

## Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении

Мазо Г.Э.<sup>1</sup>, Горобец Л.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Резюме.** В статье рассматриваются методы преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией, в частности, замена антипсихотической терапии. Обсуждаются вопросы отсутствия единых взглядов на проблему резистентности и в связи с этим — отсутствия алгоритмов ведения больных с указанными проблемами. Приводятся данные о параметрах определения резистентности (остаточная продуктивная симптоматика, побочные эффекты антипсихотиков и др.). Представлены данные о фармакокинетических взаимодействиях антипсихотиков и спектрах их эндокринных побочных эффектов. Показано преимущество применения zipрасидона для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией.

**Ключевые слова:** замена антипсихотика, терапевтическая резистентность, фармакокинетические взаимодействия антипсихотиков, субоптимальная эффективность, побочные эффекты антипсихотиков, социальное функционирование, zipрасидон

### Replacement of antipsychotics as a method of preventing the formation of resistance in schizophrenia

Mazo G.E.<sup>1</sup>, Gorobets L.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute,

<sup>2</sup>Federal State Institution “Scientific Center of Psychiatry and Narcology named by V.P. Serbsky” of Health Ministry of Russia — a branch of the Moscow Research Institute of Psychiatry

**Summary.** The article is devoted to the methods of overcoming therapeutic resistance in patients with schizophrenia, in particular, during the replacement of antipsychotic therapy. The issues of lack of common views on the problem of resistance are discussed, and in connection with this — the lack of algorithms for managing patients with these problems. Data on the parameters of resistance determination (residual productive symptoms, side effects of antipsychotics, etc.) are given. Data on pharmacokinetic interactions of antipsychotics and their endocrine side effects are presented. The advantage of using ziprasidone for overcoming therapeutic resistance in patients with schizophrenia is shown.

**Key words:** antipsychotic replacement, therapeutic resistance, pharmacokinetic interaction of antipsychotics, suboptimal efficacy, side effects of antipsychotics, social functioning, ziprasidone

**Н**еобходимость замены антипсихотика — довольно частая проблема, которую приходится решать в повседневной практике практическому врачу при лечении пациентов, страдающих шизофренией.

В настоящее время при выборе терапии пациентов, страдающих шизофренией, возникает больше количество спорных вопросов и противоречивых точек зрения. Как следствие этого — отсутствие общепринятого определения терапевтически резистентной шизофрении, на основании которого могли бы строиться приемлемые для клинической практики алгоритмы ведения пациентов. Впервые попытки концептуализировать понятие «терапевтически резистентная шизофрения» были предприняты в 1988 г. [33], и в качестве базового критерия был определен уровень остаточной продуктивной симптоматики. С тех пор подходы к определению групп пациентов, которых рассматривали в качестве терапевтически резистентных, неоднократно менялись. Это связано с тем, что выраженность продуктивных нарушений — только один из многочисленных аспектов шизофренической симптоматики.

В некоторых случаях картина заболевания в большей степени характеризуется негативным симптомокомплексом или присутствием симптомов аффективного круга, которые определяют качество жизни и уровень социального функционирования пациентов. В определенных случаях наиболее значимыми и субъективно непереносимыми для пациента являются побочные эффекты проводимой терапии. Используемые для определения терапевтической резистентности при шизофрении шкалы (PANSS, BPRS) могут быть информативны только в случае проведения проспективных исследований и крайне редко применяются в реальной клинической практике. Необходимо отметить и то, что эти шкалы не отражают такого важного фактора, как социальное функционирование, который можно рассматривать как интегральный показатель возможности адаптации пациента, отражающий не только болезненные проявления, но и влияние побочных эффектов терапии. Именно поэтому современные подходы к дефиниции терапевтической резистентности при шизофрении все чаще предлагают использовать, возможно, менее тонкие, но более интегрально

отражающие состояние пациентов инструменты, такие как шкалы-опросники CGI и GAF [55].

На начальных этапах определения понятия терапевтической резистентности при шизофрении было предложено рассматривать ее, как отсутствие ответа на три курса антипсихотической терапии [32]. Необходимо отметить, что при разработке критериев терапевтической резистентности одной из основных задач всегда была попытка определить место клозапина в качестве противорезистентного препарата при лечении шизофрении. И уже более поздние подходы, предложенные теми же авторами, были модернизированы и предполагали, что после двух курсов неудачного применения антипсихотиков пациенты могут рассматриваться как терапевтически резистентные [37], что оправдывало применение клозапина. Безусловно, эволюция понятия терапевтической резистентной шизофрении тесно связано с развитием психофармакологии. Внедрение в широкую клиническую практику антипсихотиков второго поколения (АВП) не могло не повлиять на подходы к определению этой проблемы. В настоящее время наиболее принятым считается рассмотрение вопроса о терапевтической резистентности в случаях отсутствия значимого клинического улучшения при использовании в течение 6-8 недель рекомендуемых доз двух антипсихотиков. Причем, обязательное условие — хотя бы один из применяемых антипсихотиков должен быть препаратом из группы АВП [47].

Исследование САТIE показало, что замена антипсихотиков в 9% случаев связана с недостаточностью эффективности, а в 42% определяется проблемами переносимости [54]. Вопрос замены антипсихотика — ключевой момент перед регистрацией терапевтически резистентной шизофрении. До 70% пациентов, страдающих шизофренией, при лечении антипсихотиками в течение 18 месяцев обнаруживают субоптимальный эффект, проблемы с переносимостью и комплаенсом [21, 39], что свидетельствует о необходимости разра-

ботки определенных принципов при замене препарата [15]. Именно поэтому интерес представляет выделение четких критериев, на которые могли бы ориентироваться практические врачи при замене антипсихотика в случае наличия терапевтической резистентности.

#### Общие принципы проведения замены антипсихотика

Важным аспектом является выбор тактики при замене антипсихотика. Один из основных принципов — минимизировать возможность фармакологического взаимодействия двух препаратов, при этом уменьшив вероятность эффекта отмены, сопряженного прекращением приема первого антипсихотика. Разработка рекомендаций для замены антипсихотика должна базироваться на оценке фармакокинетических характеристик. В первую очередь, важно оценить период полураспада и пути метаболизма как препарата, который является инициальным, так и антипсихотика, который предполагается назначить. Это позволит избежать или минимизировать вероятность реакции отмены первого антипсихотика и усиления побочных эффектов, сопряженных с лекарственными взаимодействиями. В этих случаях практические врачи часто сталкиваются с выбором. Так, например, когда антипсихотики имеют продолжительный период полураспада, при необходимости резкого обрыва его приема уменьшается риск реакции отмены. Но именно это и способствует повышенной вероятности усиления ряда побочных эффектов, сопряженных с лекарственными взаимодействиями. Поиск баланса в таких ситуациях представляет трудную практическую задачу, в решении которой надо опираться как на психическое состояние пациента, так и на индивидуальную переносимость терапии и фармакологические характеристики препарата.

Антипсихотики метаболизируются главным образом в печени системой цитохрома P450, поэ-

**Таблица 1. Фармакокинетические взаимодействия, которые необходимо учитывать при замене антипсихотика**

Антипсихотик	Период полувыведения	Метаболический путь	Ингибиторы	Взаимодействие с другими антипсихотиками
Рisperидон	3–4 часа, активный метаболит гидроксириперидон — 18 — 36 часов	2D6 3A4	2D6	Взаимодействие с хлорпромазином, галоперидолом, левопромазином (ингибиторы 2D6); Имеется риск взаимодействия с другими АП, метаболизирующихся 2D6
Оланзапин	21–54 часа	1A2 2D6	—	Низкий риск взаимодействия с хлорпромазином, галоперидолом, левопромазином (ингибиторы 2D6)
Кветиапин,	6 часов	3A4	-	-
зипрасидон	7 часов	3A4 1A2	-	-
Арипипразол	75 часов	2D6 3A4		Взаимодействие с хлорпромазином, галоперидолом, левопромазином (ингибиторы 2D6)

тому они могут взаимодействовать между собой в случаях общего метаболического пути. В случаях, если оба антипсихотика являют субстратом одного изофермента, увеличивается вероятность возникновения конкурентного торможения.

Адаптировано Bernardo, M, et al. 2011 [21]

В табл. 1 приведены данные о риске взаимодействия антипсихотиков в процессе замены препаратов. С этих позиций, безопасной представляется замена на ziprasidon и кветиапин, особенно в случаях, когда инициальным препаратом был антипсихотик первого поколения (АПП).

При замене антипсихотика важно учитывать и фармакодинамические характеристики препарата. Ziprasidon — антипсихотик, который имеет низкий аффинитет к мускариновым, гистаминовым и холинергическим рецепторам, что определяет его благоприятный профиль побочных эффектов. Вместе с тем, именно это может влиять на развитие реакции отмены при замене препарата, имеющего высокое сродство к этим рецепторам. Поэтому в таких случаях целесообразно проведение перекрестной замены: постепенной отмены первого антипсихотика с параллельным наращиванием дозы ziprasidona [40]. Причем скорость как снижения дозы первого препарата, так и титрация ziprasidona должны быть низкими, особенно в случаях, когда первым препаратом был АПП [53].

Наиболее частые побочные эффекты, регистрируемые при приеме ziprasidona, связаны с бессонницей (21 -42%), сонливостью (14%-26%) и тревогой (19%-21%) [58]. Наиболее часто нарушения сна регистрируются после приема оланзапина. В этих случаях целесообразно назначение коротких курсов производных бензодиазепина. В такой дополнительной терапии нуждаются 39,4% пациентов, у которых перевод на ziprasidon проводится после приема оланзапина, 26,9% — после АПП, 22,4% — после рисперидона [59].

Экспертные рекомендации предполагают замену антипсихотиков в следующих случаях: субоптимальный эффект и/или побочные эффекты терапии, при этом выбор антипсихотика, используемого в качестве альтернативы зависит от конкретной клинической ситуации [19, 41].

#### **Замена антипсихотика, связанная с субоптимальным эффектом терапии**

Выбор альтернативного препарата при недостаточном терапевтическом ответе у пациентов с шизофренией усложняется и тем обстоятельством, что современные исследования, опирающиеся на принципы доказательной медицины, показывают, что все имеющиеся антипсихотики за исключением клозапина при лечении шизофрении имеют сравнимую эффективность [39]. Вместе с тем, имеется достаточно данных о различиях в эффективности терапии при использовании данной группы препаратов для купирования негативного и депрессивного симптомокомплексов [9, 11]. Интерес к ziprasidonу в качестве альтернативного препарата у больных шизофренией свя-

зан в первую очередь с его хорошей переносимостью. Эти исследования показали хорошие результаты не только по переносимости, но и по эффективности в процессе перевода пациентов на ziprasidon [42, 45, 52].

В этой связи определенным интересом представляет натуралистическое исследование 208 пациентов, у которых перевод на ziprasidon проводился из-за существующих проблем как с эффективностью предшествующей терапии антипсихотиками, так и с переносимостью. Длительное наблюдение (в течение 12 месяцев) позволило оценить и отставленный эффект применения ziprasidona как препарата для поддерживающей терапии [27]. В качестве критерия успешности терапии использовался показатель снижения суммарного рейтинга шкалы BPRS на 30%. Результаты исследования показали увеличение числа респондеров при длительной терапии, что свидетельствует об целесообразности использования ziprasidona на этапе поддерживающего лечения.

При замене в связи с недостаточным эффектом или проблемами переносимости АПП ziprasidonом через 6 недель зарегистрирован более значимый эффект, чем при замене оланзапина и рисперидона [49].

Терапевтическая эффективность при замене ziprasidonом зависит от используемого инициального антипсихотика. Так, в случаях, когда пациенты получали АПП или рисперидон, эффект был зарегистрирован в большем числе наблюдений, чем при переводе с оланзапина [18]. В этом же исследовании показан достаточно быстрый терапевтический эффект. Так начальные проявления улучшения в психическом состоянии регистрировались уже на 2 неделе после назначения ziprasidona. При этом наиболее значимые результаты достигаются в течение 12 недель лечения.

Оценка влияния социального функционирования при замене инициального антипсихотика ziprasidonом проводилась в ряде исследований с использованием различных психометрических инструментов таких как GAF, SF-12. При этом авторы исследований консолидированно отмечали положительный эффект [18, 49].

Тем не менее, остается открытым вопрос — чем в большей степени определяется улучшение социального функционирования — эффективностью препарата или уменьшением побочных эффектов?

#### **Замена антипсихотика, связанная с побочными эффектами терапии**

При сравнении применения антипсихотиков у больных шизофренией весьма четко контурируются различия в побочных эффектах, которые в значительной степени определяют результативность терапии, влияя на приверженность к лечению и удовлетворенность пациента терапевтическим процессом [3, 6, 13, 14], что может вести к формированию терапевтической резистентности. Если экстрапирамидные побочные эффекты в большей степени сопряжены с использованием



Таблица 2. Влияние антипсихотиков на уровень пролактина
Антипсихотики, ведущие к повышению уровня пролактина
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амисульпирид</li> <li>• Рисперидон</li> <li>• Традиционные антипсихотики</li> <li>• Золтепин</li> </ul>
Антипсихотики, не влияющие на увеличение уровня пролактина или вызывающие транзиторное увеличение
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клозапин</li> <li>• Оланзапин</li> <li>• Кветиапин</li> <li>• Зипрасидон</li> </ul>
Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Арипипразол</li> </ul>

(Fleischhacker W.W, Hofer A, Hummer M. 2008) [25]

зультаты, свидетельствующие о прямом параллелизме уровня гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, повышении риска суицида [56], а также выделены специфические симптомы, характерные для депрессии, развивающейся на фоне гиперпролактинемии [1].

3. Повышение уровня пролактина оказывает влияние на когнитивные функции, посредством снижения уровня половых стероидов. Эти данные были получены при изучении когнитивных процессов у пациентов без психических нарушений как у женщин [30], так и у мужчин [43]. Ухудшение когнитивных функций может способствовать прогрессированию шизофренического процесса и в связи с нарушением лекарственного режима.

### Литература

1. Бубнова Ю.С., Дорофейков В.В., Мазо Г.Э., Петрова Н.Н. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — Т. 14. — № 4. — С. 21-26.
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2012. — Том 112. — № 9. — С. 90-96.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — №10. — С. 85-93.
4. Горобец Л.Н. Проблема нейроэндокринных дисфункций у больных с расстройствами шизофренического спектра (анализ результатов опроса врачей-психиатров) // Рос. психиатр. журн. — 2015. — № 5. — С. 79-84.
5. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Частота встречаемости нейроэндокринных дисфункций у больных с параноидной шизофренией в условиях амбулаторной практики // Психиатрия и психофармакотерапия. — Журнал им. П.Б.Ганнушкина. — 2016. — Т. 10, №3. — С. 27-30.
6. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — № 1. — С. 63-69.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.- Тверь. ООО Издательство «Триада». — 2004. — 304 с.
8. Иващенко Д.В., Кибитов А.О., Сычев Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении // Психическое здоровье. — 2017. — Т.15. — № 2. — С. 91-95.
9. Костерин Д.Н., Мазо Г.Э., Иванов М.В. Применение rispолепта для лечения терапевтически резистентных случаев шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. — Т. 10. — № 1. — С. 46-48.

10. Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении//Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8. — № 3. — С. 22-24.
11. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии//Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — Т. 19. — № 4. — С. 5-14.
12. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 3-1. — С. 90-93.
13. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков // Журнал Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2016. — №3. — С. 98-102.
14. Незнанов Н.Г., Иванов М.В., Мазо Г.Э., Масловский С.Ю., Янушко М.Г. Динамика показателей качества жизни больных шизофренией в процессе лечения рисполептом// Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4. — № 5. — С. 194-195.
15. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. Сертиндол в реальной клинической практике после неудачного курса терапии атипичным антипсихотиком (результаты российской наблюдательной шестимесячной программы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2013. — № 3. — С. 89-99.
16. Akhondzadeh S., Rezaei F., Larijani B. et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research.* — 2006. — V.84 — P. 405-410.
17. Allison D.B., Fontaine K.R., Moonseong H., et al. The distribution of Body Mass Index among Individuals with and without Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* — 1999. — P. 60-215.
18. Alptekin K., Hafez J., Brook S., et al. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol. An international multicenter study. *International Clinical Psychopharmacology.* — 2009. — V.24 (5). — P. 229-238.
19. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs, obesity and diabetes. — *Diabetes Care.* — 2004. — V.27. — P. 596-601.
20. Basson R., Rees P., Wang R.X., et al. Sexual function in chronic illness. — *J Sex Med.* — 2010. — V.71. — P. 374-88.
21. Bernardo M., Vieta E., Sáiz-Ruiz J., et al Grupo RECAP. Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. — *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* — 2011. — V.4. — P. 150-168.
22. Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. — *J Psychopharmacol.* — 2008. — V. 22. — P. 46-55.
23. Cookson J., Hodgson R., Hiram J.W. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. — *J Psychopharmacol.* — 2012. — V.26. — P. 42-51.
24. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. — *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* — 2006. — V. 2. — P. 14.
25. Fleischhacker W.W., Hofer A., Hummer M. *Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge.* Second edition. — 2008. — P. 50.
26. Gaysinskaya V.A., Karatayev O., Chang G.Q., et al. Increased caloric intake after a high-fat preload: relation to circulating triglycerides and orexigenic peptides. — *Physiol Behav.* — 2007. — V. 91. — P. 142-153
27. Gutiérrez M. F., Jesús J. De La Gándara Martín, et al. Switching to ziprasidone in the clinical practice setting: an open-label study/ Int'l. — *J. Psychiatry In Medicine.* — 2013. — Vol. 45(2). — P. 125-142.
28. Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview.- *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — P. 16-28.
29. Henderson D.C. Managing weight gain and metabolic issues in patients treated with atypical antipsychotics.- *J Clin Psychiatry.* — 2008. — P.69-74.
30. Henry J.F., Sherwin B.B. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. — *Behav Neurosci.* — 2012. — V.126. — P. 73-85.
31. Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z—J Psychiatry.* — 2011. — V. 45. — P. 830-837.
32. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H., Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. — *Archives of General Psychiatry.* — 1988. — V.45. — P. 789-796.
33. Kane J., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. — *Schizophr Bull.* — 1993. — V.19. — P. 287-302.
34. Keks, N.A., Copolov, D.L., McKenzie, D.P., et al Basal and haloperidol-stimulated prolactin and symptoms of non-affective and affective psychoses in neuroleptic-free men. — *Biological Psychiatry.* — 1995. — V. 37. — P. 229-234.
35. Kell R., Buckman M.T., Fava M. et al. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies. — *Psychiatr Dev.* — 1984. — V.2. — P. 131-138.
36. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M., et al Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia. — *Clinical Neuropharmacology.* — 2010. — V. 33. — P. 121-125.
37. Kinon J., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. — *Psychopharmacol Bull.* — 1993. — V. 29. — P. 309-314.
38. Laita P., Cifuentes A., Doll A., et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. — *J Child Adolesc Psychopharmacol.* — 2007. — V.17. — P. 487-502.

39. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. — *N Engl J Med.* — 2005. — V.353. — P. 1209-1223.
40. Lublin H., Haug H.J., Koponen H., et al. Ziprasidone versus olanzapine, risperidone or quetiapine in patients with chronic schizophrenia: a 12-week open-label, multicentre clinical trial. — *World J Biol Psychiatry.* — 2009. — V.10. — P. 710-718.
41. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. (Eds.). Expert consensus guideline series. Treatment of schizophrenia. — *Journal of Clinical Psychiatry.* — 1999. — V.60 (Suppl 11). — P. 1-80.
42. Mencacci C. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone in Italian patients with acute exacerbation of schizophrenia: An open-label trial. — *Pharmacopsychiatry.* — 2012. — V.45. — P. 236-240.
43. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J. et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. — *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002. — V.87. — P.5001-5007.
44. Montejo A.L., Majadas S., Rico-Villademoros F., et al., for the Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. — *J Sex Med.* — 2010. — V.7. — P. 3404-3413.
45. Montes J.M., Rodriguez J.L., Balbo E., et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. — *Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* — 2007. — V. 31. — P. 383-388.
46. Moore T.A., Buchanan R.W., Buckley P.F. et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. — *The Journal of Clinical Psychiatry.* — 2007. — V.68. — P. 1751-1762.
47. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance No. 43, London: NI CE. — 2002.
48. Reine G., Lancon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. — *Acta Psychiatr Scand.* — 2003. — V. 108(4). — P. 297-303.
49. Rossi A., Vita A., Tiradritti P., et al. Assessment of clinical and metabolic status, and subjective well-being, in schizophrenic patients switched from typical and atypical antipsychotics to ziprasidone. — *International Clinical Psychopharmacology.* — 2008. — V. 23. — P. 216-222.
50. Rossi A., Cañas F., Fagiolini A. et al. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: Focus on ziprasidone. — *Postgraduate Medicine.* — 2011. — V. 123. — P. 135-159.
51. Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P., et al. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro. — *Biochem Biophys Res Commun.* — 2014. — V. 450. — P. 1383-1389.
52. Simpson G.M., O'Gorman C.J., Loebel A., et al. Long-term improvement in efficacy and safety after switching to ziprasidone in stable outpatients with schizophrenia. — *CNS Spectrum.* — 2008. — V. 13. — P. 898-905.
53. Stip E., Zhornitsky S., Potvin S., et al. Switching from conventional antipsychotics to ziprasidone: a randomized, open-label comparison of regimen strategies. — *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2010. — V. 34. — P. 997-1000.
54. 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. — V. 163. — P. 611-622.
55. Suzuki T. et al. / Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. — *Psychiatry Research.* — 2012. — V. 197. — P. 1-6.
56. Tandon R., Halbreich U., The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. — *J. Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — V. 28, suppl 1. — P. 1-7.
57. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. — *J Clin Psychiatry.* — 2004. — V. 65. — P. 57-61.
58. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G., et al. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. — *J Clin Psychopharmacol.* — 2000. — V.23. — P.595-600.
59. Weiden P.J., Simpson G.M., Potkin S.G., et al. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. — *J Clin Psychiatry.* — 2003. — V. 64. — P. 580-588.
60. Young-Hoon Ko, Kyoung-Sae Na, Chul-Eung Kim, et al. The Effectiveness of Cross-Tapering Switching to Ziprasidone in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. — *Psychiatry Investigation.* — 2014. — V. 11(4). — P. 459-466.

#### Сведения об авторах

**Мазо Галина Элевна** — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Горобец Людмила Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психиатрической эндокринологии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: gorobetsln@mail.ru