лечения биполярной депрессии у взрослых, был эффективен в 6-недельном РКИ у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет [115]; монотерапия карипразином также была эффективна при биполярной депрессии [116].

Для купирования маниакальных состояний рекомендуют использовать тот препарат, который планируется для последующей профилактики, дифференцировано подходить к выбору препарата в зависимости от особенностей клинической картины и тяжести мании, а также соматоневрологического статуса пациента [90]. Имеются данные, что при терапии мании рисперидон более эффективен, чем арипипразол и вальпроат [117]. Если ответ на купирующую терапию мании отсутствует в течение 2 недель, целесообразно рассмотреть комбинированную терапию антипсихотиком и нормотимиком [118].

Карипразин в терапии биполярного аффективного расстройства

Эффективность антипсихотика третьей генерации [119] карипразина при купировании депрессивных, маниакальных и смешанных эпизодов БАР I подтверждена в широкомасштабных РКИ [120–123]. Метаанализ подтвердил, что карипразин эффективен и безопасен для лечения всех типов аффективных приступов, но эффект меньше при биполярной депрессии [116]. Терапия карипразином маниакальных состояний не только обеспечивает более высокие показатели терапевтического ответа и ремиссии по сравнению с плацебо, но и не сопровождается инверсией фазы [124].

Преимуществом выбора карипразина для лечения БАР перед другими атипичными антипсихотиками или, например, литием и вальпроатами, является практически полное отсутствие у него таких побочных эффектов, как прибавка массы тела, чрезмерная сонливость и гиперседация, повышение уровня пролактина в крови, проявления органной токсичности [125–127], а также благоприятное действие у пациентов с коморбидной химической зависимостью [128].

Остается открытым вопрос о механизмах эффективности карипразина в широком спектре аффективных расстройств. Высокое сродство карипразина к серотониновым рецепторам 5HT_{1A} и его парциальный агонизм к ним, а также антагонизм с высоким аффинитетом (константа ингибирования $K_i = 0,58$) к серотониновым рецепторам 5HT_{2B}, по-видимому, могут частично обуславливать его выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность [129, 130].

В исследованиях на животных установлено, что D₃-рецепторы задействованы в обеспечении антидепрессивного действия, включая антиангедонический эффект, социального функционирования и когнитивных процессов [131–133]. Одна из гипотез о механизме влияния карипразина на ангедонию и гипотимию при биполярной депрессии заключается в том, что частичное агонистическое действие на пресинаптические D₃-ауторецепторы в вентральной покрышке / черной субстанции способствует высвобождению дофамина в префронтальной коре и регулирует обработку сигнала в системе вознаграждения [134, 135].

Частичный агонизм/антагонизм к дофаминовым D₂-рецепторам может лежать в основе некоторых антиманиакальных и антипсихотических эффектов карипразина [129, 136]. Эффект карипразина, как и нормотимиков, может быть также вызван снижением активности протеинкиназы GSK-3 [137]. Связывание с D₂- и D₃-рецепторами ингибирует активность протеинкиназы GSK-3, повышенную при маниакальных состояниях [138, 139]. Таким образом, частичный агонизм к D₂- и D₃-рецепторам, вероятно, лежит в основе нормотимического эффекта карипразина [140].

При депрессиях целесообразно назначать более низкие дозировки карипразина (1,5–3,0 мг/сут), чем при маниах и смешанных состояниях (3–12 мг/сут), поскольку это влияет на эффективность и переносимость терапии [118]. Исследование применения карипразина при биполярной депрессии подтвердило не только отсутствие эффективности очень низких доз (0,25–0,75 мг/сут), но и значимых различий между применением карипразина 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с плацебо, что определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса об оптимальной дозе препарата [141].

Отличительной особенностью терапии карипразином в зависимости от полярности фазы является длительность курса лечения, которая в случае маниакального эпизода составляет до трех недель, причем значимое улучшение состояния наблюдается уже в первые дни терапии; а при биполярной депрессии эффект достигается гораздо позже — через несколько недель после начала лечения [120].

Заключение

Таким образом, БАР остается актуальной проблемой теоретической и практической психиатрии, поскольку характеризуется высоким уровнем смертности, коморбидности с психическими и соматическими заболеваниями, поздней диагностикой и трудностями терапии. Карипразин в настоящее время включен в клинические рекомендации и одобрен для лечения всех фаз и синдромов БАР: от мании с депрессивными симптомами или без них до депрессии с маниакальными симптомами или без них, а также при аффективно-бредовых состояниях. Появление такого препарата в терапевтическом арсенале подтверждает клиническую полезность концепции БАР как спектра расстройств [130].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
2. 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. – Art. 10265. – Pp. 1841–1856. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
3. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – Pp. 844–850. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
4. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 101–104. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>

REFERENCES

1. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
2. 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. – Art. 10265. – Pp. 1841–1856. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
3. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – Pp. 844–850. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.844>
4. Laursen T.M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 131. – Pp. 101–104. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>

5. Kessing L.V., Vradi E., Andersen P.K. Life expectancy in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17. – Pp. 543–548. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>
6. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72. – Pp. 334–341. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
7. Hayes J.F., Miles J., Walters K. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 131. – Pp. 417–425. – <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
8. Kessing L.V., Vradi E., McIntyre R.S., Andersen P.K. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 180. – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>
9. Hayes J.F., Marston L., Walters K. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
10. Lomholt L.H., Andersen D.V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 6. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0140-x>
11. Hansen P.S., Laursen M.F., Grøntved S. et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder—a nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
12. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
13. Hällgren J., Ösby U., Westman J., Gissler M. Mortality trends in external causes of death in people with mental health disorders in Sweden, 1987–2010 // *Scand J Public Health.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.1177/1403494818758912>
14. Dong M., Lu L., Zhang L. et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2019. – Vol. 29. – e63. – <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
15. Miller J.N., Black D.W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review // *Curr Psychiatry Rep.* – 2020. – Vol. 22, no. 2. – P. 6. – <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
16. Plans L., Barrot C., Nieto E. et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 242. – Pp. 111–122. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
17. Vancampfort D., Vansteelandt K., Correll C.U. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 265–274. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
18. Fornaro M., Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 178. – Pp. 88–97. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.032>
19. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis // *World Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – Pp. 166–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
20. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психонддокринолога // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
21. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия // *Терапевтический архив.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 579–583. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
22. 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. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0306>
23. 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. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0306>
24. 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, no. 12. – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
25. 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. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233>
26. Krishnan K.R.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
27. Brus M.J., Solanto M.V., Goldberg J.F. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20. – Pp. 428–437. – <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000456591.20622.9e>
28. El-Mallakh R.S., Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis // *Psychiatr Q.* – 2008. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 139–150. – <https://doi.org/10.1007/s11126-008-9071-5>
5. Kessing L.V., Vradi E., Andersen P.K. Life expectancy in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17. – Pp. 543–548. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12296>
6. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72. – Pp. 334–341. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
7. Hayes J.F., Miles J., Walters K. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 131. – Pp. 417–425. – <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
8. Kessing L.V., Vradi E., McIntyre R.S., Andersen P.K. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 180. – Pp. 142–147. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027>
9. Hayes J.F., Marston L., Walters K. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014 // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211. – Pp. 175–181. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
10. Lomholt L.H., Andersen D.V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up // *Int J Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 7. – P. 6. – <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0140-x>
11. Hansen P.S., Laursen M.F., Grøntved S. et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder—a nationwide study with 20 years of follow-up // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 21. – Pp. 270–275. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12684>
12. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Kliniko-social'nye faktory // *Tерапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1556–1561. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201175>
13. Hällgren J., Ösby U., Westman J., Gissler M. Mortality trends in external causes of death in people with mental health disorders in Sweden, 1987–2010 // *Scand J Public Health.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.1177/1403494818758912>
14. Dong M., Lu L., Zhang L. et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2019. – Vol. 29. – e63. – <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
15. Miller J.N., Black D.W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review // *Curr Psychiatry Rep.* – 2020. – Vol. 22, no. 2. – P. 6. – <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
16. Plans L., Barrot C., Nieto E. et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 242. – Pp. 111–122. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.054>
17. Vancampfort D., Vansteelandt K., Correll C.U. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – Pp. 265–274. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>
18. Fornaro M., Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 178. – Pp. 88–97. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.032>
19. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis // *World Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – Pp. 166–174. – <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
20. Gorobec L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nyh s bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom: vzgljad psihondokrinologa // *Sovremennaa Terapija Psichicheskikh Rasstrojstv.* – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
21. Mosolov S.N., Fedorova E.Ju. Risk razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij pri bipoljarnom rasstrojstve. Biologicheskie faktory i terapija // *Tерапевтический архив.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 579–583. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201455>
22. 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. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0306>
23. 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. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0306>
24. 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, no. 12. – Pp. 1561–1568. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
25. 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. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233>
26. Krishnan K.R.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
27. Brus M.J., Solanto M.V., Goldberg J.F. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians // *J Psychiatr Pract.* – 2014. – Vol. 20. – Pp. 428–437. – <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000456591.20622.9e>
28. El-Mallakh R.S., Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis // *Psychiatr Q.* – 2008. – Vol. 79, no. 2. – Pp. 139–150. – <https://doi.org/10.1007/s11126-008-9071-5>

29. Goes F.S., McCusker M.G., Bienvenu O.J. et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder // *Psychol Med.* – 2012. – Vol. 42, no. 7. – Pp. 1449–1459. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711002637>
30. Петрова Н.Н. К вопросу о коморбидности биполярных аффективных и тревожных расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2016. – № 2. – С. 106–110.
31. Abreu L.N., Oquendo M.A., Galfavy H. et al. Are comorbid anxiety disorders a risk factor for suicide attempts in patients with mood disorders? A two-year prospective study // *Eur Psychiatry.* – 2018. – Vol. 47. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.005>
32. Spoorthy M.S., Chakrabarti S., Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research // *World J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Pp. 7–29. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
33. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. – Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
34. Patel R.S., Virani S., Saeed H. et al. Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder // *Brain Sci.* – 2018. – Vol. 8 (9). – Art. 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
35. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 73 (9). – Pp. 526–540. – <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
36. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psycho-neuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
37. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // *Современная терапия психических расстройств.* – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
38. Hibar D.P., Westlye L.T., Doan N.T. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (4). – Pp. 932–942. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
39. Abé C., Ching C.R.K., Liberg B. et al. Bipolar Disorder Working Group. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Biol Psychiatry.* – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 582–592. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
40. Saraf G., Moazen-Zadeh E., Pinto J.V. et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials // *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8 (1). – Pp. 64–75. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30188-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30188-7)
41. Bolton S., Warner J., Harriss E. et al. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (4). – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13016>
42. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
43. Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 81. – Pp. 63–70. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.008>
44. Laroche D.G., Godin O., Dansou Y. et al. Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders // *Eur Psychiatry.* – 2022. – Vol. 65 (1). – e15. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
45. Hosang G.M., Fisher H.L., Hodgson K. et al. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder // *Br J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 213 (5). – Pp. 645–653. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.178>
46. 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. – Т. 119 (12). – С. 162–169. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
47. Конорева А.Е., Мосолов С.Н. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 4. – С. 11–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.43.8416>
48. Berk M., Post R., Ratheesh A. et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (3). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
48. Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Лиманкин О.В., Ашенбреннер Ю.В. Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121 (4). – С. 1218. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112>
50. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Bipolar depression: overview and commentary // *Harv Rev Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18. – Pp. 143–157. – <https://doi.org/10.3109/10673221003747955>
51. 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) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
29. Goes F.S., McCusker M.G., Bienvenu O.J. et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder // *Psychol Med.* – 2012. – Vol. 42, no. 7. – Pp. 1449–1459. – <https://doi.org/10.1017/S0033291711002637>
30. Petrova N.N. K voprosu o komorbidnosti bipoljarnyh affektivnyh i trevoznyh rasstrojstv // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2016. – № 2. – С. 106–110.
31. Abreu L.N., Oquendo M.A., Galfavy H. et al. Are comorbid anxiety disorders a risk factor for suicide attempts in patients with mood disorders? A two-year prospective study // *Eur Psychiatry.* – 2018. – Vol. 47. – Pp. 19–24. – <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.005>
32. Spoorthy M.S., Chakrabarti S., Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research // *World J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9 (1). – Pp. 7–29. – <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
33. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. – Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
34. Patel R.S., Virani S., Saeed H. et al. Gender Differences and Comorbidities in U.S. Adults with Bipolar Disorder // *Brain Sci.* – 2018. – Vol. 8 (9). – Art. 168. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090168>
35. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 73 (9). – Pp. 526–540. – <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
36. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psycho-neuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
37. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Novye vozmozhnosti terapii // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
38. Hibar D.P., Westlye L.T., Doan N.T. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (4). – Pp. 932–942. – <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
39. Abé C., Ching C.R.K., Liberg B. et al. Bipolar Disorder Working Group. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group // *Biol Psychiatry.* – 2022. – Vol. 91 (6). – Pp. 582–592. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
40. Saraf G., Moazen-Zadeh E., Pinto J.V. et al. Early intervention for people at high risk of developing bipolar disorder: a systematic review of clinical trials // *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8 (1). – Pp. 64–75. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30188-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30188-7)
41. Bolton S., Warner J., Harriss E. et al. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution // *Bipolar Disord.* – 2021. – Vol. 23 (4). – Pp. 341–356. – <https://doi.org/10.1111/bdi.13016>
42. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12419>
43. Post R.M., Altshuler L.L., Kupka R. et al. Age of onset of bipolar disorder: Combined effect of childhood adversity and familial loading of psychiatric disorders // *J Psychiatr Res.* – 2016. – Vol. 81. – Pp. 63–70. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.008>
44. Laroche D.G., Godin O., Dansou Y. et al. Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders // *Eur Psychiatry.* – 2022. – Vol. 65 (1). – e15. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
45. Hosang G.M., Fisher H.L., Hodgson K. et al. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder // *Br J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 213 (5). – Pp. 645–653. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.178>
46. Tjuvina N.A., Stoljarova A.E., Smirnova V.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo: gendernye osobennosti techenija i terapii // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019. – Т. 119 (12). – С. 162–169. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121162>
47. Konoreva A.E., Mosolov S.N. Kognitivnye narushenija pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv.* – 2017. – № 4. – С. 11–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.43.8416>
48. Berk M., Post R., Ratheesh A. et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16 (3). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
48. Chumakov E.M., Petrova N.N., Limankin O.V., Aшенbrenner Ju.V. Kognitivnye narushenija u pacientov s bipoljarnym affektivnym rasstrojstvom v remissii // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2021. – Т. 121 (4). – С. 1218. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112>
50. Baldessarini R.J., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Bipolar depression: overview and commentary // *Harv Rev Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18. – Pp. 143–157. – <https://doi.org/10.3109/10673221003747955>
51. 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) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – Pp. 1–44. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>

52. McIntyre R.S. In the Red: Diagnosis and Treatment of Bipolar Mania. – Available at: https://cdn.neiglobal.com/content/congress/2022/pdf_slides/04_cng/C01_Mania_McIntyre_Slides.pdf (accessed March 12, 2024).
53. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (2). – Pp. 161–74. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
54. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 2. – С. 2–14.
55. Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 3. – С. 2–8.
56. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
57. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Принципы и инструменты диагностики биполярного аффективного расстройства как основа рациональной фармакотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 2. – С. 2–10.
58. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Second edition / ed. Eduard Vieta. – 2009. – P. 127. – <https://doi.org/10.1007/978-1-908517-94-4>
59. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (1). – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>.
60. Костюкова Е.Г. Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного расстройства II типа // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 4. – С. 32–46. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45.004>
61. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155 (1). – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
62. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
63. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
64. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
65. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
66. 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. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
67. Harvey A.G., Soehner A.M., Kaplan K.A. et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2015. – Vol. 83 (3). – Pp. 564–577. – <https://doi.org/10.1037/a0038655>
68. Bauer M.S. Bipolar Disorder // *Ann Intern Med*. – 2022. – Vol. 175 (7). – Pp. ITC97–ITC112. – <https://doi.org/10.7326/AITC202207190>
69. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12508>
70. Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10 (1 Pt 2). – Pp. 144–52. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
71. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
72. Daveney J., Panagioti M., Waheed W. et al. 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. – PMID: 30933689
73. Merikangas K.R., Swanson S.A. Comorbidity in anxiety disorders // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 37–59. – PMID: 21309105
74. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A. et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – Pp. 807–816. – PMID: 15289279
52. McIntyre R.S. In the Red: Diagnosis and Treatment of Bipolar Mania. – Available at: https://cdn.neiglobal.com/content/congress/2022/pdf_slides/04_cng/C01_Mania_McIntyre_Slides.pdf (accessed March 12, 2024).
53. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (2). – Pp. 161–74. – <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
54. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Diagnostika bipolarnogo affektivnogo rasstrojstva II tipa sredi pacientov s tekushim diagnozom rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2014. – No. 2. – S. 2–14.
55. Mosolov S.N., Shafarenko A.A., Ushkalova A.V., Alfimov P.V., Kostjukova A.B. Formalizovannaja diagnostika bipolarnogo affektivnogo rasstrojstva u bol'nyh s pristupoobraznoj shizofreniej i shizoaffektivnym rasstrojstvom // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2014. – No. 3. – S. 2–8.
56. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostjukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
57. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Principy i instrumenty diagnostiki bipolarnogo affektivnogo rasstrojstva kak osnova racionalnoj farmakoterapii // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2015. – № 2. – S. 2–10.
58. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Second edition / ed. Eduard Vieta. – 2009. – P. 127. – <https://doi.org/10.1007/978-1-908517-94-4>
59. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64 (1). – Pp. 53–59. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>.
60. Kostjukova E.G. Diagnostika, skринing i vozmozhnosti farmakoterapii bipolarnogo affektivnogo rasstrojstva II tipa // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 4. – S. 32–46. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45.004>
61. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostjukova A.B., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 155 (1). – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.029>
62. Mosolov S., Yaltonskaya P., Senko O., Angst J. Validation of the Russian version of the hypomania check list (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord Rep*. – 2021. – Vol. 4. – Art. 100086. – <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100086>
63. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaja diagnostika i terapija bipolarnogo affektivnogo rasstrojstva: ot dokazatel'nyh nauchnyh issledovanij k klinicheskoj praktike // *Biologicheskie metody terapii psicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoj praktike*. – М.: Socialno-politicheskaja mysl', 2012. – S. 491–528.
64. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand*. – 2010. – Vol. 121. – Pp. 446–452. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x>
65. Brancati G.E., Vieta E., Azorin J.-M. et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? // *Journal of Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 115. – Pp. 151–157. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.014>
66. 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. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
67. Harvey A.G., Soehner A.M., Kaplan K.A. et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial // *J Consult Clin Psychol*. – 2015. – Vol. 83 (3). – Pp. 564–577. – <https://doi.org/10.1037/a0038655>
68. Bauer M.S. Bipolar Disorder // *Ann Intern Med*. – 2022. – Vol. 175 (7). – Pp. ITC97–ITC112. – <https://doi.org/10.7326/AITC202207190>
69. 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. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12508>
70. Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10 (1 Pt 2). – Pp. 144–52. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x>
71. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
72. Daveney J., Panagioti M., Waheed W. et al. 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. – PMID: 30933689
73. Merikangas K.R., Swanson S.A. Comorbidity in anxiety disorders // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 37–59. – PMID: 21309105
74. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A. et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – Pp. 807–816. – PMID: 15289279

75. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E. et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
76. Wada K., Sasaki T., Jitsuiki H. et al. Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26. – Pp. 512–515. – PMID: 16974195
77. Kessing L.V., Willer I., Andersen P.K., Bukh J.D. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19 (5). – Pp. 324–335. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12513>
78. Reeger E.J., Krabbendam L., De Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // *Psychol Med*. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
79. Биполярные расстройства: в фокусе — II тип. Диагностика, современные представления и лечения / под ред. Х. Шварц, Т. Салпс. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 332 с.
80. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 4–17.
81. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in 2811 patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, no. 2. – Pp. 133–143. – <https://doi.org/10.1111/acps.12457>
82. Perugi G., Angst J., Azorin J.M. et al. The bipolar–borderline personality disorders connection in major depressive patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 128, no. 5. – Pp. 376–383.
83. Bayes A., Spoelma M. J., Hadzi-Pavlovic D., Parker G. Differentiation of bipolar disorder versus borderline personality disorder: A machine learning approach // *J of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 288. – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.082>
84. Palmer B.A., Pahwa M., Geske J.R. et al. Self-report screening instruments differentiate bipolar disorder and borderline personality disorder // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (7). – e02201. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2201>
85. Harned M.S., Chapman A.L., Dexter-Mazza E.T. et al. Treating co-occurring Axis I disorders in recurrently suicidal women with borderline personality disorder: A 2-year randomized trial of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts // *J Consult Clin Psychol*. – 2008. – Vol. 76 (6). – Pp. 1068–1075. – <https://doi.org/10.1037/a0014044>
86. Drancourt N., Etain B., Lajnef M. et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127 (2). – Pp. 136–144. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
87. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. 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. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x>
88. Костюкова Е.Г. и др. Клинические рекомендации. Биполярное аффективное расстройство. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (дата обращения 12.03.2024).
89. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство // Национальное руководство. Психиатрия / под ред. Ю.А. Александровского, Г.Н. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 704–799.
90. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
91. Baldessarini R.J., Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (2). – Pp. 187–190. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.187>
92. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 1999. – Vol. 100 (6). – Pp. 406–417. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10890.x>
93. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
94. Garnham J., Munro A., Slaney C. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
95. Ketter T.A., Wang P.W., Becker O.V. et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15 (2). – Pp. 95–108. – <https://doi.org/10.1023/a:1024636309185>
96. Kostyukova E.G., Fedotov D.D., Mosolov S.N. Open label randomized 44-weeks comparative study of valproate, lamotrigine and topiramate efficacy and tolerability in bipolar disorder // *European psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (S1). – P. 67. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.5>
97. Muzina D.J., Elhaj O., Gajwani P. et al. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2005. – Vol. 426. – Pp. 21–28. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00523.x>
75. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E. et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
76. Wada K., Sasaki T., Jitsuiki H. et al. Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26. – Pp. 512–515. – PMID: 16974195
77. Kessing L.V., Willer I., Andersen P.K., Bukh J.D. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 19 (5). – Pp. 324–335. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12513>
78. Reeger E.J., Krabbendam L., De Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population // *Psychol Med*. – 2006. – Vol. 36. – Pp. 619–627. – <https://doi.org/10.1017/S0033291705006823>
79. Биполярные расстройства: в фокусе — II тип. Диагностика, современные представления и лечения / под ред. Х. Шварц, Т. Салпс. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 332 с.
80. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Пограничное расстройство личности: клиника, классификация и дифференциальная диагностика // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 4–17.
81. Perugi G., Angst J.-M., Azorin L.G.-L. et al. Relationships between mixed features and borderline personality disorder in 2811 patients with major depressive episode // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 133, no. 2. – Pp. 133–143. – <https://doi.org/10.1111/acps.12457>
82. Perugi G., Angst J., Azorin J.M. et al. The bipolar–borderline personality disorders connection in major depressive patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 128, no. 5. – Pp. 376–383.
83. Bayes A., Spoelma M. J., Hadzi-Pavlovic D., Parker G. Differentiation of bipolar disorder versus borderline personality disorder: A machine learning approach // *J of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 288. – Pp. 68–73. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.082>
84. Palmer B.A., Pahwa M., Geske J.R. et al. Self-report screening instruments differentiate bipolar disorder and borderline personality disorder // *Brain Behav*. – 2021. – Vol. 11 (7). – e02201. – <https://doi.org/10.1002/brb3.2201>
85. Harned M.S., Chapman A.L., Dexter-Mazza E.T. et al. Treating co-occurring Axis I disorders in recurrently suicidal women with borderline personality disorder: A 2-year randomized trial of dialectical behavior therapy versus community treatment by experts // *J Consult Clin Psychol*. – 2008. – Vol. 76 (6). – Pp. 1068–1075. – <https://doi.org/10.1037/a0014044>
86. Drancourt N., Etain B., Lajnef M. et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment // *Acta Psychiatr Scand*. – 2013. – Vol. 127 (2). – Pp. 136–144. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
87. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. 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. – <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x>
88. Kostjukova E.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Bipolarnoe affektivnoe rasstrojstvo. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (data obrashheniya 12.03.2024).
89. Mosolov S.N., Kostjukova E.G. Bipolarnoe affektivnoe rasstrojstvo // Nacional'noe rukovodstvo. Psihiatrija / pod red. Ju.A. Aleksandrovsogo, G.N. Neznanova. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 704–799.
90. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ushkalova A.V. i dr. Algoritmy biologicheskoy terapii bipolarnogo affektivnogo rasstrojstv // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2013. – № 4. – S. 31–39.
91. Baldessarini R.J., Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades // *Arch Gen Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57 (2). – Pp. 187–190. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.187>
92. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand*. – 1999. – Vol. 100 (6). – Pp. 406–417. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10890.x>
93. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primenenija karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
94. Garnham J., Munro A., Slaney C. et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 104. – Pp. 185–190. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
95. Ketter T.A., Wang P.W., Becker O.V. et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders // *Ann Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15 (2). – Pp. 95–108. – <https://doi.org/10.1023/a:1024636309185>
96. Kostyukova E.G., Fedotov D.D., Mosolov S.N. Open label randomized 44-weeks comparative study of valproate, lamotrigine and topiramate efficacy and tolerability in bipolar disorder // *European psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (S1). – P. 67. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.5>
97. Muzina D.J., Elhaj O., Gajwani P. et al. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 2005. – Vol. 426. – Pp. 21–28. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00523.x>

98. Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В. и др. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рisperидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев // Психиатрия. – 2022. – Vol. 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
99. Yatham L.N. Atypical antipsychotics for bipolar disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2005. – Vol. 28 (2). – Pp. 325–347. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.01.001>
100. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155 (1). – Pp. 30–35. – <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.30>
101. Rybakowski J.K., Chlopocka-Wozniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3 (2). – Pp. 63–67. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030203.x>
102. Frankenburg F.R., Tohen M., Cohen B.M., Lipinski JF Jr. Long-term response to carbamazepine: a retrospective study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–132. – PMID: 3372707
103. Post R.M. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23 (1). – Pp. 3–17. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014476>
104. Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of anti-manic and mood-stabilizing medications // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63 (4). – Pp. 3–11. – PMID: 11913673
105. Rhee T.G., Olsson M., Nierenberg A.A. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 706–715. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
106. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar disorder [internet]. American Psychiatric Association [cited 20 March 2018]. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf [accessed March 12, 2024].
107. Костюкова Е.Г. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
108. Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В. и др. Открытое сравнительное РКИ эффективности и безопасности рisperидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев // Психиатрия. – 2022. – № 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
109. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 2–11.
110. Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладзыженский М.Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным аффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 8–14.
111. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
112. Silva M.T., Zimmermann I.R., Galvao T.F., Pereira M.G. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 146. – Pp. 310–318.
113. Van der Loos M.L.M., Mulder P.G.H., Hartong E.G.T.M. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
114. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomized trial // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
115. DelBello M.P., Goldman R., Phillips D. et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2017. – Vol. 56. – Pp. 1015–1025. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.006>
116. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
117. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E. et al. A network metaanalysis on comparative efficacy and all cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 299–317. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
118. Grande I., Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29. – Pp. 221–227.
119. Петрова Н.Н., Софронов А.Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // *Формулы Фармации.* – 2020. – Т. 2 (4). – С. 82–89.
120. Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>
98. Kostjukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V. i dr. Otkrytoe sravnitel'noe randomizirovannoe issledovanie jeffektivnosti i bezopasnosti risperidona i val'proata natrija dlja vtorichnoj profilaktiki recidivov bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva I tipa v techenie 24 mesjacev // *Psihiatrija.* – 2022. – Vol. 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
99. Yatham L.N. Atypical antipsychotics for bipolar disorder // *Psychiatr Clin North Am.* – 2005. – Vol. 28 (2). – Pp. 325–347. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.01.001>
100. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155 (1). – Pp. 30–35. – <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.30>
101. Rybakowski J.K., Chlopocka-Wozniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3 (2). – Pp. 63–67. – <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030203.x>
102. Frankenburg F.R., Tohen M., Cohen B.M., Lipinski JF Jr. Long-term response to carbamazepine: a retrospective study // *J Clin Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 8 (2). – Pp. 130–132. – PMID: 3372707
103. Post R.M. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine // *Pharmacopsychiatry.* – 1990. – Vol. 23 (1). – Pp. 3–17. – <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014476>
104. Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of anti-manic and mood-stabilizing medications // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63 (4). – Pp. 3–11. – PMID: 11913673
105. Rhee T.G., Olsson M., Nierenberg A.A. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177 (8). – Pp. 706–715. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19091000>
106. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar disorder [internet]. American Psychiatric Association [cited 20 March 2018]. – Available at: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf [accessed March 12, 2024].
107. Kostjukova E.G. Rasshirenie pokazanij antipsihotikov vtorogo pokolenija: ot shizofrenii k bipoljarnomu afektivnomu rasstrojstvu // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2020. – № 3. – С. 29–37. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004>
108. Kostjukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V. i dr. Otkrytoe sravnitel'noe RKI jeffektivnosti i bezopasnosti risperidona i val'proata natrija dlja vtorichnoj profilaktiki recidivov bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva I tipa v techenie 24 mesjacev // *Psihiatrija.* – 2022. – № 20 (4). – Pp. 14–26. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>
109. Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Obzor randomizirovannyh kontroliruemyh issledovanij atipichnyh antipsihotikov pri dlitel'noj terapii bipoljarnogo afektivnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2013. – № 1. – С. 2–11.
110. Kostjukova E.G., Shafarenko A.A., Ladyzhenskij M.Ja. Problemy i novye vozmozhnosti differencirovannoj terapii bol'nyh bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2014. – № 4. – С. 8–14.
111. Cruz N., Sanchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1461145709990344>
112. Silva M.T., Zimmermann I.R., Galvao T.F., Pereira M.G. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 146. – Pp. 310–318.
113. Van der Loos M.L.M., Mulder P.G.H., Hartong E.G.T.M. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70. – Pp. 223–231. – <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04152>
114. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomized trial // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
115. DelBello M.P., Goldman R., Phillips D. et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2017. – Vol. 56. – Pp. 1015–1025. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.006>
116. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 360–371. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12850>
117. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E. et al. A network metaanalysis on comparative efficacy and all cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45. – Pp. 299–317. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714001305>
118. Grande I., Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? // *CNS Drugs.* – 2015. – Vol. 29. – Pp. 221–227.
119. Petrova N.N., Sofronov A.G. Antipsihotiki: ot pervogo k tret'emu pokoleniju // *Formuly Farmacii.* – 2020. – Т. 2 (4). – С. 82–89.
120. Antonovich B.A. Primenenie kariprazina pri bipoljarnom afektivnom rasstrojstve // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2021. – № 1. – С. 34–43. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.46.92.005>

121. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmari B., Nmeth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
122. 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. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
123. Do A., Keramatian K., Schaffer A., Yatham L. Cariprazine in the Treatment of Bipolar Disorder: Within and Beyond Clinical Trials // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 769897. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.769897>
124. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
125. Беккер Р.А., Быкова А.Ю., Быков Ю.В., Морозов П.В. Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2021. – № 3. – С. 24–39.
126. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. К вопросу о применении карипразина у больных с биполярным аффективным расстройством: взгляд психондоксиолога // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
127. Медведев В.Е. Карипразин – современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
128. Асадуллин А.Р., Гасенко К.А. Потенциальная роль антипсихотиков третьего поколения в снижении зависимости у пациентов с биполярным расстройством // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.35.002>
129. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS spectrums*. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
130. 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 // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
131. Насырова Р.Ф. Антипсихотик третьего поколения карипразин как перспективный препарат для терапии депрессивных расстройств // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003>
132. 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. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
133. Papp M., Gruca P., Lasoň-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000070>
134. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
135. Corponi F., Serretti A., Montgomery S. et al. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and metaregression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 309–318. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000189>
136. De Berardis D., Orsolini L., Iasevoli F. et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22. – Pp. 5144–5162. – <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
137. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // *Trends Pharmacol Sci*. – 2007. – Vol. 28 (4). – Pp. 166–172. – <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.006>
138. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2009. – Vol. 49. – Pp. 327–347. – <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634>
139. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3b: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26 (35). – Pp. 9022–9029. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5216-05.2006>
140. Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
141. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovsky 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. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>
121. Earley C.L., Burgess M.V., Rekeda L., Dickinson R., Szatmari B., Nmeth G. et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – Pp. 439–448. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070824>
122. 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. – Pp. 372–384. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12852>
123. Do A., Keramatian K., Schaffer A., Yatham L. Cariprazine in the Treatment of Bipolar Disorder: Within and Beyond Clinical Trials // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 769897. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.769897>
124. Earley W., Durgam S., Lu K. et al. Clinically relevant response and remission outcomes in cariprazine-treated patients with bipolar I disorder // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 15 (226). – Pp. 239–244. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.040>
125. Bekker R.A., Bykova A.Ju., Bykov Ju.V., Morozov P.V. Jefferktivnost', perenosimost' i bezopasnost' kariprazina pri rasstrojstvah bipoljarnogo spektra // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2021. – № 3. – С. 24–39.
126. Gorobec L.N., Litvinov A.V. K voprosu o primenenii kariprazina u bol'nyh s bipoljarnym afektivnym rasstrojstvom: vzgljad psihijendokrinologa // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 33–42. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.64.99.004>
127. Medvedev V.E. Kariprazin – sovremennij preparat dlja lechenija shizofrenii i bipoljarnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2022. – № 3. – С. 51–57. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.46.63.006>
128. Asadullin A.R., Gasenko K.A. Potencial'naja rol' antipsihotikov tret'ego pokolenija v snizhenii zavisimosti u pacientov s bipoljarnym rasstrojstvom // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 1. – С. 15–22. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.35.002>
129. Stahl S.M. Mechanism of action of cariprazine // *CNS spectrums*. – 2016. – Vol. 21 (2). – Pp. 123–127. – <https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>
130. 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 // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320905752. – <https://doi.org/10.1177/2045125320905752>
131. Nasyrova R.F. Antipsihotik tret'ego pokolenija kariprazin kak perspektivnyj preparat dlja terapii depressivnyh rasstrojstv // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2023. – № 2. – С. 21–29. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.86.41.003>
132. 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. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>
133. Papp M., Gruca P., Lasoň-Tyburkiewicz M. et al. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression // *Behav Pharmacol*. – 2014. – Vol. 25. – Pp. 567–574. – <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000070>
134. Mosolov S.N., Alifimov P.V. Rol' dofaminovyh D3-receptorov v mehanizme dejstvija sovremennyh antipsihotikov // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
135. Corponi F., Serretti A., Montgomery S. et al. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: a meta-analysis and metaregression of randomized-controlled trials // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2017. – Vol. 32. – Pp. 309–318. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000189>
136. De Berardis D., Orsolini L., Iasevoli F. et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22. – Pp. 5144–5162. – <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701084447>
137. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine // *Trends Pharmacol Sci*. – 2007. – Vol. 28 (4). – Pp. 166–172. – <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.006>
138. Beaulieu J.-M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2009. – Vol. 49. – Pp. 327–347. – <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145634>
139. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3b: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26 (35). – Pp. 9022–9029. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5216-05.2006>
140. Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2010. – Vol. 333 (1). – Pp. 328–340. – <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>
141. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Starace A., Lu K., Ruth A., Laszlovsky 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. – <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09081>