

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ

Н.Н.Максимиук, Д.С.Богдашов, В.А.Балясная, М.А.Нематжонов

INFLUENCE OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON THE STATE OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS

N.N.Maksimiuk, D.S.Bogdashov, V.A.Baljasnaya, M.A.Nematjonov

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, nnt93@ya.ru

Изучение показателей липидного и углеводного обмена у больных, принимающих нейролептические и психотропные препараты, является в настоящее время весьма актуальной проблемой. Это связано с увеличением количества лиц, принимающих данные препараты. Особенный интерес представляет изучение влияния психотропной терапии на показатели липидного обмена, процессов перекисного окисления липидов и состояния углеводного обмена при различной величине нейролептической нагрузки. В статье охарактеризовано воздействие типичных и атипичных психотропных препаратов на показатели липидного обмена и углеводного обмена у больных, нуждающихся в психиатрической помощи. Особое внимание уделено влиянию препаратов из группы атипичных антипсихотиков на показатели обмена веществ. Статья посвящена выяснению воздействия антипсихотических препаратов на увеличение веса, развитие диабета и других метаболических расстройств, которые часто приводят к ухудшению клинического течения заболевания и состояния здоровья пациентов. Несмотря на то, что различные изменения метаболизма рассматривались многими авторами, механизмы этих изменений пока окончательно не установлены, а взаимосвязь между показателями липидного и углеводного обмена на фоне применения антипсихотиков и нейролептиков изучена ещё недостаточно.

Ключевые слова: липидный обмен, углеводный обмен, антипсихотические препараты, психотропные средства

Для цитирования: Максимюк Н.Н., Богдашов Д.С., Балясная В.А., Нематжонов М.А. Влияние психотропных препаратов на состояние липидного и углеводного обмена у больных // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С.81-85. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).81-85](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).81-85)

The study of indicators of lipid and carbohydrate metabolism in patients taking neuroleptic and psychotropic drugs is currently a very urgent problem. This is explained by an increase in the number of people taking these drugs. The study of the effect of psychotropic therapy on the parameters of lipid metabolism, lipid peroxidation processes, and the state of carbohydrate metabolism at various values of the neuroleptic load is of particular interest. The article describes the impact of typical and atypical psychotropic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in patients requiring psychiatric care. Particular attention is paid to the effect of drugs from the group of atypical antipsychotics on metabolic parameters. The article is devoted to elucidating the effect of antipsychotic drugs on weight gain, the development of diabetes, and other metabolic disorders, which often lead to a deterioration in the clinical course of the disease and the state of health of patients. Despite the fact that various changes in metabolism have been studied by many authors, the mechanisms of these changes have not yet been finally established, and the relationship between lipid and carbohydrate metabolism indicators against the background of the use of antipsychotics and neuroleptics has not yet been studied enough.

Keywords: lipid metabolism, carbohydrate metabolism, antipsychotic drugs, psychotropic drugs

For citation: Maksimiuk N.N., Bogdashov D.S., Baljasnaya V.A., Nematjonov M.A. Influence of psychotropic drugs on the state of lipid and carbohydrate exchange in patients // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P.81-85. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).81-85](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).81-85)

Возрастание психологической напряженности, обусловленное в первую очередь снижением качества жизни, одной из причин которого является новая коронавирусная инфекция COVID-19, отрицательно воздействует на функциональное состояние человека. Это отражается как на организменном уровне в целом, так и на уровне функционирования отдельных органов и систем. Значительно увеличилось количество лиц, которым показано применение различных психотропных веществ, в том числе антипсихотических препаратов, или нейролептиков. Кроме того, увеличивается количество пациентов с различными соматическими заболеваниями, которым в некоторых

случаях могут быть назначены антипсихотические средства. Однако применение этих препаратов, особенно бесконтрольное, способствует возникновению нарушений обменных процессов, в первую очередь нарушений обмена липидов, углеводов и энергетического обмена [1-3].

Учитывая изложенное, мы поставили перед собой основную цель — определить влияние типичных и атипичных психотропных препаратов на состояние липидного и углеводного обмена при применении препаратов подобного рода как у пациентов, нуждающихся в психиатрической помощи, так и у больных с соматической патологией.

Для достижения поставленной цели были проанализированы источники научной литературы, доступные интернет-издания, а также опыт и результаты применения психотропных средств в условиях наркологической клиники «Нева» (Санкт-Петербург).

Применяемые в настоящее время нейролептики в основном обладают общим механизмом антипсихотического действия. Они блокируют дофаминовые рецепторы, принадлежащие классу D_1 и D_2 , что разрывает аденилатцикличный механизм действия дофамина на эти рецепторы. При этом установлено, что нейролептический эффект препаратов находится в прямой зависимости от их воздействия на рецепторы класса D_2 [4].

В психофармакологии и психофармакотерапии различают две группы нейролептиков: типичные, или традиционные («антипсихотики первого поколения»), и атипичные нейролептики. Два основных различия между указанными группами состоят в различной степени сродства к дофаминовым D_2 -рецепторам и в их воздействии на рецепторы других нейромедиаторных систем. Эти характеристики определяют основные фармакологические эффекты лекарственных средств, этапность применения в терапии и переносимость пациентами. Большая часть нейролептиков оказывает действие не только на дофаминовые рецепторы, но и на серотонинергические ($5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$), гистаминергические (H_1), адренергические, М-холинергические и др. рецепторы [4,5].

Было установлено, что у пациентов с первыми проявлениями шизофрении еще до начала психофармакотерапии при биохимическом исследовании сыворотки крови определялись отклонения в липидном спектре. Влияние различных антипсихотических средств на липидный спектр нельзя назвать односторонним. В частности, использование нейролептика рисперидона способствует ухудшению показателей липидного спектра, а использование препарата галоперидола улучшает показатели липидного обмена. Для исключения осложнений и противоречий в действии антипсихотиков необходимо своевременно проводить диагностику и коррекцию метаболических нарушений. Это является особенно важным при лечении больных с острой шизофренией [6].

Появление препаратов из группы атипичных нейролептиков заставило пересмотреть некоторые подходы к психофармакотерапии. Эффекты препаратов первого поколения нейролептиков связаны главным образом с блокадой дофаминовых рецепторов второго типа (D_2). Механизм действия атипичных нейролептиков предполагает воздействие на различные виды рецепторов, в частности — на гистаминовые (седативный, противозудный, антиаллергический эффект) и серотониновые рецепторы $5HT_{2A}$ (положительное влияние на когнитивную деятельность, регуляция сна, снижение агрессивности). Описанная разница в механизме действия обеспечивает лучшую переносимость таких нейролептиков. Поэтому атипичные нейролептики во многих случаях вытеснили лекарственные средства первого поколения из клинической практики. В то же время широкое применение препаратов данной группы позволило выявить значи-

тельное количество нежелательных эффектов, среди которых наиболее частыми являются увеличение веса, развитие сахарного диабета и других метаболических расстройств. Эти проявления ухудшают качество жизни пациентов и приводят к снижению комплаенса, что в свою очередь способствует уменьшению эффективности терапии. Тем не менее, неоспоримым преимуществом применения нетипичных нейролептиков является редкая встречаемость таких побочных эффектов, как экстрапирамидные расстройства и злокачественный нейролептический синдром.

Исследование взаимосвязи применения нейролептиков и появления нежелательных эффектов по-прежнему вызывает стойкий междисциплинарный интерес многих специалистов. Установлено, что применение атипичного нейролептика оланзапина вызывает нарушение энергетического обмена. Клинически подобное нарушение проявляется увеличением массы тела, а лабораторными критериями служат отклонения в обмене липидов и углеводов, выявляемые при биохимическом исследовании сыворотки крови. На кафедре психиатрии университета Эмори в Атланте была обработана информация о 2775 больных, получавших различные виды нейролептической терапии с целью выявления повышенного уровня глюкозы в крови пациентов. Для статистической оценки были выбраны уровни глюкозы в 160 мг/дл и 200 мг/дл. Результаты исследования показали, что уровень глюкозы в 160 мг/дл отмечался у 12,5% пациентов, получавших оланзапин, и у 5,2% пациентов, получавших препараты из группы типичных антипсихотиков. Для уровня глюкозы в 200 мг/дл это соотношение составляло 5,4 и 1,7% соответственно. При проведении отдельных измерений в группе пациентов моложе 60 лет установлено, что 10,5% пациентов, для которых препаратом выбора стал оланзапин, показали повышенный уровень глюкозы в крови, в то время как среди пациентов, находящихся на терапии типичными нейролептиками, таких случаев не было. Предположительно, результаты более старшей возрастной группы могли быть искажены не выявленными ранее возрастными нарушениями углеводного обмена, которые проявлялись у них на субклиническом уровне независимо от антипсихотической терапии [7].

В университете штата Индиана в США в исследовании под руководством В. Фарвела была установлена взаимосвязь между увеличением массы тела пациентов, получающих оланзапин, и возникновением сахарного диабета. В исследовании приняли участие более 3 тысяч больных, отобранных по установленным критериям. Было достоверно подтверждено, что из всех больных, принимавших оланзапин в течение одного года, у 8% развился сахарный диабет. У пациентов контрольной группы, принимавших лекарственные средства группы типичных нейролептиков, сахарный диабет развился лишь в 3% случаев [8].

В исследованиях, выполненных под руководством Кэрола Е. Коро в Великобритании с участием более 18000 пациентов, установлена связь нарушений липидного и углеводного обмена с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Авторами было выявлено пятикратное увеличение риска разви-

тия гиперлипидемии у пациентов на фоне применения оланзапина [9].

Д.Готельф с соавторами изучили состояние энергетического обмена у пациентов, принимавших оланзапин. Было установлено, что избыточная масса тела приводит к резкому снижению качества жизни и значительно ухудшает приверженность больных к лечению. Наиболее ярко данная закономерность прослеживается у подростков. Исследователи высказали предположение, что причиной увеличения массы тела пациентов является употребление избыточного объема пищи или снижение энергетических потребностей организма, например при недостатке физических нагрузок. При исследовании калорийности потребляемой пищи и энергетических затрат организма анализировали данные 20 пациентов с диагнозом шизофрении. Из них у 10 применялась психофармакотерапия оланзапином, а у оставшихся 10 — галоперидолом. Результаты исследования показали, что увеличение массы тела во второй группе составило в среднем 1,7 кг. В первой группе, т.е. у пациентов, принимавших оланзапин, увеличение массы тела оказалось более высоким и достигло среднего значения 3,2 кг. При этом значительной разницы в активности и энергетических потребностях организма отмечено не было. В качестве патогенетического механизма, ответственного за увеличение потребности в пище, авторами была предложена гипотеза о блокаде оланзапином гистаминовых и серотониновых рецепторов в гипоталамусе и нарушение панкреатической секреции инсулина [10].

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение проблемы двусторонней связи между эффективностью препарата и его основным побочным эффектом. Группой ученых под руководством Х.Ашер-Сванум было проведено исследование по выявлению взаимосвязи между возрастанием массы тела пациента и эффективностью психофармакотерапии. Результат исследования наглядно показал, что терапевтический эффект лекарственного средства и увеличение массы тела находятся в прямой зависимости друг от друга. В исследовании была обработана информация о более чем 1900 больных, которые получали оланзапин как основное психофармакотерапевтическое средство. В контрольную группу вошли пациенты, принимавшие галоперидол. Соотношение пациентов в группах составляло 2:1. Полученные результаты подтвердили, что пациенты, в большей мере демонстрирующие увеличение массы тела, также показывают больший терапевтический эффект от лечения основного заболевания. Авторы не сделали выводов о тесной взаимосвязи данных процессов. Но при этом указали, что при исследовании не были учтены поведенческие, генетические, клинические и ряд других факторов [11].

У пациентов, принимающих оланзапин, часто наблюдается развитие заболеваний, достоверно связанных с гиперлипидемией. Так, группа английских дерматологов под руководством Чанг описали несколько случаев возникновения ксантом на фоне применения оланзапина. Причину нарушений липидного и углеводного видов обменов исследователи

увидели в одном из механизмов действия оланзапина. Действуя на ЦНС, оланзапин изменяет реакцию организма на гипергликемию, в результате чего β -клетки поджелудочной железы уменьшают секрецию инсулина. В результате развивается прогрессирующая гипергликемия на фоне инсулиновой недостаточности. Для борьбы с этим явлением применяют глибурид [13].

Перспективным направлением исследований является фармакогенетика. Она особенно важна при выяснении механизма, лежащего в основе нарушения липидного обмена и увеличения массы тела у пациентов, получающих оланзапин. Препарат эффективен почти у 70% пациентов, но лишь у 30-60% проявляются нарушения обмена веществ. Некоторые ученые предполагают, что объяснением подобного противоречия может стать генетический механизм. Когда будут выявлены гены, отвечающие за восприимчивость к препарату и развитие нежелательного побочного эффекта, тогда появится возможность прогнозировать эффективность лечения. Это имело бы большое клиническое значение. Одним из наиболее изучаемых генов, предположительно ответственных за воздействие оланзапина на человеческий организм, является HTR_2C , который кодирует рецептор 5-HT_{2c} [14].

Установлено воздействие препарата рисперидон на индукцию мРНК двух генов, участвующих в регуляции липогенеза. Кроме этого, рисперидон способен уменьшать содержание одной из фракций адипонектина и угнетать процесс фосфорилирования инсулиновых рецепторов в периферических органах. Этот эффект лежит в основе развития инсулинорезистентности у пациентов, принимающих рисперидон [15-17].

Для уточнения надежности причинно-следственной связи между нарушениями липидного спектра и терапией нейролептиками были проведены исследования, направленные на определение роли шизофрении в повышении уровня триглицеридов в сыворотке крови. Результаты исследования оказались отрицательными. Более того, было установлено, что у пациентов, страдающих шизофренией, уровень триглицеридов в крови ниже, чем у других групп населения. Однако в данном исследовании не учитывались особенности диеты пациентов, что заставляет относиться к его результатам с большой осторожностью, так как в работах М. Айзаак была убедительно показана важность этой информации [18].

В наркологической практике при лечении хронического алкоголизма, наркомании и токсикоманий также используют нейролептики и антидепрессанты. Они необходимы как для восстановления нарушенных функций организма человека, так и для устранения поведенческих нарушений и подавления патологического влечения к токсическим веществам, а также для стабилизации психического состояния пациента. С этой целью используют нейролептики пролонгированного действия, атипичные антипсихотики и антидепрессанты. Поскольку поддерживающую терапию проводят в течение довольно длительного времени, необходимо контролировать показатели обмена веществ у пациентов. Особенно это относится к больным

алкоголизмом, у которых чаще всего встречаются нарушения липидного обмена и повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Этот вопрос является весьма актуальным, и в настоящее время одним из наиболее перспективных препаратов для лечения алкоголизма представляется атипичный нейролептик кветиапин [19]. Однако и для него описаны побочные явления в виде увеличения уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Следовательно, вопрос оптимального контроля показателей обмена веществ у пациентов, страдающих алкоголизмом и принимающих нейролептики, на данный момент остается до конца не решенным.

При применении пациентами типичных и атипичных нейролептиков одновременно было обнаружено повышение показателей уровня общего холестерина, триглицеридов, а также липопротеинов, принимающих участие в его транспорте по организму [20].

Необходимо отметить, что современные нейролептики вызывают меньше нежелательных эффектов в сравнении с препаратами первого поколения. Однако недостатком является то, что при их применении появляются нарушения липидного обмена, может наблюдаться появление избыточной массы тела, а также нарушение углеводного обмена и, как следствие, развитие инсулинорезистентности. Изложенные обстоятельства являются ограничивающим фактором для применения нейролептиков в клинической практике.

При назначении антипсихотических препаратов в специализированных клиниках, а также их назначении больным с другими видами патологий необходимо проводить всестороннее исследование метаболизма в организме пациентов. Это будет способствовать профилактике появления нарушений обменных процессов и предотвращать развитие метаболического синдрома. Поэтому терапия нейролептиками должна быть не только эффективной, но и безопасной.

1. Салехов С.А., Корабельникова И.А., Салехова Ю.С. и др. Патогенетическое обоснование развития нейротоксикации после психологической коррекции // Вестник Новгородского государственного университета. 2021. №1(122). С.54-57. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).54-57](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).54-57)
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. и др. Нейролептические метаболические нарушения при лечении антипсихотическими средствами нового поколения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т.114(2). С.59-68.
3. Кибитов О.А., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т.28. №1. С.90-100.
4. Психиатрия: национальное руководство / Под ред.: Ю.А.Александровский, Н.Г.Незванов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1008 с.
5. Ястребов Д.В. Антипсихотическая терапия с использованием атипичных нейролептиков // Рос. психиатр. журн. 2013. Т.1. С.71-82.
6. Любов Е.Б., Митина Ю.В., Сюзкина О.В. и др. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы длительного лечения атипичными антипсихотиками больных шизофренией в повседневной внебольничной психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т.20. Вып.1. С.33-42.

7. Dunlop B.W., Sternberg M., Phillips L.S. et al. Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and typical antipsychotics // Psychopharmacol. Bull. 2003. Vol.37(3). P.99-117.
8. Farwell W.R., Stump T.E., Wang J. et al. Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone // J Gen Intern Med. 2004. Vol.19(12). P.1200-1205. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.40126.x>
9. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients // Arch Gen Psychiatry. 2002. Vol.59(11). P.1021-1026. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1021>
10. Gothelf D., Falk B., Singer P. et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine // Am J Psychiatry. 2002. Vol.159(6). P.1055-1057. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.1055>
11. Ascher-Svanum H., Stensland M., Zhao Z., Kinon B.J. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia // BMC Psychiatry. 2005. Vol.5. Article number: 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-3>
12. Ball M.P., Coons V.B., Buchanan R.W. A program for treating olanzapine-related weight gain // Psychiatr Serv. 2001. Vol.52(7). P.967-969. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.7.967>
13. Chang H.Y., Ridky T.W., Kimball A.B. et al. Eruptive xanthomas associated with olanzapine use // Arch Dermatol. 2003. Vol. 139 (8). P.1045-1048. DOI: <https://doi.org/10.1001/archderm.139.8.1045>
14. Fraguas D., Kirchoff D. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain // Med Sci Monit. 2006. Vol.12(5). P.LE6-7.
15. Lauressergues E., Martin F., Helleboid A. Overweight induced by chronic risperidone exposure is correlated with overexpression of the SREBP-1c and FAS genes in mouse liver // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2011. Vol.383. №4. P.423-436. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-010-0597-3>
16. Bai Y.M., Chen T.T., Yang W.S. et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study // Schizophr. Res. 2009. Vol.111. №1-3. P.1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.014>
17. Chintoh A.F., Mann S.W., Lam L. et al. Insulin resistance and secretion in vivo: effects of different antipsychotics in an animal model // Schizophr. Res. 2009. Vol.108. №1-3. P.127-133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.012>
18. Isaac M.B., Isaac M.T. Olanzapine and weight gain // Am J Psychiatry. 2005. Vol. 162 (9). P.1764-1765. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1764>
19. Ray L.A., Heydari A., Zorick T. Quetiapine for the treatment of alcoholism: scientific rationale and review of the literature // Drug Alcohol Rev. 2010. Vol. 29 (5). P. 568-575. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00185.x>
20. Кибитов А.О., Ивашенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2017. №1. С.2-13. DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.40.4982>

References

1. Salekhov S.A., Korabelnikova I.A., Salekhova Yu.S., et al. Patogeneticheskoye obosnovaniye razvitiya neyrointoksikatsii posle psikhologicheskoy korrektsii [Pathogenetic substantiation of the development of neurointoxication after psychological correction]. Bulletin of the Novgorod State University, 2021, no. 1(122), pp. 54-57. doi: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).54-57
2. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. Neyrolepticheskiye metabolicheskiye narusheniya pri lechenii antipsikhoticheskimi sredstvami novogo pokoleniya [Neuroleptic metabolic disorders in the treatment of new generation antipsychotic drugs]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakov – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry, 2014, vol. 114(2), pp. 59-68.
3. Kibitov O.A., Mazo G.E. Metabolicheskiye pobochnyye efekty atipichnykh antipsikhotikov: mezindividual'naya

- variabel'nost' i geneticheskiy risk [Metabolic side effects of atypical antipsychotics: interindividual variability and genetic risk]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 90-100.
4. Aleksandrovsky Yu.A., Neznanov N.G. *Psikiatriya: natsional'noye rukovodstvo. 2-ye izd., pererab. i dop* [Psychiatry: a national guide. 2nd ed., red. and add]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018. 976 p.
 5. Yastrebov D.V. Antipsikhoticheskaya terapiya s ispol'zovaniyem atipichnykh neyroleptikov [Antipsychotic therapy using atypical neuroleptics] *Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal – Russian Psychiatric Journal*, 2013, vol. 1, pp. 71-82.
 6. Lyubov Ye.B., Mitina YU.V., Syumkina O.V., et al. *Farmakoepidemiologicheskii i farmakoekonomicheskii analizy dlitel'nogo lecheniya atipichnymi antipsikhotikami bol'nykh shizofreniyey v povsednevnoy vnebol'nichnoy psikiatricheskoy praktike* [Pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analysis of long-term treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients in everyday outpatient psychiatric practice]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry*, 2010, vol. 20, no. 1, pp. 33-42.
 7. Dunlop B.W., Sternberg M., Phillips L.S., et al. Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and typical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.*, 2003, vol. 37(3), pp. 99-117.
 8. Farwell W.R., Stump T.E., Wang J., et al. Weight gain and new onset diabetes associated with olanzapine and risperidone. *J Gen Intern Med.*, 2004, vol. 19(12), pp. 1200-1205. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.40126.x
 9. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J., et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, vol. 59(11), pp. 1021-1026. doi: 10.1001/archpsyc.59.11.1021
 10. Gothelf D., Falk B., Singer P., et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 159(6), pp. 1055-1057. doi: 10.1176/appi.ajp.159.6.1055
 11. Ascher-Svanum H., Stensland M., Zhao Z., Kinon B.J. Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2005, vol. 5, article no. 3. doi: 10.1186/1471-244X-5-3
 12. Ball M.P., Coons V.B., Buchanan R.W. A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv.*, 2001, vol. 52(7), pp. 967-969. doi: 10.1176/appi.ps.52.7.967
 13. Chang H.Y., Ridky T.W., Kimball A.B., et al. Eruptive xanthomas associated with olanzapine use. *Arch Dermatol.*, 2003, vol. 139(8), pp. 1045-1048. doi: 10.1001/archderm.139.8.1045
 14. Fraguas D., Kirchoff D. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Med Sci Monit.*, 2006, vol. 12(5), pp. 6-7.
 15. Laursen E., Martin F., Helleboid A. Overweight induced by chronic risperidone exposure is correlated with overexpression of the SREBP-1c and FAS genes in mouse liver. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2011, vol. 383, no. 4, pp. 423-436. doi: 10.1007/s00210-010-0597-3
 16. Bai Y.M., Chen T.T., Yang W.S., et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr. Res.*, 2009, vol. 111, no. 1-3, pp. 1-8. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.014
 17. Chintoh A.F., Mann S.W., Lam L., et al. Insulin resistance and secretion in vivo: effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr. Res.*, 2009, vol. 108, no. 1-3, pp. 127-133. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.012
 18. Isaac M.B., Isaac M.T. Olanzapine and weight gain. *Am J Psychiatry*, 2005, vol. 162(9), pp. 1764-1765. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1764
 19. Ray L.A., Heydari A., Zorick T. Quetiapine for the treatment of alcoholism: scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev.*, 2010, vol. 29(5), pp. 568-575. doi: 10.1111/j.1465-3362.2010.00185.x
 20. Kibitov A.O., Ivaschenko D.V., Sychev D.A. *Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoy farmakoterapii shizofrenii* [Pharmacogenetic approach to improving the effectiveness and safety of antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv – Modern therapy of mental disorders*, 2017, no. 1, pp. 2-13. doi: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982