



# Биполярно-аффективные расстройства. Диагностика, возрастные особенности, терапия.

Касимова Л.Н., д.м.н., профессор,  
зав.кафедрой психиатрии ФГБОУ  
ВО «ПИМУ» МЗ России,  
Н.Новгород

# Основные положения

- Биполярное расстройство (БАР) - хроническое и рецидивирующее психическое расстройство с пожизненной распространенностью 2,1%
- Заболевание связано со значительным ухудшением психосоциального функционирования и качества жизни, даже в периоды эутимии.
- Пациенты с БАР проводят до 50% своего времени в состоянии болезни, при этом депрессивные симптомы преобладают над маниакальными или смешанными симптомами.
- Основное лечение БАР состоит из фармакотерапии, и конкретные варианты зависят от фазы заболевания.
- Как правило, как маниакальные, так и депрессивные эпизоды лечат с помощью стабилизаторов настроения и атипичных нейролептиков, либо в виде монотерапии, либо комбинированной терапии.

# Классификация

Биполярные расстройства классифицируются в рамках DSM-IV, в котором проводится различие между биполярным расстройством I (маниакальные или смешанные эпизоды в течение болезни, кроме депрессивных эпизодов),

биполярным расстройством II (гипомания  $\geq 4$  дня, отсутствие маниакальных состояний в течение болезни, депрессивные эпизоды) и

Биполярный спектр.

Последнее включает пациентов, испытывающих биполярные особенности, которые не соответствуют критериям биполярного расстройства (т.е. гипомания без депрессивных эпизодов или биполярное расстройство вследствие терапии).

Циклотимия формирует четкий диагноз, требующий более 2 лет колеблющихся нарушений настроения с гипоманиакальными и депрессивными состояниями, недостаточными по тяжести, чтобы соответствовать критериям биполярного расстройства I или II.

# Классификация

- Согласно МКБ-10, диагноз биполярного аффективного расстройства требует наличия маниакальных, гипоманиакальных или смешанных эпизодов.
- Термин “другие биполярные аффективные расстройства” включает биполярное расстройство II типа и повторяющиеся маниакальные эпизоды
- Существует отдельная классификация маниакальных эпизодов, независимых от биполярного расстройства, доступная в случае, если наблюдался только один маниакальный эпизод.
- Циклотимия определяется как стойкая нестабильность настроения, включающая легкую депрессию и приподнятое настроение
- Быстроциклическое биполярное расстройство - это злокачественная форма биполярного заболевания, характеризующаяся четырьмя или более эпизодами заболевания в течение предыдущего 12-месячного периода .
- Быстрая цикличность поражает около 15% пациентов с биполярным расстройством и устанавливается либо с самого начала, либо развивается в ходе заболевания. Этот подтип связан с повышенными депрессивными симптомами и риском суицидального поведения .

# Признаки «биполярности» у пациентов с большой депрессией.

- Гипомания/мания среди родственников первой степени родства
- Два и более аффективных эпизода в прошлом на высоте текущего депрессивного эпизода –
- Возраст манифестации психиатрической симптоматики менее 30 лет
- Текущий депрессивный эпизод продолжается менее 1 месяца –
- Развитие маниакальных/гипоманиакальных эпизодов или лабильность настроения вследствие приема антидепрессантов

# Новые спецификаторы для диагностики смешанных состояний в DSM-5

- **Большая депрессия с гипоманикальными чертами**
- **Доминирует депрессия**, соблюдены критерии депрессивного эпизода и имеется не менее 3 критериев гипомании: -
- Повышенное настроение –
- Снижение потребности во сне –
- Целенаправленная активность –
- Повышенная энергия –
- Заметная гиперактивность –
- Чувство грандиозности –
- Ускоренная речь –
- Скачка идей

# Новые спецификаторы для диагностики смешанных состояний в DSM-5

- **Мания (гипомания) с депрессивными чертами**
- **Доминирует мания (гипомания),**
- соблюдены критерии (гипо)маниакального эпизода и имеется не < 3 критериев депрессии: -
- Дисфория или депрессивное настроение –
- Снижение интересов или удовольствия –
- Психомоторная заторможенность –
- Усталость или утрата энергии –
- Чувство никчемности или вины –
- Постоянные мысли о смерти

# Распространенность

- Показатели распространенности биполярного расстройства в течение жизни, по оценкам, варьируются от 1 до 5% в общей популяции . Предполагается, что распространенность биполярного расстройства II типа в течение жизни составляет от 0,5 до 3,0%
- Согласно установленным критериям DSM-IV, у 0,5% пациентов было биполярное расстройство I типа, у 1,7% - биполярное расстройство II типа и у 21,3% - тяжелое депрессивное расстройство.
- С недавно определенными “жесткими” и “мягкими” цюрихскими критериями распространенность пациентов с биполярным расстройством II типа составила 5,3 и 11,0% соответственно, а процент пациентов с тяжелым депрессивным расстройством был снижен до 17,1 и 11,4%.
- Полученные данные подразумевают, что до половины пациентов, у которых в настоящее время диагностирован униполярный депрессивный эпизод, могут страдать от нераспознанного биполярного расстройства II степени, и примерно такая же доля пациентов с легкой депрессией страдает от незначительного биполярного расстройства .



# Диагностика БАР

- Биполярные расстройства нелегко распознать, потому что многие симптомы накладываются на другие психические расстройства, часто встречается сопутствующая патология (как психиатрическая, так и соматическая), пациентам часто не хватает понимания своей болезни (особенно при гипоманиакальных состояниях).
- В недавнем опросе, проведенном с использованием проверенного инструмента скрининга (Опросник расстройств настроения) среди 127 000 взрослых граждан США, общий показатель биполярных расстройств I и II составил 3,4% .
- Только 19,8% лиц с положительным скринингом сообщили, что ранее у врача были диагностированы биполярные расстройства, в то время как 31,2% сообщили, что им был поставлен диагноз униполярной депрессии .
- Выявление гипоманиакальных эпизодов - непростая задача, поскольку пациенты обычно не имеют функциональных нарушений; вместо этого они часто демонстрируют повышенный потенциал достижения результатов. Однако гипомания ни в коем случае не является доброкачественной, поскольку она сопровождается высоким риском суицидального поведения и социальных нарушений и сопровождается маниакальными эпизодами в 10-15% случаев в ходе болезни.

# Патофизиология

- Несмотря на значительные научные достижения, лежащая в основе патофизиология биполярных расстройств, включая молекулярные причины и механизмы, все еще остается неясной.
- Исследования визуализации были разнообразными, с предполагаемыми аномалиями в префронтальной коре, лимбических областях, полосатом теле, объеме желудочков и, в некоторых случаях, мозжечке .
- С помощью спектроскопии протонного резонанса в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов с эутимическим биполярным расстройством были обнаружены сниженные уровни потенциального маркера плотности и жизнеспособности нейронов .
- Нейроанатомические исследования показывают снижение плотности нейронов и глии в префронтальной коре, которое, по-видимому, более выражено, чем при униполярной депрессии .
- Нейромедиаторные системы, вероятно, участвующие в патофизиологии биполярных заболеваний, включают серотонинергические пути, а также гипоталамо–гипофизарно–щитовидную и надпочечниковую системы.

# Генетическая предрасположенность

- Семейные исследования последовательно демонстрируют генетическую предрасположенность к биполярным расстройствам.
- Родственники первой степени имеют в 10 раз больший риск развития заболевания по сравнению с родственниками контрольной группы.
- Исследования близнецов предоставили доказательства того, что гены в значительной степени способствуют передаче болезни по наследству.
- Биполярное расстройство с ранним началом, по-видимому, связано с повышенным семейным риском.
- Исследования выявили другие предполагаемые семейные подтипы, включая биполярное расстройство, реагирующее на литий, и биполярное расстройство с психозом или сопутствующим паническим расстройством.
- Макгаффин и соавт. 2017 г. применили статистические модели к данным 67 пар близнецов, оценив наследуемость биполярного расстройства в 85%, оставив только 15% различий для индивидуальных специфических и / или несемейных воздействий окружающей среды.

# Гендерные различия

- Пол влияет как на проявление, так и на течение биполярных расстройств.
- Биполярное расстройство I типа поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой.
- Биполярное расстройство II типа, по-видимому, чаще встречается у женщин.
- Около 80-90% пациентов со злокачественным типом быстроциклического биполярного расстройства составляют женщины .
- Женщины чаще испытывают смешанные мании и маниакальные переключения во время лечения антидепрессантами .
- Сопутствующие соматические и психические расстройства чаще встречаются у женщин, чем у мужчин .
- Поиск правильного режима лечения может быть сложной задачей для женщин, которые хотят забеременеть, а также в период беременности и кормления грудью.
- Индивидуальная оценка соотношения риска и пользы необходима для укрепления здоровья женщины и предотвращения или ограничения воздействия на плод или младенца потенциальных побочных эффектов медикаментозного лечения.

# Психиатрические и соматические сопутствующие заболевания

- Пожизненные показатели распространенности сопутствующих психиатрических и соматических состояний повышаются у пациентов с биполярными расстройствами, что усложняет лечение и общее ведение расстройства .
- Около 22% пациентов с биполярным расстройством имеют дополнительное соматическое заболевание, а 39% - второе психиатрическое (из них две трети связаны со злоупотреблением психоактивными веществами).
- Исследование эпидемиологической зоны охвата (ЕСА) продемонстрировало, что диагноз злоупотребления психоактивными веществами или зависимости чаще встречается у пациентов с биполярным расстройством, чем у пациентов с любым другим расстройством оси I .
- Биполярные пациенты, злоупотребляющие психоактивными веществами, демонстрируют более высокие показатели попыток самоубийства, панических атак и очень быстрой езды на велосипеде.

# Возраст начала заболевания

- В отличие от униполярной депрессии, биполярные расстройства в значительной степени проявляются в подростковом и юношеском возрасте.
- Пиковый возраст появления первых симптомов биполярного расстройства приходится на возраст от 15 до 19 лет.
- Средний возраст 2839 пациентов с биполярными расстройствами, зарегистрированных в Реестре биполярных расстройств Центра Стэнли, составил 17,5 лет (в среднем 19,8 года).
- Биполярные расстройства могут появиться до наступления половой зрелости; однако это редкое заболевание, и его трудно отличить от других тяжелых психических расстройств, таких как шизофрения, униполярная депрессия и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ).
- У пожилых пациентов также могут впервые проявиться симптомы биполярных расстройств в пожилом возрасте. Однако маниакальные и депрессивные симптомы в этой возрастной группе обычно присутствуют в течение многих лет, а в легких случаях часто остаются без лечения.
- Возникновение мании после 60 лет с меньшей вероятностью связано с семейным анамнезом биполярного расстройства и, скорее всего, вторично по отношению к медицинским причинам, отличным от биполярных расстройств [например, неврологическим (травма, новообразование, рассеянный склероз, инсульт, эпилепсия), эндокринным (гипертиреоз, болезнь Кушинга), инфекционным (СПИД), и воспалительные заболевания (системная красная волчанка)]

# Задержка в лечение БАР

- Обычно обнаруживается задержка в 5-10 лет между первым эпизодом биполярного расстройства и возрастом на момент первого лечения или госпитализации .
- В исследовании 450 пациентов с биполярным расстройством наблюдаемая задержка от первого эпизода биполярного расстройства до начала поддерживающего лечения составила в среднем 7,8 года (медиана 5 лет), в течение которого у пациентов наблюдалось в среднем 9,4 эпизода (медиана пять эпизодов).
- В годы, предшествовавшие поддерживающему лечению, пациенты болели в 46,5% случаев, и у 28,7% испытуемых было не менее двух эпизодов в год .
- Леверих и др. 2013 обнаружили, что средний возраст на момент первого лечения составил 29,2 года в их выборке из 631 пациента с биполярным расстройством.

# Течение БАР

- Маниакально–депрессивные расстройства имеют высокую частоту рецидивов (>90% людей, у которых был один маниакальный эпизод, будут иметь последующие эпизоды).
- Естественное течение болезни и ее фенотипическое проявление сильно варьируют.
- Было подсчитано, что без адекватного лечения у среднего пациента, испытывающего начало биполярных расстройств в возрасте 25 лет, будет несколько эпизодов; а у 10-15% пациентов будет >10 эпизодов.
- Распространенность остаточных депрессивных симптомов у пациентов с биполярным расстройством оценивалась в 40-85%, что о положительно ассоциирует с рецидивами
- Раннее начало биполярных расстройств увеличивает риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания, также повышается риск возникновения быстрой цикличности, суицидальных мыслей и сопутствующей патологии, связанной со злоупотреблением психоактивными веществами.
- Другие предикторы плохого исхода включают детскую психопатологию, принадлежность к женскому полу и плохую приверженность лечению.



# Суицидальный риск

Суицидальное поведение является наиболее серьезным последствием биполярных расстройств, достигая пожизненной распространенности попыток самоубийства до 30%

Соотношение шансов на попытки самоубийства составило 6,2 у субъектов базы данных ECA по сравнению с контрольной группой (по сравнению с 3,1 при однополярной депрессии).

До 20% пациентов с биполярным расстройством умирают от самоубийства.

Данные биполярной сети Фонда Стэнли показывают, что несколько факторов связаны с повышенным риском суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством, включая генетические и семейные переменные, детские и недавние экологические невзгоды, потерю социальной и медицинской поддержки, сопутствующую психиатрическую патологию и более тяжелое течение биполярного заболевания .

Раннее и соответствующее лечение обеспечивает основу для эффективной профилактики суицидальной смертности . Литий оказался наиболее эффективным препаратом при длительном лечении как униполярных, так и биполярных пациентов, снижая риск суицидальных действий у пациентов с биполярным расстройством I и II типа на 82 и 67% .

# Социально-экономическое бремя

- Исследования, оценивающие влияние биполярных расстройств на качество жизни, связанное со здоровьем, показывают результаты, сходные или даже худшие, чем у пациентов с хроническими соматическими и некоторыми другими психическими заболеваниями
- Усугубляя страдания пациентов с биполярным расстройством и их семей, это заболевание значительно увеличивает издержки для общества .
- В настоящее время, по оценкам, ежегодные общие затраты на лечение заболеваний в Германии составляют 5,9 млрд. евро, в основном за счет косвенных затрат; в Соединенных Штатах расходы для общества в 1991 году, по расчетам, достигли 45 млрд. долларов США .
- Нарушение работоспособности у пациентов с биполярным расстройством еще сильнее, чем у пациентов с униполярной депрессией .

# Потребности и перспективы

Обсуждаемые результаты предполагают переосмысление биполярных заболеваний как высоко рецидивирующих и злокачественных расстройств, которые встречаются чаще, чем считалось ранее.

Поскольку раннее распознавание и вмешательство могут улучшить неблагоприятные исходы, следует предпринять усилия по внедрению структурированных инструментов скрининга и диагностики, а также рекомендаций по лечению, включая как фармакологические, так и нефармакологические стратегии в исследования и клиническую практику.

Необходима междисциплинарная передача знаний, принимая во внимание высокие показатели коморбидности биполярных расстройств с другими медицинскими, неврологическими и психиатрическими заболеваниями и вероятные общие аспекты патофизиологии.

# Основные положения

- Хотя современные фармакологические методы лечения БД улучшили его клинические перспективы, многие пациенты не достигают ремиссии, особенно те, кто страдает от биполярной депрессии .
- Биполярная депрессия часто трудно поддается лечению и связана с ухудшением межличностных и профессиональных функциональных результатов .
- Доступные методы лечения БАР связаны с множеством потенциальных побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистые изменения, экстрапирамидные симптомы, метаболические нарушения и увеличение веса, что часто приводит к плохой приверженности .
- Это подчеркивает необходимость в новых терапевтических средствах, которые могут быть эффективными для обеих фаз заболевания с уменьшенным бременем побочных эффектов.

# Карипразин

- Карипразин - это новый антипсихотик, который является частичным агонистом дофамина D2 / D3 с преимущественным действием на D3-рецепторы
- По сравнению с арипипразолом, который также являются частичными агонистами рецепторов D2 и D3, карипразин проявляет большую селективность в отношении рецепторов D3.
- Карипразин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения шизофрении, а также для лечения маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа у взрослых.
- Единственным другим лекарством, одобренным FDA как для лечения мании, так и для лечения биполярной депрессии, является кветиапин



# Механизмы действия

- Карипразин является частичным агонистом рецепторов D2 и D3, обладая в 10 раз более высоким сродством к D3 по сравнению с рецепторами D2 *in vitro* .
- Активность карипразина *in vivo* зависит от функционального состояния дофаминергической системы; когда активность дофамина в норме, он действует как антагонист, а когда тонус дофамина низкий, он становится частичным агонистом .
- Поскольку он обладает более высокой активностью в отношении D3-рецепторов, чем дофамин, введение карипразина приводит к суммарному эффекту антагонизма D3. Это свойство отличает карипразин от других атипичных нейролептиков и может объяснить его уникальный фармакологический профиль.
- Рецепторы D3 в основном расположены в вентральной тегментальной области (VTA), черной субстанции, гипоталамусе и лимбических областях . Из-за его более низкого потенциала ингибирования дофаминергической нейротрансмиссии в полосатом теле карипразин может вызывать меньше экстрапирамидных симптомов (ЭПС), чем другие нейролептики .

# Механизмы действия

- Считается, что рецепторы D3 участвуют в локомоторном контроле, когнитивных способностях и злоупотреблении наркотиками .
- В результате карипразин был связан с про-когнитивными эффектами и улучшением негативных симптомов у пациентов с шизофренией .
- Карипразин также продемонстрировал потенциал борьбы со злоупотреблением, снижая полезный эффект кокаина у крыс .
- Поскольку БАР часто связан с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ , это открытие требует дальнейшего изучения в клинических испытаниях.
- Модели на животных предполагают роль D3-рецепторов в регуляции настроения и что частичный агонизм D3-рецепторов может оказывать антидепрессивное действие .
- Возможный механизм действия заключается в том, что частичный агонизм/антагонизм D3-рецепторов ингибирует активность соматодендритных D3-рецепторов в вентральной тегментальной области VTA, что приводит к увеличению высвобождения дофамина в префронтальной коре и последующему улучшению настроения .

# Механизмы действия

- Карипразин обладает высоким сродством к рецептору  $\alpha$ -1B, что было связано со снижением ЭПС и акатизии.
- Карипразин является частичным агонистом рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> и связывается с ними с умеренным сродством; это свойство может способствовать его антидепрессивному эффекту. Кроме того, при более высоких дозах карипразина частичный агонизм 5-HT<sub>1A</sub> гипотетически связан со снижением EPS.
- Карипразин обладает низким или умеренным сродством к рецепторам 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> и H<sub>1</sub>. Из-за его относительно слабого антагонизма к рецепторам 5-HT<sub>2C</sub> и H<sub>1</sub>, карипразин может быть связан с меньшим седативным эффектом, увеличением веса и метаболическими нарушениями по сравнению с другими атипичными нейролептиками, такими как оланзапин и кветиапин.



# Фармакокинетика

- Карипразин - это пероральный препарат, который вводится один раз в день, с пищей или без нее . После перорального приема карипразин быстро всасывается и достигает пиковых концентраций в течение 3-5 часов .
- Карипразин в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 с образованием двух основных активных метаболитов, десметилкарипразина (DCAR) и дидесметилкарипразина (DDCAR) . Оба метаболита фармакологически эквивалентны карипразину и, по-видимому, опосредуют его терапевтический эффект .
- Средний период полувыведения карипразина и его метаболитов составляет 2-4 дня и 1-3 недели соответственно .

# Фармакокинетика

- Длительный период полувыведения карипразина и его метаболитов имеет важные клинические последствия. После начала приема карипразина **эффективная доза** может увеличиваться в течение многих недель, даже если суточная доза остается постоянной, поскольку для достижения устойчивого состояния карипразину требуется больше времени .
- По той же причине случайный пропуск дозы карипразина, вероятно, не приведет к симптоматическому рецидиву или прекращению приема препарата, в отличие от соединений с более коротким периодом полураспада.
- Согласно 12-недельному исследованию, стабильные концентрации карипразина и DCAR в плазме крови были достигнуты в течение 1-2 недель, а для DDCAR - в течение 4 недель из-за его медленного выведения
- **Фармакокинетические свойства карипразина и его метаболитов не изменяются в зависимости от возраста, пола, расы, статуса курения, а также у пациентов с легкой или умеренной печеночной или почечной недостаточностью.**

# Дозирование

При острой мании рекомендуемый диапазон доз карипразина составляет 3-6 мг/сут .

Рекомендуется начинать с 1,5 мг/сут в 1-й день и увеличивать дозу до 3 мг/сут уже на 2-й день.

Доза может быть дополнительно увеличена на 1,5–3 мг в зависимости от клинического ответа и переносимости, максимум до 6 мг/сут.

При биполярной депрессии рекомендуемый диапазон доз составляет 1,5–3 мг/сут. Начальная доза составляет 1,5 мг/сут, что является терапевтической дозой для большинства пациентов.

Доза может быть увеличена до 3 мг/сут у тех, у кого наблюдался частичный ответ с плацебо в течение 2 недель или дольше, в зависимости от переносимости.

# Аугментация

- Хотя карипразин изучался в качестве монотерапевтического средства при биполярном расстройстве, его можно назначать одновременно с литием, вальпроевой кислотой или ламотриджином без необходимости коррекции дозы.
- Если карипразин используется в сочетании с карбамазепином, врачи должны быть осведомлены о потенциальном снижении уровня карипразина, учитывая, что карбамазепин является мощным индуктором CYP3A4; следовательно, дозу карипразина, возможно, потребуется соответствующим образом скорректировать для достижения желаемых клинических результатов.
- Дозу карипразина следует снизить на 50% при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 .

# Безопасность и переносимость

- РКИ по поводу БАР было показано, что карипразин в целом хорошо переносится. Большинство побочных эффектов, связанных с лечением определяется как  $\geq 5\%$  в группе карипразина и в два раза превышает частоту плацебо, были легкой или умеренной интенсивности.
- Два post hoc анализа( статистические или другие анализы, проведенные без предварительной экспериментальной гипотезы, после постановки эксперимента "наобум" или просто проведенные задним числом для анализа какой-либо ситуации.) оценили безопасность и переносимость карипразина путем объединения данных вышеуказанных РКИ; один post hoc анализ был проведен у пациентов с острыми маниакальными/смешанными эпизодами , в то время как другой был проведен у участников с биполярной депрессией .

# Безопасность и переносимость

- Для post hoc анализа мании карипразин был связан с большим количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо, но большинство побочных эффектов были легкой или умеренной степени тяжести .
- Наиболее частыми симптомами приема карипразина были акатизия, экстрапирамидные симптомы, беспокойство и рвота.
- Частота нежелательных явлений, приводящих к прекращению исследования, была выше при применении карипразина по сравнению с плацебо, причем наиболее частой причиной была акатизия.
- В целом, не было выявлено существенных различий в клинически значимом увеличении массы тела (увеличение массы тела на  $\geq 7\%$ ) или средних изменениях метаболических параметров по сравнению с исходным уровнем между карипразином и плацебо. Клинически значимое увеличение массы тела происходило с одинаковой скоростью между карипразином (1,9%) и плацебо (1,6%).
- Среднее повышение уровня глюкозы натощак было выше у пациентов, получавших карипразин , чем у пациентов, получавших плацебо .
- Карипразин не был связан с какими-либо клинически значимыми изменениями параметров электрокардиограммы или уровня пролактина.

# Безопасность и переносимость

- Отдельный последующий анализ акатизии, возникшей в результате лечения, у пациентов с биполярной депрессией I типа показал, что общая частота акатизии у пациентов, получавших карипразин, составила 7,6% (по сравнению с 2,1% для плацебо), что зависело от дозы .
- Акатизия наблюдалась в течение первых 3 недель и, как правило, была легкой или средней степени тяжести, что редко приводило к прекращению лечения.
- Акатизию, связанную с приемом карипразина, можно купировать добавлением бета-блокатора, такого как пропранолол.
- В том же анализе post hoc 23,5% пациентов, получавших карипразин, которые достигли разрешения акатизии во время лечения, получали бета-блокирующие препараты

# Эффективность.

Эффективность карипразина была оценена в ходе двух пост-специальных анализов. Виета и др. объединены данные трех положительных РКИ для оценки эффективности карипразина в дозе 3-12 мг/сут при маниакальных симптомах у взрослых пациентов с биполярным расстройством I типа.

Карипразин был связан со значительным улучшением всех 11 отдельных симптомов YMRS шкала мании Янга ( $p < 0,001$ ), с наибольшими размерами эффекта для раздражительности (0,55) и деструктивно-агрессивного поведения (. Кроме того, значительно больше пациентов, получавших карипразин, имели умеренные симптомы или вообще не имели их по всем пунктам YMRS в конце двойной слепой фазы ( $p < 0,001$ ).

В другом анализе post hoc данные трех РКИ с биполярной депрессией (39-41) были объединены для изучения эффективности карипразина при биполярной депрессии . Данные были проанализированы для комбинированного карипразина (объединенные 1,5 и 3 мг/сут) и отдельных групп доз (1,5 или 3 мг/сут).

Все группы карипразина в дозе 1,5–3, 1,5 и 3 мг/сут были связаны со значительным снижением общего балла MADRS от исходного уровня до 6-й недели.

Комбинированная группа карипразина в дозе 1,5–3 мг/сут показала значительное улучшение по всем отдельным показателям MADRS, за исключением внутреннего напряжения.

Кроме того, в группах комбинированной терапии и 3 мг/сут были значительно более низкие баллы по пункту "суицидальные мысли" в конце лечения.



# Эффективность

- **Мания Со Смешанными Чертами** В post hoc анализе, объединяющем данные трех РКИ с манией Макинтайр и др. использовали три критерия для определения мании со смешанными признаками:  $\geq 3$  депрессивных симптома (DS) с использованием DSM-5,  $\geq 2$  DS и общий балл MADRS  $\geq 10$  .
- В целом, карипразин был связан со значительным улучшением средних показателей YMRS по сравнению с плацебо по каждому критерию .
- **Биполярная Депрессия Со Смешанными Признаками** В этом post hoc анализе McIntyre и соавт., который объединил данные трех РКИ с биполярной депрессией , использовался базовый общий балл YMRS  $\geq 4$  для характеристики пациентов с депрессией с сопутствующими маниакальными симптомами . В этой подгруппе в обеих группах карипразина в дозе 1,5 и 3,0 мг/сут наблюдалось значительное снижение общего балла MADRS от исходного уровня до 6-й недели по сравнению с плацебо.

# Функционирование при биполярной депрессии

Виета и др. провели post hoc анализ РКИ с карипразином для оценки его эффективности в отношении функции при биполярной депрессии I типа. Авторы использовали средние изменения от исходного уровня до 8-й недели в общем балле короткого теста функциональной оценки (FAST) в качестве показателя функционирования.

FAST представляет собой шкалу из 24 пунктов, которая оценивает функционирование в следующих областях: автономия, профессиональное функционирование, когнитивное функционирование, финансовые проблемы, межличностные отношения и свободное время. Быстрый общий балл колеблется от 0 до 72, причем более высокий балл указывает на худшее функционирование.

В группе карипразина в дозе 1,5 мг/сут наблюдалось статистически значимое снижение общего балла FAST от исходного уровня до 8-й недели по сравнению с плацебо (LSMD = -5,3,  $p = 0,0051$ ), но не в группе 3,0 мг/сут (LSMD = -3,2,  $p = 0,0575$ ).

Кроме того, LSMD отдавал предпочтение карипразину в дозе 1,5 мг/сут по всем БЫСТРЫМ субшкалам, за исключением финансовых вопросов ( $p < 0,05$ ). Показатели функциональной ремиссии (БЫСТРЫЙ общий балл  $\leq 20$ ) и выздоровления (БЫСТРЫЙ общий балл  $\leq 11$ ) на 8-й неделе были значительно выше для карипразина в дозе 1,5 мг/сут по сравнению с плацебо.

# Карипразин и другие атипичные нейролептики

- Хотя нет прямых исследований, сравнивающих карипразин с другими атипичными нейролептиками, карипразин, по-видимому, столь же эффективен, как и другие нейролептики, для лечения мании, с лучшим профилем переносимости.
- Оценки NNT 5-7 для ответа на карипразин согласуются с результатами сравнительного анализа, в котором оценивалась эффективность нейролептиков, обычно используемых при лечении мании, таких как арипипразол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и зипразидон (объединенные NNT 6 для снижения показателей YRMS) .
- При биполярной депрессии I типа единственными атипичными нейролептиками, рекомендованными в качестве первой линии лечения в соответствии с рекомендациями CANMAT и ISBD, являются кветиапин и лурасидон .

# Карипразин как средство достижения ремиссии

- Оценка NNT 10 для ремиссии карипразина выше, чем NNT для кветиапина (NNT 6) и лурасидона (NNT 5)
- Однако критерии, используемые для определения ремиссии в исследованиях карипразина, были более строгими (т.е. оценка MADRS  $\leq 10$ ) по сравнению с исследованиями кветиапина и лурасидона, в которых использовался критерий отсечения  $\leq 12$ ; таким образом, прямое сравнение показателей ремиссии нецелесообразно.
- Лурасидон, несмотря на его эффективность при биполярной депрессии I типа, не изучался при мании и ассоциируется с экстрапирамидными симптомами, такими как акатизия . Напротив, монотерапия арипипразолом эффективна для лечения маниакальных эпизодов, но не для лечения биполярной депрессии .
- Учитывая его эффективность широкого спектра действия на обеих фазах заболевания и благоприятный профиль переносимости, карипразин потенциально может стать важным новым вариантом среди атипичных нейролептиков при лечении БД

# Карипразин и когнитивное улучшение

- Доклинические исследования показали, что карипразин может усиливать когнитивные способности у мышей за счет улучшения внимания и памяти. Хотя на сегодняшний день ни в одном исследовании не оценивалась эффективность карипразина в улучшении когнитивных функций у пациентов с биполярным расстройством, в результате анализа *post hoc* есть некоторые доказательства того, что карипразин связан с улучшением когнитивных симптомов у пациентов с манией.
- Макинтайр и др. объединил данные из трех РКИ с манией анализе для оценки влияния карипразина на когнитивные способности. Когнитивные симптомы оценивались с использованием когнитивной субшкалы по шкале положительных и отрицательных синдромов (PANSS), при этом базовый балл  $\geq 15$  указывал на когнитивные симптомы. У пациентов с исходными когнитивными симптомами пациенты, получавшие карипразин, показали значительно большее среднее улучшение показателей когнитивной субшкалы PANSS по сравнению с плацебо (-4,0 против -1,9,  $p = 0,0002$ ).
- Это имеет важные клинические последствия, поскольку у пациентов с БД наблюдаются широкие когнитивные нарушения, которые сохраняются даже в периоды эутимии. В настоящее время наша группа набирает участников для подтверждения концепции, двойного слепого РКИ для оценки эффективности карипразина в улучшении когнитивных функций у эутимических пациентов с биполярным расстройством I типа

# Вывод

Монотерапия карипразином показала эффективность, а также хорошую переносимость и профиль безопасности для острого лечения маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов, связанных с БАР.

Post hoc анализы также подтверждают его эффективность при мании и биполярной депрессии со смешанными признаками.

В доклинических исследованиях карипразин оказывает прокогнитивное действие, но это необходимо изучить в более крупных клинических испытаниях.

Будущие направления исследований должны включать исследования по профилактике рецидивов, а также индивидуальные испытания, сравнивающие карипразин с другими атипичными нейролептиками с установленной эффективностью при биполярном расстройстве.

