© Коллектив авторов, 2021 УДК: 615.038 DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35

# Применение атипичных антипсихотиков в терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

## Е.А. Стрельцов

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков при биполярной депрессии. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований и систематических метаанализов последних лет. Рассмотрена эффективность приёма препаратов по следующим ключевым точкам исследований: шкалы общего клинического впечатления тяжести состояния (CGI-S), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и др.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, депрессивный эпизод, атипичные антипсихотики, луразидон, карипразин, обзор

Для цитирования: Стрельцов Е.А. Применение атипичных антипсихотиков в терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35. **Контактное лицо:** Стрельцов Евгений Александрович, lidigi@mail.ru

# The use of atypical antipsychotics in the therapy of depressive episodes in patients with bipolar disorder

### E.A. Strel'tsov

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This literature review addresses the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with bipolar depression. The results of randomized studies and systematic meta-analyses of recent years were revised in detail. The efficacy of the drug intake was reviewed for the following key research points: Clinical General Impression of Condition Severity Scale (CGI-S) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). A systematic literature search was carried out using Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary, and other databases.

Keywords: bipolar disorder, depressive episode, atypical antipsychotics, lurasidone, cariprazine, review

**For citation:** Strel'tsov E.A. The use of atypical antipsychotics in the therapy of depressive episodes in patients with bipolar disorder . *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35.

Corresponding author: Evgeny A. Strel'tsov, lidigi@mail.ru

### Введение

ыполярное расстройство – это эндогенное аффективное расстройство, которое проявляется эпизодами мании (гипомании) и депрессии [1]. В настоящее время выделяют два типа биполярного расстройства: биполярное расстройство І типа и биполярное расстройство І типа [2]. Биполярное расстройство І типа проявляется маниями и смешанными состояниями [3]. ІІ тип биполярного расстройства проявляется депрессивными и гипоманиакальными эпизодами. Маниакальные эпизоды при этом типе расстройства не встречаются.

Депрессивные эпизоды более выражены при II типе биполярного расстройства, чем при I типе [4]. Депрессивные эпизоды являются ведущим проявлением болез-

ни у пациентов с биполярным расстройством [5]. В ходе проведения систематического обзора литературы пациентов с биполярным расстройством I типа, проходивших долгосрочное лечение, ученые пришли к выводу, что депрессия занимает примерно 70% от времени аффективных эпизодов [6].

Распространенность биполярного расстройства колеблется от 1% до 2,4% [7]. Процент суицидов у пациентов с биполярным расстройством составляет 4-19% [8].

# Проблемы терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Адекватное лечение рецидивирующих депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве долгое время было клинической проблемой, так как антидепрессанты не смогли продемонстрировать достаточную эффектив-

ность при биполярной депрессии в краткосрочных и долгосрочных исследованиях [9].

Длительное лечение при биполярном расстройстве 2 типа является в основном «профилактическим», так как оно направлено на предотвращение и / или снижение частоты и тяжести рецидивов аффективных симптомов с помощью комбинации фармакологических и дополнительных психологических вмешательств [10]. По сравнению с биполярным расстройством I типа существует ограниченное количество исследований, подтверждающих достаточную эффективность одного варианта лечения над другими при биполярном расстройстве II типа [11].

# Применение атипичных антипсихотиков при биполярной депрессии

Луразидон – атипичный антипсихотический препарат с высоким аффинитетом к дофаминовым D2-рецепторам, серотониновым 5-НТ7- и 5-НТ2А-рецепторам, умеренным аффинитетом к серотониновому рецептору 5-НТ1А и отсутствием заметного аффинитета к Н1гистаминовым и М1-мускариновым рецепторам [12].

Ishigooka J., Kato T., Miyajima M. и др. провели 28-недельное исследование безопасности и эффективности применения препарата луразидона. Для этого были отобраны пациенты из 6-недельного двойного-слепого рандомизированного исследования, в котором пациенты были поделены на три группы: принимающие препарат в дозировках от 20 до 60 мг, принимающие 80 - 120 мг и принимающие плацебо. Эффективность оценивалось при помощи шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). К концу 28-й недели общий средний балл по шкале MADRS снизился как в группе, ранее принимавшей луразидон в течениее 6 недель (на 8,9 баллов), так и в группе, ранее принимавшей плацебо (на 11,3 балла). Среди побочных эффектов отмечались акатизия, головная боль и сонливость [13].

Raison C.L., Siu C., Pikalov A. и др. провели двойное слепое 6-недельное плацебо-контролируемое исследование для изучения связи между уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) до лечения и изменением депрессивных симптомов и когнитивных функций у пациентов 10 – 17 лет с биполярным расстройством. Пациенты были разделены на группы, принимающие гибкие дозы луразидона (20 – 80 мг), и группы, принимающие плацебо. В ходе исследования было выяснено, что у пациентов с исходным высоким уровнем СРБ ответ на лечение луразидоном был лучше, чем в группах, где исходный уровень СРБ был низким, но только у пациентов с нормальным или низким уровнями индекса массы тела (ИМТ). Луразидон был эффективнее плацебо вне зависимости от исходного СРБ [14].

Карипразин

Карипразин является частичным агонистом дофаминовых рецепторов D, и D, и серотонинового рецептора 5-НТ $_{1A}$  [15]. Уникальный аффинитет к рецептору D  $_{3}$  может опосредовать антиангедонические, прокогнитивные и антидепрессивные эффекты карипразина [16 – 17].

Durgam S., Earley W., Lipschitz A. и др. провели 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для изучения эффективности и безопасности применения карипразина у пациентов с большим депрессивным эпизодом при биполярном расстройстве. Пациенты были случайным образом распределены на группы, принимающие плацебо или карипразин в дозах 0,75, 1,5 и 3,0 мг/день. Эффективность оценивалась при помощи MADRS и с помощью подшкалы «тяжесть» шкалы общего клинического впечатления (GCI-S). Карипразин в дозе 1,5 мг/день показал значительное снижение баллов по шкале MADRS от исходного уровня к 6-й неделе исследования по сравнению с плацебо (разница средних значений наименьших квадратов составила -4,0). При приеме карипразина в дозировке 3 мг/ сутки разница средних значений наименьших квадратов составила -2,5. Дозировка 0,75 мг/день была аналогична дозе плацебо.

Наиболее частыми нежелательными побочными явлениями у пациентов, получавших карипразин, были акатизия и бессонница. Прибавка в весе была немного выше у пациентов, принимавших карипразин, чем при приеме плацебо [18].

В ходе другого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования безопасности и эффективности применения карипразина, проведенного Earley W., Burgess M.V., Rekeda L. и др. были получены сходные результаты. Для исследования были отобраны пациенты возрастом 18 - 65 лет, которые соответствовали критериям DSM-5 биполярного расстройства I типа с текущим депрессивным эпизодом. Пациенты были распределены на три группы: принимающие 3 мг карипразина в сутки, принимающие 1,5 мг карипразина в сутки и принимающие плацебо. Эффективность оценивалась при помощи MADRS и GCI-S. Спустя 6 недель были получены данные о том, что обе дозы карипразина были значительно более эффективными, чем плацебо. Обе дозы карипразина были связаны с более низкими показателями CGI-S по сравнению с плацебо, но различия не достигли статистической значимости. Побочные эффекты в группах, принимавших карипразин, были зафиксированы в два раза чаще, чем в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, акатизия и головокружение [19].

Оланзапин

Оланзапин - препарат, имеющий сродство к серотониновым 5- $\mathrm{HT}_{2A}$ , 5- $\mathrm{HT}_{2C}$ , 5- $\mathrm{HT}_{3}$ , 5- $\mathrm{HT}_{6}$ ,  $\mathrm{D}_{1}$ ,  $\mathrm{D}_{2}$ ,  $\mathrm{D}_{3}$ ,  $\mathrm{D}_{4}$  и  $\mathrm{D}_{5}$ , мускариновым, адренергическим α, и гистаминовым Η, рецепторам [20].

Katagiri H., Tohen M., McDonnell D.Р. и др. провели 6-недельное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения оланзапина при биполярной депрессии. По сравнению с плацебо у пациентов из группы с оланзапином отмечалось снижение показателей по шкале MADRS. Но в этой группе чаще встречались побочные эффекты, такие как повышение веса, повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности [21].

Pan P.Y., Lee M.S., Lo M.C. выяснили, что оланзапин оказался эффективнее ламотриджина в профилактике депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством [22].

Кветиапин

Кветиапин – атипичный антипсихотик, блокирующий рецепторы дофамина D2 и серотонина 5-HT2 [23].

Kishi T., Ikuta T., Matsuda Y. и др. изучали эффективность и безопасность кветиапина прологированного действия в дозировке 300 мг/сутки и оланзапина в дозировке 5-20 мг/день у пациентов с биполярной депрессией при помощи Байесовского анализа. В результате было установлено, что между препаратами нет значительной разницы в эффективности. У пациентов, принимавших кветиапин, частым побочным эффектом была сонливость, а в группе, принимавшей оланзапин, частыми побочными эффектами были: повышение массы тела, повышение уровня пролактина в крови и снижение уровня липопротеидов высокой плотности [24].

Simon J., Geddes J.R., Gardiner A. провели многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности монотерапии кветиапина и комбинации кветиапина с ламотриджином. Было выяснено, что комбинация кветиапина с ламотриджином, оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией кветиапина [25].

Рисперидон

Lindström L., Lindström E., Nilsson M. и др. провели метаанализ 15 РКИ для изучения эффективности применения атипичных нейролептиков от 6 месяцев до 4 лет при биполярном расстройстве у 6142 пациентов. Было выяснено, что в качестве монотерапии оланзапин, кветиапин и рисперидон превосходят плацебо в снижении общего риска рецидивов [26].

Ретроспективное исследование эффективности приёма рисперидона с целью снижения риска развития аффективных эпизодов у пациентов с БАР показало, что дополнительный прием препарата снижал риск развития маниакальных эпизодов, но не снижал риск развития депрессивных эпизодов [27].

В ходе сравнения безопасности применения кветиапина и рисперидона у пациентов с БАР было выяснено, что при приёме рисперидона были выявлены такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, повышение уровня пролактина [28].

Арипипразол и зипрасидон

Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. и др. провели си-

стематический обзор и метаанализ РКИ эффективности и безопасности фармакологической терапии биполярной депрессии. В ходе чего были проанализированы 50 исследований с 11448 пациентами. арипипразол и зипрасидон оказались неэффективными по сравнению с плацебо при лечении биполярной депрессии. Арипипразол чаще по сравнению с плацебо вызывал побочные эффекты.

Оланзапин, кветиапин и карипразин оказались эффективнее плацебо при лечении биполярной депрессии [29].

В ходе другого систематического обзора и метаанализа, проведённого для изучения эффективности и безопасности применения арипипразола при биполярном расстройстве, было выяснено, что препарат был эффективен в терапии маний, психозов, но не показал эффективности при терапии биполярной депрессии [30].

#### Заключение

Луразидон, карипразин, оланзапин и кветиапин оказались значительно эффективнее, чем плацебо.

Рисперидон, арипипразол и зипрасидон оказалались неэффективны при терапии биполярной депрессии.

Оланзапин вызывает более серьезные побочные эффекты (повышение веса, повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности), нежели луразидон, карипразин и кветиапин.

Комбинированный прием кветиапина с ламотриджином эффективнее монотерапии антипсихотиком.

У детей и подростков с нормальный весом и более высоким уровнем СРБ до лечения приём луразидона сопровождался лучшим ответом на антидепрессивную терапию по сравнению с приемом плацебо. СРБ и ИМТ могут оказаться полезными диагностическими и прогностическими биомаркерами при лечении луразидоном детей и подростков с биполярной депрессией.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Finansing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. Curr Neuropharmacol. 2017;15(3):353-358. DOI: 10.2174/1570159X14666160606210811
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet. 2013;381(9878):1672-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0
- Zargar F, Haghshenas N, Rajabi F, Tarrahi MJ. Effectiveness of Dialectical Behavioral Therapy on Executive Function, Emotional Control and Severity of Symptoms in Patients with Bipolar I Disorder. Adv Biomed Res. 2019;8:59. DOI: 10.4103/abr.abr\_42\_19
- Novick DM, Swartz HA. Evidence-Based Psychotherapies for Bipolar Disorder. Focus (Am Psychiatr Publ). 2019;17(3):238-248. DOI: 10.1176/appi.focus.20190004
- Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. Harv Rev Psychiatry. 2010;18(3):143-57. DOI:

- 10.3109/10673221003747955
- Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2015;178:71-8. DOI: 10.1016/j.jad.2015.02.011
- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(9):251-269. DOI: 10.1177/2045125318769235
- 8. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):403. DOI: 10.3390/medicina55080403
- Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders

   A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2017;223:41-48. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.023
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet. 2016;387(10027):1561-1572. DOI: 10.1016/S0140-

- 6736(15)00241-X
- 11. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 1:13-7. PMID: 15693747.
- 12. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171-81. DOI: 10.1124/jpet.110.167346
- Ishigooka J, Kato T, Miyajima M, Watabe K, Masuda T, et al. Lurasidone in the Long-Term Treatment of Bipolar I Depression: A 28-week Open Label Extension Study. *J Affect Disord*. 2021;281:160-167. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.005
- Raison CL, Siu C, Pikalov A, Tocco M., Loebel A. C-reactive protein and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar I depression: Results from a placebocontrolled trial. *Brain Behav Immun*. 2020;84:269-274. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.010
- Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, et al. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(10):788-796. DOI: 10.1093/ijnp/pyx038
- Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):3-14. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.016
- 17. Watson DJG, King MV, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Fone KCF. The dopamine D₃-preferring D₂/D₃ dopamine receptor partial agonist, cariprazine, reverses behavioural changes in a rat neurodevelopmental model for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(2):208-224. DOI: 10.1016/j. euroneuro.2015.12.020
- Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, 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;173(3):271-81. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15020164
- Earley W, Burgess MV, Rekeda L, Dickinson R, Szatmári B, et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. Am J Psychiatry. 2019;176(6):439-448. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2

#### Информация об авторе

Стрельцов Евгений Александрович, кафедра неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Получено/ Received: 30.05.2021

Принято к печати/ Accepted: 01.07.2021

- Suppl):1-56. PMID: 15000267.
- Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP, Fujikoshi S, Case M, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:138. DOI: 10.1186/1471-244X-13-138
- Pan PY, Lee MS, Lo MC, Yang EL, Yeh CB. Olanzapine is superior to lamotrigine in the prevention of bipolar depression: a naturalistic observational study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:145. DOI: 10.1186/1471-244X-14-145
- Sanford M, Keating GM. Quetiapine: A review of its use in the management of bipolar depression. CNS Drugs. 2012;26(5):435-60. doi: 10.2165/11203840-000000000-00000
- 24. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Iwata N. Quetiapine extended-release vs olanzapine for Japanese patients with bipolar depression: A Bayesian analysis. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019;39(3):256-259. DOI: 10.1002/npr2.12070
- Simon J, Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Goodwin GM, Mayer S. Comparative economic evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination vs quetiapine monotherapy (and folic acid vs placebo) in patients with bipolar depression (CEQUEL). *Bipolar Disord*. 2018;20(8):733-745. DOI: 10.1111/bdi.12713
- Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;213:138-150. DOI: 10.1016/j. jad.2017.02.012
- Valdes M, Bertolin S, Qian H, Wong H, Lam RW, Yatham LN. Risperidone adjunctive therapy duration in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post hoc analysis. *J Affect Disord*. 2019;246:861-866. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.003
- Masi G, Milone A, Stawinoga A, Veltri S, Pisano S. Efficacy and Safety of Risperidone and Quetiapine in Adolescents With Bipolar II Disorder Comorbid With Conduct Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(5):587-90. DOI: 10.1097/ JCP.0000000000000371
- Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;269:154-184. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.030
- 30. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, Chu CS, Chang HY, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):289-301. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.023

#### Information about the author

*Evgeny A. Strel'tsov*, resident doctor of neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.