

Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве

Б.А. Антонович

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

РЕЗЮМЕ

Терапия биполярного аффективного расстройства сталкивается с целым рядом трудностей: несмотря на наличие препаратов с нормотимическим эффектом, не всегда удается достичь быстрой полноценной интермиссии. Данный обзор посвящен исследованиям карипразина – нового антипсихотика – при биполярном аффективном расстройстве. В статье описан механизм действия препарата, приведены результаты плацебо-контролируемых и сравнительных рандомизированных клинических исследований, а также данные двух метаанализов с оценкой эффективности и переносимости карипразина. Дана сравнительная характеристика карипразина и других антипсихотических средств, применяемых при биполярном аффективном расстройстве. На основе последних исследований предоставлен ряд практических рекомендаций по применению карипразина у пациентов с биполярным расстройством.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия, мания, карипразин, безопасность, эффективность

КОНТАКТ: skillvach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8499-2403>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Антонович Б.А. Применение карипразина при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Use of Cariprazine in Bipolar Affective Disorder

B.A. Antonovich

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

SUMMARY:

Treatment of bipolar affective disorder has a number of difficulties: despite the availability of mood stabilizers, it is not always possible to achieve rapid intermission. This review focuses on studies of cariprazine, a new antipsychotic drug, for bipolar disorder. The article describes the mechanism of action of the drug, the results of placebo-controlled and comparative randomized clinical trials, as well as data from two meta-analyses evaluating the efficacy and tolerability of cariprazine. Comparative characteristics of cariprazine and other antipsychotic drugs used in therapy of bipolar disorder are given. Based on recent research, practical recommendations have been provided to use of cariprazine in patients with bipolar disorder.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, bipolar depression, cariprazine, safety, efficacy

CONTACTS: skillvach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8499-2403>

CITATION: Antonovich B.A. Use of Cariprazine in Bipolar Affective Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 1. – P. 34–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.46.92.005 [in Russian]

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

Введение

Антипсихотические средства могут быть эффективными не только в терапии шизофрении, но и при других психических расстройствах, в том числе и при биполярном аффективном расстройстве (БАР). Хорошо известно, что практически все антипсихотики применяются при купировании и на этапе продолженной терапии маниакальных состояний. Но некоторые препараты (например, кветиапин) имеют доказанную эффективность в лечении биполярной депрессии (БД) как в острой фазе, так и на этапе поддерживающей терапии [1]. Имеются данные об эффективности комбинации оланзапина и флуоксетина при депрессивной фазе БАР [2]. Особый интерес представляют антипсихотические средства третьего поколения, обладающие свойствами частичных агонистов дофаминовых рецепторов [3]. К препаратам данной группы относят аripипразол, карипразин, брекспипразол (не зарегистрирован в РФ) и, по некоторым данным, амисульприд [4]. Считается, что применение частичных агонистов дофаминовых рецепторов при недостатке дофамина приводит к увеличению его концентрации, а при его избытке – к уменьшению концентрации [2, 5–7]. Это свойство обусловило применение аripипразола, в частности, как корректора метаболических нарушений при лечении другими антипсихотиками [7–9].

Карипразин – еще один новый атипичный антипсихотический препарат, являющийся производным пиперазина. Зарегистрирован Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) как средство для лечения шизофрении и БАР в 2015 г., а также для терапии депрессивной фазы БАР в мае 2019 г. Карипразин стал в США четвертым препаратом, применение которого одобрено по данному показанию (после луразидона, кветиапина и комбинированного препарата оланзапина с флуоксетином). В России препарат был зарегистрирован в марте 2019 г. как средство для лечения шизофрении у взрослых пациентов [10, 11]. Цель данного обзора – рассмотрение возможности применения карипразина не только в терапии шизофрении, но и в качестве препарата для лечения БАР.

Механизм действия

Карипразин является частичным агонистом D_2 - и D_3 -рецепторов с преобладанием действия на D_3 [9, 12]. В отличие от дофаминоблокаторов, при назначении частичных агонистов дофаминовых рецепторов гораздо реже наблюдаются экстрапирамидные симптомы (ЭПС), повышение уровня пролактина и поздняя дискинезия [13]. Помимо этого новый препарат является частичным агонистом 5-HT_{1A}- и антагонистом 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₇-рецепторов, хотя сродство к серотониновым рецепторам меньше, чем к дофаминовым [13, 14]. Карипразин по рецепторному профилю схож с аripипразолом, который также является частичным агонистом D_2 - и 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов; ключевым различием служит более выраженный аффинитет к D_3 -рецепторам, что существенно отличает

карипразин от аripипразола [14–16]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), препарат связывается с D_2 - и D_3 -рецепторами в скорлупе, хвостатом и прилежащем ядрах, причем максимальный уровень связывания достигается через 2 недели применения карипразина в дозировке 3 мг/сут [17]. Вышеописанный рецепторный профиль нового препарата обуславливает его прокогнитивный эффект и действие на негативную симптоматику при шизофрении [18, 19]. В исследованиях на животных было показано, что D_3 -рецепторы задействованы в обеспечении социального функционирования, когнитивных и эмоциональных процессах [20, 21].

Эффективность применения карипразина при маниакальных состояниях может быть связана с его особыми фармакологическими свойствами. Имеются данные, что помимо его аффинитета к D_2 -рецепторам (считается, что блокада D_2 -рецепторов лежит в основе антиманиакального эффекта большинства антипсихотических средств [22]) эффект карипразина, так же как и нормотимиков, может быть вызван уменьшением активности протеинкиназы GSK-3 [23]. Связывание с D_2 - и D_3 -рецепторами ингибирует активность протеинкиназы GSK-3, которая повышена при маниакальных состояниях [24, 25]. Таким образом, частичный агонизм к D_2 - и D_3 -рецепторам может лежать в основе и нормотимического эффекта карипразина [19].

Применение карипразина при маниакальных фазах биполярного аффективного расстройства

Купирование маниакального состояния в рамках БАР является одной из непростых задач для врача психиатра. Препаратами выбора для купирования маниакальных состояний служат нормотимики, например карбонат лития, вальпроат натрия, а также антипсихотики второго поколения (АВП) [26, 27]. Применения монотерапии нормотимиками порой недостаточно для быстрого достижения терапевтического эффекта, а использование антипсихотиков часто приводит к возникновению побочных эффектов, в частности, метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [26, 28, 29]. В связи с этим исследование эффективности и переносимости нового антипсихотика в лечении маниакальных состояний представляется важной и актуальной задачей.

Одним из первых исследований карипразина в терапии БАР является исследование Durgam et al. (2015), целью которого была оценка эффективности, безопасности и переносимости карипразина по сравнению с плацебо при лечении маниакальных и смешанных эпизодов в рамках БАР I типа [30]. Больные были рандомизировано распределены по двум группам: карипразин 3–12 мг/сут (постепенное увеличение дозировки было предусмотрено в зависимости от переносимости) и плацебо. Через 3 недели после начала терапии состояние больных оценивали по нескольким психометрическим шкалам (CGI-I – Шкала общего клинического впечатления об улучшении состояния пациента, CGI-S – Шкала общего

клинического впечатления о тяжести заболевания, MADRS – Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии, YMRS – Шкала Янга для оценки маниакальных состояний). Полностью прошли курс терапии в рамках исследования 75 пациентов (63,6 %), принимавших карипразин, и 73 пациента (61,9 %), получавших плацебо. Средний балл по шкале YMRS был равен 30,2 в плацебо-группе и 30,6 в группе, получавшей карипразин. Среднесуточная дозировка карипразина составляла 8,8 мг/день. К концу курса терапии большая часть пациентов (66,1 %) получала карипразин в дозе 12 мг/сут, 16,9 % пациентов – 9 мг/сутки, 12,7 % – 6 мг/сут, 4,2 % – 3 мг/сут. Изменение общего балла по шкале YMRS к концу третьей недели было статистически значимо больше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рис. 1). Более того, значимые различия ($p < 0,001$) отмечались уже к концу первой недели исследования. Улучшение по

шкале CGI-S наблюдалось уже на второй день терапии ($p < 0,01$) и сохранялось до конца курса лечения (рис. 2).

К концу третьей недели значимо большее число пациентов, получавших карипразин, при сравнении с пациентами плацебо-группы соответствовали критериям терапевтического ответа (48 против 25 %; $p < 0,001$) и ремиссии (42 против 23 %; $p = 0,002$) по шкале YMRS. Последующий анализ отдельных параметров шкалы YMRS показал статистически значимое улучшение по всем пунктам по сравнению с плацебо.

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 78,6 % больных, получавших плацебо, и у 85,6 % принимавших карипразин; при этом большая часть побочных эффектов была легкой степени тяжести (в плацебо-группе – 68 %, у получавших карипразин – 70,8 %). Наиболее распространенными НЯ у пациентов, получавших карипразин, были экстрапирамидный синдром (ЭПС), включая акатизию,

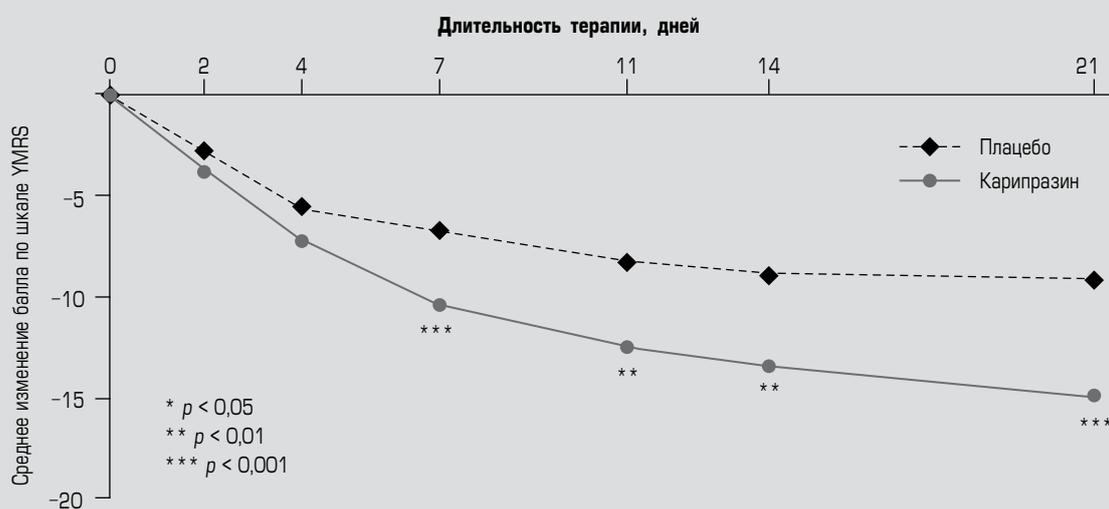


Рисунок 1. Эффективность карипразина при маниакальных состояниях в рамках БАР I типа: оценка по шкале YMRS. Адаптировано из Durgam et al. (2015)

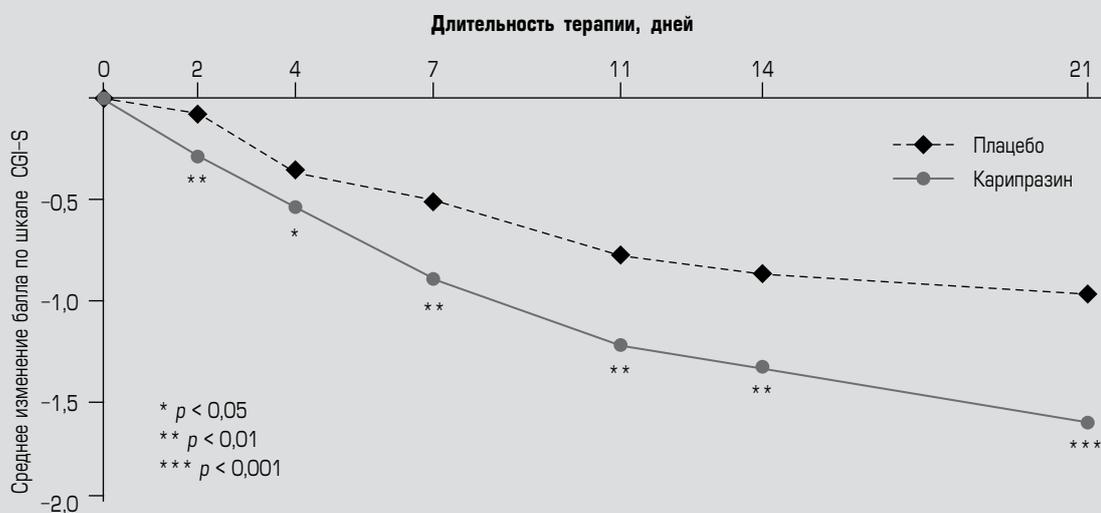


Рисунок 2. Эффективность карипразина при острой мании в рамках БАР I типа: оценка по шкале CGI-S. Адаптировано из Durgam et al. (2015)

головную боль, тошноту, диспепсию. Однако значительно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами плацебо-группы встречались лишь ЭПС (24,6 против 9,3 % с плацебо) и акатизия (18,6 против 5,9 % с плацебо). Отметим, что большинство (95 %) побочных эффектов, ассоциированных с ЭПС, имели легкую или умеренную степень тяжести и не приводили к вынужденной отмене приема препарата. В связи с выраженными побочными эффектами 12 пациентов в контрольной группе и 17 пациентов, получавших карипразин, не закончили полный курс терапии. Значимых различий метаболических показателей между двумя группами выявлено не было, за исключением уровня глюкозы натощак ($p = 0,04$). Изменение интервала QTc было сопоставимым в обеих группах (+3,8 против +2,0 мс). В целом исследование подтвердило эффективность нового препарата в лечении маниакальных состояний в рамках БАР I типа, а также его хорошую переносимость и безопасность.

В третьей фазе клинических исследований препарата было проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, которые дополняют выводы предыдущего.

Calabrese et al. (2015) в своей работе изучали эффективность и безопасность применения карипразина в терапии маниакальных и смешанных эпизодов при БАР I типа [31]. 497 пациентов были рандомизированы на три группы: первая группа пациентов получала карипразин 3–6 мг/сут, вторая – карипразин 6–12 мг/сут, третья – плацебо. При этом дозу препарата наращивали постепенно: в первой группе стартовая доза составляла 1,5 мг/сут, последующие два дня – 3 мг/сут; начиная с третьего дня суточная доза препарата могла увеличиваться в зависимости от переносимости до 6 мг с шагом 1,5 мг. Во второй

группе, по аналогии с первой, дозировки препарата наращивали постепенно, начиная с 1,5 мг/сут; с третьего дня терапии доза могла быть увеличена с шагом 3 мг до 12 мг/сут. Эффективность терапии оценивали по изменению общего балла по шкалам YMRS и CGI-S к концу трехнедельного курса лечения. Дополнительными критериями эффективности терапии являлись частота достижения ремиссии (общий балл по YMRS ≤ 12) и частота терапевтического ответа (уменьшение общего балла по шкале YMRS ≥ 50 %). Было выявлено статистически значимое снижение общего балла как по шкале YMRS, так и по шкале CGI-S для обеих групп пациентов, получавших карипразин, по сравнению с пациентами плацебо-группы (рис. 3). В рамках post-hoc-анализа величина эффекта составила 0,62 при приеме карипразина 3–6 мг/сут и 0,60 в группе, получавшей карипразин 6–12 мг/сут. Частота достижения терапевтического ответа была значимо выше ($p < 0,001$) в группах активной терапии (60,6 % для карипразина 3–6 мг/сут и 59,3 % для карипразина 6–12 мг/сут) по сравнению с плацебо-группой (37,5 %). Величина NNT (от англ. *number needed to treat* – число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь благоприятного клинического исхода по сравнению с контрольной группой) для достижения терапевтического ответа составила 5 (95 %, доверительный интервал (ДИ) 3–8) и 7 (95 %, ДИ 4–20) в группе, получавшей карипразин 3–6 мг/сут, и в группе, получавшей карипразин 6–12 мг/сут, соответственно. Карипразин хорошо переносился: частота значимых НЯ была низкой во всех трех группах (4 % в группе получавших низкие дозы карипразина, 0 % – у получавших высокие дозы карипразина; 2 % – в плацебо-группе). Однако частота НЯ, приводивших к выбыванию пациентов из исследования, была

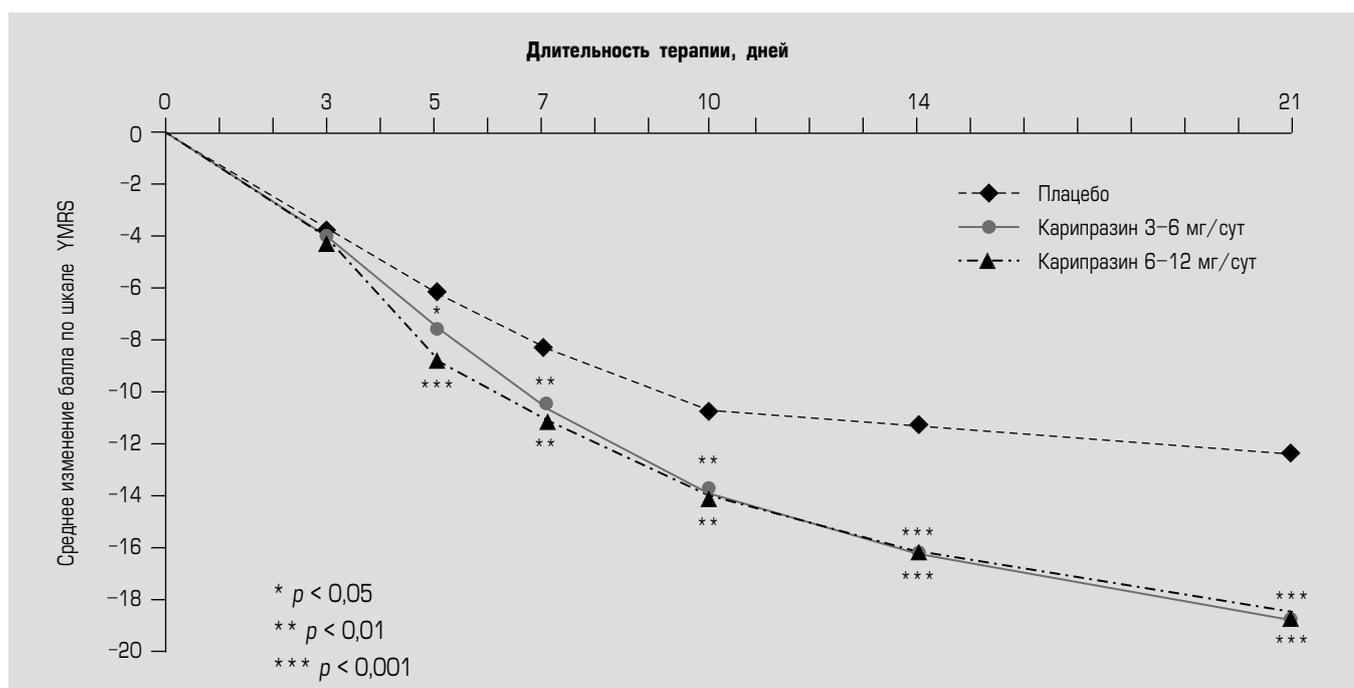


Рисунок 3. Эффективность карипразина при маниакальных и смешанных состояниях в рамках БАР I типа: оценка по шкале YMRS. Адаптировано из Calabrese et al. (2015)

значимо выше ($p < 0,001$) в группе больных, получавших высокие дозы карипразина (14,8 %), по сравнению с группами пациентов, принимавших низкие дозы карипразина (9 %) и плацебо (5 %). В целом наиболее частым побочным эффектом активной терапии была акатизия (17 % – у получавших низкие дозы карипразина и 22 % – у принимавших высокие дозы препарата).

Веще одном крупном РКИ ($n = 312$) по применению карипразина при маниакальных и смешанных состояниях при БАР I типа были получены схожие результаты. Значимо чаще достигалась ремиссия ($p = 0,0025$) и терапевтический ответ ($p = 0,0097$) в группе с активной терапией по сравнению с плацебо-группой. Величина эффекта (*effect size*) составила 0,40–0,45 (в первом исследовании она была равна 0,57, во втором – 0,53–0,58) [30–32]. Это сопоставимо с данными для других АВП, используемых в терапии БАР, например, величина эффекта арипипразола составляет 0,26, рисперидона – 0,66 [33]. Побочными эффектами, которые наблюдались у больных в этом исследовании с частотой не менее 10 % и по меньшей мере вдвое большей, чем на плацебо, были акатизия (22,2 %), ЭПС (15,2 %), тремор (11,4 %), диспепсия (11,4 %) и рвота (10,1 %) [32].

Применение карипразина при депрессивных фазах биполярного аффективного расстройства

По сравнению с терапией рекуррентной депрессии терапия БД имеет ряд особенностей. Препаратами первой линии терапии при БД являются нормотимики [34, 35]. В случае неэффективности терапии рекомендуется увеличивать дозу препарата, присоединять кветиапин или использовать комбинацию оланзапина и флуоксетина [36]. Применение антидепрессантов возможно лишь при отсутствии терапевтического эффекта первой линии терапии и на минимально короткий срок вследствие риска инверсии фазы [34, 37, 38]. В настоящее время не существует препарата, который позволял бы достичь всех необходимых для лечения БД целей – быстрого купирования депрессивной симптоматики с выходом в интермиссию, профилактики возникновения мании и депрессии, снижения суицидального риска с минимумом побочных эффектов [36]. Карипразин можно рассматривать как один из препаратов в терапии БД, обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими АВП.

В одном из первых мультицентровых РКИ, включавшем 571 пациента, оценивали безопасность и эффективность карипразина в терапии депрессии при БАР I типа [39]. Пациенты методом рандомизации распределяли на четыре группы: плацебо, карипразин в дозах 0,75, 1,5 и 3 мг/сут. Эффективность оценивали через 6 недель по шкалам MADRS и GCI-S. При приеме карипразина в дозе 1,5 мг/сут отмечали значимое улучшение при оценке по шкале MADRS (рис. 4) через 6 недель лечения по сравнению с плацебо ($p = 0,003$). В группе, получавшей карипразин 3 мг/сут, отмечали

большее снижение общего балла по шкале MADRS, однако оно не было статистически значимым по сравнению с контрольной группой после использования поправки на множественное сравнение ($p = 0,112$). Применение самой низкой дозировки карипразина (0,75 мг/сут) не отличалось по эффективности от плацебо ($p = 0,129$). Среди побочных эффектов карипразина наиболее часто (более чем в 10 % случаев) выявлялись акатизия и бессонница.

Одна из последних работ, проведенная в рамках третьей фазы клинических исследований при БАР карипразина, подтвердила его эффективность и хорошую переносимость при терапии БД [40]. В это исследование было включены 530 пациентов из 41 исследовательского центра в США и 31 – в Европе, страдающих депрессией в рамках БАР I типа. Участники исследования были рандомизированы в три группы: в первой пациенты получали карипразин 3 мг/сут, во второй – 1,5 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. При оценке по шкале MADRS карипразин как в дозе 1,5 мг/сут, так и в дозе 3 мг/сут, приводил к значимому уменьшению симптомов депрессии (рис. 5). К концу шестинедельного курса терапии снижение общего балла по шкале MADRS у пациентов в группах с использованием карипразина в обеих дозировках ($p = 0,0331$ для карипразина 1,5 мг/сут; $p = 0,0103$ для карипразина 3 мг/сут) было значимо больше по сравнению с пациентами плацебо-группы. Наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к прекращению лечения в группах, получавших карипразин, были акатизия и тошнота.

В недавнем систематическом обзоре четырех двойных слепых РКИ карипразина при БД было показано, что карипразин в дозах 1,5 и 3 мг/сут был значимо эффективнее плацебо с частотой достижения терапевтического ответа по шкале MADRS в 46,3 % случаев (плацебо – 35,9 %) и ремиссии – в 30,2 % (плацебо – 20,9 %) [41].

При сравнении карипразина с другими средствами, одобренными FDA для лечения БД, стоит отметить, что карипразин наряду с луразидоном обладает лучшей переносимостью, но несколько худшей эффективностью по сравнению с кветиапином и комбинацией оланзапина с флуоксетином; луразидон чаще вызывает инверсию фазы, чем карипразин. Значение NNT для достижения ремиссии составило 11 (95 %, ДИ 3–8) при сравнении с плацебо [41]. Это меньше, чем у других препаратов, зарегистрированных FDA для лечения БД (NNT = 7 для луразидона; NNT = 6 для кветиапина; NNT = 5 для комбинации флуоксетина с оланзапином). Однако преимуществом карипразина является лучшая переносимость – значимые побочные эффекты, которые приводили к прекращению приема препарата, возникали лишь у 6,7 % пациентов. Таким образом, карипразин можно рассматривать как один из препаратов выбора при лечении БД.

В недавнем двойном слепом РКИ оценивали эффективность, безопасность и переносимость карипразина в низких (0,25–0,75 мг/сут) и средних (1,5–3,0 мг/сут) дозировках при депрессии в рамках БАР I и II типов по сравнению с плацебо [42]. В исследовании приняли участие 233 пациента, основная оценка эффективности осуществлялась по шкале

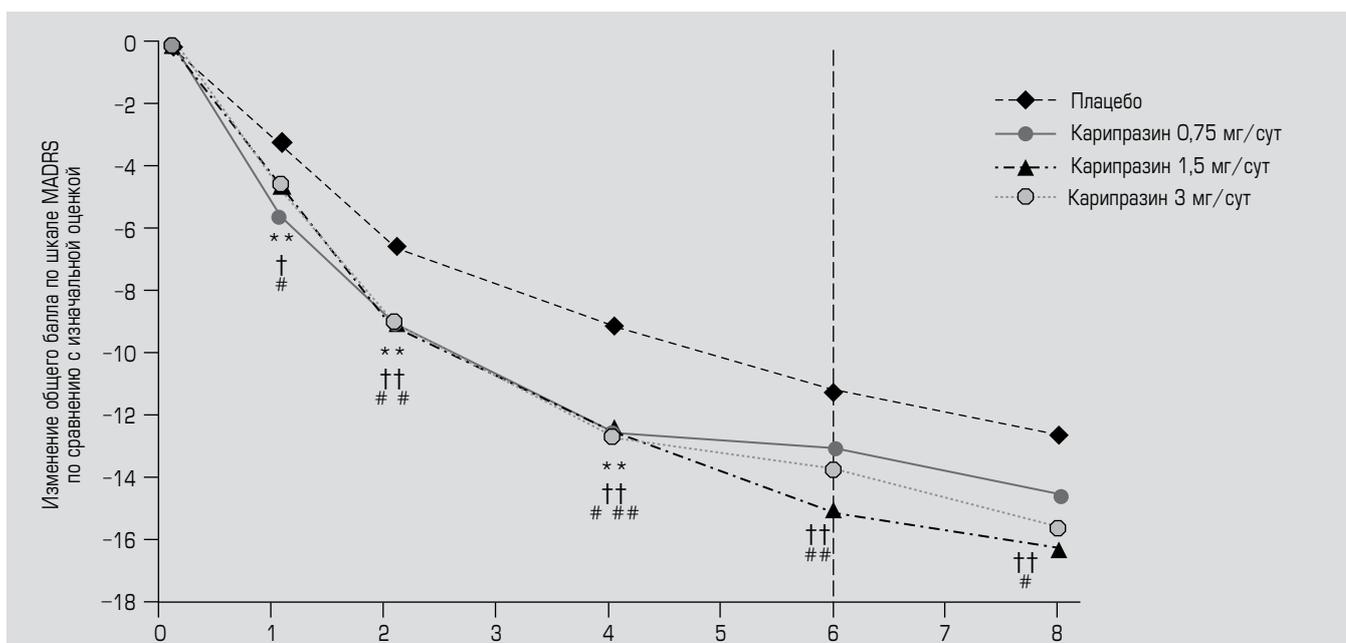


Рисунок 4. Эффективность карипразина при биполярной депрессии: оценка по шкале MADRS. Адаптировано из Durgam et al. (2016)

Примечание. Для группы с терапией карипразином 0,75 мг/сут по сравнению с плацебо: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; для группы с терапией карипразином 1,5 мг/сут по сравнению с плацебо: † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$; ††† $p < 0,001$; для группы с терапией карипразином 3 мг/сут по сравнению с плацебо: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

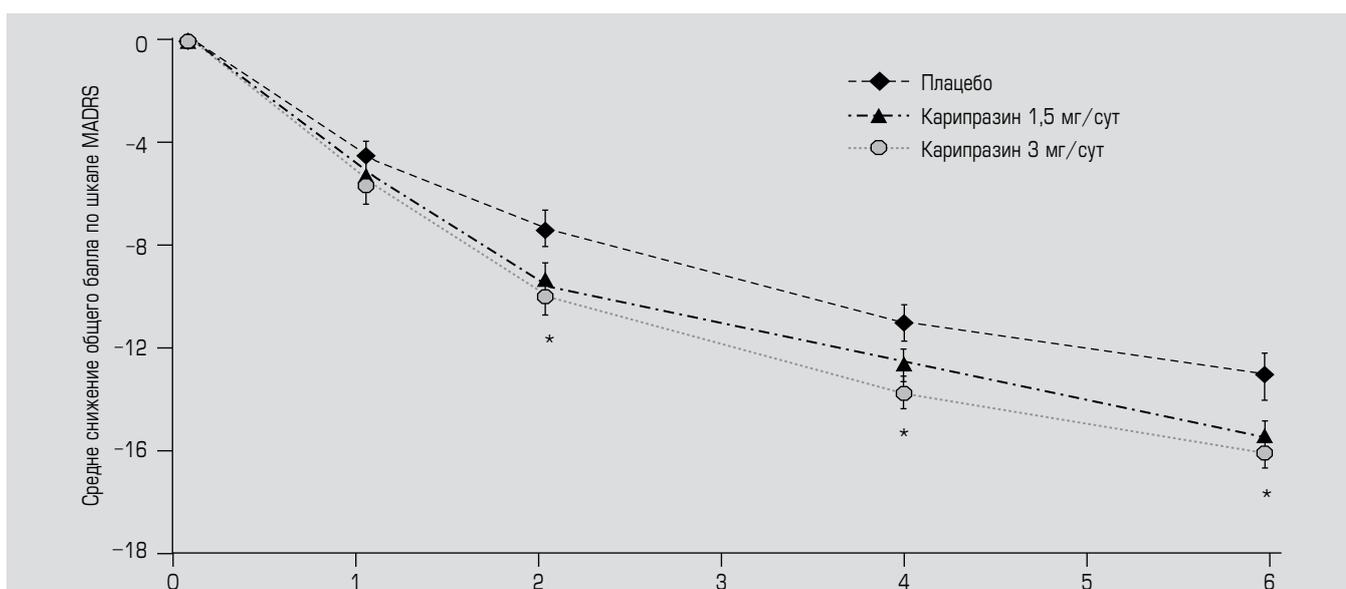


Рисунок 5. Эффективность карипразина при биполярной депрессии: оценка по шкале MADRS. Адаптировано из Earley et al. (2018)

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

MADRS, вторичная оценка – по шкале CGI-S. После 8 недель терапии значимых различий между двумя основными с разными дозировкой и контрольной группами выявлено не было (табл. 1).

Частота побочных эффектов, возникающих при лечении, была сопоставима у обследуемых во всех группах, однако НЯ, приводящие к выбыванию пациентов из исследования, возникали значимо чаще ($p < 0,01$) в группе с высокой дозой карипразина (9,3 %) по сравнению с плацебо-группой (2,6 %) и группой, получавшей низкие дозы препарата (4,0 %).

Результаты последнего исследования не согласуются с предыдущими работами, которые продемонстрировали эффективность карипразина в лечении БД [39, 40, 42, 43]. Возможно, это связано с тем, что пациентам контрольной группы, у которых не наблюдался терапевтический эффект, увеличивали дозировку плацебо. Таким образом, пациенты ожидали положительного эффекта от повышения дозы, что могло влиять на снижение общего балла по психометрическим шкалам. Эта гипотеза соотносится с данными из исследования Durgam et al. (2016),

Таблица 1. Оценка эффективности применения карипразина при депрессии в рамках БАР. Адаптировано из Yantham et al. (2020)

Параметр	Плацебо (n = 75)	Карипразин (n = 149)		Общее сравнение группы активной терапии с плацебо
		0,25–0,75 мг/сут (n = 75)	1,5–3,0 мг/сут (n = 74)	
<i>Снижение общего балла по шкале MADRS (основной параметр оценки эффективности)</i>				
Средний общий балл до начала терапии ± стандартное отклонение (SEM)	29,9 ± 0,6	30,2 ± 0,6	30,9 ± 0,5	–
Среднее изменение общего балла к концу терапии ± стандартное отклонение (SEM)	–16,6 ± 1,5	–16,8 ± 1,3	–16,1 ± 1,6	–
Среднее квадратичное отклонение (LSMD) по сравнению с плацебо	–	–0,7 [–4,6; 3,3]	0,0 [–4,1; 4,1]	–0,3 [–3,8; 3,2]
Значение p (сравнение групп активной терапии с плацебо)	–	0,7408	0,9961	0,8522
<i>Снижение общего балла по шкале CGI-I (вторичный параметр оценки эффективности)</i>				
Средний общий балла к концу терапии ± стандартное отклонение (SEM)	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2	–
Среднее квадратичное отклонение (LSMD) по сравнению с плацебо	–	–0,1 [–0,6; 0,3]	–0,2 [–0,7; 0,3]	–
Значение p (сравнение групп активной терапии с плацебо)	–	0,5681	0,4539	–

в котором уровень терапевтического ответа в группе, получавшей карипразин, вышел на уровень плато через 4–6 недель с начала лечения, а эффективность плацебо продолжала расти [39]. Кроме того, на эффективность могли повлиять меньшая выборка пациентов по сравнению с предыдущими исследованиями, а также наличие группы с низкой дозой препарата (0,25–0,75 мг/сут), что еще сильнее уменьшало снижение общего балла по шкале MADRS в группе, получавшей активную терапию.

Earley et al. (2020) проанализировали суммарную безопасность и переносимость карипразина при БД в четырех РКИ [44]. Побочными эффектами, отмеченными пациентами в исследованиях применения карипразина при депрессии в рамках БАР с частотой не менее 5 % и минимум вдвое большей, чем в группе принимавших плацебо, были только акатизия (7 %) и тошнота (8 %). Что касается метаболических изменений, значимых различий между группой активной терапии и контрольной группой выявлено не было.

Применение карипразина при смешанных состояниях

Смешанные состояния, которые включают в себя как депрессивные, так и маниакальные симптомы, трудно поддаются лечению. Депрессии со смешанной симптоматикой отличаются более тяжелым течением с частыми рецидивами, а также высоким суицидальным риском [45]. Использование антидепрессантов чаще всего малоэффективно и повышает риск развития инверсии фазы [37, 38]. В терапии подобных состояний часто используют АВП, поскольку, с одной стороны, многие из них обладают нормотимическим эффектом, с другой стороны – антидепрессивным – благодаря аффинитету к D₃- и 5-HT₁-рецепторам [6, 46–48].

McIntyre et al. (2019) провели анализ результатов нескольких исследований для оценки эффективности карипразина при БД, в том числе с сопутствующими

маниакальными симптомами [49]. Среди 1383 пациентов из трех РКИ у 808 (58,4 %) пациентов в структуре депрессивного эпизода были обнаружены маниакальные симптомы (не менее 4 баллов по шкале YMRS). У пациентов с сопутствующей маниакальной симптоматикой среднее снижение общего балла по шкале MADRS после курса лечения карипразином в дозах 1,5 и 3 мг/сут было значимо большим по сравнению с пациентами плацебо-группы (p = 0,0033 и 0,001 соответственно), при этом у пациентов без симптомов мании значимое улучшение состояния отмечалось только при приеме карипразина в дозе 1,5 мг/сут (p = 0,0008). Другими словами, низкие дозировки карипразина оказались более эффективными при БД, тогда как более высокие дозировки – при депрессивных эпизодах со смешанными чертами.

Метаанализы эффективности и переносимости карипразина при биполярном аффективном расстройстве

В метаанализе, посвященном применению карипразина при БАР, подтверждены и дополнены результаты предшествующих работ [50]. В него вошли четыре РКИ по применению препарата при БД и три РКИ при мании в рамках БАР I типа. Краткое описание и основные результаты проведенных исследований приведены в табл. 2. Карипразин был значимо эффективнее плацебо у пациентов с маниакальными состояниями и смешанными эпизодами при БАР I типа. Анализ применения карипразина при БД показал, что низкие дозы (0,75 мг/сут) неэффективны, а наиболее оптимальной служит доза 1,5 мг/сут. Как при депрессии, так и при мании карипразин вызывает акатизию значительно чаще, чем плацебо, причем вероятность побочных эффектов увеличивается при повышении дозировки. При этом частота прекращения приема

Таблица 2. Сводная таблица исследований эффективности карипразина при БАП

Исследование	Диагноз	Дизайн	Оценочные шкалы	Суточная доза карипразина, мг/сут	Результаты
Sachs et al., 2015 [32]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	3-12	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Calabrese et al., 2014 [31]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	3-6; 6-12	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Durgam et al., 2015 [30]	Маниакальный или смешанный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	YMRS, CGI-S	3-12	↓ YMRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 3 недели
Durgam et al., 2016 [39]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	0,75; 1,5 ; 3	– ↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 8 недель –
Earley et al., 2019 [40]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	1,5; 3,0	↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 6 недель
Earley et al., 2019 (MD-53) [43]	Депрессивный эпизод, БАП I	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	1,5 ; 3,0	↓ MADRS; ↓ CGI-S; длительность терапии 6 недель –
Yatham et al., 2020 (MD-52) [42]	Депрессивный эпизод, БАП I и БАП II	Двойное слепое РКИ	MADRS, CGI-S	0,25–0,75; 1,5–3,0	– – длительность терапии 8 недель

Примечание: Стрелка ↓ в столбце «Результаты» означает статистически значимые изменения по обозначенным психометрическим шкалам по сравнению с плацебо к окончанию курса лечения; полужирным выделены дозы препарата, при приеме которых показаны значимые улучшения по психометрическим шкалам. Адаптировано из Pinto et al., 2019 [50] и дополнено данными Yatham et al., 2020 [42].

карипразина вследствие возникновения НЯ примерно сопоставима с частотой прекращения приема плацебо, поэтому препарат следует считать достаточно безопасным и хорошо переносимым.

Данные метаанализа девяти РКИ подтверждают высокий уровень переносимости и безопасности карипразина у больных БАП [51]. Не было выявлено статистически значимой разницы между прекращением приема карипразина по причине НЯ по сравнению с приемом плацебо (RR 1,13; 95 % ДИ 0,77–1,66). При этом прекращение лечения вследствие возникновения ЭПС было значимо чаще при приеме карипразина по сравнению с приемом плацебо (RR 3,31; 95 % ДИ 1,06–10,32), однако в подавляющем большинстве случаев эти ЭПС успешно купировались корректорами (бета-блокаторами или бипериденом/тригексифенидилом) и не требовали отмены антипсихотика. На фоне приема карипразина не возникало кардиоваскулярных НЯ чаще, чем в группе, получавшей плацебо. Увеличение массы тела у пациентов, принимавших карипразин, было больше по сравнению с пациентами контрольной группы (RR 1,68; 95 % ДИ 1,12–2,52), но прибавка в массе составляла в среднем 0,61 кг.

Заключение

Появление нового антипсихотика третьего поколения с особым фармакологическим профилем открывает новые возможности в терапии расстройств не только шизофренического, но и аффективного

спектра [9, 12, 20, 52]. Эффективность карипразина подтверждена в нескольких высококачественных исследованиях на больших выборках как в депрессивных, так и в маниакальных фазах при БАП I типа [39, 40, 42–44]. Следует учитывать, что при депрессиях целесообразно назначать более низкие дозировки (1,5–3,0 мг/сут), чем при маниах и смешанных состояниях (3–12 мг/сут), поскольку это влияет на эффективность и переносимость терапии [50]. Обращают на себя внимание данные последнего исследования по применению карипразина при БД, в котором подтвердили не только отсутствие эффективности очень низких дозировок (0,25–0,75 мг/сут), но и не выявили значимых различий между применением карипразина 1,5–3,0 мг/сут по сравнению с применением плацебо, что обозначило необходимость дальнейшего изучения вопроса об оптимальной дозе препарата. Еще одной отличительной особенностью терапии 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; при депрессии эффект достигается гораздо позже – через несколько недель после начала лечения. Безопасность и переносимость карипразина подтверждены в ряде исследований, в том числе в одном систематическом обзоре с метаанализом [51]. Важным преимуществом карипразина по сравнению с другими АВП является низкий риск возникновения метаболических и кардиоваскулярных побочных эффектов [53].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. – M: Medpress-inform, 2008. – 383 c.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroistvo. Psikhiaetriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 167 c.
- Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4nd ed. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2013. – P. 626.
- Delcourte S., Ashby C., Rovera R. et al. The novel atypical antipsychotic cariprazine demonstrates dopamine D2 receptor-dependent partial agonist actions on rat mesencephalic dopamine neuronal activity // CNS Neurosci Ther. – 2018. – Vol. 24, No. 12. – P. 1129–1139.
- Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // Ther Adv Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–11.
- Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А. и др. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психотерапии // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 14. – С. 12–21.
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- Морозов П.В., Медведев В.Э. Карипразин – новый антипсихотик для лечения эндогенных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
- Реагила – официальная инструкция по применению, аналоги [Электронный ресурс]. – URL: https://medi.ru/instrukciya/reagila_15794/ [дата обращения 25.11.2019].
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ba%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%80%d0%b7%d0%b8%d0%bd&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isf=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> [дата обращения 25.11.2019].
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // Drug Des Devel Ther. – 2019. – Vol. 13. – P. 3229–3248.
- Scarff J.R. Cariprazine for Schizophrenia and Bipolar Disorder // Innov Clin Neurosci. – 2016. – Vol. 13, No. 9–10. – P. 49–52.
- Azorin J.-M., Simon N. Dopamine Receptor Partial Agonists for the Treatment of Bipolar Disorder // Drugs. – 2019. – Vol. 79, No. 15. – P. 1657–1677.
- Гречко Т.Ю., Протопопова А.М., Чупринина Т.Н. Современные стратегии терапии шизофрении: информационные, этические, диагностические и терапевтические аспекты // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2019. – № 76. – С. 14–21.
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroiv. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
- Girgis R.R., Sliifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO // Psychopharmacology (Berl.). – 2016. – Vol. 233, No. 19. – P. 3503–3512.
- Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // Psychopharmacology (Berl.). – 2013. – Vol. 226, No. 1. – P. 91–100.
- 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 P Ther. – 2010. – Vol. 333, No. 1. – P. 328–340.
- Шмуклер А.Б. Карипразин – антипсихотик с новыми уникальными потенциальными возможностями для лечения шизофрении и аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 2. – С. 72–75.
- Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H. et al. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, No. 8. – P. 799–813.
- Harrison-Read P.E. Antimanic potency of typical neuroleptic drugs and affinity for dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors—a new analysis of data from the archives and implications for improved antimanic treatments // J Psychopharmacol (Oxford). – 2009. – Vol. 23, No. 8. – P. 899–907.
- 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, No. 4. – P. 166–172.
- 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. – P. 327–347.
- Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3β: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // J Neurosci. – 2006. – Vol. 26, No. 35. – P. 9022–9029.
- Шафаренко А.А., Капиелетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Belen'kaya D.V., Shafarenko A.A. Эффективность и безопасность применения атипичных антипсихотиков при лечении маниакальных состояний (обзор доказательных рандомизированных клинических исследований) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 95–102.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. – M: Medpress-inform, 2008. – 383 c.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolyarnoe rasstroistvo. Psikhiaetriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – С. 379–439.
- Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004. – 167 s.
- Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. – 4nd ed. – Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2013. – P. 626.
- Delcourte S., Ashby C., Rovera R. et al. The novel atypical antipsychotic cariprazine demonstrates dopamine D2 receptor-dependent partial agonist actions on rat mesencephalic dopamine neuronal activity // CNS Neurosci Ther. – 2018. – Vol. 24, No. 12. – P. 1129–1139.
- Stahl S.M., Laredo S., Morrisette D.A. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data // Ther Adv Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–11.
- Dorovskikh I.V., Shaidegger Yu.M., Pavlova T.A. i dr. Noveye strategii korrektsii nezhelelatel'nykh neuroendokrinnyykh yavleniy psikhofarmakoterapii // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2020. – № 14. – S. 12–21.
- Gorobets L.N., Mazo G.E. Gipерprolaktinemiya pri ispol'zovanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: printsipy profilaktiki, diagnostiki i korrektsii // Obozrenie psikhiaetrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 1. – S. 63–69.
- Morozov P.V., Medvedev V.E. Kariprazin – novyi antipsikhotik dlya lecheniya endogennykh psikhicheskikh rasstroivst // Psikhiaetriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2014. – № 1. – S. 9–14.
- Reagila – ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu, analogi [Elektronnyi resurs]. – URL: https://medi.ru/instrukciya/reagila_15794/ [data obrashcheniya 25.11.2019].
- Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ba%d0%b0%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%80%d0%b7%d0%b8%d0%bd&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isf=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> [data obrashcheniya 25.11.2019].
- Kiss B., Némethy Z., Fazekas K. et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine // Drug Des Devel Ther. – 2019. – Vol. 13. – P. 3229–3248.
- Scarff J.R. Cariprazine for Schizophrenia and Bipolar Disorder // Innov Clin Neurosci. – 2016. – Vol. 13, No. 9–10. – P. 49–52.
- Azorin J.-M., Simon N. Dopamine Receptor Partial Agonists for the Treatment of Bipolar Disorder // Drugs. – 2019. – Vol. 79, No. 15. – P. 1657–1677.
- Grechko T.Yu., Protopyopova A.M., Chuprinina T.N. Sovremennyye strategii terapii shizofrenii: informatsionnyye, eticheskie, diagnosticheskie i terapevicheskie aspekty // Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. – 2019. – № 76. – S. 14–21.
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovykh D3-retseptorov v mekhanizme deistviya sovremennykh antipsikhotikov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroivst. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
- Girgis R.R., Sliifstein M., D'Souza D. et al. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO // Psychopharmacology (Berl.). – 2016. – Vol. 233, No. 19. – P. 3503–3512.
- Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I. et al. Cariprazine, a dopamine D(3)-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse // Psychopharmacology (Berl.). – 2013. – Vol. 226, No. 1. – P. 91–100.
- 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 P Ther. – 2010. – Vol. 333, No. 1. – P. 328–340.
- Shmukler A.B. Kariprazin – antipsikhotik s novymi unikal'nymi potentsial'nymi vozmozhnostyami dlya lecheniya shizofrenii i affektivnykh rasstroivst // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaetriya. – 2014. – № 2. – С. 72–75.
- Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H. et al. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition // Eur Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, No. 8. – P. 799–813.
- Harrison-Read P.E. Antimanic potency of typical neuroleptic drugs and affinity for dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors—a new analysis of data from the archives and implications for improved antimanic treatments // J Psychopharmacol (Oxford). – 2009. – Vol. 23, No. 8. – P. 899–907.
- 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, No. 4. – P. 166–172.
- 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. – P. 327–347.
- Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. et al. Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3β: A Putative Model of Hyperactivity and Mania // J Neurosci. – 2006. – Vol. 26, No. 35. – P. 9022–9029.
- Shafarenko A.A., Kapiletti S.G., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' atipichnykh antipsikhotikov pri kupirovanii maniakal'nykh sostoyanii v ramkakh shizoaffektivnogo i bipolar'nogo rasstroivst // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaetriya. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- Mosolov S.N., Kuzavkova M.V., Belen'kaya D.V., Shafarenko A.A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya atipichnykh antipsikhotikov pri lechenii maniakal'nykh sostoyanii (obzor dokazatel'nykh randomizirovannykh klinicheskikh issledovaniy) // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiaetriya. – 2009. – Т. 19, № 1. – S. 95–102.

28. Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Современная терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 554–585.
29. Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Применение кветиапина, оланзапина, рисперидона, ziprasидона при купировании острых маниакальных состояний // Матер. IV национального конгресса по социальной психиатрии. Всероссийская конференция «Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным». – Москва, 12–14 декабря 2011 г. – С. 271.
30. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 63–75.
31. Calabrese J.R., Keck P., Starace A. et al. 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.* – 2014. – Vol. 76, No. 3. – P. 284–292.
32. Sachs G.S., Greenberg W., Starace A. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, Phase III trial // *Journal of Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 174. – P. 296–302.
33. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
34. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – № 4. – С. 106–114.
35. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. Клиника и терапия биполярной депрессии. – М.: АМА-Пресс, 2009. – 46 с.
36. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 67–76.
37. Pacchiarotti I., Bond D., Baldessarini R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262.
38. Fornaro M., Anastasia A., Novello S. et al. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20, No. 3. – P. 195–227.
39. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 3. – P. 271–281.
40. Earley W., Burgess M., Rekeda L. et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176, No. 6. – P. 439–448.
41. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract.* – 2019. – Vol. 73, No. 10. – P. 109–119.
42. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 147–156.
43. Earley W.R., Burgess M., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disorders.* – Vol. 22, No. 4. – P. 372–384.
44. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L. et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 386–395.
45. Betzler F., Stöver L., Sterzer P. et al. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21, No. 4. – P. 244–258.
46. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719, No. 1–3. – P. 25–33.
47. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, No. 4. – P. 252–265.
48. Stahl S.M., Morrisette D., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums.* Cambridge University Press. – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 203–219.
49. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2019. – P. 1–9.
50. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22, No. 4. – P. 360–371.
51. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, No. 11. – P. 1043–1054.
52. Garay R.P., Zarate C.A., Charpeaud T. et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression // *Expert Rev Neurother.* – 2017. – Vol. 17, No. 6. – P. 593–609.
53. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладзыженский М.Я., Потопов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
28. Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya maniakal'nykh i maniakal'no-bredovykh sostoyaniy: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova.* – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 554–585.
29. Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Primenenie kvetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona pri kupirovaniy ostrykh maniakal'nykh sostoyaniy // *Mater. IV natsional'nogo kongressa po sotsial'noi psikhiiatrii. Vserossiiskaya konferentsiya «Povyshenie effektivnosti lechebno-reabilitatsionnoi pomoshchi psikhicheski bol'nym».* – Moskva, 12–14 dekabrya 2011 g. – S. 271.
30. Durgam S., Starace A., Li D. et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 63–75.
31. Calabrese J.R., Keck P., Starace A. et al. 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.* – 2014. – Vol. 76, No. 3. – P. 284–292.
32. Sachs G.S., Greenberg W., Starace A. et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, Phase III trial // *Journal of Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 174. – P. 296–302.
33. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
34. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike depressii pri bipolyarnom rasstroistve // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2003. – № 4. – С. 106–114.
35. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. Klinika i terapiya bipolyarnoi depressii. – M.: AMA-Press, 2009. – 46 s.
36. Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya depressivnoi fazy pri bipolyarnom afektivnom rasstroistve // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – T. 112, № 11–2. – С. 67–76.
37. Pacchiarotti I., Bond D., Baldessarini R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262.
38. Fornaro M., Anastasia A., Novello S. et al. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20, No. 3. – P. 195–227.
39. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 3. – P. 271–281.
40. Earley W., Burgess M., Rekeda L. et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176, No. 6. – P. 439–448.
41. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int J Clin Pract.* – 2019. – Vol. 73, No. 10. – P. 109–119.
42. Yatham L.N., Vieta E., Earley W. Evaluation of cariprazine in the treatment of bipolar I and II depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 147–156.
43. Earley W.R., Burgess M., Khan B. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Bipolar Disorders.* – Vol. 22, No. 4. – P. 372–384.
44. Earley W.R., Burgess M., Rekeda L. et al. A pooled post hoc analysis evaluating the safety and tolerability of cariprazine in bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 263. – P. 386–395.
45. Betzler F., Stöver L., Sterzer P. et al. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2017. – Vol. 21, No. 4. – P. 244–258.
46. Leggio G.M., Salomone S., Bucolo C. et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 719, No. 1–3. – P. 25–33.
47. Celada P., Puig M., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *J Psychiatry Neurosci.* – 2004. – Vol. 29, No. 4. – P. 252–265.
48. Stahl S.M., Morrisette D., Faedda G. et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression // *CNS Spectrums.* Cambridge University Press. – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 203–219.
49. McIntyre R.S., Suppes T., Earley W. et al. Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of 3 randomized, placebo-controlled studies // *CNS Spectr.* – 2019. – P. 1–9.
50. Pinto J.V., Saraf G., Vigo D. et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 22, No. 4. – P. 360–371.
51. Lao K.S.J., He Y., Wong I.C.K. et al. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, No. 11. – P. 1043–1054.
52. Garay R.P., Zarate C.A., Charpeaud T. et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression // *Expert Rev Neurother.* – 2017. – Vol. 17, No. 6. – P. 593–609.
53. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskii M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya.* – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.