

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: проблемы и критерии выбора препарата

С.Г. Бурчинский,

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В настоящее время психофармакология является одной из наиболее интенсивно и динамично развивающихся областей современной медицины. Это связано, прежде всего, с тем, что психическая патология – это одна из ведущих причин заболеваемости и инвалидизации населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 30% популяции развитых стран регулярно принимает различные нейро- и психотропные средства [16]. Среди лиц пожилого и старческого возраста этот показатель составляет 45-50%, чей удельный вес в современном обществе неуклонно возрастает. Поэтому вполне объясним повышенный интерес фармакологов и клиницистов к разработке и внедрению в практику новых препаратов для лечения различных форм психических расстройств.

Когда в 1952 г. была обнаружена эффективность хлорпромазина (аминазина) при психозах, с того времени фактически началась эра фармакотерапии наиболее тяжелых психических заболеваний, в том числе различных форм шизофрении. На сегодняшний день нейролептики составляют одну из основных групп современных психофармакологических средств.

Однако многолетний опыт применения традиционных (конвенционных) нейролептиков (производных фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона) засвидетельствовал и негативные тенденции, в частности, учащение показателей резистентности к проводимой терапии нейролептиками, составляющих по различным данным, 30-40% [16; 35].

Конвенционные нейролептики оказались малоэффективны в коррекции негативной симптоматики, когнитивных и аффективных нарушений при шизофрении. К тому же, упомянутые препараты вызывали развитие целого ряда серьезных побочных эффектов, отрицательные последствия которых во многих случаях существенно перевешивали их положительное клиническое действие (экстрапирамидные побочные эффекты, злокачественный нейролептический синдром, кардиотоксичность и др.).

Безопасность психофармакотерапии зачастую является более значимой и актуальной, чем ее эффективность. При анализе общих критериев оптимальности лекарственного средства для применения в неврологической практике важными критериями являются:

1) эффективность и широта терапевтического спектра (возможность и целесообразность применения при различных клинических формах патологии);

2) безопасность (в психиатрическом и соматическом плане);

3) широта дозового диапазона, то есть разрыв между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами (возможность применения в виде различных дозовых схем и курсов, ударной и поддерживающей терапии, простота титрования дозы и т.д.);

4) минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия (возможность применения как в виде монотерапии, так и в рамках комбинированного фармакотерапевтического воздействия);

5) экономическая доступность.

Следует особо отметить, что в данном перечне критериев безопасности, несмотря на прямое упоминание только один раз, фактически является основой обеспечения и таких критериев, как: широта дозового диапазона и минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия. Таким образом, большая часть критериев оптимальности психотропного средства определяется характеристиками его безопасности.

Следовательно, одной из важнейших задач нового этапа развития психофармакологии стала разработка нейролептиков, не уступающих по эффективности конвенционным препаратам, но превосходящих их по широте терапевтического действия и по критериям безопасности. Появившиеся препараты нового поколения получили общее наименование «атипичные антипсихотики», к которым в настоящее время относят клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон, амисульприд, арипипразол, сертиндол и некоторые другие препараты.

В многочисленных клинических исследованиях была показана высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении коррекции не только позитивной, но и негативной, когнитивной и аффективной симптоматики, а также в ситуациях резистентности к терапии конвенционными нейролептиками [10; 26; 33]. Таким образом, клинико-фармакологический спектр активности данных препаратов оказался существенно шире, чем у классических представителей данной группы при сопоставимом по выраженности собственном антипсихотическом эффекте. Во многом это связано с особенностями механизма действия атипичных антипсихотиков,

а именно их избирательностью в отношении мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем мозга, и гораздо менее выраженным действием на нигростриарную систему, что напрямую связано с существованием более благоприятными характеристиками их безопасностью. При этом каждый из упомянутых атипичных антипсихотиков характеризуется своеобразием механизмов действия, клинических эффектов, характеристик безопасности и, соответственно, различиями в терапевтическом спектре, что определяет целесообразность назначения конкретного препарата при определенных клинических формах и синдромах.

Существует достаточное количество фактов, свидетельствующих о том, что спектр клинического действия антипсихотиков второго поколения (собственно антипсихотическое, седативное, активирующее, антидепрессивное и др.), его своеобразие у различных представителей данной группы, а также развитие осложнений фармакотерапии определяются интегральным механизмом, связанным с комплексным воздействием этих средств на различные рецепторные структуры в головном мозге, в том числе не только на дофаминовые, но и серотониновые, адренергические, гистаминовые, холинергические, NMDA- и другие рецепторные системы [19; 35].

Ввиду вышесказанного, целесообразно будет остановиться на наиболее частых осложнениях, возникающих в процессе терапии атипичными антипсихотиками, и оценить степень риска при назначении того или иного препарата данной группы. Следует сразу же подчеркнуть, что прямых исследований, посвященных сравнительной оценке безопасности различных атипичных антипсихотиков, выполненных с соблюдением всех требований доказательной медицины, проведено крайне мало. Поэтому сегодня подобный анализ может строиться только на сопоставлении результатов проведенных исследований, нередко существенно различающихся по своим целям и дизайну.

Неврологические осложнения

Согласно современным представлениям, неврологические побочные эффекты, возникающие при применении нейролептиков, можно разделить на острые, подострые и хронические [12; 19; 25].

К острым реакциям относится развитие острой дистонии, к подострым – акатизия и синдром паркинсонизма, к хроническим – поздняя дистония и поздняя дискинезия. Упомянутые побочные эффекты принадлежат к наиболее тяжелым осложнениям нейролептической терапии и чаще всего являются причиной прекращения лечения. Спрогнозировать их развитие достаточно сложно, учитывая нередкое отсутствие корреляции между выраженностью этих осложнений и дозой, а также длительностью приема препарата.

Важнейшее преимущество антипсихотиков второго поколения – это минимальная выраженность неврологических осложнений. К наиболее безопасным в этом плане относятся клозапин, кветиапин и оланзапин. Для оланзапина – одного из наиболее эффективных и популярных современных атипичных антипсихотиков – этот риск является минимальным, и, в отличие от рисперидона

или амисульприда, определяется весьма незначительным уровнем связывания оланзапина с D_2 - рецепторами при применении его в терапевтических дозах [30]. При этом для амисульприда риск развития экстрапирамидных осложнений в виде синдрома паркинсонизма и поздней дискинезии существенно возрастает в верхнем диапазоне терапевтических доз (600-1000 мг/сут). При применении оланзапина возможны лишь достаточно редкие, эпизодические проявления незначительно либо умеренно выраженной акатизии [10]. Рисперидон обладает дозозависимой способностью вызывать экстрапирамидные реакции (ЭПР), в дозировках 8-10 мг/сут – поздние дискинезии, причем в дозах свыше 10 мг/сут риск развития ЭПР становится сопоставимым с таковым галоперидола, что обуславливает необходимость применения рисперидона в более низком диапазоне доз (4-6 мг/сут) [2; 22]. Кветиапин вызывает клинически значимые проявления сонливости и головокружения (до 18%), что может спровоцировать пациента к отказу от продолжения лечения [1, 2]. Подобные побочные эффекты присущи и арипипразолу. При применении амисульприда также нередки проявления тревожности, инсомнии, ажитации [25].

Нейролептический синдром

Нейролептический синдром (НС) представляет собой весьма опасное, хотя и достаточно редкое, осложнение нейролептической фармакотерапии, характеризующееся, прежде всего, такими клиническими симптомами как гипертермия, мышечная ригидность, вегетативные нарушения и делирий [11]. При применении атипичных антипсихотиков НС развивается крайне редко, по сути, в единичных случаях, причем в любом диапазоне доз [14]. Данные о более высоком риске развития указанного осложнения при лечении каким-либо конкретным антипсихотиком второго поколения отсутствуют [26], что связано с индивидуальной гиперчувствительностью организма.

Антихолинергические эффекты

К наиболее распространенным антихолинергическим эффектам (АХЭ) при приеме нейролептиков относятся: сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушения аккомодации, обострение закрытоугольной глаукомы, нарушения когнитивных функций и делирий [22]. Кроме того, в определенной мере с блокадой центральных М-холинорецепторов связано и такое нарушение сексуальной функции, как расстройство эякуляции [12]. Хотя опасность упомянутых эффектов в целом существенно меньше, чем неврологических осложнений или НС [25], однако во многих случаях они могут привести к нарушению режима лечения и способствовать отказу от проводимой терапии.

Из всех атипичных антипсихотиков в наибольшей мере риск развития АХЭ характерен для клозапина [26]. У остальных препаратов данной группы возможность развития АХЭ в процессе лечения невелика. В особенности этот риск незначителен для амисульприда и, в большей степени – для кветиапина [26]. При применении оланзапина риск развития АХЭ весьма невелик (1-5 на 100 случаев) [25, 26].

Сердечно-сосудистые осложнения

Серьёзным осложнением данного типа является токсическое воздействие нейролептиков на проводящую систему сердца и, в частности, удлинение интервала P-Q с риском развития мерцания желудочков, а иногда и атриовентрикулярной блокады. Такая опасность в большей мере существует при приеме классических нейролептиков, в то время как у их атипичных представителей данный риск весьма незначителен. Однако в наибольшей степени он имеется при приеме зипразидона [25, 26], в меньшей мере – рисперидона [2], и практически минимален для других препаратов данной группы.

Другими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нейролептиков являются ортостатическая гипотензия и тахикардия. Оба осложнения нередко возникают независимо при приеме клозапина, в то время как рисперидон и кветиапин могут вызывать ортостатическую гипотензию и ассоциированную с ней тахикардию [1, 2; 25]. У остальных препаратов данной группы и, прежде всего, у амисульприда и оланзапина возможность развития кардиальных и вазогенных осложнений ограничивается единичными случаями.

Нейроэндокринные осложнения

С клинической стороны наиболее значимым осложнением подобного рода является гиперпролактинемия, связанная с блокадой D₂-рецепторов в гипоталамо-гипофизарной системе, и возникающим вследствие этого в данном регионе ЦНС нейромедиаторным дисбалансом. Следует подчеркнуть, что гиперпролактинемия ассоциирована с целым комплексом серьезных нарушений функций организма, таких как:

- галакторея;
- водный и электролитный дисбаланс;
- сексуальная дисфункция;
- остеопороз;
- поведенческие эффекты (враждебность, депрессия, тревога);
- повышение массы тела;
- аутоиммунные нарушения;
- повышенный риск развития новообразований [12].

Поэтому риск развития данного осложнения должен подвергаться исчерпывающей оценке при выборе препарата.

В наибольшей степени опасность развития гиперпролактинемии возникает при лечении рисперидоном. Этот препарат может повышать уровень пролактина в крови до величин, сопоставимых с таковыми для галоперидола. Данное осложнение наблюдается у более, чем половины пациентов, принимающих рисперидон [26]. Тесно сопряжены с развитием гиперпролактинемии и такие нежелательные эффекты, как аменорея, галакторея, гинекомастия, эректильные и эякуляторные дисфункции [5; 24].

Достаточно высокий риск развития гиперпролактинемии отмечается и при лечении зипразидоном [24]. Менее выражен упомянутый риск при применении оланзапина, а еще меньше – при применении амисульприда [8; 25].

Таким образом, антипсихотик второго поколения – рисперидон является потенциально опасным в плане возможного развития комплексной нейроэндокринной дисфункции. Следует помнить и о риске развития пролактин-зависимой карциномы молочной железы при длительной терапии упомянутым препаратом, а также импотенции у мужчин [25, 26].

Клозапин и кветиапин лишены риска развития гиперпролактинемии, поскольку не обладают сродством к D₂-рецепторам в гипоталамо-гипофизарной системе [3]. Вместе с тем для клозапина достаточно высок риск сексуальных осложнений, очевидно, опосредованных через другие механизмы, в частности – ослабление либидо у мужчин и женщин, аменорея, эякуляторные дисфункции [4].

Метаболические нарушения

При терапии атипичными антипсихотиками развитие метаболических побочных эффектов может представлять серьезную проблему. В процессе лечения указанными препаратами, по сравнению с классическими средствами [7; 15], вероятность возникновения нежелательных проявлений и их выраженность существенно выше.

Частым побочным эффектом данного типа является увеличение массы тела. В то же время нередко большую опасность представляют ассоциированные с увеличением массы гиперлипидемия и гипергликемия, а также увеличение риска развития сахарного диабета 2-го типа [15; 18]. Возможные механизмы развития упомянутых эффектов в процессе терапии атипичными антипсихотиками включают нейроэндокринные изменения в гипоталамусе, блокаду серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}-рецепторов, формирование резистентности к инсулину и т.д. [15; 21; 25]. Считается, что риск возникновения данных эффектов возрастает у пациентов, генетически предрасположенных к нарушениям обмена глюкозы и диабету, у лиц с гипертриглицеридемией, изначально избыточной массой тела, артериальной гипертензией и т.д., а также параллельно длительности антипсихотической терапии, но не связан с дозой препарата [18; 32]. В итоге, оценка риска метаболических нарушений нередко становится одним из ведущих факторов выбора атипичного антипсихотика.

Из всех средств упомянутой группы наибольшая вероятность увеличения массы тела и других метаболических побочных эффектов связана с приемом клозапина (до 40%) и несколько в меньшей степени – оланзапина, что в ряде случаев может повлиять на соотношение риск/польза при лечении указанными препаратами [2; 3; 15; 26]. Так, при приеме оланзапина нейрометаболические осложнения являются наиболее частыми среди всего спектра побочных эффектов данного препарата и ассоциированы с возможностью отказа от дальнейшего лечения в связи с их развитием [9; 23]. В среднем частота увеличения массы тела более, чем на 7% при приеме оланзапина составляет 13-20% [23; 36], причём основной набор массы отмечается в течение первого месяца терапии, что позволяет говорить об определенной предрасположенности ряда пациентов к развитию указанного осложнения. Для

Таблица. Сравнительные характеристики безопасности атипичных антипсихотиков

Препарат	Значимый риск развития побочных эффектов	Минимальный риск развития побочных эффектов
Клозапин	Агранулоцитоз Метаболические осложнения Антихолинергические эффекты	Неврологические осложнения Гиперпролактинемия
Оланзапин	Метаболические осложнения	Неврологические осложнения Сердечно-сосудистые нарушения Нарушения системы крови
Рисперидон	Гиперпролактинемия, Ортостатическая гипотензия Экстрапирамидные осложнения	Поздние дискинезии Кардиотоксичность
Кветиапин	Функциональные неврологические расстройства Ортостатическая гипотензия	Двигательные неврологические осложнения Гиперпролактинемия Метаболические осложнения
Амисульприд	Неврологические осложнения Метаболические осложнения	Гиперпролактинемия Антихолинергические эффекты Сердечно-сосудистые нарушения
Арипипразол	Неврологические осложнения Ортостатическая гипотензия	Гиперпролактинемия
Зипразидон	Кардиотоксичность Гиперпролактинемия	Метаболические осложнения

снижения риска проявления данного побочного эффекта, рекомендуется применение препарата в минимально эффективных терапевтических дозах, диета с пониженным содержанием жиров, физические нагрузки, а также прием некоторых лекарственных средств, в частности, метформина, позволяющего не только снизить массу тела, но и нормализовать уровень глюкозы и липопротеидов низкой плотности, а также снизить уровень инсулина в крови [17; 21]. При этом следует отметить, что несмотря на увеличение массы тела и гиперлипидемию, ассоциированные с приемом оланзапина, риск развития фармакоиндуцированного сахарного диабета в данном случае остается незначительным [17]. Кроме того, следует помнить, что при терапии рисперидоном интенсивность увеличения массы тела сохраняется гораздо дольше – на 2-м месяце лечения данным препаратом темпы ее развития были такими же, как и на 1-м месяце, в то время как при приеме оланзапина, начиная со 2-го месяца прибавка массы существенно снижается [6], что может оказывать значимое благоприятное влияние на приверженность терапии оланзапином по сравнению с рисперидоном.

Что касается других атипичных антипсихотиков, то риск развития метаболических осложнений может являться определенной проблемой при применении амисульприда;

при терапии кветиапином или зипразидоном этот риск минимален [16; 18; 26]. При использовании всех атипичных антипсихотиков потенциал развития данного типа осложнений существенно выше у женщин [6], что может свидетельствовать об определенных генетических механизмах, ответственных за их возникновение.

Нарушения со стороны системы крови

Развитие агранулоцитоза является хорошо известным и наиболее клинически значимым риском при применении клозапина (1-3%), вследствие чего данный препарат назначается только при резистентных формах шизофрении при неэффективности либо непереносимости других препаратов нейролептиков. Обязательный ежедневный контроль количества лейкоцитов необходим в течение всего периода лечения клозапином и несколько недель после его отмены. При снижении числа лейкоцитов на 30% или ниже 3000, следует немедленно отменить препарат [2, 3; 27]. При лечении другими атипичными антипсихотиками случаи развития нейтроили тромбоцитопении носят спорадический характер и, как правило, не являются клинически значимыми.

Проблема безопасности терапии нейролептиками и, в частности, применение атипичных антипсихотиков является исключительно многогранной и не исчерпывается рассмотренными аспектами. Отдельного анализа заслуживают вопросы безопасного перехода с одного препарата на другой, комбинированной терапии различными средствами данной группы с другими психо- и соматотропными средствами, выявления взаимосвязи показателей эффективности и безопасности и т.д. Тем не менее, даже краткий анализ данной проблемы позволяет говорить об обоснованности тех или иных предпочтений при выборе препарата из группы атипичных антипсихотиков (таблица).

В данном контексте заслуживает особого внимания один из наиболее широко применяемых современных атипичных антипсихотиков – оланзапин, причем именно с позиций анализа соотношения эффективность/безопасность. В рамках большого метаанализа эффективности различных препаратов указанной группы по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) было подтверждено превосходство оланзапина над рисперидоном, кветиапином и арипипразолом [31]. Преимущества оланзапина были доказаны в большом Кокрановском обзоре [29]. Особо следует подчеркнуть, что указанный препарат имеет максимальную способность купировать негативную симптоматику, что является его важнейшим преимуществом среди других представителей атипичных антипсихотиков с клинической и медико-социальной точек зрения [34]. Именно оланзапин, наряду с клозапином, может рассматриваться в качестве эталона антипсихотической терапии при резистентной шизофрении [20], то есть в рамках одной из ведущих проблем современной психиатрии. Следует также упомянуть и о таком значимом преимуществе оланзапина как максимальное улучшение когнитивных функций у пациентов с шизофренией на фоне приема других атипичных антипсихотиков (амисульприд, рисперидон) [13].

При терапии оланзапином отмечается более высокий уровень комплаенса, чем при лечении другими атипичными антипсихотиками. Так, частота случаев отказа от лечения данным препаратом была достоверно ниже, чем при терапии рisperидоном [13] и кветиапином [28].

С точки зрения безопасности, реальную проблему в рамках фармакотерапии оланзапином могут представлять только метаболические нарушения, которые, однако, могут корректироваться упомянутыми выше методами.

В итоге, с учетом соотношения эффективность\безопасность, оланзапин можно рассматривать как препарат выбора в лечении как острого эпизода шизофрении, так и в рамках поддерживающей терапии, а также при фармакорезистентных клинических формах.

Из крайне ограниченного числа препаратов оланзапина, зарегистрированных в Украине, особого внимания заслуживает препарат Золафрен (ООО «Адамед», Польша) в форме таблеток, содержащих по 5 мг и 10 мг действующего вещества. Золафрен производится в полном соответствии с европейскими стандартами качества и в то же время является экономически доступным для пациентов. Последний фактор нередко играет определяющую роль при выборе того или иного средства, особенно в условиях длительной противоречивой терапии, и в этом плане целесообразность применения Золафрена заслуживает первоочередного внимания, особенно с точки зрения соотношения эффективность\безопасность.

Выводы

Таким образом, разработка и внедрение в практику новых антипсихотических препаратов за последние годы заметно активизировались. В то же время, необходимо помнить, что, наряду с оценкой показателей эффективности, только всесторонний учет характеристик безопасности и соответствия их современным требованиям позволит обоснованно говорить о препарате как об антипсихотике нового поколения, а также служить основой его широкого клинического применения.

Литература

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Клиническое применение препарата Сероквель / А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов // Фарматека. – 2005. – № 17. – С. 61-65.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум. – М.: Бином, 2004. – 415 с.
3. Бурчинский С.Г. Клозапин (Лепонекс): клинико-фармакологические особенности и место в современной психиатрии / С.Г. Бурчинский // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2003. – Т. 11, вип. 4. – С. 45-49.
4. Влох І.Й. Вплив нейролептиків нової генерації на сексуальну функцію хворих на шизофренію та методи її корекції / І.Й. Влох, Л.В. Рахман, К.Ю. Закаль // Вісн. Психіат. Психофармакотер. – 2005. – № 2. – С. 86-87.
5. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Литвинов А.В. Репродуктивные дисфункции у женщин при терапии атипичными антипсихотиками / Л.Н. Горобец, Л.Г. Ермолаева, А.В. Литвинов // Журн. Неврол. Психиат. – 2006. – Т. 106, № 8. – С. 35-41.
6. Горобец Л.Н. К проблеме увеличения массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством при купирующей антипсихотической терапии / Л.Н. Горобец // Психиат. Расстройства в Общ. Мед. – 2008. – № 3. – С. 37-41.

7. Горобец Л.Н. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами / Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко А.М. и др. // Журн. Неврол. Психиат. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 90-96.
8. Григорьева Е.А., Рицков А.С. Особенности действия атипичного нейролептика амисульприда / Е.А. Григорьева, А.С. Рицков // Журн. Неврол. Психиат. – 2004. – Т. 104, № 6. – С. 59-64.
9. Добрачева А.Д., Гончаров Н.П. Гиперпролактинемия, индуцированная нейролептиками / А.Д. Добрачева, Н.П. Гончаров // Психиат. Психофармакотер. – 2007. – № 3. – С. 13-16.
10. Калинин В.В., Рывкин П.В. Атипичные нейролептики в психиатрии: правда и вымысел / В.В. Калинин, П.В. Рывкин // Психиат. Психофармакотер. – 1999. – № 1. – С. 1-6.
11. Маляров С.А. Переносимость антипсихотических средств / С.А. Маляров // НейроNews. – 2010. – № 2. – С. 43-45.
12. Марута Н.А. Антипсихотическая терапия: соотношение риска и преимуществ / Н.А. Марута // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2004. – Т. 12, вип. 3. – С. 100-103.
13. Медведев В.Э. Оланзапин в психиатрической практике / В.Э. Медведев // Психиат. Психофармакотер. – 2011. – № 5. – С. 10-15.
14. Мортимер А.М. Как мы выбираем между атипичными антипсихотиками? / А.М. Мортимер // Псих. Здоров'я. – 2004. – № 2. – С. 47-51.
15. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Проявления метаболического синдрома при лечении атипичными антипсихотиками / С.Н. Мосолов, С.О. Кабанов // Журн. Невропатол. Психиат. – 2003. – Т. 103, № 11. – С. 62-69.
16. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / Мосолов С.Н. // Рус. Мед. Журн. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 23-28.
17. Олексеев А.А. Опыт применения оланзапина: эффективность при резистентной шизофрении, коррекция побочных эффектов / А.А. Олексеев // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2010. – т.18, вип.1. – С. 58-61.
18. Ястребов Д.В. Метаболические нарушения при терапии антипсихотическими препаратами / Д.В. Ястребов // Здоров'я України. – 2006. – № 3. – С. 22-23.
19. Abi-Dargham A. Antipsychotics across the spectrum: an overview of their mechanisms of actions / A. Abi-Dargham // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2004. – V.7, suppl. 1. – P. 100.
20. Andrade C. Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance // J. Clin. Psychiat. – 2016. – V. 77. – P. 1656-1660.
21. Baptista T. Body weight induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management // Acta Psychiat. Scand. – 1999. – V. 100. – P. 3-16.
22. Bouman W.P., Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry / W.P. Bouman, G. Pinner // Adv. Psychiat. Treat. – 2002. – V. 8. – P. 49.
23. Buckley P.F. Оланзапин: критический обзор последней литературы // Психиат. Психофармакотер. – 2006. – № 2. – С. 61-67.
24. Byerly M.J., Nakonezny P.A., Bettcher B.M. et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine // Schizophrenia Res. – 2006. – V. 86. – P. – 244-250.
25. Encyclopedia of Neuroleptics – N.Y. Eddington & Co, 2012. – 325 p.
26. Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich P. Novel neuroleptics. A critical review / D.M. Gardner, R.J. Baldessarini, P. Waraich // Can. Med. Ass. J. – 2005. – V. 172. – P. 1703-1711.
27. Gaszner P. Agranulocytosis during clozapine therapy / P. Gaszner, Z. Maddox, P. Kosza // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. – 2002. – V. 26. – P. 603-607.
28. Kinon B.J. Superiority of olanzapine versus quetiapine in improving overall functioning in patients with schizophrenia / B.J. Kinon, A.L. Hill, H. Liu-Seifert et al. // Biol. Psychiat. – 2003. – V. 53. – P. 25.

Полный список литературы, содержащий 36 пунктов, находится в редакции.