

Риск развития
метаболических нарушений
у больных шизофренией
при применении атипичных
антипсихотиков
(обзор данных литературы)

Г.Э. Мазо, М.В. Иванов, А.Н. Чомский,
К.А. Лукманова

Санкт-Петербургский НИПНИ
им. В.М. Бехтерева, отделение
биологической терапии психически
больных

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены результаты многих клинических исследований, отражающих взаимосвязь терапии различными атипичными антипсихотическими препаратами и метаболическими нарушениями. Подчеркивается необходимость оценки возможности развития метаболических нарушений и своевременное принятие мер по возможности сведению их к минимуму.

На современном этапе терапии шизофрении препаратами первого выбора всё увереннее становятся атипичные антипсихотики. Основными недостатками традиционных антипсихотиков, ограничивающими их использование в клинической практике, являются низкая активность в отношении негативной симптоматики и широкий спектр побочных эффектов, включающий высокий риск развития экстрапирамидных и эндокринных нарушений.

Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность атипичных антипсихотиков, сравнимую с традиционными нейролептиками, в отношении контроля над продуктивными шизофренческими симптомами (J.M. Davis, N. Chen, I.D. Glick, 2003; T.D. Marinis, P.T. Saleem, P. Glue, 2007). Определённые преимущества современной генерации антипсихотиков отмечены в их способности оказывать влияние на негативные (H.A. Nasrallah, 2007) и когнитивные (N.D. Woodward, S.E. Purdon, H.Y. Meltzer, D.H. Zald, 2007) нарушения. Неоспоримый приоритет атипичные антипсихотики имеют в отношении низкого риска развития экстрапирамидных побочных эффектов. Но вопросы, касающиеся развития метаболических и эндокринных дисфункций, не столь оптимистичны, т. к. при использовании отдельных представителей атипичных антипсихотиков эти нарушения встречаются

чаще, чем при лечении традиционными нейролептиками. Необходимость особой метаболической и эндокринной настороженности при назначении атипичных антипсихотиков связана со следующими обстоятельствами:

- Атипичные антипсихотики позиционируют как препараты выбора для проведения противоречивой терапии, что определяет необходимость длительного, а зачастую и пожизненного использования этих препаратов.
- Хотя эндокринные дисфункции часто обнаруживают у пациентов с первым приступом шизофрении (M.C. Ryan, P. Collins, J.H. Thakore, 2003; E.J. Sachar, S.S. Kanter, D. Buie и соавт., 1970), имеется обоснованная точка зрения, свидетельствующая, что тяжёлая эндокринная патология при шизофрении является редкостью, а преобладают транзиторные, рудиментарные и полиморфные расстройства, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией и выявляются с помощью определенных функциональных проб и нагрузок (С.Г. Жислин, 1962.; M. Bleuler, 1954; Л.Н. Горобец, 2007). Это позволяет говорить о неблагоприятной эндокринной почве у данной группы больных.
- При недостаточном внимании и отсутствии корригирующих мероприятий нейроэндокринные и метаболические дисфункции ведут к развитию таких серьёзных заболеваний как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, что уменьшает продолжительность жизни пациентов (С.Н. Hennekens, A.R. Hennekens, D. Hollar, D.E. Casey, 2005; C.W. Colton, R.W. Manderscheid, 2006).
- Присутствие метаболических и эндокринных дисфункций, таких как увеличение массы тела, половые нарушения, существенно влияют на комплаенс и могут являться причиной отказа пациентов от приёма терапии.
- Метаболические и нейроэндокринные нарушения оказывают влияние на качество жизни и уровень социального функционирования пациентов.

Нейроэндокринные нарушения, возникающие в процессе психофармакотерапии, связаны с фармакодинамическими характеристиками препаратов. В таблице 1 представлены данные о возможности развития эндокринологических побочных эффектов, связанных с мультирецепторной активностью антипсихотиков.

По основному механизму действия атипичные антипсихотики (за исключением арипипразола) являются серотонин-дофаминовыми антагонистами, но профиль рецепторного влияния каждого отдельного препарата существенно отличается. Прямая экстраполяция экспериментальных данных о влиянии на рецепторы отдельных представителей группы атипичных антипсихотиков, полученных *in vitro*, не всегда правомерна, что обусловлено как сложными медиаторными взаимодействиями, так и наличием других факторов, участвующих в развитии нейроэндокринных дис-

Таблица 1. Соотношение рецепторной активности и эндокринных побочных эффектов терапии (H.A. Nasrallah и соавт. 2007)	
Рецепторная активность	Клинические эффекты
Антагонист серотонин 5-HT _{2C}	Увеличение массы тела, диабет
Антагонист серотонин 5-HT _{2a}	Нарушения эякуляции
Антагонист серотонин 5-HT _{1A}	Увеличение массы тела, снижение уровня инсулина, гипергликемия
Антагонист гистомин H ₁	Увеличение массы тела, диабет
Антагонист допамин D ₂	Увеличение массы тела, гиперпролактинемия
Антагонист мускарин M ₃	Диабет

функций (Л.Н. Горобец, 2007). Поэтому на современном уровне знаний информация о риске развития эндокринных побочных нарушений при использовании фармакотерапии определяется при проведении клинических исследований.

РИСК ПОВЫШЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ

У пациентов с шизофренией чаще, чем в общей популяции встречается ожирение (D.B. Allison, K.R. Fontaine, M. Nevo и соавт. 1999; S. Coodin, 2001; J.P. McEvoy, J.M. Meyer, D.C. Goff и соавт. 2005). Это обусловлено следующим:

1. Генетическими факторами (D.W. Haupt, J.W. Newcomer, 2002);
2. Факторами, связанными с образом жизни пациентов (недостаточная физическая активность, курение, переедание, особенности питания, чрезмерное употребление соли) (D.W. Haupt, J.W. Newcomer, 2002; World Federation for Mental Health, 2005);
3. Факторами, связанными с фармакотерапией (J.W. Newcomer, D.W. Haupt 2006; Л.Н. Горобец, 2007).

Получены убедительные данные, свидетельствующие о различиях отдельных антипсихотиков по риску развития метаболических нарушений и прежде всего увеличения массы тела (J.M. Meyer, 2001, J.W. Newcomer, D.W. Haupt, 2006; Л.Н. Горобец, 2007). Результаты исследования CATIE продемонстрировали важность клинической информации о риске развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков. Так, использование клозапина и оланзапина часто вызывает повышение массы тела, ведёт к дислипидемии и развитию диабета 2 типа. Применение рисперидона и кветиапина влечёт менее выраженные повышения массы тела пациентов. Данные о риске развития метаболических нарушений при использовании этих препаратов противоречивые. При приёме зипрасидона (Зелдокса) отмечаются отсутствие или незначительный риск изменения массы тела пациентов и метаболических нарушений (J.W. Newcomer, 2005; T.S. Stroup, J.A. Lieberman, J.P. McEvoy и соавт. 2006).

При использовании в терапии антипсихотиков повышение массы тела может происходить в довольно короткий период времени. Результаты клинического исследования продолжительностью 1 год показали, что при использовании арипипразола и зипрасидона среднее повышение массы тела составляет 1 кг, кветиапина и рисперидона – 2–3 кг, оланзапина – более 6 кг, причём в случае использования оланзапина в дозах от 12,5 до 17,5 мг в сутки увеличение массы тела в среднем составляет 10 кг в течение 1 года (J.W. Newcomer, D.W. Haupt, 2006).

Убедительные данные о различиях у атипичных антипсихотиков по способности влиять на повышение массы тела дают switch-исследования (по замене одного антипсихотика на другой). Как показывает исследование CATIE, при использовании зипрасидона может наблюдаться уменьшение массы тела в случаях, когда этот препарат назначается после антипсихотиков с высоким риском метаболических нарушений. Так, при переводе на зипрасидон пациентов, получавших оланзапин или рисперидон, происходит существенное уменьшение массы тела достаточно быстро в течение 6–8 недель (D.E. Casey, W.H. Carson, A.R. Saha и соавт. 2003). Исследования показывают, что посте-

пенное снижение массы тела может происходить в течение года после замены оланзапина или рисперидона зипрасидоном и достигает 10,3 % и 7,8 % соответственно (P.J. Weiden, P.F. Buckley, 2007).

Повышение массы тела оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, страдающих шизофренией. Это проявляется заниженной самооценкой, избеганием посещения публичных мест, малоподвижным образом жизни, сексуальными проблемами (Corey-Lisle и соавт., 2005). Но ожирение, особенно абдоминальные формы, представляют собой серьёзную медицинскую проблему, сопряжённую с инсулинорезистентностью, нарушениями липидного обмена, риском развития диабета 2 типа, гипертонической болезни и сердечно-сосудистых заболеваний (T.S. Stroup, J.A. Lieberman, J.P. McEvoy и соавт., 2006).

РИСК УХУЖДЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Изучение липидного профиля пациентов, получающих антипсихотическую терапию, обусловлено важностью этого показателя для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании D.A. Wirshing и соавт. (2002) имеются указания, что при использовании оланзапина и клозапина регистрировались нарастания массы тела и дислипидемия. Причём, авторы не исключают, что нарушение липидного спектра было обусловлено нарастанием массы тела, а не прямым влиянием антипсихотиков.

При использовании зипрасидона, препарата с низким риском повышения массы тела, отмечается благотворный эффект терапии в отношении липидного спектра.

На фоне терапии зипрасидоном отмечалось значительное снижение уровня общего холестерина (-13,6; $p < 0,001$), липопротеидов низкой плотности (-9,7; $p < 0,001$), триглицеридов (-20,6; $p < 0,010$) и значительное увеличение липопротеидов высокой плотности (0,6; $p = 0,031$), незначительное снижение уровня глюкозы (D. Kudla, 2007) (рис. 1). По данным сравнительных исследований (G.M. Simpson, P.J. Weiden, T. Pigott и соавт., 2005; A. Breier, P.H. Berg, J.H. Thakore и соавт., 2005; B.J. Kinon, I. Lipkovich, S.B. Edwards и соавт., 2006), было доказано, что зипрасидон обладает более низким риском развития дислипидемии и благоприятнее влияет на липидный спектр в сравнении с оланзапином (табл. 2).

Кроме того, имеются данные (рис. 2), что при переводе пациентов с антипсихотиков с высоким

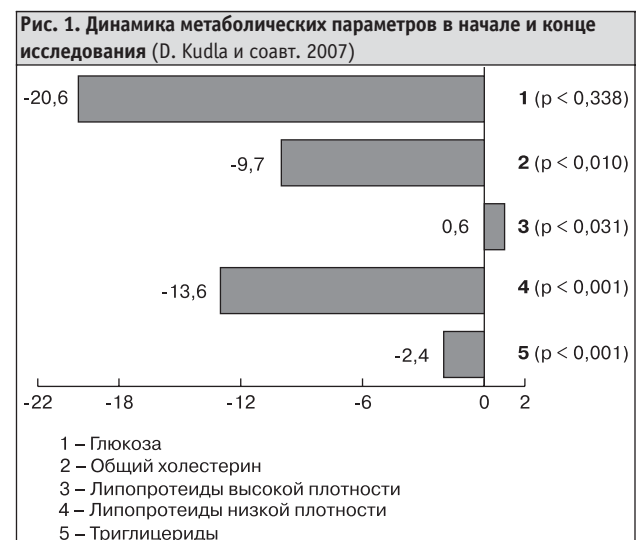


Таблица 2. Влияние на липидный спектр зипрасидона и оланзапина у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством (T.H. Harisson и соавт. 2006)

Исследование	Доза мг/сут.	Триглицериды моль/л		Общий холестерин моль/л		Липопротеиды высокой плотности		Липопротеиды низкой плотности	
		исходная	изменение	исходная	изменение	исходная	изменение	исходная	изменение
Breier et al.12	Зип 80-160	1,68	-0,24***	4,92	-0,33**	1,19	+0,02***	2,98	-0,27**
	Олз 10-20	1,62	+0,39	4,97	+0,08	1,24	-0,06	3,00	+0,02
Kinon et al.13	Зип 80-160	2,19	-0,11**	5,16	-0,30	1,25	-0,01	2,95	-0,19
	Олз 10-20	2,33	+0,15	5,24	-0,06	1,24	-0,05	3,04	-0,11
Simpson et al.11	Зип 80-160	1,39	-0,02	4,78	-0,03**	—	—	2,95	-0,03***
	Олз 5-15	1,40	+0,29*	4,75	+0,50	—	—	2,79	+0,34*

Примечание. Зип — зипрасидон, олз — оланзапин. * $p < 0,001$ по сравнению с исходной; ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с оланзапином.

риском метаболических нарушений на зипрасидон уровень средних нетощаковых триглицеридов и холестерина значительно снижался (P.J. Weiden и соавт., 2007).

ВЛИЯНИЕ НА ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ ПРИ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Исследования пациентов с первым эпизодом шизофрении, никогда не получавших терапию антипсихотиками, показали, что эти больные имеют предрасположенность к развитию диабета вне зависимости от лечения (D.W. Haupt, J.W. Newcomer, 2002). В настоящее время в литературе нет убедительных данных о том, что у антипсихотиков имеются различия по способности вызывать нарушения обмена глюкозы (Л.Н. Горобец, 2007; W. Dan, D. Haupt, 2006). Актуален вопрос о возможной связи ассоциированных с приёмом антипсихотиков изменений массы тела с нарушением метаболизма глюкозы. T. McLaughlin с соавторами (2003) показали, что при увеличении индекса массы тела больше 27, в 2 раза возрастает вероятность развития инсулинорезистентности.

Большинство исследований, посвященных этому вопросу, изучает риск развития нарушений обмена глюкозы при использовании оланзапина. Так, J.W. Newcomer (2007) анализирует 5 исследований, демонстрирующих высокий риск развития гиперинсулинемии при использовании оланзапина.

J. Sacher с соавт. (2007) изучали изменения толерантности к глюкозе у здоровых добровольцев, в течение 10 дней принимающих оланзапин и зипрасидон. В плазме крови принимавших оланзапин, отмечалось значительное увеличение концентрации инсулина, в то время как у получавших зипрасидон повышения было незначительное. Также при приёме зипрасидона не нарушался захват глюкозы, по сравнению со случаями применения оланзапина. Изменения концентрации глюкозы в плаз-

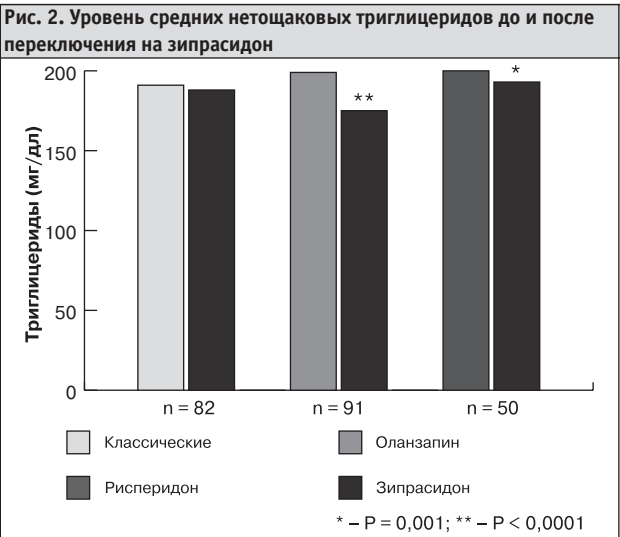


Таблица 3. Случаи впервые выявленного диабета, кетоацидоза, летальных исходов от гипергликемии (D.W. Haupt, 2006)

Препарат	Впервые выявленный диабет	Кетоацидоз	Летальный исход
Клозапин	242	80	25
Оланзапин	225	100	23
Рисперидон	131	36	5
Кветиапин	33	23	9
Зипрасидон	1	1	0

ме крови добровольцев в обеих группах существенно не отличались от исходной.

В сравнительное рандомизированное исследование влияния оланзапина и зипрасидона на риск развития метаболических нарушений, проведённое G.M. Simpson, I.D. Glick, P.J. Weiden и соавт. (2004), были включены 269 пациентов, госпитализированных по поводу обострения шизофрении. Длительность исследования — 6 недель. Получены статистически достоверные данные об увеличении массы тела, индекса массы тела, уровня инсулина в группе оланзапина. Причём, уровень глюкозы, у пациентов, получавших оланзапин, к окончанию исследования, статистически значимо не отличался от исходных величин. В случаях использования зипрасидона, существенных влияний на все изучаемые параметры в течение терапии выявлено не было.

При анализе проблемы риска развития диабета интерес представляют и данные о случаях впервые выявленного диабета при использовании различных атипичных антипсихотиков (табл. 3).

Из приведённых данных видно, что более часто сахарный диабет был выявлен на фоне приёма клозапина. При этом необходимо учитывать, что этот препарат намного раньше введён в клиническую практику, чем остальные представители атипичных антипсихотиков. Из данных этой таблицы видно, что наиболее безопасным в этом плане является зипрасидон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что атипичные антипсихотики относятся к препаратам, приём которых ассоциируется с повышенным риском развития метаболических нарушений. Это послужило причиной пристального вни-

Таблица 4. Метаболические нарушения при терапии атипичными нейролептиками

Препарат	Увеличение массы тела	Риск развития сахарного диабета	Дислипидемия
Клозапин	+++	+	+
Оланзапин	+++	+	+
Рисперидон	++	D	D
Кветиапин	++	D	D
Зипрасидон	+/-	-	-
Арипипразол	+/-	-	-

Примечание. + — возрастающий эффект; — — нет эффекта; D — неопределенный эффект. Newcomer J.W. с разрешения Американской Диабетической Ассоциации ADA 2007.

Таблица 5. Протокол мониторинга для пациентов, получающих атипичные нейролептики (Рекомендации ADA/APA (2004), J.W. Newcomer, 2007)

Показатель	Исходное	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно	Каждые 5 лет
Анамнез/наследственность	X					X	
Масса тела (ИМТ)	X	X	X	X	X		
Окружность талии	X					X	
Артериальное давление	X			X		X	
Уровень глюкозы натощак	X			X		X	
Липидный спектр	X			X			X

мания к этому вопросу со стороны ряда зарубежных медицинских организаций (Американской Диабетической и Психиатрической Ассоциациями, Северо-американской ассоциацией по изучению ожирения и др.) и разработке рекомендаций, в которых были отражены взаимосвязь терапии различными антипсихотическими препаратами и метаболическими нарушениями (табл. 4).

Таким образом, опираясь на данные, приведённые в таблице 4, атипичные антипсихотики можно разделить по риску развития метаболических нарушений на 3 группы: с высоким риском – клозапин и оланзапин, умеренным риском – кветиапин и рисперидон и низкими риском метаболических нарушений – ziprasidon. Это деление имеет важное значение при выборе препарата и при проведении длительной противорецидивной терапии. Врачу необходимо оценить потенциально возможную опасность развития метаболических нарушений.

Американская Диабетическая Ассоциация совместно с Американской Психиатрической Ассоциацией разработала специальный документ, в котором указаны основные скрининговые критерии, которые должны учитываться при назначении антипсихотиков, и протокол мониторинга пациентов в процессе их длительного использования (табл. 5).

При решении вопроса назначения атипичных антипсихотиков необходимо провести скрининговое обследование пациентов для оценки имеющегося риска развития метаболических нарушений. Это обследование включает: оценку наследственной предрасположенности к диабету, ожирению, гипертонической болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям; антропометрические показатели (масса тела, рост, ИМТ, окружность талии); лабораторные показатели (определение глюкозы в крови натощак, липидный спектр) и артериальное давление. При отклонении этих показателей от нормы, т. е. наличии настороженности развития метаболических нарушений, предпочтение должно отдаваться антипсихотикам с низким риском развития метаболических нарушений. Согласно принятым рекомендациям, пациенты, получающие атипичные антипсихотики, нуждаются в регулярной оценке показателей, свидетельствующих о риске развития метаболических нарушений. Так, у пациентов, у которых в процессе проведения терапии антипсихотическими препаратами наблюдается увеличение массы тела более чем на 5 % или ухудшение показателей липидного спектра, возрастает опасность развития метаболических нарушений. При решении вопросов о дальнейшей лекарственной терапии этих пациентов целесообразно рассмотреть вопрос о замене антипсихотика на препарат с низким риском развития метаболических нарушений (например, ziprasidon).

Риск метаболических нарушений является ключевым моментом, влияющим на продолжительность жизни больных шизофренией. Это диктует необходимость оценки возможности развития метаболических нарушений и своевременное принятие мер по возможному сведению их к минимуму.

Литература

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007; 312.
2. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста. В сб. «Проблемы психиатрии». Т. 2. М.: 1962; 3–19.
3. ADA/APA/AACE/NAASO. 2004. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. American Diabetes Association, American Psychiatric Association. American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of Obesity. Diabetes Care. 27; 596–601.
4. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 215–220.
5. Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie // Schtuttgart. Thieme. 1954; 498 s.
6. Breier A., Berg P.H., Thakore J.H. et al. Olanzapine versus Ziprasidon: results of 28-week double-blind study in patients with schizophrenia // Am J Psychiatry. 2005; Oct; 162: 10: 1879–87.
7. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacology (Berl). 2003; 166: 391–399.
8. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states // Prev Chronic Dis. 2006; 3: A42.
9. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia // Can J Psychiatry. 2001; 46: 549–555.
10. Corey-Lisle P.K., Kolotkin R.L., Crosby R.D., Tuomari V.V., Carson W.H., Newcomer J.W. and L'Italien, G. Schizophrenia: relationship between body mass index and quality of life. Abstract presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, 2005; GA. Available from http://www.psych.org/public_info/libr_publ/abstracts.cfm accessed 12 May 2006
11. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 553–564.
12. Harrison T.H. Scott L.J. Ziprasidon. A review of its use in schizophrenia or schizoaffective disorder // CNS Drugs. 2006; 20: 12: 1028–1050.
13. Haupt D.W. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments // European Neuropsychopharmacology. 2006; 16: 149–155
14. Haupt D.W., Newcomer J.W. Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment // J Psychosom Res. 2002; 53: 925–933.
15. Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D., Casey D.E. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease // Am Heart J. 2005; 150: 1115–1121.
16. Kinon B.J., Lipkovich I., Edwards S.B. et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidon in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms // J Clin Psychopharmacol. 2006; Apr. 26: 2: 157–62.
17. Kudla D., Lambert M., Domin S., Kasper S., Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidon in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial // European Psychiatry. 2007; 22: 195–202.
18. Marinis T.D., Saleem P.T., Glue P., Arnoldussen W.J., Teixeira R., Lex A., Latif M.A., Medori R. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia // Pharmacopsychiatry. 2007; Nov; 40: 6: 257–63.
19. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. // Schizophr Res. 2005;80:19–32.
20. McLaughlin T., Abbasi F., Cheal K., Chu J., Lamendola C., Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant // Ann Intern Med. 2003;139: 802–809.
21. Meyer J.M. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels // J Clin Psychiatry. 2001; 62: Suppl 27: 27–34; discussion 40–41.
22. Nasrallah H.A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles // Molecular Psychiatry.2007.

23. Newcomer J.W. Metabolic Considerations in the Use of Antipsychotic Medications: A Review of Recent Evidence // *J Clin Psychiatry*. 2007; 68.

24. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry*. 2006; 51: 480–491.

25. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review // *CNS Drugs*. 2005; 19: Suppl1: 1–93.

26. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160: 284–289.

27. Sachar E.J., Kanter S.S., Buie D. et al. Psychoendocrinology of ego disintegration // *American Journal of Psychiatry*. 1970; 126: 1067–1078.

28. Sacher J., Mossaheb N., Spindelegger C., Klein N., Geiss-Granadia T., Sauermann R., Lackner E., Joukhadar C., Müller M., Kasper S. Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers // *Neuropsychopharmacology*. 2007.

29. Simpson G.M., Weiden P.J., Pigott T., et al. Six-months blind multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 2005; Aug; 162: 8: 1535–8.

30. Simpson G.M., Glick I.D., Weiden P.J., Romano S.J., Siu C.O., 2004. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tol-

erability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 161, 1837–1847.

31. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic // *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 611–622.

32. Weiden P.J., Buckley P.F. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of «switching» medications // *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: Suppl 6: 14–23.

33. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R., Ballon J.S., Marder S.R., Wirshing W.C. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 856–865.

34. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophr Res*. 2007; Jan; 89: 1–3: 211–24.

35. World Federation for Mental Health, 2005. Advancing the treatment of people with mental illness: a call to action in the management of metabolic issues [Academic highlights]. Proceedings summary from the World Federation for Mental Health meeting, Sept 29–30, 2004; Vienna, Austria // *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 66: 790–798.