

Сравнительная оценка метаболического риска между хлорпромазином, галоперидолом, клозапином, риспериδοном, оланзапином и кветиапином в процессе терапии пациентов с шизофренией

Е.Г. Корнетова¹, С.А. Галкин¹, И.А. Меднова¹, В.А. Сорокина², А.С. Яковлев³,
С.А. Иванова¹, А.Н. Корнетов^{1, 3}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия

² ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница», Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Шизофрения относится к числу наиболее тяжелых психических расстройств и требует многолетней, нередко пожизненной антипсихотической терапии. Длительное применение антипсихотиков сопряжено с развитием метаболических нарушений, которые увеличивают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, сокращая продолжительность жизни пациентов на 10–20 лет. В последние годы внимание исследователей смещается с контроля исключительно психопатологической симптоматики на обеспечение долгосрочного соматического благополучия, что требует уточнения сравнительных метаболических рисков различных антипсихотиков.

Цель исследования — провести сравнительную оценку метаболического риска применения хлорпромазина, галоперидола, клозапина, рисперидаона, оланзапина и кветиапина в процессе терапии пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. В исследование включены 277 пациентов с шизофренией, получающих монотерапию указанными препаратами. Общая длительность монотерапии в исследуемой группе составила 7 [3; 16] лет. Проведена оценка антропометрических (абдоминальное ожирение) и лабораторных показателей (концентрации глюкозы, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности), а также уровня артериального давления. Диагностика метаболического синдрома осуществлялась по критериям Международной федерации диабета (2005 г.).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия между антипсихотиками по частоте абдоминального ожирения ($p = 0,006$) и гипергликемии ($p = 0,046$). Наиболее высокий интегральный риск зафиксирован для клозапина (метаболический синдром — 43,1 %, абдоминальное ожирение — 66,7 %) и оланзапина (нарушения липидного обмена). Неожиданно высокий риск гипергликемии отмечен при приеме хлорпромазина (38,5 %), что сопоставимо с риском при терапии клозапином (31,4 %). Низкий уровень риска продемонстрировали галоперидол и рисперидаон.

Заключение. Подтверждена вариабельность метаболических рисков как между поколениями, так и внутри классов антипсихотиков. Полученные данные обосновывают необходимость персонализированного подхода к выбору терапии и регулярного метаболического мониторинга у всех пациентов с шизофренией, включая получающих конвенциональные антипсихотики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, метаболические риски, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия, антипсихотики, терапия

КОНТАКТЫ: Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917

Меднова Ирина Андреевна, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305

Сорокина Вероника Альбертовна, O5-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0009-0007-7467-3282

Яковлев Антон Сергеевич, aia3.96@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6905-4611

Иванова Светлана Александровна, ivanovaniipz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7078-323X

Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А., Сорокина В.А., Яковлев А.С., Иванова С.А., Корнетов А.Н. Сравнительная оценка метаболического риска между хлорпромазином, галоперидолом, клозапином, рисперидаоном, оланзапином и кветиапином в процессе терапии пациентов с шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 3. — С. 36–44. — DOI: 10.48612/psyph/t8a4-afvx-xku8

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено в рамках госзадания № 075-00491-25-00 «Персонализированная терапия больных расстройствами шизофренического и аффективного спектра на основе клинически верифицированных констелляций маркеров их морфологического, биохимического и когнитивного фенотипов».

Comparative Assessment of Metabolic Risk between Chlorpromazine, Haloperidol, Clozapine, Risperidone, Olanzapine, and Quetiapine in the Treatment of Patients with Schizophrenia

E.G. Kornetova¹, S.A. Galkin¹, I.A. Mednova¹, V.A. Sorokina², A.S. Yakovlev³,
S.A. Ivanova¹, A.N. Kornetov^{1,3}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Kuzbass Clinical Psychiatric Hospital, Kemerovo, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Relevance. Schizophrenia is one of the most severe mental disorders and requires long-term, often lifelong, antipsychotic therapy. Long-term use of antipsychotics is associated with the development of metabolic disorders that increase the risk of diseases of the cardiovascular system, reducing the life expectancy of patients by 10–20 years. In recent years, researchers' attention has shifted from controlling exclusively psychopathological symptoms to ensuring long-term somatic well-being, which requires clarifying the comparative metabolic risks of various antipsychotics.

The aim — to conduct a comparative assessment of the metabolic risk of using chlorpromazine, haloperidol, clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study included 277 patients with schizophrenia receiving monotherapy with the aforementioned medications. The total duration of monotherapy in the study group was 7 [3; 16] years. Anthropometric (abdominal obesity) and laboratory parameters (concentrations of glucose, triglycerides, and high-density lipoproteins), as well as blood pressure, were assessed. Metabolic syndrome was diagnosed using the 2005 International Diabetes Federation criteria.

Results. Statistically significant differences were found between antipsychotics in the incidence of abdominal obesity ($p = 0.006$) and hyperglycemia ($p = 0.046$). The highest integrated risk was recorded for clozapine (metabolic syndrome — 43.1 %, abdominal obesity — 66.7 %) and olanzapine (lipid metabolism disorders). An unexpectedly high risk of hyperglycemia was observed with chlorpromazine (38.5 %), which is comparable to the risk with clozapine therapy (31.4 %). Haloperidol and risperidone demonstrated a low risk.

Conclusion. Variability in metabolic risks has been confirmed, both between generations and within antipsychotic classes. These findings support the need for a personalized approach to treatment selection and regular metabolic monitoring in all patients with schizophrenia, including those receiving conventional antipsychotics.

KEYWORDS: schizophrenia, metabolic risks, abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, antipsychotics, therapy

CONTACTS: Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917

Mednova Irina Andreevna, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305

Sorokina Veronika Albertovna, 05-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0009-0007-7467-3282

Yakovlev Anton Sergeevich, aia3.96@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6905-4611

Ivanova Svetlana Alexandrovna, ivanovaniipz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7078-323X

Kornetov Alexander Nickolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

CITATION: Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A., Sorokina V.A., Yakovlev A.S., Ivanova S.A., Kornetov A.N. Comparative assessment of metabolic risk between chlorpromazine, haloperidol, clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine in the treatment of patients with schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2026. — No. 3. — Pp. 36–44. — DOI: 10.48612/psyp/t8a4-afvx-xku8 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

FUNDING: The study was carried out within the framework of the State Assignment no. 075-00491-25-00 "Personalized therapy for patients with schizophrenia and affective spectrum disorders based on clinically verified constellations of markers of their morphological, biochemical and cognitive phenotypes".

Введение

Шизофрения относится к числу наиболее тяжелых психических расстройств, занимая одно из лидирующих мест в структуре инвалидизации населения в силу раннего дебюта, хронического прогрессирующего течения и значительного влияния на социальное функционирование [1, 2]. Медианная заболеваемость шизофренией составляет 15,2 случая на 100 тыс. человек, медианный пожизненный риск заболеваемости шизофренией равен 7,2 случая на 1 тыс. человек [3], при этом в подавляющем большинстве случаев для лечения заболевания требуется многолетняя, а зачастую и пожизненная антипсихотическая терапия [4].

Хлорпромазин, галоперидол, клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон относятся к фармакологическому классу антипсихотиков, являющемуся основным в лекарственном лечении больных шизофренией [5]. Несмотря на их несомненную эффектив-

ность в активной фазе лечения и профилактике рецидивов, длительное применение этих препаратов сопряжено с развитием широкого спектра нежелательных явлений. Особое место среди них занимают метаболические нарушения, которые существенно снижают качество жизни пациентов, ухудшают приверженность лечению и, что наиболее важно, увеличивают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [6–10]. Кроме того, в последнее время внимание исследователей и клиницистов смещается с контроля исключительно психопатологической симптоматики на обеспечение долгосрочного соматического благополучия пациентов [11–13].

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что продолжительность жизни пациентов с шизофренией на 10–20 лет меньше относительно общепопуляционных значений [14–16], а риск смерти в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (медианный стандартизованный коэффициент смертности составляет 2,6 для смерти от всех

причин) [3]. Это обусловлено сложным сочетанием нескольких групп факторов: 1) высокой распространенностью традиционных факторов риска (курение, гиподинамия, нерациональное питание, обусловленное как образом жизни, так и социально-экономическим статусом); 2) непосредственным ятрогенным воздействием — метаболическими нарушениями, индуцированными антипсихотической терапией; 3) системными проблемами организации здравоохранения, такими как ограниченный доступ пациентов с психическими расстройствами к качественной соматической медицинской помощи и более поздняя диагностика интеркуррентных заболеваний [12]. Помимо этих факторов в нескольких исследованиях показана связь самой шизофрении с повышенным риском развития метаболических нарушений у лекарственно наивных пациентов [17–19]. В последние годы активно изучаются также генетические предикторы метаболических нарушений, например, полиморфизмы гена HTR2C при терапии клозапином [20].

Исторически сложилось устойчивое представление, что конвенциональные антипсихотики, такие как хлорпромазин и галоперидол, хотя и обладают выраженным экстрапирамидным нейротоксическим действием, являются относительно безопасными в отношении метаболических осложнений. Это мнение базировалось на том, что наиболее полно изученные и клинически значимые метаболические эффекты (стремительное увеличение массы тела, гипергликемия и дислипидемия) первоначально были описаны для атипичных антипсихотиков, особенно для клозапина и оланзапина [21–23]. Однако накопленные за последние два десятилетия данные заставляют пересмотреть эту точку зрения. Более того, среди самих атипичных антипсихотиков наблюдается значительная вариабельность в отношении влияния на метаболический профиль [24, 25]. Так, в крупном сетевом метаанализе Pillinger et al. (2020) показана значительная вариабельность метаболических эффектов среди 18 антипсихотиков, однако прямых сравнений в российской популяции при длительной монотерапии недостаточно [25].

Таким образом, несмотря на наличие многочисленной литературы по данной проблеме, многие ключевые вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения, в частности, необходимо выяснить, насколько сопоставимы метаболические риски применения различных антипсихотиков в рутинной клинической практике.

Цель исследования — выполнить сравнительную оценку метаболического риска (метаболического синдрома и его отдельных компонентов) между применением хлорпромазина, галоперидола, клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина в процессе терапии пациентов с шизофренией.

Материалы и методы

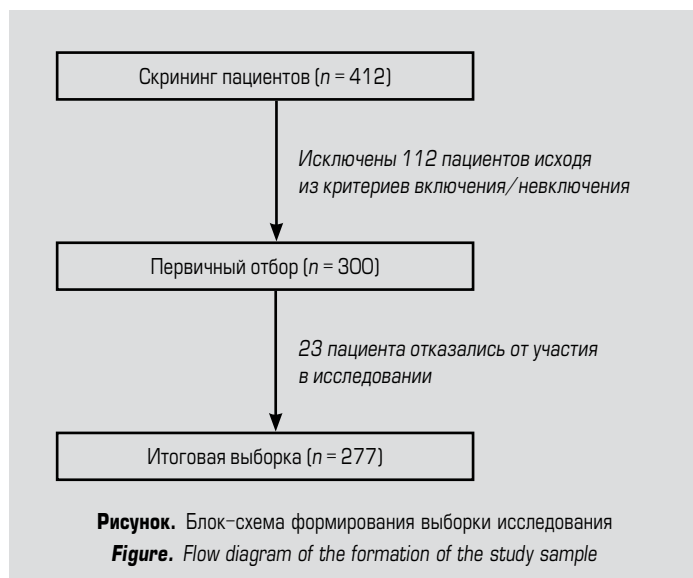
Исследование представляет собой одномоментное (поперечное) наблюдательное исследование (cross-sectional study), проведенное на базе трех клинических учреждений: отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы и Кузбасской клинической психиатрической больницы. **Критериями включения пациентов в исследование** являлись: подтвержденный диагноз шизофрении, возраст от 18 до 60 лет, длительность терапии не менее 1 года, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. **В исследование не включались** лица с коморбидными психическими расстройствами, признаками зависимости от психоактивных веществ, обострениями соматических заболеваний, а также пациенты с интеллектуальными нарушениями (деменцией или умственной отсталостью).

Блок-схема (flow diagram) формирования выборки представлена на рисунке. Всего за период исследования на этапе скрининга было обследовано 412 пациентов с шизофренией, госпитализированных для стационарного лечения. Из них исключены 135 человек: 112 не соответствовали критериям включения (возраст < 18 или > 60 лет, коморбидные расстройства, полипрагмазия и т. д.), 23 отказались от участия.

В итоговую выборку вошли 277 пациентов (142 мужчины (51,3 %) и 135 женщин (48,7 %)) с диагнозом шизофрении (F20 по критериям МКБ-10), госпитализированных для стационарного лечения. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 38 [30; 48] лет, возраст манифестации заболевания — 23 [19; 29] лет, длительность заболевания — 13 [6; 21] лет.

Тяжесть психопатологической симптоматики у пациентов оценивали с использованием классической трехфакторной модели шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS, *англ.* Positive and Negative Syndrome Scale) [26] в русскоязычной версии структурированного клинического интервью (SCI-PANSS, *англ.* Structured Clinical Interview for PANSS), адаптированной в России [27]. Общий балл (медиана и межквартильный размах) составил 100 [89; 109], по субшкале позитивных симптомов — 22 [19; 26], негативных симптомов — 25 [21; 29], общепсихопатологических симптомов — 52 [45; 58] балла соответственно.

Все пациенты получали базисную терапию согласно клиническим рекомендациям [28], включающую



монотерапию конвенциональными (хлорпромазин ($n = 26$), галоперидол ($n = 80$)) и атипичными (клозапин ($n = 51$), рисперидон ($n = 62$), оланзапин ($n = 26$) и кветиапин ($n = 32$)) антипсихотиками (здесь и далее препараты или группы препаратов расположены в порядке хронологии внедрения в клиническую практику).

Общая длительность терапии в исследуемой выборке пациентов составила 7 [3; 16] лет. Для унификации оценки фармакотерапии дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq, мг/сут).

Диагностику метаболического синдрома (МС) осуществляли на основе критериев, предложенных Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF) в 2005 г. [29].

1. Абдоминальное ожирение (АО): окружность талии ≥ 94 см (муж.) и ≥ 80 см (жен.).

2. Дислипидемия: триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л (муж.) и $< 1,29$ ммоль/л (жен.).

3. Артериальная гипертензия (АГ): систолическое/диастолическое артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.

4. Гипергликемия (ГГ): уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Пациентов, получавших сахароснижающую, антигипертензивную терапию или гиполипидемические препараты, расценивали как соответствующих критериям гипергликемии, артериальной гипертензии или дислипидемии соответственно. Антропометрические и лабораторные показатели оценивали стандартизованно. Окружность талии измеряли в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем ребер и гребнем подвздошной кости. Уровень артериального давления регистрировали дважды в сутки (утром и вечером) с помощью сфигмоманометра. Забор венозной крови для биохимического анализа осуществляли утром (с 8 до 9 часов) после 12-часового голодания. В сыворотке крови определяли концентрации глюкозы, ТГ и ЛПВП стандартными ферментативными методами.

Обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows V. 12.0 (Statsoft) и R 4.5.2. Соответствие распределения выборки нормальному закону оценивали по критерию Шапиро — Уилка. Учитывая

отсутствие нормального распределения, данные описывали с помощью непараметрических методов с указанием медианы и межквартильного интервала — $Me [Q_1; Q_3]$. Для номинальных данных рассчитывали частоты встречаемости признака — n (%). Для сравнения частот использовали критерий χ^2 . Анализ метрических данных проводился с помощью критерия Краскела — Уоллиса. В случае post-hoc попарных сравнений для количественных переменных применяли критерий Данна с поправкой Холма; для категориальных переменных — анализ стандартизованных скорректированных остатков (остаток $> 1,96$ соответствовал $p < 0,05$) с дополнительным использованием поправки Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа с пропущенными данными. Пропуски данных были единичными и случайными (отказ от забора крови — 2 случая, невозможность измерения артериального давления — 1 случай) и не превышали 2 % по каждому показателю. Был использован метод попарного удаления (pairwise deletion).

Априорный расчет размера выборки. Априорный расчет минимального размера выборки (англ. power analysis) для основного исхода (частота метаболического синдрома) при ожидаемом различии между группами 20 %, мощности 80 % и уровне значимости $\alpha = 0,05$ показал, что минимальный требуемый размер каждой группы составляет 32 пациента. Для подгрупп хлорпромазина ($n = 26$) и оланзапина ($n = 26$) это условие не выполнено, что следует учитывать при интерпретации результатов как предварительных.

Все пациенты, включенные в исследование, давали добровольное информированное согласие. Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157/5.2022 от 18 ноября 2022 г.).

Результаты

В табл. 1 представлено сравнение препаратов по CPZeq и характеристик пациентов по полу, возрасту, длительности заболевания и длительности курса монотерапии.

Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами пациентов не выявлено

Таблица 1. Сравнение препаратов по CPZeq и характеристик пациентов по полу, возрасту, длительности заболевания и длительности курса монотерапии

Table 1. Comparison of drugs by CPZeq and patient characteristics by gender, age, disease duration and duration of monotherapy

Антипсихотик	CPZeq (мг/сут)	Мужчины/ женщины	Возраст (лет)	Длительность заболевания (лет)	Длительность приема антипсихотика (лет)
Хлорпромазин	304 [206; 359]	16/10	42 [35; 48]	14 [8; 23]	8 [3; 14]
Галоперидол	750 [500; 983]	40/40	44 [31; 52]	15 [7; 26]	10 [3; 20]
Клозапин	450 [275; 688]	30/21	42 [34; 53]	19 [13; 25]	11 [5; 20]
Рisperидон	300 [200; 400]	31/31	35 [28; 43]	8 [3; 16]	4 [2; 15]
Оланзапин	300 [200; 450]	12/14	39 [31; 46]	11 [3; 16]	8 [3; 16]
Кветиапин	610 [440; 798]	13/19	36 [29; 42]	15 [7; 20]	4 [3; 10]

($p > 0,05$), однако длительность заболевания и терапии была выше у лиц, принимавших клозапин и галоперидол ($p < 0,001$) по отношению к принимавшим все остальные препараты, при этом по отношению к хлорпромазину и кветиапину значимость различий по длительности заболевания возникла за счет межквартильного размаха. Кроме того, в группе пациентов, принимавших галоперидол, отмечалась наиболее высокая антипсихотическая нагрузка ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами, принимавшими остальные препараты. Тем не менее исследуемые группы были сопоставимы по тяжести психопатологической симптоматики согласно PANSS ($p > 0,05$).

Учитывая, что длительная антипсихотическая терапия и высокие дозы препаратов (особенно в группе галоперидола) ассоциированы с риском развития метаболических и кардиотоксических эффектов, представлялось важным оценить частоту и выраженность нежелательных явлений в каждой из представленных групп. Результаты этого анализа приведены в табл. 2.

Наибольшая частота возникновения МС наблюдалась в группе клозапина (43,1 %), тогда как минимальные значения были зафиксированы при терапии галоперидолом (20 %), но различия по частоте возникновения МС находились на границе статистической значимости ($p = 0,050$). При попарном сравнении статистически значимых различий не выявлено.

В отношении АО выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,006$). При попарном сравнении частота возникновения АО при приеме клозапина (66,7 %) была значимо выше, чем при терапии галоперидолом (40 %, $p < 0,01$) и хлорпромазином (34,6 %, $p < 0,05$). Таким образом, среди всех изученных препаратов наименьшая частота АО ассоциировалась с хлорпромазином и галоперидолом, а наибольшая — с клозапином.

При анализе дислипидемии статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было (все значения $p > 0,05$). При попарных сравнениях различия также не достигли статистической значимости после поправки на множественные сравнения. По частоте возникновения гипертриглицеридемии показатели варьировали от 26,3 % (галоперидол) до 42,3 % (оланзапин), однако различия не достигли

статистической значимости ($p = 0,647$). Частота снижения уровня ЛПВП была высокой во всех группах (от 52,9 % при приеме клозапина до 69,2 % при приеме оланзапина), но также не показала значимых различий ($p = 0,516$) между препаратами.

Частота возникновения АГ статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,155$), хотя наибольший показатель был отмечен у хлорпромазина (34,6 %), а наименьший — у рисперидона (14,5 %).

Статистически значимые различия были выявлены только при анализе частоты возникновения ГГ ($p = 0,046$). При попарном сравнении частота возникновения ГГ при приеме хлорпромазина (38,5 %) была значимо выше, чем при приеме рисперидона (16,1 %, $p < 0,05$) и кветиапина (15,6 %, $p < 0,05$). Повышение уровня глюкозы оказалось наиболее тесно связано с приемом хлорпромазина (38,5 %) и клозапина (31,4 %). Напротив, наименьшая частота возникновения ГГ зафиксирована у пациентов, получавших кветиапин (15,6 %) и рисперидон (16,1 %).

На основе комбинированного подхода, который учитывал не только «сырые» данные (%) и статистическую значимость (ожидаемую частоту), но и клиническую значимость пороговых значений [22, 23, 29], была построена таблица с градацией антипсихотиков по уровню метаболического риска (табл. 3). Представленная градация является описательной (дескриптивной), основана на распределении частот в данной выборке и не заменяет валидированные клинические шкалы. Пороги выбраны авторами для целей настоящего исследования.

На основе вышеуказанной градации был составлен итоговый «метаболический профиль» для каждого антипсихотика, который учитывал количество попаданий в зону высокого риска и статистическую значимость (табл. 4).

Обсуждение

Проведенное сравнительное исследование было направлено на оценку распространенности метаболических нарушений (МС и его отдельных компонентов) у пациентов с шизофренией при длительной антипсихотической терапии хлорпромазином, галоперидолом, клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином. Основной вывод, который

Таблица 2. Частота метаболических нарушений у пациентов в зависимости от принимаемого препарата

Table 2. Frequency of metabolic disorders in patients depending on the drug taken

Антипсихотик	МС	АО	Дислипидемия		АГ	ГГ
			Повышение ТГ	Снижение ЛПВП		
Хлорпромазин	6 (23,1 %)	9 (34,6 %)	7 (26,9 %)	15 (57,7 %)	9 (34,6 %)	10 (38,5 %)
Галоперидол	16 (20 %)	32 (40 %)	21 (26,3 %)	52 (65 %)	19 (23,8 %)	16 (20 %)
Клозапин	22 (43,1 %)	34 (66,7 %)	17 (33,3 %)	27 (52,9 %)	12 (23,5 %)	16 (31,4 %)
Рisperидон	17 (27,4 %)	31 (50 %)	20 (32,3 %)	38 (61,3 %)	9 (14,5 %)	10 (16,1 %)
Оланзапин	8 (30,8 %)	15 (57,7 %)	11 (42,3 %)	18 (69,2 %)	8 (30,8 %)	8 (30,8 %)
Кветиапин	9 (28,1 %)	18 (56,3 %)	10 (31,3 %)	20 (62,5 %)	6 (18,8 %)	5 (15,6 %)

Таблица 3. Градация антипсихотиков по уровню метаболического риска**Table 3.** Grading of antipsychotics by metabolic risk level

Метаболический параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Основание для градации
МС	Галоперидол (20 %)	Хлорпромазин (23,1 %)	Клозапин (43,1 %)	Частотное распределение (0–20, 20–40, 40 % и более) и ожидаемая частота (> 28,2 %)
		Рisperидон (27,4 %)		
		Кветиапин (28,1 %)		
		Оланзапин (30,8 %)		
АО	Хлорпромазин (34,6 %)	Рisperидон (50 %)	Кветиапин (56,3 %)	Клинический порог (> 50 % – высокая распространенность) и ожидаемая частота (> 50,2 %)
	Галоперидол (40 %)		Оланзапин (57,7 %)	
			Клозапин (66,7 %)	
Повышение ТГ	Галоперидол (26,3 %)	Кветиапин (31,3 %)	Оланзапин (42,3 %)	Клинический порог (> 40 % – требует мониторинга) и ожидаемая частота (> 31,1 %)
	Хлорпромазин (26,9 %)	Рisperидон (32,3 %)		
		Клозапин (33,3 %)		
Снижение ЛПВП	Клозапин (52,9 %)	Кветиапин (62,5 %)	Оланзапин (69,2 %)	Клинический порог (> 65 % – критически высокая частота) и ожидаемая частота (> 61,4 %)
	Хлорпромазин (57,7 %)	Галоперидол (65 %)		
	Рisperидон (61,3 %)			
АГ	Рisperидон (14,5 %)	Галоперидол (23,8 %)	Оланзапин (30,8 %)	Частотное распределение (0–20, 20–30, 30 % и более) и ожидаемая частота (> 22,7 %)
	Кветиапин (18,8 %)	Клозапин (23,5 %)	Хлорпромазин (34,6 %)	
ГГ	Кветиапин (15,6 %)	Оланзапин (30,8 %)	Хлорпромазин (38,5 %)	Клинический порог (> 35 %) и ожидаемая частота (> 23,5 %)
	Рisperидон (16,1 %)	Клозапин (31,4 %)		
	Галоперидол (20 %)			

Примечания. Препараты расположены в порядке нарастания уровня метаболического риска.

Notes. Drugs are listed in order of increasing metabolic risk.

Таблица 4. Интегральная градация антипсихотиков по уровню метаболического риска**Table 4.** Integral gradation of antipsychotics by metabolic risk level

Антипсихотик	Интегральный уровень риска	Обоснование
Хлорпромазин	Средний	Высокий риск гипергликемии ($p < 0,05$). При этом низкий риск АО
Галоперидол	Низкий	Только 2 показателя в зоне умеренного риска (ЛПВП и АГ). Нет попаданий в зону высокого риска. Самые низкие показатели МС, АО и ТГ
Клозапин	Высокий	Лидер по МС и АО. Умеренный риск ГГ. 2 подтвержденных статистически значимых риска
Рisperидон	Низкий	Низкий риск ГГ и АГ. Умеренный риск АО (50 % ровно на границе)
Оланзапин	Высокий	Отмечается клинически наиболее выраженное влияние на липидный обмен (наивысшие показатели частоты гипертриглицеридемии и снижения ЛПВП). Высокий риск АО
Кветиапин	Средний	Высокий риск АО. Минимальный риск ГГ. Противоречивый профиль

следует из полученных данных, заключается в подтверждении гипотезы о значительной вариабельности метаболических рисков как внутри класса антипсихотиков в целом, так и препаратов со сходной химической структурой. Например, два препарата, клозапин и оланзапин (клозапин относится к дибензодиазепинам, оланзапин — к тиенобензодиазепинам), которые часто объединяют в подгруппу дибензазепиноподобных (трициклических соединений) антипсихотиков, проявили высокий метаболический риск, тогда как кветиапин — средний, что, вероятно, связано с рецепторным профилем последнего. Это

согласуется с многочисленными исследованиями, стабильно позиционирующими клозапин и оланзапин как препараты с наивысшим метаболическим риском [21–25]. Частота возникновения МС при терапии оланзапином в нашем исследовании составила 30,8 %, что несколько ниже, чем в некоторых работах, где этот показатель достигал 50 % и более [24, 25, 30]. Это расхождение может быть связано с этническими особенностями выборок, меньшей длительностью терапии или различиями в физической активности пациентов и использованных диагностических критериях МС.

Статистически значимые различия были выявлены между препаратами в отношении абдоминального ожирения, которое является ключевым компонентом МС. Полученные нами данные подтверждают, что терапия дибензазепинами, клозапином, оланзапином и кветиапином ассоциирована с критически высокой распространенностью АО (более 50 % пациентов). Это соответствует известному фармакологическому механизму действия данных препаратов, связанному с высокой аффинностью к гистаминовым H1-рецепторам и серотониновым 5-HT_{2C}-рецепторам, что приводит к усилению аппетита и значительному увеличению массы тела [31]. Интересно, что частота возникновения АО при приеме рисперидона (50 %) оказалась ровно на границе высокого риска, что подтверждает его промежуточное положение в спектре метаболической безопасности [24, 25, 32]. Наиболее благоприятная ситуация по данному параметру наблюдалась у пациентов, получавших галоперидол и хлорпромазин, что указывает на их минимальное влияние на массу тела, однако не исключает развития других метаболических нарушений.

Анализ липидного спектра не выявил статистически значимых межгрупповых различий. При этом высокая частота снижения концентрации ЛПВП во всех группах (от 52,9 до 69,2 %) может свидетельствовать о наличии общих для всей когорты пациентов с шизофренией факторов риска, таких как гиподинамия и нерациональное питание [33]. Тем не менее клинически значимый порог (> 65 %) по снижению концентрации ЛПВП был превышен только в группе оланзапина (69,2 %), а по уровню ТГ (> 40 %) — также в группе оланзапина (42,3 %). Это позволяет рассматривать оланзапин как препарат с наиболее выраженным влиянием на липидный обмен в рассмотренной нами выборке (наибольшие абсолютные значения частоты возникновения ГГ и снижения концентрации ЛПВП), хотя межгрупповые различия по этим параметрам и не достигли статистической значимости, что может быть связано с относительно небольшим размером подгрупп ($n = 26$) и консервативной поправкой на множественные сравнения.

Противоположная картина наблюдается в отношении углеводного обмена. Статистически значимые различия по частоте возникновения ГГ выявили два полюса риска. Неожиданным результатом стала максимальная частота возникновения ГГ в группе хлорпромазина (38,5 %), что даже превысило данный показатель в группе клозапина (31,4 %). Это наблюдение противоречит устоявшемуся мнению о метаболической безопасности конвенциональных антипсихотиков. Возможно, данный феномен объясняется тем, что хлорпромазин, обладая выраженной α 1-адреноблокирующей и холинолитической активностью, может опосредованно влиять на секрецию инсулина и толерантность к глюкозе, хотя этот механизм изучен недостаточно [34, 35]. Напротив, минимальная частота возникновения ГГ в группах рисперидона (16,1 %) и кветиапина (15,6 %) подтверждает их относительную безопасность в отношении риска развития сахарного диабета 2-го типа по сравнению с принимавшими клозапин и оланзапин [23, 24].

Отсутствие статистически значимых различий по частоте возникновения АГ может указывать на то,

что повышение артериального давления служит более отсроченным и опосредованным эффектом, связанным не столько с прямым действием конкретного препарата, сколько с долгосрочными последствиями увеличения массы тела и дислипидемии. Тем не менее высокая частота возникновения АГ (> 30 %) была зафиксирована у пациентов, принимавших хлорпромазин (34,6 %) и оланзапин (30,8 %), что требует особого контроля уровня артериального давления у данной категории пациентов.

Обобщая полученные данные, мы предприняли попытку создать интегральную градацию антипсихотиков по уровню метаболического риска. Низкий уровень риска ассоциирован с приемом галоперидола и рисперидона. Галоперидол, несмотря на высокую антипсихотическую нагрузку (CPZeq) и длительность терапии в рассмотренной нами выборке, продемонстрировал наименьшие показатели по частоте возникновения МС, АО и уровню ТГ. Рисперидон показал безопасный профиль в отношении ГГ и АГ, находясь на границе умеренного риска по АО. Средний уровень риска характерен для хлорпромазина и кветиапина, но с разными паттернами нарушений. Прием хлорпромазина требует тщательного мониторинга уровня сахара в крови и артериального давления, тогда как кветиапин — контроля массы тела. Высокий уровень риска ожидаемо подтвердился для клозапина (лидер по МС и АО) и оланзапина (лидер по дислипидемии и высокий риск АО). Полученные данные подчеркивают необходимость наиболее частого и тщательного метаболического скрининга у пациентов, получающих именно эти препараты [12, 36].

Интерпретируя результаты, следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, дизайн исследования является поперечным, что позволяет установить ассоциации, но не причинно-следственные связи. Мы не можем полностью исключить влияние факторов, предшествовавших началу терапии (исходный вес, образ жизни, семейный анамнез по сахарному диабету 2-го типа и сердечно-сосудистым заболеваниям). Во-вторых, группы пациентов различались по длительности заболевания и терапии. Пациенты, принимавшие клозапин и галоперидол, имели значительно большую длительность заболевания, что является следствием клинической практики (клозапин и галоперидол чаще назначаются при резистентных формах шизофрении). Многомерная коррекция не проводилась из-за малого размера некоторых подгрупп, что снижает риск переобучения, но требует осторожной интерпретации. В-третьих, размер некоторых подгрупп (например, для хлорпромазина и оланзапина) был относительно невелик, что могло повлиять на достижение статистической значимости по некоторым параметрам. В-четвертых, применяемая описательная градация рисков (см. табл. 3 и 4) является авторской и требует валидации в независимых выборках. Настоящий анализ после внесения поправок на множественные сравнения позволил снизить риск ложноположительных результатов, однако ряд клинически интересных различий (например, по липидным показателям) перестал быть статистически значимым, что подчеркивает необходимость проведения более крупных проспективных исследований.

Заключение

Проведенное нами исследование на российской популяции пациентов подтверждает данные мировой литературы о вариабельности метаболических рисков при приеме разных антипсихотиков. В работе продемонстрировано, что даже в условиях длительной монотерапии (медиана 7 лет) различия между воздействиями этих препаратов сохраняются. Наибольший риск вызывает метабо-

лический профиль клозапина и оланзапина, а также неожиданно высокий риск возникновения ГГ при терапии хлорпромазином. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода к выбору антипсихотика с учетом исходного метаболического статуса пациента и обязательного регулярного мониторинга (масса тела, уровень глюкозы, липидный профиль) независимо от того, к какому поколению относится назначаемый препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orsolini L., Pompili S., Volpe U. Schizophrenia: A narrative review of etiopathogenetic, diagnostic and treatment aspects // J Clin Med. – 2022. – Vol. 17. – Art. 5040. – <https://doi.org/10.3390/jcm11175040>
2. Anwar A., Mustafa A.M., Abdou K. et al. A comprehensive review on schizophrenia: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, conventional treatments, and proposed natural compounds used for management // Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 2025. – Vol. 398, no. 11. – Pp. 15231–15255. – <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04351-0>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Филилеева О.В., Мосолов С.Н. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 3. – С. 36–44. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.49.35981>
5. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапевтическая шизофрения // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328
6. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А. и др. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
7. Yoca G., Anil Yağcıoğlu A.E., Eni N. et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2020. – Vol. 270, no. 5. – Pp. 611–618. – <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01016-x>
8. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Фенотипы шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2025. – № 2. – С. 15–32. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
9. Иванов М.В., Становая В.В., Зайцева М.М. Риск формирования эндокринной дисфункции и метаболических нарушений у больных шизофренией в процессе терапии антипсихотиками второго поколения // Психиатрия. – 2025. – № 1. – С. 39–47. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>
10. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>
11. Никитюк Б.А., Корнетов Н.А., Хапалюк А.В. Градации психосоматического здоровья с учетом конституциональных характеристик // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1997. – № 3. – С. 15–18.
12. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А. и др. Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 3. – С. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psyp/6rr5-31p2-nbp2>
13. Петрова Н.Н., Пряникова Е.В., Ковалева Е.В. Соматическое здоровье пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2025. – № 4. – С. 23–31.
14. Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
15. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, no. 9. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
16. Дарын Е.В., Амбарцумян А.Р., Пител Д.А. Преждевременная смертность от заболеваний среди пациентов с психическими расстройствами: обзор зарубежной литературы // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2022. – № 4. – С. 463–476. – <https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.004>
17. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
18. Anjum S., Bathla M., Panchal S. et al. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients // Diabetes Metab Syndr. – 2018. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 135–140. – <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.006>

REFERENCES

1. Orsolini L., Pompili S., Volpe U. Schizophrenia: A narrative review of etiopathogenetic, diagnostic and treatment aspects // J Clin Med. – 2022. – Vol. 17. – Art. 5040. – <https://doi.org/10.3390/jcm11175040>
2. Anwar A., Mustafa A.M., Abdou K. et al. A comprehensive review on schizophrenia: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, conventional treatments, and proposed natural compounds used for management // Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 2025. – Vol. 398, no. 11. – Pp. 15231–15255. – <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04351-0>
3. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // Epidemiol Rev. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 67–76. – <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
4. Filileeva O.V., Mosolov S.N. Jekvivalentnye dozirovki antipsihoticheskikh preparatov // Sovremennaya Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2019. – № 3. – С. 36–44. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.49.35981>
5. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Psihofarmakoterapija shizofrenii // Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Ju.A. Aleksandrovskogo. – M.: GjeOTAR-Media, 2018. – С. 299–328
6. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaya Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004>
7. Yoca G., Anil Yağcıoğlu A.E., Eni N. et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2020. – Vol. 270, no. 5. – Pp. 611–618. – <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01016-x>
8. Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. i dr. Fenotipy shizofrenii // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. – 2025. – № 2. – С. 15–32. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)
9. Ivanov M.V., Stanovaja V.V., Zajceva M.M. Risk formirovanija jendokrinnoj disfunkcii i metaboličeskikh narushenij u bol'nyh shizofreniej v processe terapii antipsihotikami vtorogo pokolenija // Psihiatrija. – 2025. – № 1. – С. 39–47. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-1-39-47>
10. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>
11. Nikitjuk B.A., Kornetov N.A., Hapaljuk A.V. Gradacii psihosomaticheskogo zdorov'ja s uchetom konstitucional'nyh harakteristik // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. – 1997. – № 3. – С. 15–18.
12. Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A. i dr. Metaboličeskie posledstvija antipsihoticheskij terapii: mnenie psihiatrov // Sovremennaya Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2025. – № 3. – С. 23–28. – <https://doi.org/10.48612/psyp/6rr5-31p2-nbp2>
13. Petrova N.N., Prjanikova E.V., Kovaleva E.V. Somaticheskoe zdorov'e pacientov s shizofreniej // Social'naja i kliničeskaja psihiatrija. – 2025. – № 4. – С. 23–31.
14. Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 21, no. 2. – Pp. 248–271. – <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
15. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // JAMA Netw Open. – 2024. – Vol. 7, no. 9. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
16. Dar'in E.V., Ambarcumjan A.R., Pitel' D.A. Prezhdevremennaja smertnost' ot zabolevanij sredi pacientov s psihicheskimi rasstrojstvami: obzor zarubezhnoj literatury // Psihiatrija, psihoterapija i kliničeskaja psihologija. – 2022. – № 4. – С. 463–476. – <https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.004>
17. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metaboličeskij sindrom u bol'nyh shizofreniej (obzor literatury) // Sovremennaya Terapiya Psihicheskikh Rasstrojstv. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
18. Anjum S., Bathla M., Panchal S. et al. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients // Diabetes Metab Syndr. – 2018. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 135–140. – <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.11.006>

19. Zhou Y, Song X., Guo Y. et al. Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naïve patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 124. – Art. 105061. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105061>
20. Khasanova A.K., Sosin D.N., Mosolov S.N. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene as predictors of metabolic disturbances during clozapine therapy: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Med*. – 2025. – Vol. 14, no. 11. – Art. 3861. – <https://doi.org/10.3390/jcm14113861>
21. Panati D., Sudhakar T.P., Swetha P., Sayeli V.K. A comparative study on metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated using first-generation and second-generation antipsychotics // *Arch Ment Health*. – 2020. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 4–11. – https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_4_20
22. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2008. – № 3. – С. 75–90.
23. Yuen J., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of Clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
24. Балашова А.В., Мамлеева Д.В., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения // *Ожирение и метаболизм*. – 2022. – № 4. – С. 431–441. – <https://doi.org/10.14341/omet12935>
25. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
26. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13, no. 2. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
27. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
28. Шизофрения. Взрослые. Клинические рекомендации / Д.И. Малин, Н.В. Масленников, С.Н. Мосолов и др. – М.: Минздрав РФ, 2024. – 217 с.
29. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
30. Alharbi N.S., Hamdy N.A., Aboubakr E.M. et al. Comparing the metabolic, systemic, and neuropsychiatric impacts of olanzapine and clozapine in patients with schizophrenia // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2025. – Vol. 18, no. 9. – Art. 1314. – <https://doi.org/10.3390/ph18091314>
31. Lange-Asschenfeldt C., Brouzou K., Christl J. Comparative receptor pharmacology of antipsychotic drugs based on normalized binding affinity data and breadth of interaction // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 99. – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.07.011>
32. Rikhari P., Kumar A., Agrawal P., Kumar H. Metabolic derangements with olanzapine and risperidone in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders: A 24-week prospective study // *J Family Med Prim Care*. – 2022. – Vol. 11, no. 5. – Pp. 2194–2200. – https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2161_21
33. Jakobsen A.S., Speyer H., Nørgaard H. et al. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 199. – Pp. 109–115. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.016>
34. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Fifth edition. – Cambridge: Cambridge university press, 2021. – 1117 p.
35. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М.: Эхо, 2003. – 928 с.
36. Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков // *Современная терапия психических расстройств*. – 2025. – № 4. – С. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d818-1aak-2gv3>
19. Zhou Y, Song X., Guo Y. et al. Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naïve patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 124. – Art. 105061. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105061>
20. Khasanova A.K., Sosin D.N., Mosolov S.N. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene as predictors of metabolic disturbances during clozapine therapy: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Med*. – 2025. – Vol. 14, no. 11. – Art. 3861. – <https://doi.org/10.3390/jcm14113861>
21. Panati D., Sudhakar T.P., Swetha P., Sayeli V.K. A comparative study on metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated using first-generation and second-generation antipsychotics // *Arch Ment Health*. – 2020. – Vol. 21, no. 1. – Pp. 4–11. – https://doi.org/10.4103/AMH.AMH_4_20
22. Mosolov S.N., Ryykin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2008. – № 3. – S. 75–90.
23. Yuen J., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of Clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
24. Balashova A.V., Mamleeva D.V., Machehina L.V., Dudinskaja E.N. Metabolicheskie posledstviya antipsihoticheskoj terapii: sostojanie problemy i vozmozhnye puti ee reshenija // *Ozhirenie i metabolizm*. – 2022. – № 4. – S. 431–441. – <https://doi.org/10.14341/omet12935>
25. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7, no. 1. – Pp. 64–77. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
26. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13, no. 2. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
27. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 238 s.
28. Shizofrenija. Vzsrolye. Klinicheskie rekomendacii / D.I. Malin, N.V. Maslenikov, S.N. Mosolov i dr. – M.: Minzdrav RF, 2024. – 217 s.
29. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
30. Alharbi N.S., Hamdy N.A., Aboubakr E.M. et al. Comparing the metabolic, systemic, and neuropsychiatric impacts of olanzapine and clozapine in patients with schizophrenia // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2025. – Vol. 18, no. 9. – Art. 1314. – <https://doi.org/10.3390/ph18091314>
31. Lange-Asschenfeldt C., Brouzou K., Christl J. Comparative receptor pharmacology of antipsychotic drugs based on normalized binding affinity data and breadth of interaction // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2025. – Vol. 99. – Pp. 31–40. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.07.011>
32. Rikhari P., Kumar A., Agrawal P., Kumar H. Metabolic derangements with olanzapine and risperidone in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders: A 24-week prospective study // *J Family Med Prim Care*. – 2022. – Vol. 11, no. 5. – Pp. 2194–2200. – https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2161_21
33. Jakobsen A.S., Speyer H., Nørgaard H. et al. Dietary patterns and physical activity in people with schizophrenia and increased waist circumference // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 199. – Pp. 109–115. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.016>
34. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Fifth edition. – Cambridge: Cambridge university press, 2021. – 1117 p.
35. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – M.: Jeho, 2003. – 928 s.
36. Sivolap Ju.P., Portnova A.A. Klopazpin: terapevticheskij potencial i vozmozhnosti snizhenija terapevticheskikh riskov // *Sovremennaja Terapija Psihiceskih Rasstrojstv*. – 2025. – № 4. – S. 55–60. – <https://doi.org/10.48612/psych/d818-1aak-2gv3>