

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ДИСФУНКЦИЙ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ (ФАРМАКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Л. Н. Горобец

Московский НИИ психиатрии

В последние годы атипичные антипсихотики (АА) находят все более широкое применение как в госпитальной, так и в амбулаторной психиатрической практике (4, 6). Помимо равной эффективности с классическими нейролептиками в купировании позитивной симптоматики АА оказались более действенными в отношении негативных, нейрокогнитивных и депрессивных нарушений, вызывая при этом минимальное количество побочных неврологических (экстрапирамидных) эффектов (4, 6).

Следует, тем не менее, отметить, что АА не лишены присущих и классическим нейролептикам побочных эффектов иного характера, к которым, в частности, относятся нейроэндокринные дисфункции (НЭД) (1–3, 5, 8).

Развитие НЭД у нового поколения антипсихотиков связано с их вмешательством в нейромедиаторный, нейрогормональный и нейропептидный процессы (4).

Анализ современной литературы обнаруживает значительное количество публикаций, касающихся исследований частоты встречаемости тех или иных НЭД при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином и амисульпридом, которая колеблется от 3 до 90% (1, 5). Накопленные к настоящему времени данные позволяют делать довольно определенные выводы о том, что АА в значительной степени различаются между собой по структуре эндокринных побочных эффектов. Так для оланзапина и клозапина более характерно развитие метаболических нарушений, тогда как для рисперидона и амисульприда – клинико-эндокринных проявлений гиперпролактинемии (7, 9, 11–16). Однако как частота встречаемости НЭД, сроки их формирования, так и структура основных эндокринных синдромокомплексов, специфических для определенного нейролептика, требуют значительных уточнений.

Целью данного исследования явилось определение структурных особенностей, а также частоты

и сроков формирования НЭД в процессе терапии атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, амисульприд) у больных шизофренией, шизотипическим и шизоаффективным расстройствами.

Материалы и методы

Проведено одномоментное комплексное клинико-эпидемиологическое обследование больных в процессе длительной монотерапии рисперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином, амисульпридом, находящихся на амбулаторном наблюдении в 2003–2004 году на 5 участках ПНД № 8 г.Москвы, обслуживающего районы Богородское, Гольяново, Преображенское, Метрогородок, Сокольники с общей численностью населения 294 350 человек. На момент обследования всего под диспансерным наблюдением состояло 1 338 мужчин и 2 397 женщин.

В исследование было включено 123 больных, из них 65 мужчин и 58 женщин, в возрасте от 21 до 55 лет, с верифицированными диагнозами по критериям МКБ-10: параноидная шизофрения (F20.0), шизотипическое расстройство (F21) и шизоаффективное расстройство (F25). Критериями включения являлись монотерапия одним из атипичных антипсихотиков с длительностью приема препарата не менее 1,5 лет. В исследование не включались больные с органическим поражением ЦНС и эндокринными заболеваниями. Основные клинико-демографические показатели обследованных больных приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство пациентов страдали параноидной формой шизофрении с длительностью заболевания 5 и более лет, и были близки по основным клинико-демографическим показателям.

Обследование носило стандартизированный характер, весь материал регистрировался в специальной карте «Нейроэндокринные побочные эффекты фармакотерапии», разработанной в отделении психиатрической эндокринологии

Клинико-демографические показатели обследованных больных

Параметры	Препарат				
	рисперидон n=44	оланзапин n=20	клозапин n=36	кветиапин n=12	амисульприд n=11
Мужчины, число больных	26 (56,9%)	8 (40,0%)	18 (50,0%)	8 (66,6%)	5 (45,5%)
Женщины, число больных	18 (41,1%)	12 (60,0%)	18 (50,0%)	4 (33,4%)	6 (54,5%)
Средний возраст мужчин, лет	29,0±1,0	31,1±1,3	38,4±1,5	33,3±1,6	37,9±2,3
Средний возраст женщин, лет	27,5±2,9	31,6± 4,1	37,5±2,4	32,3±4,1	32,1±2,7
Диагноз по МКБ-10, число больных					
Параноидная шизофрения (F20.0)	38 (86,4%)	20 (100,0%)	30 (83,3%)	6 (50,0%)	7 (63,6%)
Шизотипическое расстройство (F21)	4 (9,1%)	–	5 (13,9%)	–	1 (9,1%)
Шизоаффективное расстройство (F25)	2 (4,5%)	–	1 (2,8%)	6 (50,0%)	3 (27,3%)
Наследственные отягощения	10 (22,7%)	4 (20,0%)	3 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (18,2%)
Средняя длительность заболевания					
≤1 года	4 (9,1%)	1 (5,0%)	–	1 (8,3%)	1 (9,1%)
1–5 лет	9 (20,4%)	6 (30,0%)	6 (16,7%)	3 (25,0%)	2 (18,2%)
≥5 лет	31 (70,4%)	13 (65,0%)	30 (83,3%)	8 (66,7%)	8 (72,7%)
Средние суточные дозы, мг	2,49±0,3	7,5±1,5	110,2±4,2	215,1±3,1	309,5±1,7
Средняя длительность приема препарата, мес.	8,5±1,3	8,1±2,4	10,5±1,7	9,7±1,2	9,5±2,0

МНИИП Росздрава. Регистрационная карта имеет электронный аналог.

Эпидемиологическая карта состоит из двух блоков информации. В первом блоке фиксировались клинико-демографические и антропометрические показатели, включающие фамилию, имя, отчество, возраст, пол, диагноз, длительность заболевания, наследственность, название препарата, длительность приема препарата, суточные дозировки, рост и вес до начала терапии. Во втором блоке фиксировались основные клинические проявления НЭД на определенных этапах терапевтического процесса (3-й, 6-й, 12-й, 18-й мес. терапии). Для сравнительной оценки веса тела использовался индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле: вес тела в килограммах, деленный на рост в метрах в квадрате. По данным ВОЗ (17), избыточным вес считается при ИМТ>25, а при ИМТ>30 диагностируется ожирение.

Оценка результатов проводилась с использованием стандартных методов статистического анализа.

Результаты исследования и обсуждение

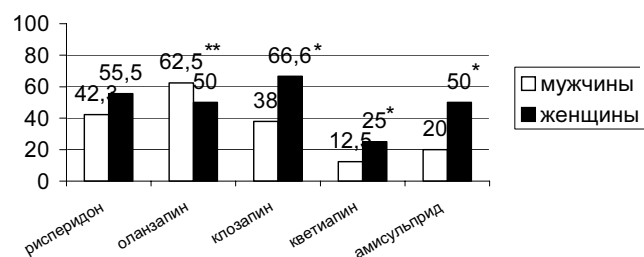
При анализе данных проведенного исследования были получены следующие результаты. Частота встречаемости НЭД при терапии атипичными антипсихотиками в целом по группам соста-

вила от 16,6% до 55%. Данные о частоте встречаемости НЭД представлены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, оланзапин, клозапин и рисперидон практически не различались между собой по частоте развития НЭД, тогда как на терапии амисульпридом и кветиапином НЭД встречались реже, причем этот показатель достигал статистической значимости у кветиапина ($p<0,05$).

При проведении анализа влияния гендерного фактора на частоту развития НЭД были получены следующие результаты (рисунок).

Частота встречаемых НЭД оказалась выше у больных женского пола по сравнению с мужчи-



Влияние гендерного фактора на частоту развития НЭД

Примечание: * – сравнение между мужчинами и женщинами на одном препарате ($p<0,05$); ** – сравнение между мужчинами на разных препаратах ($p<0,05$).

Таблица 2

Частота встречаемости НЭД

Параметр	Препарат				
	рисперидон n=44	оланзапин n=20	клозапин n=36	кветиапин n=12	амисульприд n=11
Больных с НЭД	21 (47,8%)	11 (55%)	19 (52,7%)	2* (16,6%)	4 (56,7%)

Примечание: * – $p<0,05$.

нами (статистически значимые различия ($p < 0,05$) на терапии клозапином, кветиапином и амисульпридом). Исключение составили пациенты, находившиеся на терапии оланзапином, у которых наблюдалось обратное соотношение. Обращает на себя внимание то, что частота встречаемости НЭД на терапии кветиапином и амисульпридом оказалась ниже в целом по группе именно в связи с гендерными различиями.

Таким образом, можно считать, что по безопасности и переносимости приема АА определенными преимуществами обладают такие антипсихотические препараты, как кветиапин и амисульприд, а риск развития НЭД выше у больных женского пола.

Сравнительная оценка сроков формирования НЭД у пациентов в процессе длительной терапии АА проводилась по частоте их встречаемости на определенных этапах терапевтического процесса (табл. 3).

Как видно из табл. 3, наибольшее число НЭД формировалось к 3 месяцам терапии амисульпридом, рисперидоном и оланзапином по сравнению с клозапином и кветиапином, хотя различия не достигли уровня статистической значимости. На 2 этапе (6-й мес.) у больных на терапии клозапином, кветиапином и амисульпридом не про-

исходило формирования НЭД, тогда как у пациентов из группы рисперидона и оланзапина частота встречаемости достоверно ($p < 0,05$) снижалась по сравнению с 1 этапом, тем не менее, оставаясь на уровне 23,9% и 27,2% соответственно. К 12 месяцам (3-й этап) на терапии рисперидоном и оланзапином формирующиеся НЭД встречались достоверно реже ($p < 0,05$) по сравнению с 2-мя первыми этапами (4,7% и 9,2% соответственно), вместе с тем, отмечалось формирование НЭД у пациентов, получавших клозапин (5,3%) и кветиапин (50%). Через 1,5 года монотерапии у пациентов в группах рисперидона, оланзапина и кветиапина побочные эффекты отсутствовали, тогда как частота формирования НЭД в группах клозапина и амисульприда составила 42,1% и 25% соответственно.

Как показали результаты проведенного исследования, АА различаются не только по частоте и срокам формирования, но и по структуре НЭД, которая также имеет гендерные различия (табл. 4 и 5).

Как видно из табл. 4 и 5, основные клинические симптомы НЭД у обследованных больных были представлены в виде метаболических нарушений (повышение массы тела, аппетита и появление жажды; полиурия, увеличение уровня сахара крови), симптомов, характерных для гиперпролактинемии – ГП (нарушение менструального цикла – НМЦ, галакторея, нагрубание молочных желез, снижение либидо), а также тахикардии и гирсутизма.

В группе мужчин, получавших рисперидон, повышение массы тела наблюдалось в 30,6% случаев. Прибавка веса наблюдалась после 6 месяцев терапии и составила в среднем $3,2 \pm 0,7$ кг/мес., причем в целом ИМТ оставался в нормальном диапазоне (фоновое значение составило $23,6 \pm 0,9$, после 18 месяцев терапии – $24,6 \pm 2,1$). Повышение аппетита отмечалось в 30,7% случаев и обычно предшествовало повышению массы тела. Снижение либидо выявлялось у 15,3% пациентов, нагрубание грудных желез и тахикардия –

Таблица 3
Доля пациентов с НЭД на разных этапах терапии

Препарат	Этапы терапии			
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
Рисперидон (n=21)	15 (71,4%)	5 (23,9%)*	1 (4,7%)*	–
Оланзапин (n=11)	7 (63,6%)	3 (27,2%)*	1 (9,2%)*	–
Клозапин (n=19)	10 (52,6%)	–	1 (5,3%)*	5 (42,1%)
Кветиапин (n=2)	1 (50%)	–	1 (50%)	–
Амисульприд (n=4)	3 (75%)	–	–	1 (25%)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4
Сравнительная частота клинических проявлений НЭД в процессе терапии АА у мужчин

Побочные эффекты	Препарат				
	рисперидон n=26	оланзапин n=8	клозапин n=18	кветиапин n=8	амисульприд n=5
Повышение массы тела	8 (30,6%)	4 (50%)	6 (33,3%)	1 (12,5%)	–
Повышение аппетита	8 (30,7%)	3 (37,5%)	1 (5,5%)	1 (12,5%)	–
Выделения из грудных желез	–	1 (12,5%)	–	–	–
Снижение либидо	4 (15,3%)	2 (25%)	–	1 (12,5%)	–
Нагрубание грудных желез	1 (3,8%)	1 (12,5%)	–	–	–
Тахикардия	1 (3,8%)	–	3 (16,6%)	–	1 (20%)
Гирсутизм	–	–	–	–	–
Повышение сахара крови	1 (3,8%)	–	1 (5,5%)	–	–
Повышенная жажда	2 (7,6%)	–	4 (22,2%)	–	–
Повышенное мочеотделение	–	–	1 (5,5%)	–	–

Сравнительная частота клинических проявлений НЭД в процессе терапии АА у женщин

Побочные эффекты	Препарат				
	рисперидон n=18	оланзапин n=12	клозапин n=18	кветиапин n=4	амисульприд n=6
Повышение массы тела	3 (16,6%)	5 (41,6%)	9 (50%)	1 (25%)	3 (50%)
Нарушение менструального цикла	5 (27,7%)	1 (8,3%)	3 (16,6%)	–	–
Повышение аппетита	6 (33,3%)	4 (33,3%)	7 (38,8%)	1 (25%)	3 (50%)
Выделения из молочных желез	2 (11%)	–	–	–	–
Снижение либидо	4 (22,2%)	1 (8,3%)	–	–	1 (16,6%)
Нагрубание молочных желез	6 (33,3%)	2 (16,7%)	1 (5,5%)	–	–
Тахикардия	–	1 (8,3%)	3 (16,6%)	–	–
Гирсутизм	–	–	2 (11,1%)	–	–
Повышение сахара крови	–	–	1 (5,5%)	–	–
Повышенная жажда	–	1 (8,3%)	2 (11,1%)	–	–
Повышенное мочеотделение	–	–	3 (16,6%)	–	–

в 3,8% случаев, двое больных жаловались на полидипсию.

В структуре НЭД у пациентов в группе оланзапина прибавка веса отмечена в 50% случаев, причем она так же, как и в группе рисперидона, сопровождалась повышением аппетита (37,5% случаев). В отличие от пациентов, получавших рисперидон, у пациентов в этой группе увеличение веса имело более интенсивный характер ($5,4 \pm 1,1$ кг/мес.) и наблюдалось уже к 3 месяцу терапии. Фоновые значения ИМТ находились в нормальном диапазоне ($23,5 \pm 1,3$), тогда как к 1,5 годам лечения можно было констатировать избыточный вес ($29,4 \pm 1,7$). У одного пациента отмечена галакторея с нагрубанием грудных желез, в 25% случаев отмечалось снижение либидо.

В отличие от больных на терапии рисперидоном и оланзапином, у пациентов мужского пола в группе клозапина прибавка веса отмечена в 33,3% случаев, причем повышенным аппетитом она сопровождалась только у одного пациента. Следует заметить, что средний фоновый ИМТ в этой группе соответствовал I степени избыточного веса ($26,1 \pm 1,7$) и к 18 месяцам оставался в том же диапазоне, хотя и увеличился до $29,9 \pm 2,1$. Интенсивность прибавки веса составила $4,2 \pm 0,9$ кг/мес.; она наблюдалась, в основном, после 10–12 месяцев монотерапии клозапином. В 16,6% случаев отмечалась тахикардия до 100 уд./мин., в 22,2% случаев отмечена полидипсия, у одного пациента обнаружено повышение уровня сахара крови до 9,0 ммоль/л, еще один пациент предъявлял жалобы на полиурию.

В группе кветиапина у одного пациента было отмечено увеличение массы тела, которое составило к 6-му месяцу терапии $4,6 \pm 0,3$ кг/мес. и сопровождалось повышенным аппетитом и снижением либидо. На терапии амисульпридом лишь у одного пациента наблюдалась тахикардия до 90 уд./мин.

У пациенток, находившихся на терапии АА, структура НЭД имела следующие особенности. В

группе женщин, получавших рисперидон, в клинической структуре НЭД были равнозначно представлены как метаболические нарушения (повышение массы тела в 16,6% случаев, повышение аппетита в 33,3% случаев), так и проявления синдрома ГП (НМЦ в 27,7% случаев, нагрубание молочных желез в 33,3% случаев, снижение либидо в 22,2% случаев, галакторея у 2 пациенток). НМЦ характеризовались нарушением регулярности цикла у двух больных, а также отсутствием менструации более 4 месяцев у трех пациенток. Прибавка веса, как и у мужчин в этой группе, отмечалась после 6–8 месяцев терапии и составила в среднем $2,5 \pm 0,9$ кг/мес., ИМТ оставался в нормальном диапазоне (от $22,6 \pm 1,1$ до $24,0 \pm 0,9$).

На терапии оланзапином у женщин преобладали метаболические нарушения в виде повышения массы тела в 41,6% случаев, сопровождавшиеся у 4 пациенток повышением аппетита. Прибавка веса носила более интенсивный характер по сравнению с группой рисперидона и составила $4,7 \pm 0,9$ кг/мес., что отразилось на показателях ИМТ: фоновые значения составили $24,5 \pm 2,1$, к 18 месяцам – $28,5 \pm 1,3$ (I степень избыточного веса). НМЦ так же, как и снижение либидо, наблюдалось в 8,3% случаев; нагрубание молочных желез отмечено в 16,7% случаев. Одна пациентка предъявляла жалобы на учащение сердцебиения (90–100 уд./мин.).

Иная клиническая картина НЭД наблюдалась у пациенток, получавших клозапин. Метаболические нарушения включали, помимо интенсивной прибавки веса у половины больных в среднем на $4,9 \pm 0,8$ кг/мес. в первые 3 месяца и в период с 12-й по 18-й месяц терапии, повышение аппетита у 38,8% пациенток, полиурию у 16,6% пациенток и полидипсию в 11,1% случаев; у одной пациентки отмечалось повышение уровня сахара крови до 7,5 ммоль/л. Фоновый ИМТ в этой группе составил $27,0 \pm 1,3$, к 18 месяцам терапии – $29,1 \pm 1,2$ (I степень избыточного веса). НМЦ в виде нарушения регулярности

цикла наблюдались в 16,6% случаев, нагрубание молочных желез в 5,5% случаев; у двух больных выявлялся гирсутизм, и в 16,6% случаев отмечалась тахикардия.

У женщин на длительной терапии кветиапином и амисульпридом отмечено в 25% и 50% случаев соответственно незначительное повышение массы тела в среднем на $1,7 \pm 0,3$ кг/мес., сопровождавшееся повышенным аппетитом. ИМТ у пациенток как в первом, так и во втором случае, находился в пределах нормального диапазона ($23,8 \pm 0,7$ и $22,7 \pm 0,5$ соответственно).

Заключение

Таким образом, проведенное фармако-эпидемиологическое сравнительное исследование позволило выявить, что нейроэндокринные дисфункции,

развивающиеся в процессе терапии атипичными антипсихотиками – рисперидоном, оланзапином, кветиапином, клозапином и амисульпридом, различаются между собой как по частоте встречаемости и срокам формирования, так и по клинической структуре. Полученные данные носят предварительный характер в связи с малочисленностью групп на терапии кветиапином и амисульпридом, требуют дальнейшего детального изучения различных аспектов данной проблемы, что позволит оптимизировать терапевтическую тактику с целью минимизации побочных эффектов психофармакотерапии.

Автор выражает благодарность В.В.Иванову, А.В.Литвинову и Т.А.Николаевой за помощь в подготовке материалов работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С. и соавт. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 164–169.
2. Горобец Л.Н., Ермолаева Л.Г., Жмурина М.В. Проблема увеличения веса и развития сахарного диабета при нейролептической терапии шизофрении // Метаболические побочные эффекты и осложнения при психофармакотерапии / Под ред. И.Я.Гуровича и А.Б.Шмуклера. Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 2003. – С. 22–28.
3. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1971. – 443 с.
4. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 47–82.
5. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–171.
6. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 82–94.
7. Doss F.W. The effect of antipsychotic drugs on body weight: a retrospective review // J. Clin. Psychiatry. – 1979. – Vol. 40. – P. 528–530.
8. Green J.K., Goisman R.M. et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2000. – Vol. 22. – P. 224–235.
9. Kleinberg D.L., Davis J.M., De Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // Clin. Psychopharmacology. – 1999. – Vol. 19. – P. 57–61.
10. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Schizophrenia and disorders with psychotic features diabetes // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 3. – P. 325–243.
11. Masand P.S., Blackburn C.L., Ganguli R. et al. Weight gain associated with the use of antipsychotic medications // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Audiograph Series. – P. 2.
12. Peuskens J. Prolactin in schizophrenia: a literature review // Clear perspectives. – 1997. – Vol. 1, Issue 3. – Management issues in schizophrenia. – 42 p.
13. Schriber S., Segman R.H. Risperidone-induced galactorrhea // Psychopharmacology. – 1997. – Vol. 130. – P. 300–301.
14. Shiwach R.S., Carmody T.J. Prolactogenic effect of risperidone in male patients: a preliminary study // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – Vol. 98. – P. 81–83.
15. Silverstone T., Smith G., Coodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics // Br. J. Psychol. – 1988. – Vol. 153. – P. 214–217.
16. Stanton J.M. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review // Schizophr. Bull. – 1995. – Vol. 21. – P. 463–472.
17. U.S. Department of Health and Human Services: 1989 National Health Interview Survey. – CD-ROM Series. – 1993. – 10(3).

THE STRUCTURE AND FORMATION CHARACTERISTICS OF NEUROENDOCRINE DYSFUNCTION IN THE COURSE OF TREATMENT WITH ATYPICAL NEUROLEPTICS (PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY)

L. N. Gorobets

This article presents the results of a cross-sectional clinical-epidemiological investigation of the neuroendocrine dysfunction (NED) in 123 patients with paranoid schizophrenia, schizotypal and schizoaffective disorders in the course of long-term (3 months to 1,5 years) monotherapy with atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine and amisulpride). Neuroendocrine dysfunctions that are caused by taking these atypical antipsychotics differ in incidence, term of development and their clinical structure. On olanzapine, clozapine and risperidone NED occurred in 47,8% to 55% of cases while on amisulpride and quetiapine NED were not so frequent (16,6% to 36,7% of cases). Commonly NED developed by three months of treatment, though further on they gradually significantly decreased ($p < 0,05$) in patients treated with risperidone and olanzapine while it did not occur on clozapine, quetiapine and amisulpride. NEDs were presented by metabolic disturbances

(gaining weight, increased appetite, thirst, polyuria, increased sugar in blood) as well as symptoms characteristic of hyperprolactinemia (disordered menstrual cycle, galactorrhea, diminished libido) and tachycardia and hirsutism. Clinical structure had specific characteristics for every antipsychotic studied, which could be associated with the profile of their neuroreceptor activity. Gender factor was also found to play a role in both incidence and characteristics of NED clinical features.

Thus, the comparative pharmacoeconomic investigation shows that NEDs that occur as a result of using atypical antipsychotics, specifically risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine and amisulpride, differ in incidence and term of development as well as in clinical structure. The findings obtained happen to be preliminary and further investigations is necessary that would allow to optimize the therapeutic policy and bring to minimum the side effects of psychopharmacological treatment.