

Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении

Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И.
Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков (АП) и ее влияние как на эффективность, так и на безопасность терапии была показана во многих исследованиях. В связи с этим применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) АП представляется клинически релевантным методом индивидуализации психофармакотерапии при лечении обострения шизофрении. **Целью данной работы** была разработка рекомендаций по использованию ТЛМ АП для индивидуализации терапии обострения шизофрении. **Материалы и методы.** Для разработки рекомендаций был выполнен литературный поиск по базам Medline, Google Scholar и Elibrary и использованы материалы диссертации на соискание звания кандидата медицинских наук Потанина С.С. «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении». **Результаты.** Проведенный литературный поиск позволил классифицировать АП по степени целесообразности проведения ТЛМ, определить оптимальные терапевтические концентрации для каждого препарата, показания к проведению ТЛМ и разработать структурированный алгоритм принятия решений в зависимости от полученных результатов. Основными показаниями для ТЛМ АП при лечении обострения шизофрении являются признаки нарушения лекарственного комплаенса, недостаточная эффективность терапии, выраженные дозозависимые побочные эффекты и добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию АП. Согласно полученным результатам, ТЛМ строго рекомендован для клозапина, оланзапина и амисульприда, рекомендован для рисперидона, палиперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, zipрасидона, перфеназина, сертиндола, трифлуоперазина, сульпирида и хлорпромазина, для других антипсихотиков ТЛМ может быть полезен в отдельных случаях. Подробный алгоритм принятия решений представлен в виде таблицы и опирается как на клиническую ситуацию, так и на результаты ТЛМ АП. **Выводы.** Таким образом, ТЛМ АП представляется одним из наиболее актуальных и потенциально близких к внедрению в повседневную практику методов индивидуализации терапии обострения шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, терапевтический лекарственный мониторинг, методические рекомендации

Информация об авторах

Потанин Сергей Сергеевич* — e-mail: potanin_ss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

Морозова Маргарита Алексеевна — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Бениашвили Аллан Герович — e-mail: beniashvilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Бурминский Денис Сергеевич — e-mail: desbur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

Мирошниченко Игорь Иванович, e-mail: igormir@psychiatry.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

Как цитировать: Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:4:111-119. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia

Sergei S. Potanin, Margarita M. Morozova, Allan G. Beniashvili, Denis S. Burminskiy, Igor I. Miroshnichenko
Mental health research center, Moscow, Russia

Research article

Summary. Significant individual variability in the concentration of antipsychotics (AP) and its impact on both the efficacy and safety of therapy has been shown in many studies. In this regard, the use of therapeutic drug monitoring (TDM) of AP seems to be a clinically relevant method for the individualization of psychopharmacotherapy in the treatment of exacerbations of schizophrenia. **The purpose** of this work was to develop recommendations on the use of TDM AP for the individualization of therapy for exacerbation of schizophrenia. **Materials and methods.** To develop recommendations, a literature search was performed on the Medline, Google Scholar and Elibrary databases and the materials of the dissertation of Potanin S.S. «The role of therapeutic drug monitoring of antipsychotics in the individualization of therapy for exacerbations of paroxysmal-progredient schizophrenia» were used. **Results.** The conducted literature search made it possible to classify AP according to the degree of expediency of TDM, to determine the optimal therapeutic concentrations for each drug, indications for TDM, and to develop a structured decision-making algorithm depending on the results obtained. The main indications for TDM AP in the treatment of exacerbation of schizophrenia are signs of impaired drug compliance, insufficient efficacy of therapy, pronounced dose-dependent side effects, and the addition of concomitant therapy that can significantly affect the concentration of AP. According to the results obtained, TDM is strongly recommended for clozapine, olanzapine and amisulpride, recommended for risperidone, paliperidone, aripiprazole, quetiapine, haloperidol, ziprasidone, perphenazine, sertindole, trifluoperazine, sulpiride and chlorpromazine, for other antipsychotics TDM may be useful in selected cases. A detailed decision-making algorithm is presented in the form of a table and is based on both the clinical situation and the results of TDM AP. **Conclusion.** Thus, TDM AP seems to be one of the most relevant and potentially close to the introduction into everyday practice methods of individualization of therapy for exacerbation of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, therapeutic drug monitoring, guidelines

Information about the authors

Sergei S. Potanin* — e-mail: potanin_ss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

Margarita M. Morozova — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Allan G. Beniashvili — e-mail: beniashvilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Denis S. Burminskiy — e-mail: desbur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

Igor I. Miroshnichenko — e-mail: igormir@psychiatry.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

To cite this article: Potanin SS, Morozova MM, Beniashvili AG, Burminskiy DS, Miroshnichenko II. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023; 57:4:111-119. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков (АП) в плазме крови у различных пациентов подтверждается результатами многих исследований [5, 7, 23, 30, 31]. Этот факт демонстрирует сложность индивидуального подбора той дозы, которая будет оптимальна для каждого конкретного больного. В повседневной практике врачу приходится опираться только на клиническую картину состояния при решении этой сложной задачи. В то же время во многих областях медицинской практики с этой целью используется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [6, 15, 18]. Основные предпосылки проведения мониторинга — узкий терапевтический диапазон лекарственного препарата, значительная вариабельность концентрации и частые случаи нарушения врачебных предписаний пациентами, что в значительной степени относится к лечению обо-

стрения шизофрении АП [1, 13, 20]. Следует принять во внимание и то обстоятельство, что имеется существенное количество литературных данных о достоверной связи концентрации АП в плазме крови и клиническим ответом на терапию как в отношении эффективности [11, 12, 17, 22, 25, 26, 32], так и в отношении развития некоторых побочных эффектов [5, 16, 33].

Целью данной работы была разработка рекомендаций по использованию ТЛМ АП для индивидуализации терапии обострения шизофрении.

Материалы и методы

Для разработки рекомендаций был выполнен литературный поиск по базам Medline, Google Scholar и Elibrary по ключевым словам «терапевтический лекарственный мониторинг антип-

сихотиков» и «therapeutic drug monitoring of antipsychotics» без ограничения по дате публикации. Первичный поиск дал следующие результаты: Google Scholar — 2460 работ, Medline — 3794, Elibrary — 521. Из полученных результатов были отобраны наиболее релевантные задачам разработки данных рекомендаций по следующим критериям: 1) наличие данных об оптимальной концентрации антипсихотиков; 2) наличие информации о клинических аспектах применения ТЛМ и алгоритмах действий в зависимости от полученных результатов. Также в работе были использованы материалы диссертации Потанина С.С. «Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении» [4]. В конечный анализ вошло 28 источников.

Результаты

Показания к проведению ТЛМ антипсихотиков при лечении обострения шизофрении [4, 5, 8, 13]:

1. Недостаточная эффективность терапии в отношении редукции психотической симптоматики при условии применения адекватных доз антипсихотиков.
2. Значимые признаки нарушения лекарственной комплаентности пациентом.
3. Выраженные дозозависимые побочные эффекты (экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия, несоответствующая назначенной дозе седация).
4. Добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию антипсихотика (карбамазепин, ламотриджин, дополнительный антипсихотик, флувоксамин и т.п.).

Дополнительные показания

Помимо вышеперечисленных случаев, в определённых обстоятельствах ТЛМ может быть также рекомендован к применению с целью снижения рисков побочных эффектов лечения. Такими обстоятельствами могут быть: возраст пациентов младше 18 и старше 65 лет, беременность и грудное вскармливание, пациенты с хроническим заболеваниями печени и почек, известные генетические индивидуальные особенности (такие как полиморфизм изоформ цитохрома CYP 2D6, соответствующий быстрому или медленному метаболизму АП), отказ от табакокурения или его начало (особенно в случаях терапии клозапином и оланзапином) [13]. Данный список не является исчерпывающим, решение о необходимости проведения ТЛМ врач может принимать исходя из конкретной клинической ситуации.

Стоит отметить, что не все антипсихотики в равной степени требуют проведения ТЛМ [8,13]. Целесообразность использования ТЛМ определяется особенностями фармакокинетики различных препаратов и шириной границ оптимального терапевтического диапазона. Так, для галоперидола

некоторые авторы оптимальной концентрацией считают 1-10 нг/мл [13], но в случае обострения шизофрении нижняя граница эффективности, по данным других исследований, смещается до значений 4-6 нг/мл [11,24], что приводит к узкому оптимальному терапевтическому интервалу. Для клозапина терапевтический интервал достаточно широк - 350-600 нг/мл [12,17,28,29,34], но значительная индивидуальная вариабельность метаболизма приводит к многократной разнице концентрации у различных пациентов при сравнимых дозах [9]. Во многом это связано с тем, что биотрансформация клозапина в основном осуществляется цитохромом CYP 1A2, который может в широком диапазоне изменять свою активность в зависимости от внешних условий (курение, питание, сопутствующая терапия и др.) [27].

Итоговая градация целесообразности использования ТЛМ относительно исследованных нами антипсихотиков, следующая:

ТЛМ строго рекомендован — клозапин, оланзапин, амисульприд.

ТЛМ рекомендован — рисперидон, палиперидон, арипипразол, кветиапин, галоперидол, zipрасидон, перфеназин, сертиндол, трифлуоперазин, сульпирид, хлорпромазин.

ТЛМ может быть полезен в отдельных случаях — зуклопентиксол, карипразин, луразидон, флупентиксол, хлорпротиксен.

Подготовка биообразцов для ТЛМ

Забор крови следует осуществлять утром натощак до приёма или введения (в случае применения инъекционных форм) антипсихотиков. Следует учитывать, что для различных препаратов срок установления стабильной равновесной концентрации в плазме крови разнится. В среднем, на 7-10 дни от начала лечения концентрация стабилизируется [2, 13, 19]. Проводить ТЛМ ранее этого времени в большинстве случаев не рационально, так как результаты будут отражать текущую концентрацию, которая может значительно отличаться от равновесной, устанавливающейся при дальнейшем приёме антипсихотиков. Исключением является развитие клинически значимых дозозависимых побочных эффектов, когда важно быстро скорректировать дозу антипсихотика, и признаки нарушения комплаентности. Рекомендуется производить забор 8 мл крови из вены, которую в дальнейшем необходимо центрифугировать в течение 15 мин при 3000 об/мин. Полученную в результате центрифугирования **сыворотку**/плазму следует разделить на 2 части — основной и контрольный биообразцы, в каждый из которых должен быть объёмом 1,5-2 мл. Контрольный биообразец следует хранить при температуре не выше -20 С на случай необходимости проведения повторного анализа (порча основного биообразца, сомнительные результаты первичного ТЛМ, контроль результатов ТЛМ в другой лаборатории и др.). Рекомендуется сохранять контрольный биообразец в течение как минимум 3-х месяцев. Основной биообразец следует в течение 2-х часов отправить в лабораторию

рию для исследования, в случае невозможности сделать уложиться в этот срок — заморозить вместе с контрольным биообразцом и в дальнейшем отправить в лабораторию в замороженном виде (в термобоксе). В сопроводительном листе к отправляемому биообразцу обязательно должна быть указана следующая информация:

1. Название лечебного учреждения и подразделения, в котором производился забор крови.
2. Фамилия и инициалы отправителя (лечащего врача или другого специалиста).
3. Контактные данные отправителя (телефон, электронная почта, адрес).
4. Фамилия и инициалы или другой идентификатор пациента (порядковый номер и др.).
5. Пол.
6. Дата рождения.
7. Дата и время забора крови.
8. Принимаемый антипсихотик.
9. Режим приёма антипсихотика (путь введения, частота, дозировка).
10. Сопутствующая терапия.

Также дополнительно рекомендуется указывать: наличие у пациента ВИЧ и гепатитов В, С или D, отметку об амбулаторном или госпитальном статусе пациента, диагноз, информацию о курении, злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами, причину проведения ТЛМ.

Следует использовать маркировку для корректной идентификации соответствия пробирки и сопутствующего листа. Так, желательно на самой пробирке указывать как минимум фамилию и инициалы пациента, дату забора крови и исследуемый антипсихотик.

Рекомендуемая методика ТЛМ — хромато-масс-спектрометрия [2,3] что связано с её высокой точностью и надёжностью получения результатов.

Интерпретация результатов

Оптимальные терапевтические концентрации антипсихотиков представлены в Табл.1.

Следует особо отметить необходимость дифференцированного подхода к интерпретации результатов ТЛМ в том смысле, что ориентировка исключительно на цифры без учёта всей клинической картины состояния пациента может привести к ошибкам в лечении. Полученные результаты лечащему врачу следует обсудить с представителем лаборатории (психофармакологом, специалистом по фармакокинетике) для совместной интерпретации полученных результатов и принятия решения о дальнейшей психофармакотерапии с учётом как результатов ТЛМ, так и клинической картины, схемы лечения, данных анамнеза и др.

Возможные результаты ТЛМ и соответствующие рекомендации по дальнейшей тактике лечения:

1. Отсутствие препарата в крови. В части случаев такой результат проведения повторного ТЛМ для исключения техниче-

ских ошибок (испорченные пробы, перепутанные пробы, ошибки подготовки проб, нарушения в работе лаборатории и др.), неизбежных при подобных исследованиях. При исключении некомплаентности, в случае подтверждённого нулевого результата ТЛМ антипсихотиков следует с осторожностью предположить проблему с качеством самого препарата или значительно ускоренный метаболизм. В обеих ситуациях оптимальной стратегией представляется смена антипсихотика. В случае подтверждённой некомплаентности рекомендован переход на парентеральное (обычно внутримышечное) введение АП. Помимо этого, необходимо предпринять усилия для выяснения причин отказа пациента от приёма терапии и убеждения в необходимости продолжить лечение.

2. Обнаружение отклонения в большую или меньшую сторону от оптимальной концентрации антипсихотиков. В случае принятия взвешенного решения о соответствующей коррекции дозы, через 5-7 дней после изменения лекарственного режима следует провести повторный ТЛМ для подтверждения нормализации концентрации АП или, в случае сохраняющихся отклонений, повторной коррекции дозы.
3. В случае, если концентрация антипсихотика по результатам ТЛМ оказалась в рамках оптимальной, дальнейшая тактика зависит от клинической картины и изначальных показаний к проведению ТЛМ. Если ТЛМ проводился с целью принятия решения об изменении схемы лечения в связи с недостаточной эффективностью, то в этой ситуации, при условии, что пациент принимает исследуемый антипсихотик в течение как минимум 4-х недель в терапевтической дозе, оптимальной стратегией является смена препарата. В случае наличия выраженных побочных эффектов, в зависимости от клинической ситуации возможна смена антипсихотика или попытка решить ситуацию индивидуальным подбором дозы или использованием корректоров. Общий алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов суммирован в Табл.2.

Обсуждение

В связи с тем, что значительная индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у различных пациентов оказывает существенное влияние на клинические исходы лечения, применение ТЛМ представляется одним из важных инструментов индивидуализации лечения обострения шизофрении. При этом важно учитывать клиническую целесообразность применения данного метода, которая зависит от состояния паци-

Таблица 1. Оптимальные концентрации антипсихотиков при лечении обострения шизофрении [2,8,13,14,19,31]
Table 1. Optimal concentrations of antipsychotics in the treatment of exacerbation of schizophrenia [2,8,13,14,19,31]

Антипсихотик	Оптимальная терапевтическая концентрация нг/мл	Уровень рекомендации по применению ТЛМ	Дополнительные сведения
Амисульприд	100-320	1	Для некоторых пациентов требуется большая концентрация
Арипипразол ARI + dehydroARI	100-350 150-500	2	
Брекспипразол	40-140	3	
Галоперидол	4-10	2	
Зипрасидон	50-200	2	
Зуклопентиксол	4-50	3	
Карипразин	10-20	3	Два активных метаболита
Кветиапин NdesalkilQTP	100-500 100-250	2	Для пролонгированной формы 200-500
Клозапин	350-600	1	
Луразидон	15-40	3	
Оланзапин	20-80	1	
Палиперидон	20-60	2	
Перфеназин	0,6-2,4	2	
Рisperидон (+ 9-гидроксириперидон)	20-60	2	
Сертиндол	50-100	2	Активный метаболит deydroSRD (оптимальная концентрация в терапевтических дозах 40-60 нг/мл, зависимое увеличение интервала QT за счет блокады K-каналов)
Сульпирид	200-1000	2	
Трифлуоперазин [14]	1-2,4	2	
Флупентиксол	> 2	3	
Хлорпромазин	30-300	2	
Хлорпротиксен	20-200	3	

Примечание: Уровни рекомендации по применению ТЛМ: 1. Настоятельно рекомендуется 2. Рекомендуется 3. Может быть полезен в отдельных случаях

Note: Levels of recommendation for the use of TDM: 1. Strongly recommended 2. Recommended. 3. May be useful in some cases

ента и от назначенного препарата, и принимать решения об изменении терапии основываясь на комплексном понимании состояния, а не только ориентируясь на полученные данные о концентрации того или иного АП. Существенным ограничением в применении ТЛМ является достаточно высокая стоимость, особенно в части разработки метода для каждого отдельного АП. Но все же в других областях медицины данный метод используется достаточно рутинно и при увеличении

числа проб цена значительно снижается, что открывает перспективы для дальнейшего широкого применения ТЛМ АП. Так как на данный момент способы индивидуализации подбора терапии при лечении обострения шизофрении крайне ограничены, ТЛМ АП представляется одним из наиболее актуальных и близких к внедрению в повседневную практику.

Однако, стоит отметить, что научное сообщество до сих пор не единодушно относительно

Таблица 2. Алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов при лечении обострения шизофрении
Table 2. Decision-making algorithm depending on the initial indications for therapeutic drug monitoring and the results obtained in the treatment of exacerbation of schizophrenia

Результат ТЛМ	Показания к ТЛМ			
	Недостаточный эффект	Выраженные дозозависимые побочные эффекты	Предположение о нонкомплаенсе	Добавление сопутствующей терапии
0 (в большинстве случаев желателен контрольный ТЛМ)	Проверка комплаенса, предположение о некачественном АП. В зависимости от результата, перевод на парентеральное введение АП, смена АП.	Сомнительный результат, повторный ТЛМ. В случае подтверждения результата — смена АП (предположение о высокой индивидуальной чувствительности пациента к исследуемому АП в отношении ПЭ).	В зависимости от причины нонкомплаенса перевод на парентеральное введение, смена препарата, коррекция ПЭ. Также возможно предположение о некачественном АП.	Проверка комплаенса, предположение о качестве АП. При исключении, возможна коррекция дозы в сторону повышения.
Ниже оптимального терапевтического диапазона	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Сомнительный результат, повторный ТЛМ. В случае подтверждения результата — смена АП (предположение о высокой индивидуальной чувствительности пациента к исследуемому АП в отношении ПЭ).	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее повышение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.
Оптимальный терапевтический диапазон	Смена АП (если терапия продолжается более 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.	Смена АП, в случае приоритета эффективности — индивидуальный подбор дозы или использование корректоров.	В зависимости от клинической ситуации смена препарата (в случае отсутствия эффекта в течении 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.	Продолжение терапии.
Выше оптимального терапевтического диапазона	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.	Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.

перспектив использования ТЛМ в клинической практике. Несмотря на очевидные преимущества, такие как оптимизация дозировки и минимизация побочных эффектов, существуют аргументы против широкого внедрения ТЛМ. К примеру, некоторые исследования указывают на высокую стоимость и трудоемкость данного метода, что может сделать его недоступным в медицинских учреждениях с ограниченными ресурсами [10]. Также остаются вопросы о стандартизации методик ТЛМ. Существуют различные методы анализа и интерпретации данных, и отсутствие единой методологии может привести к разночтениям и ошибкам [21]. В дополнение, для некоторых антипсихотиков (например, новые препараты, появившиеся после проведения данного исследования), данных о целесообразности ТЛМ может быть недостаточно [8, 13].

Заключение

Таким образом, основными показаниями для проведения ТЛМ АП являются недостаточная эффективность терапии, признаки нонкомплаентности, выраженные дозозависимые побочные эффекты, добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию антипсихотика. ТЛМ строго рекомендован для клозапина, оланзапина и амисульприда; рекомендован для рисперидона, палиперидона, арипипразола, кветиапина, галоперидола, зипрасидона, перфеназина, сертиндола, трифлуоперазина, сульприда и хлорпромазина; может быть полезен в отдельных случаях для зуклопентиксола, карипразина, луразидона, флупентиксола и хлорпротикасена.

Литература/References

1. Баймеева НВ, Застрожин МС, Сычев ДА, Каледа ВГ, Мирошниченко ИИ. Результаты Баймеева Н.В., Застрожин М.С., Сычев Д.А., Каледа В.Г., Мирошниченко И.И. Результаты проведения терапевтического лекарственного мониторинга галоперидола у пациентов с алкогольными психозами и шизофренией. Психиатрия. 2019;17(2):23-28. Ваумеева NV, Zastrozhin MS, Sychev DA, Kale-da VG, Miroshnichenko II Results of Therapeutic drug monitoring of haloperidol in patients with alcoholic psychosis and schizophrenia. *Psikhiatriya*. 2019;17(2):23-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-23-28>
2. Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии. Психиатрия. 2023;20(4):128-138. Miroshnichenko II Monitoring of the antipsychotic therapy effectiveness. *Psikhiatriya*. 2022;20(4):128-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>
3. Мирошниченко И.И., Федотов Ю.А., Горшкова Е.В., Иващенко А.А. Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях. Качественная Клиническая Практика. 2008;0(3):29-36. Miroshnichenko II, Fedotov YuA, Gorshkova EV, Ivashchenko AA Chromatomass spectrometry in pharmacokinetic studies. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;(3):29-36. (In Russ.).
4. Потанин С.С. Роль терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков в индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении. дис. канд. мед. Наук. Москва. 2015. Potanin S.S. Rol' terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa antipsihotikov v individualizacii terapii obostreniya pristupoobrazno-progredientnoj shizofrenii: dis. kand. med. Nauk. Moskva. 2015. (In Russ.).
5. Потанин С.С., Бурминский Д.С., Морозова М.А., Платова А.И., Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(3):73-80. Potanin SS, Burminsky DS, Morozova MA, Platova AI, Baimeeva NV, Miroshnichenko II. Wide individual variability in antipsychotic concentrations in patients with exacerbation of schizophrenia in routine practice. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2017;27(3):73-80. (In Russ.).
6. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг. Качественная Клиническая Практика. 2008;1:78-88. Sokolov AV. Therapeutic drug monitoring. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2008;1:78-88. (In Russ.).
7. Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2008;30(4):462. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318178e18d>
8. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-265. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832687>
9. Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophrenia Research*. 2005;72(2):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.017>
10. Gardner DM, Hardy BG. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Can J Hosp Pharm*. 1990;43(1):7-12, xii.
11. Giegling I, Drago A, Schäfer M, Möller HJ, Rujescu D, Serretti A. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(8):487-492. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.004>
12. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1993;13(6):383.
13. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Sirot EJ, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, et al. Agnp consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(6):195-235. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286287>
14. Janicak PG, Javaid JI, Sharma RP, Comaty JE, Peterson J, Davis JM. Trifluoperazine plasma levels and clinical response. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(5):340-346.
15. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1061-1075. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645110-00002>
16. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2006;21(6):393-398.

- <https://doi.org/10.1002/hup.781>
17. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1995;152:179-182. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.179>
 18. Lucas C, Donovan P. "Just a repeat" — When drug monitoring is indicated. *Aust Fam Physician*. 2013;42(1-2):18-22.
 19. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1493-1528. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
 20. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014;13:1163-1191.
 21. Mercolini L. Editorial: Advances in therapeutic drug monitoring of psychiatric subjects: Analytical strategies and clinical approaches. *Frontiers in Psychiatry*. [frontiersin.org]. *Frontiersin*; 2022;13 [Accessed September 14 2023]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1056380>
 22. Midha KK, Marder SR, Jaworski TJ, McKay G, Hubbard JW, Hawes EM, Putten TV, Wirshing WC, Aravagiri M. Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1993;15(3):179.
 23. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006;28(6):744. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000249944.42859.bf>
 24. Morselli PL, Bianchetti G, Dugas M. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients. *Ther Drug Monit*. 1982;4(1):51-58. <https://doi.org/10.1097/00007691-198204000-00007>
 25. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S, Eich FX, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(8):673-679. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.10.003>
 26. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1998;20(4):380.
 27. Özdemir V, Kalow W, Posner P, Collins EJ, Kennedy JL, Tang BK, Albers LJ, Reist C, Roy R, Walkes W, Afra P. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentration in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001;21(4):398.
 28. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1991;148:231-235.
 29. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitangan K, Gerber B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1994;55:133-136.
 30. Preskorn SH. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients. *Journal of Psychiatric Practice*. 2008;14(5):301. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000336757.42437.fe>
 31. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring: principles and practice. *Psychiatric Clinics of North America*. 1993;16(3):611-645. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30167-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30167-9)
 32. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its n-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002;24(4):518.
 33. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):17299. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05739yel>
 34. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenberg O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1579-1584. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.12.1579>

Сведения об авторах

Потанин Сергей Сергеевич — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», 115522, г. Москва, Каширское шоссе дом 34. Email: potanin_ss@mail.ru

Морозова Маргарита Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: margmorozova@gmail.com

Бурминский Денис Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: desbur@gmail.com

Бениашвили Аллан Герович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: beniashvilia@yandex.ru

Мирошниченко Игорь Иванович, д.м.н., заведующий лабораторией фармакокинетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья». Email: igormir@psychiatry.ru

Поступила 28.02.2023

Received 28.02.2023

Принята в печать 26.09.2023

Accepted 26.09.2023

Дата публикации 20.12.2023

Date of publication 20.12.2023