

ШИРОКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова, А.И. Платова,
Н.В. Баймеева, И.И. Мирошниченко

ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»

Проблема недостаточно эффективного лекарственного ответа при обострении шизофрении является одной из важнейших для современной психиатрии. По различным данным, до 40% пациентов, несмотря на проводимое лечение, не достигают приемлемого качества ремиссии [17, 32, 33, 37]. С этой проблемой в значительной степени перекликается сложность эмпирического подбора терапии [4, 6, 7, 16, 18, 22, 28, 41, 64], так как лабораторных или инструментальных методов, помогающих в выборе схемы лечения этого состояния, в рутинной практике не используется, что связано в том числе и с отсутствием разработанных регламентов применения. При этом нередко врачи-практики сталкиваются с ситуацией, когда назначение рекомендованных доз одного и того же антипсихотического препарата у схожих по клинической картине заболевания пациентов может приводить к различным результатам. Можно допустить, что в значительной степени недостаточный эффект терапии связан с особенностями фармакодинамики (состоянием рецепторов у конкретного пациента, их изменениями под действием предыдущей лекарственной терапии и др.) [17, 46]. Тем не менее, анализ данных литературы свидетельствует в пользу того, что особенности фармакокинетики также могут оказывать значительное влияние на клинический эффект антипсихотиков [10, 30, 31, 40].

Существует несколько предпосылок, позволяющих предположить клиническую значимость влияния концентрации антипсихотиков в плазме крови на терапевтический ответ при обострении шизофрении. Известно, что степень блокады допаминовых рецепторов второго типа, связанная с эффективностью терапии антипсихотиками при обострении шизофрении [34, 38, 65], коррелирует с концентрацией антипсихотиков в плазме крови в большей степени, чем с дозой [31]. Кроме того, часть клинических исследований подтверждает влияние концентрации

антипсихотиков на клинический ответ [19, 29, 42, 45, 47, 48]. В то же время, окончательной ясности в этом вопросе нет, так как в других исследованиях этой связи обнаружено не было [21, 24, 39, 49, 58], что показывает необходимость дальнейшего изучения этой области психофармакологии.

Помимо этого, существуют данные о широкой вариабельности концентраций антипсихотиков в плазме крови при сравнимых дозах у различных пациентов [13, 20, 43, 53, 54]. Возможно, отчасти это связано с проблемами комплаентности пациентов с обострением шизофрении [3, 6–8, 61, 62]. Одним из возможных способов оптимизации лечения в этой ситуации может стать терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), который уже используется для индивидуального подбора дозы в различных областях медицины, например, в эпилептологии [1, 12], в том числе и для препаратов, используемых и при лечении психических заболеваний (вальпроевая кислота, ламотриджин и др.). В психиатрии ТЛМ является рутинным методом оптимизации дозы карбоната лития [9, 36]. В некоторых странах ТЛМ используется и в отношении других психотропных препаратов, в том числе антипсихотиков [15, 30].

Для решения вопроса о целесообразности использования ТЛМ антипсихотиков в условиях стационара, данное исследование было проведено в условиях, максимально приближенных к рутинной практике, то есть с минимальными ограничениями критериев включения/исключения и отсутствием влияния исследователей на назначаемую терапию (стратегия лечения определялась врачами стационара).

Цель исследования: изучение индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков в рутинной практике и оценка её значения для эффективности психофармакотерапии обострения шизофрении.

Материалы и методы

В исследуемую группу был включен 41 пациент (23 жен. и 18 муж.), в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $45,8 \pm 11,7$ лет), госпитализированные в психиатрический стационар в связи с обострением шизофрении, в клинической картине которого доминировали бредовые и/или галлюцинозные расстройства. Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включались пациенты, которым был назначен один антипсихотик или комбинация максимум из двух антипсихотиков, при условии, что доза второго не превышала 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. В качестве основного антипсихотика пациенты получали один из следующих препаратов: галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол, палиперидон. Применение любой сопутствующей терапии, как психотропной, так и соматической, не ограничивалось. Минимальные ограничения в лекарственной терапии пациентов были связаны с основной целью исследования – изучением особенностей рутинной практики.

Критериями исключения являлись сопутствующие психические заболевания, нестабильное соматическое состояние, требующее значительной коррекции терапии; сопутствующий диагноз наркомании или алкоголизма; ВИЧ, гепатиты В и С; отказ больного от выполнения требований протокола; заболевания ЖКТ, способные клинически значимо нарушать всасывание лекарств.

Схема исследования представлена в табл. 1.

Разделение визита 0 и визита 1 было связано с различиями в клинической оценке состояния

Таблица 1

Схема проведения третьего этапа исследования

Номера визитов	Визит 0	Визит 1	Визит 2
Период времени от поступления в стационар	2–5 день	8–12 день	21–28 день
Информированное согласие	X		
Оценка соответствия больного критериям включения и исключения	X	X	
PANSS [30,154]	X		X
NSA-16 [70]	X		X
CGI-S [139]	X		X
CGI-I [139]			X
Забор крови с целью анализа концентраций принимаемого антипсихотического препарата и его активных метаболитов		X	X
Регистрация сопутствующей терапии	X	X	X
Оценка комплаентности			X

пациентов и требованиями ТЛМ. Так как чаще всего доза препарата постепенно титровалась на протяжении 7–10 дней до оптимальной терапевтической, анализ концентрации препарата было целесообразно проводить уже в период приёма пациентом этой дозы. В то же время к 7–10 дню некоторые значимые симптомы обострения шизофрении (такие как возбуждение) уже могли быть в значительной степени купированы проводимой терапией, что могло сильно исказить клиническую картину начального состояния пациентов, в связи с чем визит 0 проводился до визита 1 (на 2–5 дни от поступления в стационар).

Концентрация антипсихотиков в плазме крови определялась с помощью жидкостной tandemной хроматомасс-спектрометрии [2, 5] в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ НЦПЗ.

Для статистического анализа использовались описательная статистика, Т-критерий Вилкоксона для оценки динамики показателей психометрических шкал внутри групп, U-критерий Манна-Уитни для определения достоверности разницы между показателями психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков. Достоверными считались данные с доверительным интервалом $p \leq 0,05$. Обсчёт производился с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты

Пациенты в исследуемой группе получали следующие антипсихотики: рисперидон – 14 пациентов (средняя доза $4,8 \pm 1,5$ мг/сут), галоперидол – 12 пациентов (средняя доза $18,2 \pm 6,5$ мг/сут), зуклопентиксол – 6 пациентов (средняя доза $28,3 \pm 11,7$ мг/сут), клозапин – 3 пациента (средняя доза $250,0 \pm 57,7$ мг/сут), палиперидон – 2 пациента (оба пациента получали 9 мг/сут), арипипразол – 2 пациента (оба пациента получали 15 мг/сут), кветиапин – 1 пациент (300 мг/сут), оланзапин – 1 пациент (15 мг/сут).

В качестве сопутствующей терапии пациенты получали: 1) дополнительный антипсихотик – 14 пациентов (34%), в том числе хлорпромазин (10 пациентов), клозапин (2 пациента), хлорпроксен (1 пациент), зуклопентиксол (1 пациент); 2) антихолинергические препараты (корректоры ЭПС) – 23 пациента (56%), в том числе тригексифенидил (20 пациентов), бипериден (2 пациента) и один пациент получал одновременно бипериден и тригексифенидил; 3) бензодиазепины – 16 пациентов (39%), в том числе феназепам (10 пациентов) и диазепам (6 пациентов); 4) антидепрессанты – 9 пациентов (22%), в том числе амитриптилин – 2 пациента, флувоксамин – 2, мirtазапин – 2, мапротилин – 1, кломипрамин – 1, пароксетин – 1; 5) нормотимики – 3 пациента (7%), в том числе вальпроевая кислота – 2 пациента, ламотриджин – 1.

Средние концентрации уровня антипсихотиков в плазме крови приведены в табл. 2.

Средние концентрации антипсихотиков в плазме крови

Название препарата	Визит 1		Визит 2	
	Средняя концентрация, нг/мл	Средняя концентрация метаболита, нг/мл	Средняя концентрация, нг/мл	Средняя концентрация метаболита, нг/мл
Рisperидон	23,1±35,9	36,4±34,7 нг/мл (9 – гидроксирisperидон)	20,9±23,5	45,8±41,8 (9 – гидроксирisperидон)
Галоперидол	6,3±5,5		6,7±7,4	
Зуклопентиксол	30,1±21,1		27,3±24,1	
Клозапин	152,7±44,9	182,7±62,5 (норклозапин)	364,6±433,8	135,0±53,6 (норклозапин)
Палиперидон	28,5±13,5		20,1±25,8	
Арипипразол	129,5±92,6	47,5±16,3 (дегидроарипипразол)		73,0±5,7 (дегидроарипипразол)
Кветиапин	80 (1 пациент)			147 (1 пациент)
Оланзапин	48 (1 пациент)			56 (1 пациент)

Статистически значимого влияния сопутствующей терапии на концентрацию антипсихотиков в плазме крови обнаружено не было, что, скорее всего, связано с небольшой выборкой пациентов. Статистический обсчет проводился методом сравнения групп пациентов, получающих различные типы сопутствующей терапии (антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, бензодиазепины) между собой и пациентами, получающими монотерапию антипсихотиками. Для дополнительной проверки психофармакотерапия каждого пациента

была проанализирована индивидуально на основании описанных взаимодействий между препаратами и возможных пересечений в отношении изменения функции цитохромов P450. В результате только в одном случае была обнаружена возможная связь между повышением концентрации рisperидона на визите 2 и приёмом флувоксамина.

Показатели психометрических шкал в исследуемой группе пациентов на визите 0 и визите 2, а также достоверность их изменений в процессе терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели психометрических шкал на визитах 0 и 2

Показатель	Визит 0	Визит 2	Достоверность изменения показателя от Визита 0 до Визита 2 (p)
Общий балл по PANSS	111,0±13,5	85,2±15,3	0,001
Позитивная подшкала	23,9±4,3	19,2±5,1	0,001
Негативная подшкала	24,0±4,3	23,2±4,4	0,007
Шкала общей патологии	48,3±6,2	42,7±7,8	0,001
Фактор Мардера позитивный	18,3±2,8	15,4±3,4	0,001
Фактор Мардера негативный	22,1±4,8	21,3±4,4	0,216
Фактор Мардера дезорганизация	22,4±4,3	20,0±4,7	0,001
Фактор Мардера возбуждение	14,0±2,9	11,6±3,2	0,001
Фактор Мардера тревога/депрессия	19,3±3,2	16,9±3,3	0,001
Общий балл NSA	55,8±10,8	54,1±10,8	0,009
NSA коммуникация	10,6±3,5	10,3±3,1	0,264
NSA эмоции	12,0±2,5	11,5±2,4	0,186
NSA социальность	11,9±3,3	11,3±2,9	0,190
NSA мотивация	16,5±2,6	16,0±3,0	0,054
NSA заторможенность	4,9±2,1	4,9±2,2	0,814
CGI-S	5,2±0,8	4,7±0,8	0,001
CGI-I	-	2,8±0,8	-

Для оценки влияния особенностей концентрации антипсихотиков на клиническую динамику состояния, включённые в исследование пациенты в соответствии с фармакокинетическими показателями были подразделены на группы с нормальной и аномальной концентрацией антипсихотиков. Границы оптимальной терапевтической концентрации определялись по данным нескольких литературных источников [15, 30, 40, 44] и были следующими: рисперидон (суммарно с 9-гидроксирисперидоном) 20–60 нг/мл, галоперидол 4–10 нг/мл, зуклопентиксол 4–50 нг/мл, клозапин 350–600 нг/мл, палиперидон 20–60 нг/мл, арипипразол 150–500 нг/мл.

Для определения принадлежности к группе использовалась информация о концентрации антипсихотика в крови на момент визита 1 (7–10 день терапии) и на момент визита 2 (26–30 дни терапии). Пациенты, у которых в обеих точках (на визите 1 и визите 2) концентрация антипсихотиков находилась в границах оптимального терапевтического диапазона, были отнесены к группе нормальной концентрации антипсихотиков. В случае, если хотя бы в одной точке было зафиксировано отклонение, пациенты распределялись в группу аномальной концентрации. При этом отклонение считалось значимым при более чем 10% снижении или повышении концентрации относительно оптимального терапевтического диапазона.

Группу нормальной концентрации антипсихотиков составили 14 пациентов (34% от общего числа, 7 муж. и 7 жен.), среди которых 5 принимали зуклопентиксол, 4 – галоперидол, 2 – рисперидон, 1 – арипипразол, 1 – палиперидон, 1 – оланзапин. В группе аномальной концентрации антипсихотиков по результатам анализа оказалось 27 пациентов (66% от общего числа, 11 муж. и 16 жен.), из них 12 принимали рисперидон, 8 – галоперидол, 1 – зуклопентиксол, 3 – клозапин, 1 – кветиапин, 1 – палиперидон, 1 – арипипразол. Отклонения концентрации антипсихотиков от оптимального уровня отмечались на визите 0 у 19 пациентов (в т. ч. 8 выше, 11 ниже), на визите 2 у 18 пациентов (9 выше, 9 ниже). Достоверной разницы в соотношении мужчин и женщин и распределении антипсихотиков в обеих группах не отмечалось.

Далее был проведён сравнительный анализ показателей психометрических шкал в исследуемых подгруппах на визитах 0 и 2. В значениях общего балла по PANSS, позитивной и негативной подшкал, подшкалы общей патологии, факторов Мардера на визите 0 достоверной разницы между группами обнаружено не было. На момент визита 2 статистически достоверно меньшими в группе нормальной концентрации антипсихотиков были следующие показатели: общий балл по PANSS ($p=0,04$), позитивный фактор Мардера ($p=0,04$), позитивная подшкала ($p=0,009$), подшкала общей патологии ($p=0,04$). Показатель CGI-S достоверно не отличался как на визите 0, так и на визите 2 в сравниваемых группах. Значения пяти факторов и

общего балла NSA достоверно не отличались ни на визите 0, ни на визите 2. Показатель CGI-I был достоверно ниже (более выраженное улучшение) в группе нормальной концентрации антипсихотиков ($p=0,03$).

Далее был проведён анализ динамики клинической картины от визита 0 (начала терапии) до визита 2 (26–30 дни терапии) внутри групп с нормальной и аномальной концентрацией антипсихотиков по следующим показателям: общий балл PANSS, позитивная подшкала, негативная подшкала, подшкалы общей патологии, факторы Мардера, общий балл по NSA, подшкалы NSA, CGI-S (табл. 4).

После этого было проведено сравнение клинической динамики состояния пациентов исследуемых групп, которая определялась как разница между показателем шкалы на визите 0 и визите 2. Достоверные различия между группами были выявлены в значении динамики общего балла по шкале PANSS ($p=0,02$), негативного ($p=0,02$) и тревоги/депрессии ($p=0,05$) факторах Мардера (рисунок), подшкалы общей патологии PANSS ($p=0,01$), общего балла по шкале NSA ($p=0,05$), фактора мотивации шкалы NSA ($p=0,01$). В группе с нормальными показателями концентрации антипсихотиков наблюдалось более выраженное улучшение по вышеуказанным показателям.

Обсуждение

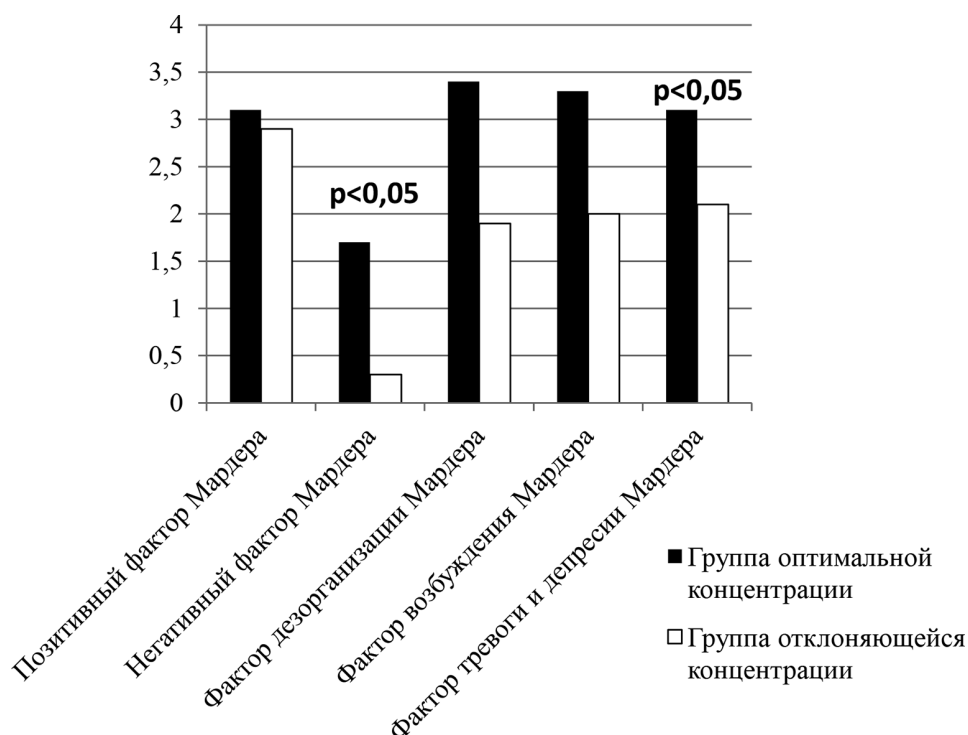
Результаты исследования показали, что у большинства пациентов концентрация антипсихотиков отклоняется от оптимального терапевтического диапазона, несмотря на назначение препаратов в рекомендованных по инструкции дозах. Важно отметить, что описанное в литературе влияние сопутствующей терапии объяснило выявленные отклонения только в одном случае. Это свидетельствует о том, что дозирование препаратов в соответствии с рекомендациями не предотвращает ситуации, когда для определённого пациента доза оказывается далёкой от оптимальной. Вариабельность концентрации препарата в плазме крови при одной и той же дозе у различных пациентов наблюдается в отношении многих препаратов [1, 23, 27], в число которых входят и антипсихотики [13, 20, 43, 53, 54]. Кроме того, для психиатрии немаловажной проблемой является низкая комплаентность [3, 6–8, 61, 62], что также сказывается на концентрации препаратов в плазме крови.

Дополнительным результатом исследования стал факт худшей эффективности терапии у пациентов с отклонениями концентрации антипсихотиков от оптимального терапевтического диапазона, что соотносится с результатами многих других исследований [14, 19, 25, 26, 29, 35, 42, 44, 45, 47, 48, 50–52, 55, 57, 59, 60, 63]. При этом большой интерес представляет то, что это влияние максимально в отношении динамики негативных симптомов (наиболее вероятно, что данная динамика относится к вторичными негативным симптомам). Тогда как

Суммарные данные сравнительного анализа психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков

Показатель	Нормальная концентрация антипсихотиков				Аномальная концентрация антипсихотиков				p Δ**
	Визит 0	Визит 2	p Δ*	Δ показателя	Визит 0	Визит 2	p Δ ¹	Δ показателя	
Общий балл по PANSS	93,1±12,4	78,4±16,1	0,001	14,6±8,2	97,8±11,2	88,7±13,9	0,001	9,1±8,1	0,02
Позитивная подшкала	22,2±5,1	16,7±5,7	0,001	5,2±3,8	24,7±3,6	20,6±4,4	0,001	4,1±2,7	0,29
Негативная подшкала	23,4±4,0	22,4±3,5	0,02	1,1±1,3	24,4±4,5	23,7±4,8	0,126	0,7±2,8	0,57
Шкала общей психопатологии	47,4±5,8	39,4±8,2	0,001	8,1±5,4	48,7±6,4	44,5±7,2	0,001	4,2±5,7	0,01
Позитивный ФМ	17,2±3,3	14,1±3,8	0,002	3,1±2,4	18,9±2,5	16,0±3,0	0,001	2,9±1,9	0,8
Негативный ФМ	21,6±4,1	19,9±3,8	0,006	1,7±1,7	22,4±5,2	22,1±4,6	0,744	0,3±3,3	0,02
Дезорганизации ФМ	21,8±4,6	18,4±5,1	0,008	3,4±3,4	22,7±4,2	20,9±4,3	0,009	1,9±3,2	0,17
Возбуждения ФМ	13,6±3,0	10,3±3,2	0,001	3,3±2,3	14,2±2,9	12,2±3,1	0,001	2,0±2,7	0,06
Тревога/депрессии ФМ	18,9±2,3	15,7±2,7	0,001	3,1±2,2	19,6±3,6	17,5±3,5	0,001	2,1±2,6	0,05
Общий балл NSA	55,9±10,1	51,8±9,6	0,005	4,1±4,3	55,8±11,3	55,3±11,4	0,192	0,5±6,9	0,05
NSA коммуникация	10,4±2,6	9,9±2,7	0,23	0,5±1,7	10,7±3,9	10,5±3,3	0,529	0,2±2,1	0,98
NSA эмоции	12,3±2,9	11,3±2,8	0,05	1,0±1,7	11,8±2,3	11,6±2,2	0,338	0,2±1,9	0,25
NSA социальность	12,1±3,5	10,9±2,6	0,068	1,2±2,6	11,8±3,3	11,6±3,1	0,625	0,2±2,5	0,39
NSA мотивация	16,9±2,0	15,6±2,6	0,012	1,3±1,7	16,3±2,8	16,3±3,2	0,955	0,0±1,8	0,01
NSA заторможенность	4,3±2,0	4,1±1,7	0,1	0,1±1,0	5,2±2,1	5,3±2,3	0,824	-0,1±1,4	0,67
CGI-S	4,8±0,9	4,4±0,9	0,043	0,4±0,6	5,4±0,7	4,9±0,8	0,001	0,5±0,6	0,55
CGI-I	-	2,4±0,8	-	-	-	3,0±0,7	-	-	

Примечания: * – достоверность разницы между показателями на визите 0 и визите 2 внутри группы; ** – достоверность разницы между динамикой (Δ) показателей от визита 0 до визита 2 при сравнении групп нормальной и аномальной концентрации антипсихотиков.



Изменение балла по шкале PANSS от визита 0 до визита 2

позитивные симптомы, а также тревога, депрессия, дезорганизация и т.д. улучшались на фоне терапии в обеих группах (хотя и более выражено в группе оптимальной концентрации), негативные симптомы проработали значимую динамику только в группе оптимальной концентрации антипсихотиков.

В нашей работе мы исходили из гипотезы о том, что негативное влияние на эффективность лечения может оказывать не только пониженная, но и повышенная относительно оптимального диапазона концентрация антипсихотика. Данное предположение было сделано на основании анализа литературных данных [11, 56]. Кроме того, во внимание были приняты сложности клинического разделения части побочных эффектов антипсихотиков (седации, паркинсонизма, акатизии) и некоторых психопатологических симптомов, таких как загруженность психическими переживаниями, апатобулия, раздражительность и др.

Полученные результаты имеют очевидные ограничения, касающиеся количества пациентов и отсутствия вмешательства в терапию на основании данных ТЛМ. Тем не менее, обнаруженные в работе факты свидетельствуют в пользу дальнейших исследований в данной области.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о значительной индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков в плазме крови у пациентов с обострением шизофрении, получающих лечение в условиях рутинной практики. Кроме того, были обнаружены свидетельства возможного влияния этого фактора на эффективность терапии обострения шизофрении, что представляет интерес в связи с перспективой использования ТЛМ для персонализации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей / С.О. Айвазян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010. Т. 2. № 3. С. 28–33.
2. Баймеева Н.В. Количественное определение содержания арипипразола, рисперидона и их активных метаболитов в плазме крови человека посредством жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС) / Н.В. Баймеева, Е.В. Бондаренко, С.С. Потанин, И.И. Мирошниченко // Разраб. Регистр. Лек. средств. 2014. №3. С. 32–37.
3. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество больных шизофренией и врача (значение для эффективности лечения, механизмы формирования и методы коррекции) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 17–24.
4. Дмитриева Т.Б. и соавт. Психиатрия. Национальное руководство. М.: Издательская группа «ГЕОТАР–МЕДИА», 2009. 995 с.
5. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н., Симонов А.Н. Методические основы персонализированной медицины // Мед. Технологии. 2014. № 3. С. 18–24.
6. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина клинической практике). М.: Социально–политическая мысль, 2012. 1076 с.
7. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 10. С. 1–8.
8. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиатрия и психофармакология. 2004. Т. 6. № 4. С. 159–162.
9. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.И. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. 236 с.
10. Потанин С.С., Бурминский Д.С., Морозова М.А. Возможные подходы к персонализации антипсихотической терапии больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 80–87.
11. Снедков Е.В., Бадри К. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. 2007. № 5. С. 83–89.
12. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качественная клиническая практика. 2002. № 1. С. 78–88.
13. Bachmann C.J., Rieger–Gies A., Heinzl–Gutenbrunner M., Hiemke C., Remschmidt H., Theise F.M. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia // Therapeutic Drug Monitoring. 2008. Vol. 30. N 4. C. 462–466.
14. Balant–Gorgia A.E., Gex–Fabry M., Genet C., Balant L.P. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors // Therapeutic Drug Monitoring. 1999. Vol. 21. N 1. C. 105–115.
15. Baumann P., Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H.J., Laux G., Müller–Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zernig G. Arbeitsge.–meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP–TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry // Pharmacopsychiatry. 2004. Vol. 37. N 6. C. 243–265.
16. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36. N 1. C. 48–70.
17. Conley R.R., Buchanan R.W. Evaluation of treatment–resistant schizophrenia, // Schizophr. Bull. 1997. Vol. 23. N 4. C. 663–674.
18. Correll C.U., Cañas I., Larmo C.U. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups.
19. Dahl S.G. Active metabolites of neuroleptic drugs: possible contribution to therapeutic and toxic effects / Therapeutic Drug Monitoring. 1982. Vol. 4. N 1. C. 33–40.
20. Dahl S.G., Hals P.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors causing variability in response to neuroleptic drugs // Therapeutic Drug Monitoring. 2000. Vol. 22. N 1. C. 114–117.
21. DeVane C.L. et al. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic // Clinical Pharmacokinetics. 2001. Vol. 40. N 7. C. 509–522.
22. Edlinger M. et al. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2009. Vol. 113. N 2. C. 246–251.
23. Fabbian M. et al. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice // J. Antimicrobial Chemotherapy. 2009. Vol. 64. N 1. C. 109–117.
24. Fellows L. et al. Investigation of target plasma concentration–effect relationships for olanzapine in schizophrenia // Therapeutic Drug Monitoring. 2003. Vol. 25. N 6. C. 682–668.
25. Gex–Fabry M. et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication // Therapeutic Drug Monitoring. 2003. Vol. 25. N 1. C. 46–45.
26. Giegling I. et al. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment // J. Psychiatric Res. 2010. Vol. 44. N 8. C. 487–492.
27. Gumbo T. New susceptibility breakpoints for first–line antituberculosis drugs based on antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic science and population pharmacokinetic variability // Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2010. Vol. 54. N 4. C. 1484–1491.
28. Hamann J. et al. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2014. T. 161. N 7. C. 1301–1304.
29. Hasegawa M. et al. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking // J. Clin. Psychopharmacol. 1993. Vol. 13. N 6. C. 383–390.
30. Hiemke C. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 // Pharmacopsychiatry. 2011. Vol. 44. N 6. C. 195–235.
31. Hiemke C. et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs // Therapeutic Drug Monitoring. 2004. Vol. 26. N 2. C. 156–160.

32. Jauhar S. et al. European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. C. 27.
33. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. N 9618. C.1085–1097.
34. Kapur S. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. N 4. C.514–520.
35. Kronig M.H. et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. N 2. C.179–182.
36. Licht R.W. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder // *CNS Neurosci. Therapeut*. 2012. Vol. 18. N 3. C.219–226.
37. Lieberman J.A. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *New Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353. N 12. C. 1209–1223.
38. Lodge D.J. et al. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia // *Trends Pharmacol. Sci*. 2011. Vol. 32. N 9. C.507–513.
39. Lostia A.M. et al. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2009. Vol. 31. N 4. C.475–481.
40. Mauri M.C. et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics // *Clin. Pharmacokinetics*. 2007. Vol. 46. N 5. C.359–388.
41. Mendel R. et al. 'What would you do if you were me, doctor?': randomized trial of psychiatrists' personal v. professional perspectives on treatment recommendations // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 197. N 6. C.441–447.
42. Midha K.K. et al. Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays // *Therapeutic Drug Monitoring*. 1993. Vol. 15. N 3. C. 179–189.
43. Molden E. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006. Vol. 28. N 6. C. 744–749.
44. Morselli P.L. et al. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients // *Therapeutic Drug Monitoring*. 1982. Vol. 4. N 1. C. 51–58.
45. Müller M.J. et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia // *J. Psychiatric Res*. 2007. Vol. 41. N 8. C.673–679.
46. Nnadi C.U. et al. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics // *Curr. Psychiatry Rep*. 2007. Vol. 9. N 4. C. 313–318.
47. Olesen O.V. et al. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication // *Therapeutic Drug Monitoring*. 1999. Vol. 21. N 1. C. 87–90.
48. Olesen O.V. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy/ O.V.Olesen, R.W.Licht, E.Thomsen, T.Bruun, J. E. Viftrup, K.Linnert // *Therapeutic drug monitoring*. – 1998. – Vol. 20. – № 4. – С. 380–384.
49. Panagiotidis G. et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2007. Vol. 29. N 4. C. 417–422.
50. Perry P.J. et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. 1991. Vol. 148. N 2. C. 231.
51. Perry P.J. et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2001. Vol. 21. N 1. C.14–20.
52. Potkin S.G. et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 1994. N 55, Suppl. B. C.133–136.
53. Preskorn S.H. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients // *J. Psychiatric Practice*. 2008. Vol. 14. N 5. C.301–306.
54. Preskorn S.H. et al. Therapeutic drug monitoring: Principles and practice // *Drug Monit*. 1993. Vol. 16. P. 611– 641.
55. Rao M.L. et al. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring // *Fortschritte der Neurologie–Psychiatrie*. 2001. Vol. 69. N 11. C.510–517.
56. Riedel M. et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2005. Vol. 255. N 4. C. 261–268.
57. Rummel-Kluge C. et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons // *Schizophr. Bull*. 2012. Vol. 38. N 1. C.167–177.
58. Seto K. et al. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011. Vol. 33. N 3. C.275–283.
59. Simpson G.M. et al. Blood levels of neuroleptics: state of the art // *J. Clin. Psychiatry*. 1985. Vol. 46. N 5. C.22–28.
60. Skogh E. et al. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002. Vol. 24. N 4. C.518–526.
61. Stephenson J.J. et al. Adherence to oral second-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims // *Int. J. Clin. Practice*. 2012. Vol. 66. N 6. C.565–573.
62. Thieda P. et al. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia // *Psychiatric Serv*. 2014. Vol. 54. N 4. C.508–516.
63. Vanderzwaag C. et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. N 12. C. 1579.
64. Weinmann S. et al. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. N 8. C.1299–1306.
65. Yilmaz Z. et al. Antipsychotics, dopamine D₂ receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Res*. 2012. Vol. 140. N 1. C. 214–220.

ШИРОКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ

С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова, А.И. Платова, Н.В. Баймеева, И.И. Мирошниченко

Проблема недостаточного лекарственного ответа остаётся одной из самых актуальных в лечении обострений шизофрении, так как до 40% пациентов не достигают удовлетворительного состояния ремиссии в процессе терапии. Одной из возможных причин этого могут быть отклонения концентрации антипсихотиков от оптимального диапазона. В то же время, окончательной ясности в этом вопросе нет, так как результаты исследований влияния концентрации антипсихотиков на терапевтический ответ противоречивы.

Цель исследования: изучение индивидуальной вариабельности концентрации антипсихотиков и её значения для эффективности раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с обострением шизофрении (23 жен. и 18 муж., всего 41 человек в возрасте от 23 до 60 лет), которым врачами стационара был назначен один антипсихотик или комбинация из двух антипсихотиков при условии, что второй назначался в дозе не выше 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. В качестве основного антипсихотика пациенты получали галоперидол, рисперидон, зуклопентиксол, палиперидон, клозапин, арипипразол, кветиапин или оланзапин. Обследование

проводилось на 2–5 и 26–30 день от момента поступления по шкалам PANSS, NSA, CGI-S, CGI-I. Дважды производился забор крови для оценки фармакокинетических показателей – на 7–10 день (окончание периода титрации дозы) и на 26–30 день (одновременно со второй клинической оценкой) от момента поступления.

Результаты. У 66% пациентов (27 чел.) обнаружилось отклонения фармакокинетических показателей от оптимального уровня хотя бы в одной из исследуемых точек, у 34% (12 чел.) показатели оказались нормальными в обеих точках. Пациенты с оптимальной концентрацией продемонстрировали статистически достоверно лучшую динамику состояния на фоне проводимой терапии. На момент 26–30 дня от начала терапии показатели общего балла, позитивной подшкалы, подшкалы общей патологии и позитивного фактора Мардлера шкалы PANSS были достоверно ниже в группе оптимальной концентрации (при отсутствии разницы на момент начала лечения). Кроме того, достоверные различия между группами были выявлены в значении динамики общего балла по шкале PANSS, негативного и тревоги/депрессии фактора Мардлера, подшкалы общей патологии PANSS, общего балла по шкале NSA, фактора мотивации шкалы NSA. Наибольшая разница между

группами была отмечена в отношении динамики негативного фактора Мардера шкалы PANSS (в среднем 1,7 балла против 0,3 балла к 26–30 дню лечения).

Обсуждение. Результаты исследования показывают, что концентрация антипсихотиков в большинстве случаев отклоняется от оптимальных значений у пациентов, получающих терапию в связи с обострением шизофрении в условиях рутинной практики. Кроме того, было обнаружено возможное негативное влияние отклонений

концентрации антипсихотиков на терапевтическую динамику.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу дальнейших исследований касательно использования терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков с целью персонализации лечения обострения шизофрении.

Ключевые слова: терапия обострения шизофрении, фармакокинетика антипсихотиков, терапевтический лекарственный мониторинг, персонализация терапии.

INDIVIDUAL DIFFERENCES IN SERUM CONCENTRATIONS OF ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS IN RELAPSE IN DAILY PRACTICE

S.S. Potanin, D.S. Bourminsky, M.A. Morozova, A.I. Platova, N.V. Baimeyeva, I.I. Miroshnichenko

Insufficient response to medication remains a challenge in the treatment of schizophrenic exacerbations because up to 40% of patients fail to achieve satisfactory remission in the course of pharmacotherapy. One of possible causes could be individual differences in the level of medication in patient's blood. Available data on this subject are contradictory.

Goal: investigation of individual levels of antipsychotics and their role in early therapeutic response in schizophrenic exacerbation.

Material and method: This study was performed on 41 patients with schizophrenia exacerbation, aged 23 to 60 years (23 female and 18 male) who was treated with one antipsychotic medication or a combination of two antipsychotics if the second one was prescribed in dose 200 mg or less in chlorpromazine equivalent. As a basic medication, the patients received haloperidol, risperidon, zuclopentixol, paliperidone, clozapine, aripiprazol, quetiapine or olanzapine. Patients' condition was assessed on days 2–5 and 26–30 after admission using scales PANSS, NSA, CGI-S and CGI-I. Pharmacokinetic parameters in patients' blood were measured twice: on days 7–10 (end of dose titration) and 26–30 (simultaneously with second clinical evaluation)

Results: 66% of participants (27 patients) showed deviations of pharmacokinetic parameters from optimal levels at least in one measurement

point while 34% (12 patients) had normal levels in both measurement points. Patients with optimal medication levels also showed better improvement in the course of medication. On days 26–30 the parameters of total PANSS score, as well as positive symptoms, general psychopathology and the Marder positive symptoms factor scores were significantly lower in the group with optimal medication concentration. Besides, the groups showed differences in changes of total PANSS score, the negative symptoms and anxiety/ depression Marder factors, general psychopathology scores, total NSA score and the NSA motivation factor. The biggest differences were found in Marder Negative Symptom Factor Score for PANSS (average 1,7 vs. 0,3 on days 26–30).

Discussion: Results show that in majority of cases the levels of antipsychotics in patients' treated for schizophrenic exacerbations in daily practice deviated from optimal values. Besides, the authors found the evidence of possible negative effects of these deviations on treatment progress.

Conclusion: Results point to importance of further investigations of medication monitoring in order to provide more personalized treatment of schizophrenia exacerbation.

Key words: treatment of schizophrenia exacerbation, pharmacokinetics of antipsychotics, treatment drug monitoring, personalized treatment.

Потанин Сергей Сергеевич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: potanin_ss@mail.ru

Бурминский Денис Сергеевич – научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: desbur@gmail.com

Морозова Маргарита Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: margmorozova@gmail.com

Платова Ангелина Игоревна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: platova6283@mail.ru

Баймеева Наталья Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: baimeeva_n@mail.ru

Мирошниченко Игорь Иванович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья»; e-mail: igormir@psychiatry.ru