

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

*На правах рукописи*

Потанин Сергей Сергеевич

РОЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА  
АНТИПСИХОТИКОВ В ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ  
ПРИСТУПООБРАЗНО-ПРОГРЕДИЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Специальность: 14.01.06 –психиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук

М.А. Морозова

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Мирошниченко И.И.

Москва 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b> .....	15
1.1. Значение фармакокинетики АП в психотерапии.....	15
1.2. Проблема недостаточной эффективности терапии обострения шизофрении в контексте индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови.....	19
1.3. Проблема безопасности антипсихотической терапии в контексте индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови.....	25
1.4. Возможные перспективы применения ТЛМ для индивидуализации терапии обострения шизофрении.....	28
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования</b> .....	31
2.1. Первый этап работы – анализ особенностей психотерапии обострения шизофрении в рутинной практике для формирования модели исследования .....	32
2.2. Второй этап исследования - выделение клинико-психопатологических особенностей пациентов, влияющих на эффективность раннего терапевтического ответа у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении.....	34
2.3. Третий этап исследования - оценка влияния индивидуальных особенностей концентрации АП на ранний терапевтический ответ у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении .....	37
<b>ГЛАВА 3. Изучение основных паттернов психотерапии обострения шизофрении в условиях стационара для формирования модели исследования дальнейших этапов работы .....</b>	<b>41</b>

**ГЛАВА 4. Влияние клинико-психопатологических особенностей пациентов на качество раннего терапевтического ответа при лечении обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении..... 48**

**ГЛАВА 5. Влияние индивидуальных особенностей концентрации антипсихотиков на эффективность раннего терапевтического ответа при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении..... 70**

**ГЛАВА 6. Связь концентрации антипсихотиков в плазме крови с выраженностью побочных эффектов проводимой терапии..... 89**

**Глава 7. Метод оптимизации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении с использованием терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков..... 98**

**Заключение..... 108**

**Выводы..... 119**

**Список сокращений..... 122**

**Список литературы..... 123**

**Приложение..... 157**

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Проблема недостаточно эффективного лекарственного ответа при терапии обострения шизофрении является одной из ведущих для современной психиатрии. По различным данным, до 40 % пациентов, несмотря на проводимое лечение, не достигают достаточного качества ремиссии (Conley R.R., Buchanan R.W., [101]; Kahn R.S. et al. [151]; Lieberman J.A. et al. [169]; Jauhar S. et al. [147]). С этой проблемой в значительной степени перекликается вопрос сложности эмпирического подбора терапии. Нередко на то, чтобы найти подходящий именно данному пациенту препарат и его дозировку, уходит несколько месяцев стационарного лечения. Такая ситуация приводит как к значительному экономическому ущербу (Любов Е. Б. и соавт.[22]), так и к негативным последствиям для пациентов, связанных с нанесением вреда здоровью во время неэффективных курсов терапии, возможным развитием госпитализма, негативным психологическим эффектом, связанным с длительным пребыванием в условиях острого отделения психиатрического стационара (Путятин Г. Г. [43]). В настоящее время психиатрам приходится подбирать психофармакотерапию эмпирическим путём (Дмитриева Т.Б. [11], Мосолов С. Н. [29]; Buchanan R.W. et al. [88]; Correll C.U. [102]; Edlinger M. et al. [115]; Hamann J. et al. [138]; Mendel R. et al [185]; Weinmann S. et al. [254]), так как лабораторных или инструментальных методов, помогающих в выборе схемы терапии, в рутинной практике не используется. При этом, зачастую 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 лечения. Важно отметить, что лекарственный ответ является сложной конструкцией, включающей в себя элементы, связанные как с биологическими (трансформация препарата в организме, преодоление препаратом гематоэнцефалического барьера, состояние рецепторной и медиаторных систем

мозга больного), так и с психологическими аспектами (надёжность комплаентности, отношение к терапии, отношение к заболеванию, качество терапевтического альянса, индивидуальная социальная ситуация). Окончательных ответов на вопросы, почему в какой-то момент времени у определённых пациентов со сходной симптоматикой и историей заболевания один и тот же препарат может приводить или не приводить к достаточной редукции психотических симптомов, на данный момент нет. 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.) (Conley R.R., Buchanan R.W. [101]; Nnadi C.U., Malhotra A.K. [196]). Тем не менее, анализ данных литературы свидетельствует в пользу того, что и особенности фармакокинетики могут оказывать значительное влияние на клинический эффект антипсихотиков (АП) (Потанин С.С. [41]; Niemke C. et al., [142]; Mauri, M. C. et al. [181]). Существует несколько предпосылок, позволяющих предположить клиническую значимость взаимоотношения эффективности терапии обострения шизофрении и концентрации АП в плазме крови. Во-первых, сведения о том, что степень блокады допаминовых рецепторов второго типа, влияющая на эффективность терапии АП при обострении шизофрении (Kapur S. Et al. [152]; Lodge D.J., Grace A.A.[173]; Yilmaz Z. et al. [262]), коррелирует с концентрацией АП в плазме крови в большей степени, чем с дозой (Niemke C. et al. [143]). Имеются также и клинические исследования, подтверждающие влияние концентрации АП на клинический ответ (Dahl S.G. [110]; Hasegawa M. et al.[140]; Midha K.K. et al.[187]; Müller M.J. et al. [191]; Olesen O.V.[199]; Olesen O.V., Linnet K. [200]), хотя окончательной ясности в этом вопросе ещё нет, так как часть работ показала отрицательный результат (DeVane C.L., Nemeroff C.B. [112]; Fellows L. et al. [121]; Lostia A.M. et al. [175]; Panagiotidis G. et al. [203]; Seto K. et al. [223]). Во-вторых, существуют данные о широкой вариабельности концентраций АП в плазме крови при сравнимых дозах у различных пациентов (Bachmann C.J.et al.[71]; Dahl S.G., Hals

Р.А. [109]; Molden E. et al.[189]; Preskorn S.H. et al. [209]; Preskorn S. H. [210]). В дополнение к этим соображениям можно также отметить проблему комплаентности пациентов с обострением шизофрении (Данилов Д.С.[10]; Мосолов С. Н. [28]; Незнанов Н.Г, Вид В.Д. [33]; Stephenson J.J. et al. [235]; Thieda P. et al. [244]). При отсутствии объективных данных о концентрации АП в плазме крови в сочетании с недостаточной эффективностью терапии, сложно быть уверенным в том, что пациент на самом деле получает адекватное лечение. Не менее важной проблемой терапии обострения шизофрении являются побочные эффекты (ПЭ) проводимого лечения (Arana G.W.[65]; Shirzadi A.A.[225], Ghaemi S.N. [129]). В отношении многих из них доказана связь с концентрацией АП – так называемые дозозависимые ПЭ. К ним относятся в том числе экстрапирамидная симптоматика (ЭПС) (Van Putten T. et al.[248]), гиперпролактинемия (Volavka J. et al. [251]) и избыточная седация (Arana G. W. [65]). При этом, учитывая широкую вариабельность концентрации АП, у части пациентов появление выраженных дозозависимых ПЭ может быть связано с повышенной относительно оптимального терапевтического диапазона концентрацией препаратов в плазме крови.

Одним из возможных способов оптимизации терапии в этой ситуации может стать терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), который уже используется для индивидуального подбора дозы в различных областях медицины, например, в эпилептологии (Соколов А.В. [51]), где в том числе измеряется концентрация препаратов, используемых и при лечении психических заболеваний (вальпроевая кислота, ламотриджин и др.). В психиатрии ТЛМ является рутинным методом оптимизации дозы карбоната лития (Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. [35]; Licht R.W. [168]). В некоторых странах ТЛМ используется и в отношении других психотропных препаратов, в том числе АП (Baumann P. et al. [79]; Hiemke C. et al. [142]). Таким образом, вопрос взаимосвязи концентрации АП в плазме крови и лекарственного ответа в плане эффективности и выраженности ПЭ при терапии

обострения шизофрении представляется актуальным в связи с перспективой применения ТЛМ АП для индивидуализации лечения этого состояния.

**Степень разработанности темы исследования.** Исследования связи лекарственного ответа с концентрацией АП в отечественной литературе практически не представлены. Существует значительное количество работ относительно методик определения концентраций АП вне связи с оценкой клинического ответа (Булатов Р.М.[9]; Калёкин Р. А. [14]; Купчиков В. В. [17]; Лазарян Д.С. [19]; Лукьянчиков П. Ю.[20]; Мелентьев А.Б. и Лаврентьева А. В. [23]; Писарев [38]; Раменская Г.В. [44]; Ремезова И.П. [45,46]; Скорнякова А. Б. [47]). Кроме того, в исследованиях Курылева А.А. [18] и Филимоновой А.А. [56] была прослежена связь между активностью системы цитохромов P450 и выраженностью ПЭ проводимой терапии, но непосредственного измерения концентраций АП в данных работах не проводилось. В зарубежной литературе подобные исследования представлены относительно широко (Baumann P. et al. [79]; Dahl S.G. [110]; Hasegawa M.[140]; Midha K.K. et al.[187]; Müller M.J. et al. [191]; Olesen O.V. et al. [199]; Olesen O.V., Linnet K. [200]), разработаны клинические рекомендации по применению ТЛМ АП в психиатрической практике с дифференцированным подходом (Hiemke C. et al. [142]). В то же время стоит отметить, что данные рекомендации в большинстве своём основаны на данных клинических исследований, в которых производился искусственный отбор пациентов, ограничивалась сопутствующая терапия и изучался один конкретный препарат. Работ, касающихся рутинной практики, немного и трансполяция их результатов на российскую действительность невозможна в связи со значительными отличиями в паттернах назначения АП (Потанин С.С. и соавт. [42]).

**Цель исследования:** Определить клиническую значимость влияния концентрации АП на качество раннего терапевтического ответа у пациентов с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении.

**Задачи исследования:**

1. Изучить основные паттерны назначения антипсихотиков при лечении обострения шизофрении в рутинной клинической практике для формирования модели исследования.
2. Выявить клинико-психопатологические факторы, наиболее значимые в отношении прогноза раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении, с целью их учета при анализе влияния концентрации антипсихотиков.
3. Оценить степень вариабельности концентрации антипсихотиков в плазме крови больных при применении препаратов в рекомендованных инструкцией дозах.
4. Исследовать влияние индивидуальных особенностей концентрации антипсихотиков в плазме крови на эффективность раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении.
5. Определить клиническую значимость отклонения концентрации антипсихотиков от оптимального терапевтического диапазона в отношении побочных эффектов терапии.
6. Оценить целесообразность использования терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации терапии обострения шизофрении в практике.

**Научная новизна работы.** Впервые исследовалась связь концентрации АП с лекарственным ответом на лечение обострения шизофрении в российской практике. До этого было проведено несколько работ, касающихся методики определения концентрации антипсихотиков (Лукьянчиков П. Ю. [20]; Мелентьев А.Б. и Лаврентьева А. В. [23]; Ремезова И.П. [45,46]), в том числе в рамках токсикологии (Скорнякова А.Б. [47]; Лазарян Д.С. [19]), но вне связи с терапевтическим ответом. В определённой степени смежными с изучаемой темой являются работы посвященные влиянию особенностей функционирования системы цитохромов P450 на



клинический ответ (Филимонова, А. А. [56]; Объедков В.Г.[36]; Иванов М. В. [12]), но измерения концентрации антипсихотиков в них не проводилось. В отличие от большинства зарубежных исследований на эту тему (Perry P.J. et al. [204]; Potkin S.G. et al. [206]; Müller M.J. et al. [191]; Bowskill S.V.J. et al. [83]; Tugg L.A. et al. [247]), данная работа была посвящена оценке связи между концентрацией антипсихотиков и клиническим ответом в условиях рутинного лечения с минимальными ограничениями относительно сопутствующей терапии, что позволяет делать выводы, касающиеся применения терапевтического лекарственного мониторинга в условиях рутинной практики. Впервые в российской научной практике была исследована взаимосвязь ПЭ и концентраций АП в плазме крови, причём как клинически определяемых ПЭ, так и некоторых лабораторных показателей (уровней глюкозы, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), пролактина в крови). Данное исследование, в отличие от большинства других, имело своей целью не просто изучение концентрации АП, но и оценку практической значимости их измерения для оптимизации терапии пациентов с обострением шизофрении, как важной проблеме психофармакологии. Важно отметить, что в рамках данной работы впервые были разработаны рекомендации по применению ТЛМ АП с учётом особенностей российской психиатрической практики.

**Теоретическая значимость исследования** определяется решением вопроса о связи между лекарственным ответом на терапию обострения шизофрении и концентрацией АП в плазме крови пациентов. Кроме того, результаты исследования отражают особенности динамики клинической картины в зависимости от концентрации АП в отношении позитивных, негативных и общих симптомов обострения шизофрении, что является значимым результатом с точки зрения психопатологии и психофармакологии.

**Практическая значимость исследования.** В связи с выявленной взаимосвязью между концентрацией АП и клиническим ответом на терапию,

применение ТЛМ в рутинной практике может привести к частичному решению проблемы индивидуализации антипсихотической терапии обострения шизофрении. Как результат, возможно снижение количества резистентных случаев, уменьшение сроков госпитализации пациентов, снижение выраженности ПЭ проводимой терапии, повышении качества жизни пациентов.

**Этические принципы.** Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской Декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной Клинической Практики (GCP).

**Объект исследования:** пациенты, поступившие в стационар в связи с обострением шизофрении.

**Предмет исследования:** Взаимосвязь концентрации АП в плазме крови с лекарственным ответом при лечении обострения шизофрении в условиях стационара.

**Общая гипотеза:** Концентрация АП в плазме крови оказывает влияние на лекарственный ответ в отношении эффективности терапии и выраженности ПЭ.

**Теоретико-методологическая основа.** Теоретическими предпосылками для исследования стали данные о значительной вариабельности концентраций АП у различных пациентов в сочетании с наличием проблемы недостаточного лекарственного ответа на проводимую антипсихотическую терапию при обострении шизофрении. Методология была разработана с учётом опыта других отечественных и зарубежных исследований, изучавших взаимосвязи между клиническими эффектами лекарственных препаратов и их концентрацией в плазме крови.

**Методы исследования:**

1. Клинико-психопатологический.
2. Психометрический.

3. Масс-спектрометрический для ТЛМ.
4. Статистический.
5. Ретроспективный (анализ историй болезни).

**Экспериментальные базы исследования:** Психиатрическая больница № 14 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач И.Г. Кожекин); лаборатория психофармакологии (зав. лабораторией - доктор медицинских наук М.А. Морозова) и лаборатория фармакокинетики (зав. лабораторией - доктор медицинских наук И.И. Мирошниченко) ФГБНУ "Научный центр психического здоровья" (директор – д.м.н., профессор, Т. П. Ключник).

**Характеристика выборки пациентов.** В исследование были включены данные 197 пациентов, в том числе информация о 108 пациентах была получена из медицинской документации, 89 пациентов были обследованы клинически, из них у 41 пациента был проведен ТЛМ АП.

**Диагноз:** Для первого этапа исследования - шизофрения в стадии обострения (любая форма, кроме вялотекущей). Для второго и третьего этапов - обострение приступообразно-прогредиентной шизофрении. Код диагноза по МКБ-10: F20 (Тиганов А. С. [54]).

**Критерии включения:** В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 23 до 60 лет, госпитализированные в связи с обострением шизофрении. Для клинически обследованных пациентов дополнительными критериями были информированное согласие на участие в исследовании, приступообразно-прогредиентная форма шизофрении и прием монотерапии или комбинации максимум из 2-х антипсихотиков, при этом доза второго не должна была превышать 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. В качестве основного антипсихотика пациенты должны были получать один из следующих препаратов: галоперидол,

зуклопентиксол, клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол, палиперидон.

Критерии исключения: 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.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Паттерны назначения психофармакотерапии обострения шизофрении в рутинной практике свидетельствуют о потребности в дополнительных способах индивидуализации лечения на этапе раннего терапевтического ответа.

2. При обострении шизофрении качество раннего терапевтического ответа зависит не только от особенностей течения болезни и ведущего психопатологического синдрома, но и от концентрации антипсихотиков в плазме крови.

3. Эффективность терапии на раннем этапе лечения обострения шизофрении выше у больных с оптимальной концентрацией антипсихотиков и ниже у больных с отклонениями концентрации. При этом наибольшая разница отмечается в динамике негативных, а наименьшая - позитивных симптомов.

4. Повышенная концентрация антипсихотиков не только увеличивает риск развития побочных эффектов, но и негативно сказывается на результатах лечения.

5. Назначение антипсихотиков в рекомендованных по инструкции дозах не исключает возможности отклонения уровня препарата в плазме крови от оптимального диапазона, что связано с высокой индивидуальной вариабельностью концентрации.

б. Полученные данные позволяют рекомендовать применение терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации терапии обострения шизофрении на раннем этапе лечения в повседневной практике.

**Достоверность научных положений и выводов** обеспечивается репрезентативностью выборки, комплексными методами исследования (клинико-психопатологический, психометрический, масс-спектрометрический для ТЛМ, статистический), позволившими достичь поставленных изначально задач.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования на разных этапах работы представлялись на конференциях: «Человек и Лекарство» (Москва, 2013); «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Самара, 2013); «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт Петербург, 2014); Euromedica (Ганновер, 2014), «Научная конференция молодых ученых, посвященная 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского» (Москва, 2014).

**Апробация диссертации** состоялась 26 мая 2015 г. на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты данного исследования нашли своё применение в повседневной практике в Государственном Бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Психиатрическая больница № 14 Департамента Здравоохранения города Москвы» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Центральной московской областной клинической психиатрической больнице.

**Публикация результатов исследования.** Основное содержание и результаты исследования отражены в 7 публикациях, в том числе 3 из них в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста (основной текст 156 страниц, приложение 53 страницы) и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 264 наименования (из них отечественных - 60, иностранных - 204). В работе приведено 20 таблиц и 8 рисунков.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Значение фармакокинетики АП в психотерапии

Когда речь идет об индивидуальной чувствительности к терапии АП, зачастую акцент ставится на особенности, связанные с фармакодинамикой (строение рецепторов, ферментов ЦНС, функциональная активность нейромедиаторных систем и др.) (Basile V.S. et al. [77]; Cacabelos R. [90]; Conley R.R., Buchanan R.W. [101]; Ferrarelli F. [122]; Vojvoda D. et al. [250]). В то же время, для развития фармакодинамических эффектов АП необходимо их присутствие в определенной концентрации в ЦНС, что, в свою очередь, подразумевает проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для того, чтобы этот процесс произошел, концентрация препарата в плазме крови должна достигнуть определенных значений (Baumann P. et al. [79]). С другой стороны, избыточная концентрация АП в плазме крови может привести к выраженным побочным эффектам терапии (Arana G. W. [65]; Shirzadi A.A., Ghaemi S.N. [225]). Учет обоих этих факторов позволяет определить оптимальную концентрацию АП в плазме крови (терапевтическое окно), в рамках которой препарат развивает свой эффект при минимальной выраженности ПЭ. При этом для различных препаратов, в том числе и для АП, коридор терапевтической концентрации и его соотношение с токсической отличается друг от друга (Niemke C. [142]), с чем связано понятие ширины терапевтического окна. В психотерапии примером препарата с узким терапевтическим диапазоном являются соли лития, поэтому определение концентрации в плазме крови для них является рутинным методом подбора оптимальной дозы (Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. [35]). Среди АП встречаются как препараты с широким терапевтическим диапазоном (зуклопентиксол), так и с относительно узким (галоперидол) (см. Таблицу 1). Соответственно, вероятность возникновения клинически значимых проблем, связанных с отклонениями от терапевтической концентрации более вероятна для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном, хотя не

исключена и для остальных. Это связано с тем, что концентрация лекарственного препарата в точке приложения его действия зависит от фармакокинетических процессов, т.е. от всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (Мирошниченко И. И. [25]). На процессы, происходящие на каждом из этих этапов, оказывают существенное влияние индивидуальные особенности пациентов, что приводит к значительной вариабельности концентрации лекарственных препаратов, в том числе АП (Hefner G. et al. [141]; Preskorn S. H. et al.[209]; Preskorn S. H [210, 211,212]). В качестве яркого примера можно привести исследования фармакокинетики арипипразола (Bachmann C.J. et al.[71]; Molden E. et al.[189]), где была показана большая вариабельность его концентрации у различных пациентов: при разбросе доз от 5 до 30 мг в день, разброс концентраций оказался несоотносимо большим - от 40.0 до 648.3 нг/мл.

На каждом этапе фармакокинетического взаимодействия организма и лекарственного препарата существенное влияние оказывают определённые факторы, что приводит к столь выраженным межиндивидуальным различиям. На этапе всасывания препаратов эти различия могут быть обусловлены заболеваниями ЖКТ (Ших Е. В.[59]; Brune K. [87]), особенностями диеты(Bailey D.G. et al. [73]) и сопутствующей терапией (Остроумова О. Д. и соавт. [37]). На следующем этапе происходит распределение препарата в организме пациента, что также связано со значительными индивидуальными особенностями. На объем распределения влияют многие параметры, такие как вес, процентное содержание жировой ткани, пол и др. (Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. [6]). Кроме того, для АП важным компонентом этапа распределения является проникновение через ГЭБ (Беляева И. А. и соавт.[7]). В этом процессе задействованы определённые ферменты, активность которых может отличаться у различных пациентов, что способно повлиять на концентрацию АП в ЦНС и, как следствие, на терапевтический ответ. Так, в экспериментах на животных была показана связь концентрации некоторых лекарственных препаратов в тканях



ЦНС с активностью гликопротеина Р (Schinkel A. H. [220]). Следующим важным этапом фармакокинетического взаимодействия организма и лекарственного препарата является метаболизм. В этот период основной и весьма существенный вклад в вариабельность концентрации вносят индивидуальные особенности системы цитохромов Р 450 (Cavallari L.H.et al. [95]), которые являются основными ферментами, участвующими в метаболизме многих лекарственных препаратов (Jerdí M.C. et al. [148]; Kot M., Daniel W.A.[160]), в том числе АП (Coutts R.T., Urichuk L.J. [104]; Murray M.[193]; Prior T.I. et al. [213]; Steimer W. [233]). Для большинства типичных и для многих атипичных антипсихотиков основным цитохромом Р 450, участвующим в метаболизме, является СYP2D6 (Brøsen K. [86]; Dahl M.L., Sjöqvist F. [108]; Linnet K., Wiborg O. [171]). Другие цитохромы Р 450 (СYP 1A2, СYP 3A4) важны для метаболизма отдельных препаратов (см. Таблицу № 1). На активность системы цитохромов Р450 влияет множество факторов, как средовых (медикаментозная терапия (Hiemke C., Pfuhlmann B. [144]), особенности питания, курение и др. (Arranz M.J. and de Leon J. [66]; Arranz M.J., Kapur S. [67] ; Bondolfi G.[82]; Derenne J.L., Baldessarini R.J. [111]; Gurley B.J. et al.[137]; Zullino D.F. et al.[264]), так и генетических (Agundez J.A. [62]; Basile V. S. [78]; Dobrinás M. et al. [114]; Gaedigk A. [125]; Jaquenoud S. E. et al.[146]; Meyer U.A. [186]; Sache C. et al. [218, 219]). Например, определённые генетически варианты фермента СYP2D6 связаны с медленным, быстрым и ультрабыстрым метаболическим профилем. Средовые же факторы способны как ингибировать, т.е. снижать активность того или иного фермента, так и индуцировать, т.е. повышать активность последнего, причем для развития эффекта некоторых влияний важны так же и генетические особенности того или иного фермента (Bondolfi G.[82]). Влияние индивидуальных особенностей системы цитохромов Р 450 на метаболизм АП изучалась во многих исследованиях (Филимонова А. А. [56]; Bozina N. et al.[85]; Gunes A. et al.[136]; Jaquenoud S. E. et al. [146]; Otani K., Aoshima T. [201]; Suzuki T. et al. [239]), большинство из которых

подтвердили взаимосвязь между активностью ферментов и концентрацией препаратов в плазме крови.

Таблица № 1. Оптимальные концентрации, основные цитохромы Р 450, влияющие на метаболизм, и лекарственные взаимодействия часто используемых в практике антипсихотиков.

Название антипсихотика	Оптимальная концентрация (нг/мл)	Основные цитохромы	Лекарственные препараты, влияющие на активность основных для данного антипсихотика цитохромов
Арипипразол	150-500 [71, 142, 189]	<u>CYP2D6</u> , CYP3A4 [144, 237]	флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин, дексаметазон [144]
Клозапин	350-600 [140, 162, 205]	<u>CYP1A2</u> , CYP2C19, CYP3A4[144, 213]	карбамазепин, модафинил, топирамат, флувоксамин, ципрофлоксацин [144, 256]
Флуфеназин	1-10 [187, 262]	CYP2D6[144, 262]	флуоксетин, пароксетин, пропранолол [144]
Галоперидол	1-10 [190,262]	<u>CYP2D6</u> , CYP3A4[144, 262]	флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин дексаметазон [144]
Оланзапин	20-80 [128, 200, 204, 211, 262]	<u>CYP1A2</u> , CYP2D6[144, 213]	карбамазепин, флувоксамин ципрофлоксацин, флуоксетин пароксетин, пропранолол [99; 144]
Рisperидон (суммарно с метаболитом-палиперидоном)	20-60 [75, 199, 214,262]	CYP2D6, CYP3A4[144, 213]	флуоксетин, пароксетин пропранолол, карбамазепин дексаметазон [144]
Перфеназин	0.6-2.4 [110,223, 262]	<u>CYP2D6</u> CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4[144, 262]	флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин модафинил, топирамат [144]
Кветиапин	100-500 [112, 262]	<u>CYP3A4</u> , CYP2D6 [144, 213]	карбамазепин, дексаметазон [92, 144]
Сертиндол	50-100 [259, 262]	CYP3A4 CYP2D6[133, 259]	карбамазепин, дексаметазон [144]

В контексте данной темы стоит также упомянуть частое назначение массивных лекарственных схем при лечении обострения шизофрении, что создаёт предпосылки для малопредсказуемых фармакокинетических взаимодействий между препаратами, в значительной степени связанных именно с индукцией и ингибированием ферментов системы цитохромов P450 (Logena D. [174]). И, наконец, на этапе экскреции препарата индивидуальные особенности пациентов (такие как заболевания почек и печени, различия в активности ферментативных систем, особенности диеты и питьевого режима) также могут вносить вклад в значительную вариабельность концентрации лекарственных средств (Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. [6]). В конечном счёте вышеописанная ситуация может приводить к тому, что несмотря на применение АП в рекомендованных дозах, их концентрация в плазме крови может отклоняться от оптимальной. Этот факт, в свою очередь, может объяснить часть проблем современной психофармакотерапии обострения шизофрении.

## **1.2. Проблема недостаточной эффективности терапии обострения шизофрении в контексте индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови**

В первую очередь речь идет о проблеме эффективности. Известно, что от 30 до 40 % пациентов (Мосолов С. Н. [28]; Conley R.R., Buchanan R.W. [101]; Kahn R.S. et al. [151]; Lieberman J.A. et al. [169]; Suzuki T. et al. [240]) в процессе антипсихотического лечения обострения шизофрении остаются резистентными к терапии или имеют недостаточную редукцию психотических симптомов (разница в оценках отчасти связана с некоторой размытостью определений, касающихся качества ответа на терапию обострения шизофрении). Дифференцированный взгляд на данную проблему представлен в классификации С.Н. Мосолова (Мосолов С. Н. [28]). В ней резистентность подразделяется на первичную (связанную с

особенностями самого заболевания), вторичную (развивающуюся вследствие адаптации к психофармакотерапии), псевдорезистентность (связанную с неадекватной терапией) и отрицательную (связанную с плохой переносимостью АП, не позволяющей назначить адекватную терапевтическую дозировку).

С учетом данных о значительной индивидуальной вариабельности концентрации АП в плазме крови правомерно предположить, что часть вышеописанных случаев резистентности может быть связана с отклонениями концентрации АП от оптимальной. При вторичной резистентности у некоторых пациентов может происходить не только адаптация рецепторов в ЦНС к воздействию АП, но и изменение их фармакокинетики (ускорение экскреции, метаболизма и др.). Отрицательная резистентность частично может объясняться замедленным метаболизмом АП (например, обусловленным генетически), в результате чего применение обычных доз препаратов приводит к очень высокой концентрации в плазме крови, и, как следствие, выраженным ПЭ. И, наконец, разумно предположить, что частично псевдорезистентность может быть связана с отклонениями концентрации АП, как минимум при нонкомплаентности пациентов. Комплаенс же, в свою очередь, с одной стороны, часто нарушается пациентами, а с другой играет одну из ключевых ролей в эффективности лечения (Данилов Д. С. [10]; Незнанов Н.Г, Вид В.Д. [33]; Cramer J.A. and Rasenchek R. [105]; Lacro J.P. et al. [163]; Oehl M.et al. [198]). Стоит отметить, что по данным автора (Мосолов С. Н. [29]) псевдорезистентность составляет до 50-60 % всех случаев резистентности. Таким образом, литературные данные свидетельствуют в пользу возможной связи между вариабельностью концентрации АП и проблемы эффективности терапии обострения шизофрении, что говорит о перспективности исследований в этой области.

Помимо непосредственно проблемы недостаточной эффективности терапии, ситуация осложняется тем, что только некоторые, применяемые преимущественно

для решения тактических задач, психотропные средства, такие как стимуляторы или транквилизаторы, действуют немедленно. Для оценки эффективности препаратов, ориентированных на стратегические цели, таких как антидепрессанты, АП или нормотимики, требуется курс лечения от 2 до 6 недель (Buchanan R.W. et al. [88]; Buckley P.F., Correll C.U. [89]; Emsey R. et al. [117]), а по некоторым сведениям и до 16 недель (Gallego J.A. et al. [127]). В итоге это приводит к тому, что подбор терапии при обострении шизофрении порой занимает много месяцев.

В связи с этими обстоятельствами, различными исследователями (Chen L. et al. [97]; Emsey R. [116]; Kinon V.J. et al. [157]; Marshall M. et al. [179]; Ruberg S.J. et al. [216]) изучался вопрос возможности предсказания лекарственного ответа именно на раннем этапе лечения обострения шизофрении, не дожидаясь установленных большинством рекомендаций 4-х недель, что могло бы позволить принимать более оперативные решения по коррекции схемы терапии. Стоит отметить, что сам по себе ранний ответ на терапию АП, согласно некоторым исследованиям, является значимым прогностическим фактором как в отношении эффективности лечения обострения шизофрении, так и дальнейшего комплаенса. Так, в исследовании Kinon V.J. et al. [157] было обнаружено, что 80 % пациентов, не ответивших в достаточной степени на терапию в первые 2 недели лечения, остались нонреспондерами и к 3-му месяцу. В связи с тем, что сходные результаты были получены и в других работах (Chen L. et al. [97]), в итоге авторами Ruberg S.J. et al. [216] был проведен метаанализ 6 рандомизированных плацебо контролируемых исследований атипичных антипсихотиков, в которые было включено суммарно 1494 пациента. Ретроспективный анализ показал, что среди респондеров на момент 2 недели лечения уменьшился на 2 и более балла хотя бы один из пяти подпунктов шкалы PANSS (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, подозрительность, необычное содержание мышления), отражающих интенсивность позитивных симптомов. У нонреспондеров, помимо отсутствия вышеописанного

улучшения, обнаруживалось отсутствие значимого уменьшения (на 2 и более баллов) пункта возбуждения. Суммарно по этим двум показателям удалось предсказать эффективность лекарственного ответа у 92 % пациентов с 79 % вероятностью для респондеров и 75 % вероятностью для нонреспондеров. Кроме того, предпринимались попытки изучения влияния других, не относящихся напрямую к клинической картине заболевания, факторов на качество раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении, например генетических особенностей допаминовых рецепторов (Prata D.P. et al. [208]). В другом исследовании (Cassels C. et al. [91]) было обнаружено, что определённые изменения мозговых структур (снижение складчатости в островке, левом фронтальном и правом височном регионе) связаны с худшим лекарственным ответом на терапию в ранний период лечения. В работе Glick I.D. et al [131] была обнаружена связь с используемым АП: пациенты, получавшие рисперидон, раньше отвечали на терапию (в среднем на 24 день лечения), чем пациенты, получавшие типичные антипсихотики (в среднем на 28 день). Кроме того, в исследовании Giegling I. (Giegling I. et al. [130]) было показано влияние особенностей концентрации галоперидола на эффективность раннего ответа при обострении шизофрении.

В то же время стоит отметить, что клиническая значимость концентрации АП в отношении эффективности терапии остается не до конца ясной. С одной стороны, о важности фармакокинетических показателей можно судить, например, по результатам исследований, проведённых с помощью позитронно-эмиссионной томографии (Niemeke C. et al. [143]). В них было показано, что степень заблокированности допаминовых D2 рецепторов, связанная с антипсихотическим эффектом лекарственных средств (Kapur. S. Et al. [152]; Lodge D.J., Grace A.A. [173]; Yilmaz Z. et al. [262]), коррелирует с концентрацией АП в плазме крови в большей степени, чем с дозой препарата. С другой, единственный АП, для которого с достаточной мерой уверенности можно говорить о наличии весомых доказательств

связи между концентрацией и эффективностью - это клозапин. Так, рекомендации группы исследователей Patients outcome research team (PORT) (Kreyenbuhl J. et al. [161]) предлагают мониторинг его уровня в плазме крови у пациентов, не ответивших на терапию в адекватных дозах, как доказанный по своей целесообразности метод. В нескольких исследованиях было показано, что эффективный ответ на терапию клозапином развивается при концентрации препарата в плазме крови выше или равной 350 нг/мл (Hasegawa M. et al. [140]; Kronig M.H. et al. [162]; Perry P.J. et al. [205]; Potkin S.G. et al. [206]; Vanderzwaag C. et al. [249]). В отношении других препаратов такой уверенности на данный момент нет, но есть большое количество уже накопленной информации, и исследования в этой области продолжаются.

Например, для уже упоминавшегося ранее галоперидола, часто используемого в российской клинической практике, ещё в обзоре 1982 года (Morselli P.L. et al. [190]) приводятся данные о достоверной связи между концентрацией препарата в плазме крови и возникновением побочных эффектов. Кроме того, описываются различные концентрации галоперидола, необходимые для достижения терапевтического эффекта при лечении мании (2.5-4.5 нг/мл) и психотических симптомов (10-15 нг/мл). Есть несколько исследований, показавших связь концентрации рисперидона в плазме крови с клиническим эффектом (Balant-Gorgia A.E. et al. [74]; Olesen O.V. et al. [199]; Rummel-Kluge C. et al. [217]). Интересно отметить, что в исследовании Riedel M. et al. [215] было обнаружено, что концентрация рисперидона выше оптимальной терапевтической связана с худшим клиническим ответом на лечение, хотя в дальнейших работах подобных результатов не отмечено. В исследовании фармакокинетики амисульпирида (Müller M.J. et al. [191]) концентрация препарата в плазме крови у пациентов с низкой эффективностью терапии была достоверно ниже, чем у пациентов, ответивших на лечение в достаточной мере. Связь между клиническим эффектом и концентрацией в

плазме крови была показана и для оланзапина в нескольких исследованиях (Gex-Fabry M. et al. [128], Olesen O.V., Linnet K. [200], Perry P.J. et al. [204], Rao M.L. et al. [214], Skogh E. et al. [229]). Для типичных АП также обнаружена корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и терапевтическим ответом (в том числе выраженностью побочных эффектов), например, для тиоридазина, хлорпромазина, перфеназина (Dahl S.G. [110]; Simpson G.M., Yadalam K. [228]), флуфеназина (Midha K.K. et al. [187]). В то же время существуют и противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии связи между концентрациями АП в плазме крови и ответом на лечение (DeVane C.L., Nemeroff C.B. [112]; Fellows L. et al. [121]; Lostia A.M. et al. [175]; Panagiotidis G. et al. [203]; Seto K. et al. [223]). Вероятно, частично создавшаяся ситуация объясняется методологией исследований. Отрицательные результаты могут быть связаны с недостаточной гомогенностью исследуемых групп, малым количеством испытуемых, отсутствием учета влияния других факторов, анализом только основного вещества без учета концентрации активных метаболитов. Так, в исследованиях не обнаруживших связи между концентрацией рисперидона и клиническим ответом участвовало 20-30 пациентов, тогда как в тех, где связь была выявлена- 40-80 (Mauri M. C. et al. [181]). Сходная проблема отмечается и в отношении изучения влияния концентрации кветиапина и эффективностью лечения: большинство исследований было проведено на 10-30 пациентах, при этом в некоторых участвовали пациенты с различными диагнозами (Mauri M. C. et al. [181]). Учет вышеописанных методологических проблем может позволить внести ясность в вопрос влияния концентрации АП на терапевтический ответ.

Таким образом, дальнейшее изучение влияния концентрации АП на эффективность раннего терапевтического ответа представляется перспективным, так как может способствовать индивидуализации лечения с помощью результатов ТЛМ.



### **1.3. Проблема безопасности антипсихотической терапии в контексте индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови**

Помимо различных аспектов эффективности терапии, не менее важной проблемой является безопасность и переносимость АП. Значительная часть пациентов как с достаточным, так и с недостаточным ответом на проводимое лечение страдают от выраженных ПЭ (Иванов М.В. [13]; Blair D.T., Dauner A. [81]; Boyda H.N. et al. [84]; Grove L., Cramer J.L. [133]; Rummel-Kluge C. et al. [217]), в некоторых случаях представляющих угрозу для жизни (Alvir J.M. et al. [64]; Boyda H.N. et al. [84]). При лечении типичными АП на первом месте стоят различные неврологические нарушения, как острые (острая дистония, акатизия), так и хронические (поздняя дискинезия) (Blair D.T., Dauner A. [81]). В случае использования атипичных АП на первый план выходят метаболические нарушения (увеличение массы тела, дислипидемия, повышение уровня глюкозы крови) (Boyda H.N. et al. [84]; Kinon B.J. et al [156]; Lane H.Y. et al. [164]). Терапия как типичными, так и некоторыми атипичными АП может вызывать гиперпролактинемию, наличие которой зачастую сложно определить по клиническим симптомам (Smith S. et al. [230]). Имеются и другие важные в клиническом отношении ПЭ, характерные в большей степени для конкретных препаратов, чем для АП в целом, например агранулоцитоз для клозапина (Alvir J.M. et al. [64]) и удлинение интервала QT для сертиндола (Muscatello M.R. et al. [194]).

Кроме свойств самих АП, в развитии того или иного ПЭ значительную роль играют как индивидуальные особенности пациентов, так и концентрация АП в плазме крови. Причём возникновение и выраженность определённых ПЭ достоверно коррелирует с дозой, а точнее с концентрацией АП в плазме крови (дозозависимые ПЭ), тогда как появление других не имеет прямой связи с этим фактором (дозонезависимые ПЭ). Например, острые моторные нарушения (ригидность, тремор) в значительной степени связаны со степенью блокады допаминовых

рецепторов, которая, в свою очередь, связана с концентрацией АП в плазме крови (Van Putten T. et al.[248]). С другой стороны, в развитии таких ПЭ как метаболический синдром при лечении оланзапином или агранулоцитоз при лечении клозапином, по-видимому, ключевую роль играют индивидуальные особенности пациентов, в том числе генетические (Arranz M.J., Munro J.C. [68]; Czerwensky F. et al. [106]; Goldstein J.I. et al. [132]; Horacek J. et al. [145]; Mata I. Et al. [180]; Schluze T.G. et al. [221]; Theisen F.M. et al. [243]). Но отдельные исследования подтверждают и роль дозы препаратов, во всяком случае в отношении метаболического синдрома (Simon V. et al.[227]).

Важность клинической задачи по минимизированию ПЭ терапии АП сложно преувеличить. Помимо вреда соматическому и психическому здоровью, ухудшения качества жизни, ПЭ оказывают значительное влияние на комплаенс (Данилов Д. С. [10]; Незнанов Н.Г, Вид В.Д. [33]; Karamatskos E. et al. [153]; Millas W. et al. [188]; Oehl M. et al. [198]). Нередко основным мотивом отказа пациентов от терапии АП становятся такие нежелательные реакции как седация, тремор, сексуальная дисфункция, набор веса и др., что приводит к невозможности достижения или срыву ремиссии (Бабушкина Е. И. [4]).

Кроме того, ПЭ могут опосредовано ухудшать эффективность терапии АП. Например, избыточная седация и ЭПС могут приводить к усилению выраженности вторичных негативных симптомов (апатии, эмоциональной отгороженности, моторной заторможенности) и когнитивных нарушений (Arana G. W. [65]; Fleischhacker W. [123]). Акатизия клинически может проявлять себя в возбуждении, дисфории (Букреев Н. В.и соавт. [8]), суицидальном (Любов Е. Б., Цупрун В. Е. [21]) и гомицидном (Leong G. B., Silva J. A. [166]) поведении, что может быть расценено как психотическая или психопатоподобная симптоматика. Также известно, что постпсихотическая депрессия в определённой степени может быть связана с ПЭ АП, такими как гиперпролактинемия (Kinon B.J. et al. [158]).

Таким образом, проблема ПЭ психофармакотерапии обострения шизофрении представляется актуальной в связи с существенным влиянием на соматическое здоровье, качество жизни пациентов, комплаентность и эффективность терапии. В то же время, связь выраженности ПЭ и концентрации АП была подтверждена во многих исследованиях (Freeman D.J., Oyewumi L.K. [124]; Kelly D.L. et al. [155]; Lu M.L. et al. [176]; Sparshatt A. et al. [231; 232]). Например, для рисперидона было показано, что экстрапирамидная симптоматика в большинстве случаев проявляется клинически при суммарной концентрации основного препарата и активного метаболита (9-ОН-рисперидона) более 74 нг/мл (Mauri M. C. et al. [181]). Сходным образом для галоперидола и других типичных АП в нескольких исследованиях была показана связь между высокой концентрацией и большей выраженностью ЭПС (Dahl S.G.[110]; Midha K.K. et al. [187]; Morselli P.L. et al. [190]; Skogh E. et al. [229]). Согласно данным литературы, концентрация клозапина выше 1000 нг/мл связана с повышенным риском судорожных припадков, спутанности сознания и делирия (Williams A. M., Park S. H. [257]). Кроме того, для галоперидола, рисперидона и оланзапина была показана связь между концентрацией и риском возникновения гиперпролактинемии (Volavka J. et al. [251]). Тем не менее, как это не парадоксально звучит, результаты некоторых исследований оказались негативными, т.е. концентрация АП статистически достоверно не влияла на выраженность дозозависимых ПЭ (Gagliano A. et al. [126]; Tugg L.A. [247]; Wong J.O. et al.[258]; Yasui- Furukori N. et al. [261]). С учетом вышесказанного, можно сделать вывод о целесообразности дальнейшего исследования данного вопроса в связи с важностью поиска способов оптимизации терапии обострения шизофрении с точки зрения безопасности и переносимости проводимого лечения.

#### **1.4. Возможные перспективы применения ТЛМ для индивидуализации терапии обострения шизофрении**

Когда речь идет о проблемах недостаточной эффективности и выраженных побочных эффектах антипсихотической терапии обострения шизофрении неизбежно встает вопрос о том, согласно каким принципам назначается лечение. В данном случае важным моментом является то, что в отличие от врачей других специальностей, у психиатров в большинстве случаев нет возможности использовать результаты лабораторных или инструментальных исследований при выборе стратегии терапии. В связи с этим выбор препарата и коррекция схемы в процессе лечения опирается на клиническую картину состояния (Дмитриева Т.Б. [11]; Мосолов С. Н. [29]; Buchanan R.W. et al. [88]). В процессе развития психофармакотерапии трудом многих исследователей (Снежневский А.В. [50]; Авруцкий Г.Я.[1,2]; Тиганов А.С. [55]; Смулевич А.Б. [48]) была проведена большая работа по созданию терапевтических рекомендаций для обострения шизофрении в зависимости от особенностей психопатологической картины состояния. Используемые в настоящее время рекомендации во многом продолжают данный подход (Дмитриева Т.Б. [11]; Краснов В.Н. и соавт. [16]; Мосолов С. Н. [29,32]; Buchanan R.W. et al. [88]; Castelein S. [93]) с некоторым смещением акцента в сторону безопасности проводимого лечения (Marder S.R. [178]), т.е. большего учета ПЭ в выборе и коррекции терапевтической схемы.

Одним из значимых изменений, произошедшем в процессе накопления знаний о лечении обострения шизофрении, стало отношение к дозировке препарата. Так, ранее предполагалось, что только использование высоких доз АП (что часто сопровождалось появлением ЭПС) может обеспечить достаточный эффект при терапии острого психоза (Авруцкий Г. Я.[1,2]). В дальнейшем, при развитии медицинских технологий, выяснилось, что для клинической эффективности АП в отношении психопатологической симптоматики достаточно 65 % блокады

допаминовых рецепторов второго типа (Tsuboi T. et al. [246]), тогда как ЭПС чаще возникают при 80% и выше блокаде (Farde L. et al. [119]). Кроме того, анализ актуальных литературных данных показывает, что нередко пациенты, получающие большие дозы АП, хуже отвечают на лечение (Снедков Е.В., Бадри К. [49]; Riedel M. et al. [215]). Во многом это может быть объяснено влиянием ПЭ, которые могут опосредованно снижать эффективность терапии, как это было описано выше.

Перечисленные факты приводят нас к выводу о том, что для полноценной реализации эффекта АП ключевым моментом является индивидуальный подбор дозы для каждого пациента. В настоящее время врач проделывая эту работу опирается на свой опыт и клиническую картину состояния. В этой ситуации использование данных о концентрации АП в плазме крови могло бы в значительной степени облегчить принятия решения о необходимых изменениях в схеме терапии в определённых ситуациях, таких как выраженные ПЭ и недостаточная эффективность терапии. Подобные работы уже проводятся для антидепрессантов (Кравцова О.Ю., Мирошниченко И.И. [15], Мирошниченко И.И. и соавт. [26]). Но для того, чтобы говорить о целесообразности применения ТЛМ АП в рутинной практике с достаточной степенью уверенности, важно ответить на вопрос о степени влияния именно индивидуальных особенностей концентрации АП на эффективность и безопасность лечения обострения шизофрении в сравнении с другими факторами.

Наиболее актуальным поиск ответа на этот вопрос представляется в период раннего терапевтического ответа. Во-первых, на момент обострения шизофрении именно подбор адекватной купирующей терапии в максимально короткие сроки является ключевым моментом в лечении пациента. Во-вторых, в этот период во многом формируется отношение пациента к медикаментозной терапии, что особенно актуально для манифестных психозов, но также важно и для повторно поступающих пациентов. Так, в исследовании Murawiec S. et al [192] было обнаружено, что субъективно отрицательный эффект лечения АП при первом эпизоде обострения

шизофрении приводит к большей длительности госпитализации в перспективе 11-12 лет. В-третьих, более быстрый подбор оптимальной дозы может способствовать уменьшению сроков госпитализации, длительность которых является одной из существенных проблем отечественной психиатрии. Так, по данным Любова Е. Б. и соавт. [22] до 20 % пациентов, страдающих шизофренией, находятся на стационарном лечении более года, а средняя длительность госпитализации для них оставляет 86 койко-дней. В результате это приводит к дезадаптации пациентов, в том числе госпитализму (Путятин Г. Г. [43]), т.е. потере пациентами навыков существования вне больницы, в связи с чем такие больные нередко находятся в стационаре не по медицинским, а по социальным показаниям. Немаловажным аспектом является и экономический ущерб, так как значительная доля средств, расходуемых на здравоохранения в психиатрии, тратится именно на стационарированных пациентов (Любов Е. Б. и соавт. [22]; Amond S. [63]).

Таким образом, анализ литературных данных показал, что часть проблем современной психофармакотерапии обострения шизофрении (недостаточный эффект терапии, выраженные ПЭ) могут быть связаны с отклонениями концентрации АП от оптимального терапевтического диапазона. В то же время, окончательной ясности в этом вопросе нет, так как результаты клинических исследований противоречивы. В связи с этими обстоятельствами дальнейшее изучение влияния индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови на терапевтический ответ, особенно в ранний период лечения обострения шизофрении, представляется актуальным в связи с возможной перспективой применения ТЛМ АП для индивидуализации терапии данного состояния.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

Основной целью данного исследования стало решение вопроса о влиянии индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови на терапевтический ответ при лечении обострения шизофрении, в условиях, близких к российской рутинной клинической практике. Начальный период терапии обострения шизофрении в условиях психиатрического стационара был выбран по нескольким причинам. Во-первых, в связи с тем, что на лекарственный ответ влияют многие факторы, не связанных напрямую с психофармакотерапией (окружение больного, злоупотребление психоактивными веществами, стрессовые ситуации и др. (Софронов А.Г. [53])), нахождение всех обследуемых пациентов в сходных условиях острого отделения психиатрического стационара позволяет, до некоторой степени, сгладить эти различия. Во-вторых, основную мишень терапии в этот период времени представляют собой выраженные позитивные симптомы, в отношении которых доказана эффективность как типичных, так и атипичных АП (Naber D. [195]), то есть влияние психофармакотерапии на состояние пациента выражена больше, чем в другие периоды заболевания (подострого состояния, ремиссии). В-третьих, именно госпитализации пациентов, особенно длительные, представляют собой важную для психиатрии проблему (Бабушкина Е. И. [4]; Любов Е.Б. и соавт. [22]).

Для достижения поставленной цели было выполнено несколько последовательных этапов. На первом было проведено исследование особенностей психофармакотерапии шизофрении в рутинной практике (наиболее часто используемые АП, частота назначения комбинированной терапии, принципы и сроки смены терапии и др.) с целью формирования модели дальнейших этапов исследования. Для решения этой задачи был проведён ретроспективный анализ 107 архивных историй болезни. Далее, на втором этапе, были клинически обследованы 89 пациентов, поступивших в стационар в связи с обострением шизофрении. На примере этой группы больных был проведён анализ влияния клинико-

психопатологических факторов (особенности клинического состояния, пол, возраст, психофармакотерапия) на эффективность раннего терапевтического ответа. Результаты данного этапа были учтены при оценке связи концентрации АП с эффективностью лечения. На третьем (заключительном) этапе исследования был проведён анализ влияния индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови на эффективность терапии и выраженность ПЭ на примере подгруппы из 41 пациента, выделенных с учетом особенностей клинической картины из всей группы клинически обследованных больных.

### **2.1. Первый этап работы – анализ особенностей психофармакотерапии обострения шизофрении в рутинной практике для формирования модели исследования**

Материалы и методы: Сведения о назначении лекарств были получены из архивных историй болезни отделений терапии острых психических состояний двух психиатрических больниц г. Москвы. В исследование включались данные пациентов, поступивших с 2000 по 2010 год в стационар в связи с обострением шизофрении (любой формы, кроме вялотекущей). Отбор историй производился случайным образом, относительно широкий временной интервал был выбран для уменьшения влияния на полученные данные колебаний назначений психофармакотерапии в связи с какими-либо локальными временными особенностями (перебои в поставках препаратов и др.). В исследование не включались данные пациентов, у которых отмечалась наркотическая или алкогольная зависимость, клинически значимая соматическая или неврологическая патология. Собиралась следующая информация: возраст, пол, длительность заболевания (шизофрении), диагноз, количество приступов шизофрении в анамнезе, ведущая симптоматика данного обострения, АП терапия в первую неделю госпитализации с дозами используемых препаратов, наличие сопутствующей терапии, количество изменений терапии за 2 месяца, структура и сроки изменения



АП терапии за 2 месяца, причины изменения терапии, рекомендованная поддерживающая терапия при выписке. Полученная информация была формализована и внесена в специально разработанную регистрационную карту (см. Приложение № 1).

По количеству приступов пациенты были разделены на 3 группы – первый приступ, до 3-х приступов включительно, 4 приступа и более.

Причины госпитализации, описанные в истории болезни, разделялись на три категории:

- острая психотическая симптоматика (описание в истории болезни как остро возникшие галлюцинации, бред, психические автоматизмы, кататония, аффективно-бредовые расстройства)

- обострение хронической психотической симптоматики (описание в истории болезни как усиление выраженности хронически персистирующих бреда, галлюцинаций, психических автоматизмов, кататонии),

- психопатоподобные состояния (описание в истории болезни как вычурные поступки, агрессивность, возбуждение).

Выделенные категории в достаточной для целей настоящего исследования описывали психопатологические особенности отобранных больных.

Об антипсихотической терапии первой недели госпитализации собиралась следующая информация: основной и дополнительные АП с указанием пути введения и дозы. Основным АП обозначался АП с максимальной дозой, относительно других АП в хлорпромазиновом эквиваленте (ХЭ). Расчёт ХЭ проводился по данным Woods S. et al. [260] и Atkins M. et al. [69]. Для дополнительных АП отмечалось использование субтерапевтической дозы, т.е. дозировки препарата, не оказывающей антипсихотического эффекта, а используемого с другими целями (седация, коррекция инсомнии и др.).

Кроме того, собиралась информация об использовании антидепрессантов, холинолитиков, нормотимиков, транквилизаторов, ноотропов (без указания доз и путей введения).

Описание изменений терапии включало в себя количество случаев (не менялась, менялась 1 раз, менялась 2 раза, менялась 3 и более раз). Под изменением терапии понимались: смена АП (основного или дополнительного) и добавление дополнительного АП. Изменение дозы АП не считалось изменением терапии. Описывались сроки изменения терапии (дни от начала лечения), пути введения и дозы препаратов, применявшихся для изменения терапии.

Причины изменения терапии подразделялись следующим образом: неопределённая, недостаточный эффект, побочные явления, отсутствие в аптеке, другая. При обработке информации рассчитывался ХЭ терапии на первой неделе лечения и рекомендованной поддерживающей терапии при выписке.

## **2.2. Второй этап исследования - выделение клинко-психопатологических особенностей пациентов, влияющих на эффективность раннего терапевтического ответа у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении**

Больные были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1. Пациенты обоего пола.
2. Возраст от 23 до 60 лет;
3. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.
4. Госпитализация в психиатрический стационар в связи с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении.

5. Преобладание в клинической картине обострения, приведшего к госпитализации, позитивной симптоматики (бред, галлюцинации, подозрительность, необычное содержание мышления).

6. Пациенты, которым в качестве основного АП был назначен один из следующих препаратов: галоперидол, зуклопентиксол, клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол, палиперидон. Вышеперечисленные лекарственные препараты были выбраны в соответствии с данными о частоте использования различных АП в рутинной практике, полученными на первом этапе исследования, а также наличием разработанных методов ТЛМ в исследовательской лаборатории. Следует отметить, что терапия назначалась лечащими врачами стационара, исследователи не влияли на выбор АП.

7. Антипсихотическая терапия должна была представлять собой монотерапию одним из вышеперечисленных АП или комбинацию из 2-х АП, в которой второй АП назначался с целью седации или коррекции инсомнии, и его дозировка не превышала 200 мг в ХЭ.

Критерии исключения:

1. Отказ больного от выполнения требований протокола.
2. Сопутствующие психические заболевания.
3. Нестабильное соматическое состояние, требующее значительной коррекции терапии.
4. Тяжёлые соматические заболевания с вероятностью ухудшения состояния в течение ближайшего полугода.
5. Заболевания внутренних органов (печени, почек, ССС, ЖКТ и др.) в стадии декомпенсации, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие заболевания ЖКТ, способные клинически значимо нарушать всасывание лекарств;

6. Сопутствующий диагноз наркомании и алкоголизма;
7. ВИЧ, гепатиты В и С;
8. Обширные операции в анамнезе на органах ЖКТ (резекция желудка и др.).

Исследователь тщательно разъяснял каждому пациенту характер предстоящего исследования и связанных с ним мероприятий. До включения в клинические испытания больные давали письменное информационное согласие.

**Дизайн исследования.** Подготовительный период. В этот период изучалась медицинская документация, проводилась беседа с лечащим врачом и с пациентом с целью выявления соответствия пациента критериям включения и исключения, собирались необходимые анамнестические данные и результаты дополнительных исследований (ЭКГ, ВИЧ, гепатит В и С).

Визит 0 - 2-5 дни от момента поступления в стационар.

#### **Процедуры визита:**

1. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.
2. Сбор демографических и анамнестических данных.
3. Клинико-психопатологическое обследование.
4. Психометрическая оценка по шкале PANSS (Kay D.L. et al. [154]; Мосолов С.Н. [30]).

Визит 2. Визит проводился в период между третьей и четвертой неделями (21 – 28 дней) от момента выхода на стабильную дозу приёма изучаемого антипсихотического препарата (Визит 1 проводился только для подгруппы пациентов, обследованных с помощью ТЛМ). Этот момент времени был выбран в связи с тем, что по данным литературы именно в этот период представляется возможным с достаточной степенью уверенности судить об эффективности ответа на назначенное лечение АП (Buchanan R.W. et al. [88]; Lehman A.F. et al. [165]).

Процедуры визита:

1. Клинико-психопатологическое обследование.
2. Психометрическое обследование с использованием шкалы PANSS.
3. На основании беседы с медицинским персоналом, лечащим врачом и пациентом оценивалась комплаентность пациентов. Степень комплаентности выражалась в процентном отношении относительно полного соблюдения рекомендованного режима приема препаратов.

4. Контроль изменений антипсихотической и сопутствующей терапии.

Допускалось проведение процедур исследования в течение 3-х последовательных дней, в соответствии с установленными окнами визита.

Всего на данном этапе работы было обследовано 89 пациентов.

### **2.3. Третий этап исследования - оценка влияния индивидуальных особенностей концентрации АП на ранний терапевтический ответ у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении**

Для части пациентов был проведен ТЛМ АП и более подробное клиническое и лабораторное обследование для решения поставленной в данной работе задачи. Пациенты были отобраны с учетом предварительных результатов второго этапа исследования, показавшими влияние на терапевтический ответ некоторых индивидуальных характеристик пациентов, в первую очередь психопатологических особенностей заболевания.

Подготовительный период. Также, как и для всей группы клинически обследованных пациентов, в этот период изучалась медицинская документация, проводилась беседа с лечащим врачом и с пациентом с целью выявления соответствия пациента критериям включения и исключения, собирались

необходимые анамнестические данные и результаты дополнительных исследований (ЭКГ, ВИЧ, гепатит В и С). Схема исследования с процедурами визитов представлена в Таблице № 2. Карта пациента представлена в Приложении № 2. Общая продолжительность исследования составила 22 месяца с момента набора первого пациента. Максимальная продолжительность участия отдельно взятого пациента составляла до семи недель.

Таблица № 2. Схема проведения третьего этапа исследования.

Номера визитов	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Период времени от поступления в стационар	2-5 день	8-12 день	21-28 день	42-49 день, контрольное наблюдение
Информированное согласие	X			
Оценка соответствия больного критериям включения и исключения	X	X		
Измерение веса, роста, витальных показателей	X		X	X
PANSS [30;154]	X		X	X
NSA-16 [70]	X		X	X
CGI-S [139]	X		X	X
CGI-I [139]			X	X
Клиническая оценка побочных эффектов (шкала UKU) [134,170].			X	X
Забор крови с целью анализа концентраций принимаемого антипсихотического препарата и его активных метаболитов		X	X	X
Забор крови с целью анализа концентраций ДГЭА, пролактина, глюкозы (метаболический профиль).			X	X
Регистрация сопутствующей терапии	X	X	X	X
Оценка комплаентности			X	X

Забор образцов крови для ТЛМ проводился утром до приёма первой суточной дозы АП. Собиралась 1 пробирка объёмом 8 мл, которая центрифугировалась с целью получения плазмы для дальнейшего определения концентрации АП и его метаболитов. Забор крови с целью анализа концентраций ДГЭА, пролактина, глюкозы производился в 2 пробирки, объёмом 5 мл (одна для ДГЭА и пролактина, одна для глюкозы). После центрифугирования образцы отправлялись для анализа в лабораторию ООО «Ситилаб». Разделение визита 0 и визита 1 было связано с различиями в клинической оценке состояния 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).

**Сопутствующая терапия (помимо АП).** В связи с целью данного исследования (оценка рутинной практики), ограничений в назначении сопутствующей терапии не было. Информация о сопутствующих препаратах (МНН, дозировка, изменение дозировки в процессе терапии, показания, дата начала, дата прекращения) регистрировалась в карте пациента.

**Методика ТЛМ.** Концентрация антипсихотиков в плазме крови определялась с помощью жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии в лаборатории фармакокинетики ФГБУ НЦПЗ РАМН (зав. лабораторией д.м.н. И.И. Мирошниченко). Обработку биообразцов осуществляли методом твердофазной экстракции с применением картриджей SOLA, с предварительным осаждением белка 0,1 М сульфатом цинка в воде. Для определения аналитов использовали тройной квадрупольный масс-спектрометр в режиме детектирования заданных масс (+MRM)

в условиях ионизации электрораспылением (Платова А.И. [39, 40]; Баймеева Н.В.[5]). Границы оптимальной терапевтической концентрации определялись по данным нескольких литературных источников (Baumann P. et al. [79]; Niemke C. et al. [142]; Mauri M. C. et al. [181]; Morselli P.L. et al. [190]) и были следующими:

Рisperидон (суммарно с 9-ОН-рисперидоном): 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.

Всего в группу третьего этапа исследования был включён 41 человек, 23 женщины и 18 мужчин, средний возраст составил  $45,8 \pm 11,7$  лет. Набор пациентов в эту группу был остановлен после получения статистически значимых результатов, подтвердивших гипотезу исследования.

**Статистический анализ.** Для статистического анализа использовались описательная статистика, Т-критерий Вилкоксона для оценки динамики показателей психометрических шкал внутри групп нормальной и аномальной концентрации АП, коэффициент корреляции Спирмена для оценки взаимосвязи между различными показателями психометрических шкал, U-критерий Манна — Уитни для определения достоверности разницы между показателями психометрических шкал и изменений показателей психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации АП, а также распределение хи-квадрат для оценки достоверности различий между подгруппами респондеров и нонреспондеров в отношении фармакокинетических показателей. Достоверными считались данные с доверительным интервалом  $p \geq 0,05$ . Обсчёт производился с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.



### **Глава 3. Изучение основных паттернов психотерапии обострения шизофрении в условиях стационара для формирования модели исследования дальнейших этапов работы**

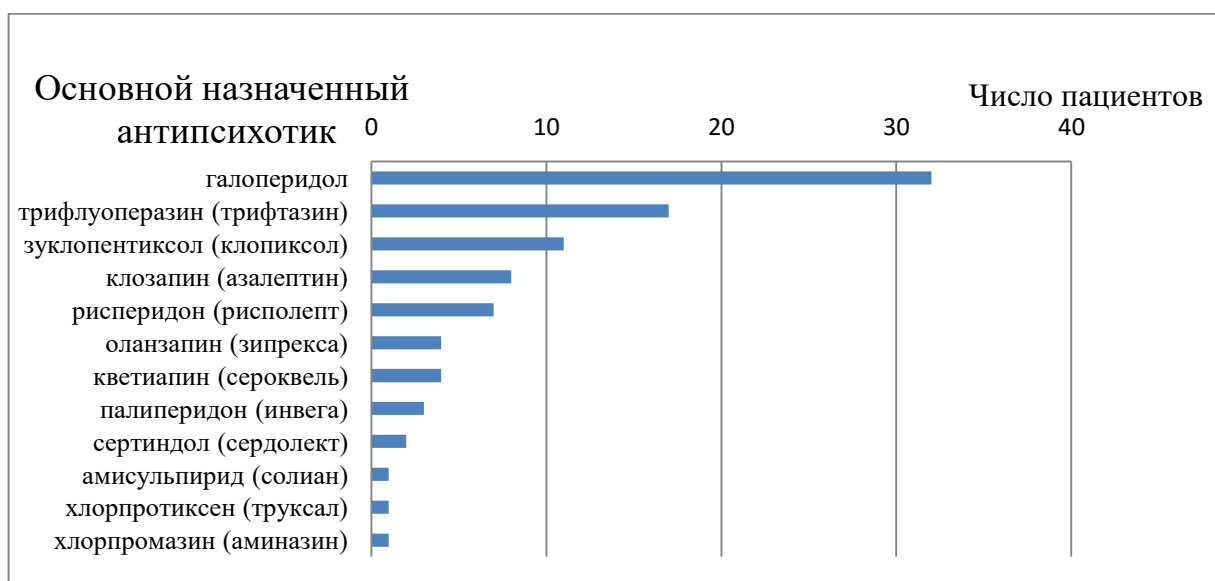
Так как в рамках данной работы важно было провести оценку целесообразности использования ТЛМ АП именно в рутинной практике, необходимо было оценить особенности психотерапии обострения шизофрении в этих условиях. Зарубежные исследования демонстрируют, что в различных странах существуют свои характерные паттерны назначения антипсихотиков при этом состоянии (Bitter I. et al.[80]; Steinert T.[234]; Taylor M., Brown T. [242]). В российской практике подобных исследований немного (Любов Е. Б. и соавт.[22]; Снедков Е.В., Бадри К. [49]; Мосолов С.Н. [31]), и они не отвечали на все важные для данной работы вопросы, в связи с чем возникла потребность в проведении этого этапа. Для решения поставленных задач требовалось получить представление о том, как именно строится психофармакологическая стратегия терапии обострения шизофрении в условиях стационара в рутинной клинической практике. В первую очередь были изучены особенности назначения АП, так как именно эта группа препаратов является ключевой в терапии обострения шизофрении. Для формирования модели исследования дальнейших этапов работы был определён перечень наиболее часто используемых АП исследования, соотношение пациентов получающих монотерапию и комбинированное антипсихотическое лечение, изучены принципы изменения лекарственной схемы (причины, сроки, стратегии) и собраны сведения об использовании сопутствующих препаратов.

Всего было обработано 108 историй болезни, средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 36 лет ( $\pm 12$  лет), мужчин 53%, женщин 47%. Средняя длительность заболевания составила 7 лет  $\pm 7$  лет, средняя длительность

госпитализации  $77 \pm 45$  дней. У большинства пациентов (61 человек, 56 % от общего количества) была отмечена приступообразно-прогредиентная форма течения шизофрении, у 28 (26 %) непрерывная и у 19 (16 %) - приступообразная. По количеству приступов (обострений) пациенты подразделились следующим образом: первый приступ – 13%, до 3-х приступов включительно - 19%, 4 приступа и более - 68 %. Наиболее частой причиной госпитализации была острая психотическая симптоматика (88% случаев), в 10% случаев госпитализация была связана с нарушениями поведения (психопатоподобными состояниями) и в 2% с обострением хронической психотической симптоматики.

В первую неделю госпитализации большинство пациентов (71%) получали комбинацию АП (51% получали 2 АП, 20% получали 3 АП и более). В качестве основного в начале терапии АП 77% пациентов был назначен типичный АП и 33% – атипичный (см. Рисунок № 1). В 73% случаев препарат вводился перорально, в 27% внутримышечно. Наиболее часто в качестве дополнительных АП использовались хлорпромазин (37 случаев) и клозапин (21 случай), несколько реже - галоперидол, зуклопентиксол, рисперидон, хлорпротиксен, тиоридазин, этаперизин, левомепромазин, перициазин, тиаприд, трифлуоперазин.

Рисунок № 1. Частота назначения различных АП.



Средний ХЭ на первой неделе лечения составил  $828 \pm 572$ , максимальное значение 2400, минимальное - 100. У пациентов женского пола средний ХЭ на первой неделе лечения был ниже, чем у пациентов мужского пола –  $666 \pm 484$  и  $966 \pm 616$  соответственно ( $p=0,006$ ). Статистически значимых различий ХЭ на первой неделе между пациентами с первым и повторными приступами обнаружено не было, возможно, в связи со значительной разницей в количестве пациентов в этих группах (15 случаев в группе больных с первым эпизодом и 93 случая в группе больных с повторными эпизодами).

Терапия в течение 2-х месяцев изменялась 1 и более раз в 57,4% случаев, в том числе: менялась 1 раз – 37%, менялась 2 раза – 16,7%, менялась 3 раза и более – 3,7%. Средняя длительность первого курса терапии составила 19,9 дней (стандартное отклонение 14,5 дней), в случае, когда изменение терапии было связано с недостаточным эффектом – 20,6 дней (стандартное отклонение 15 дней).

Структура изменения терапии выглядит следующим образом: в 41% случаев происходила смена АП (основного в 82%, дополнительного в 18%), в 31% случаев к проводимой терапии был добавлен дополнительный АП, в 28 % случаев в процессе подбора терапии происходило как изменение АП, так и добавление дополнительного АП.

Наиболее частой причиной смены терапии был недостаточный эффект (60 %), побочные эффекты привели к смене терапии в 16% случаев, в 3% случаев изменение терапии было связано с отсутствием препарата в аптеке, в 3 % по иным причинам. В 18% случаев в записях истории болезни причина смены терапии чётко описана не была.

Средний ХЭ при выписке составил  $683,8 \pm 681,9$ , минимальное значение 100, максимальное значение 2970. Статистически значимых различий в зависимости от пола и количества приступов в анамнезе на этом этапе терапии обнаружено не было.

Помимо основного лечения, в качестве сопутствующей терапии использовались холинолитические препараты (83,3 %), транквилизаторы (53,7 %), антидепрессанты (28,7 %), нормотимики (27,7 %), ноотропные препараты (8,3 %).

Полученные на данном этапе результаты позволили определить паттерны назначения психофармакотерапии обострения шизофрении в рутинной практике, что было учтено при формировании модели исследования для дальнейших этапов работы. В первую очередь обращает на себя внимание назначение комбинаций АП с самого начала терапии, и, во многом как результат этого, высокая нейрелептическая нагрузка в ХЭ:  $828 \pm 572$ , что несколько выше рекомендованного уровня нагрузки 300-1000 в случае обострения (Kreyenbuhl J. [161]). По-видимому, следствием этого, в свою очередь, является частое (83% наблюдений) использование корректоров ЭПС (в основном, тригексифенидила), которые, по-видимому, назначаются в большинстве случаев профилактически, а не в случае возникновения неврологических ПЭ. В целом, можно отметить массивные терапевтические схемы пациентов, в которых помимо сочетания АП, широко назначаются и другие психотропные препараты (транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики). Также обращает на себя внимание более широкое использование типичных АП в сравнении с атипичными, что отличается от практики других стран. Например, в Китае монотерапию АП получают до 73.7% больных (Si T.M. et al. [226]), причём 56.3% из них получают атипичный АП. Данная картина сходна с паттернами назначения терапии в США (68% - монотерапия АП, 54% атипичные АП, 31% типичные АП) (Chen R.S.[98]; West J.C. et al. [255]). В Германии 43.9% пациентов получают монотерапию атипичным АП, наиболее часто назначаются оланзапин (26.6 %), клозапин (21.3 %) и рисперидон (19 %) (Weinbrenner S. et al. [253]). В Италии большая часть пациентов (59%) получают терапию атипичными АП (Ballerini A. et al.[75]). В Великобритании уже на момент 2007 года 50% больных, страдающих шизофренией, получали лечение АП 2-го поколения (Prah P. et al.[207]).

Возможно, что причина более широкого использования типичных АП в нашей стране по сравнению с вышеприведёнными в определённой степени финансовая, хотя судить об этом с уверенностью сложно. В любом случае, факт значительного отличия по этому параметру от схем терапии в других странах следует отметить.

Изменение первоначальной схемы лечения потребовалась более чем в половине случаев (57%), при том, что большинство пациентов в обследуемой группе были неоднократно госпитализированы в ПБ и у врачей имелись анамнестические сведения о предыдущих ответах на терапию различными АП. Данная ситуация, на наш взгляд, отражает сложности оптимизации схемы антипсихотической терапии при опоре исключительно на клиническую картину состояния. Смена терапии при неэффективности первой назначенной пациенту лекарственной схемы в среднем происходила в рекомендованный период времени (около 3-х недель), но в некоторых случаях в связи с неэффективностью она происходила в первую неделю. В значительной части наблюдений (18%) причина изменения терапии из записей в истории болезни была неясна.

Также заметной особенностью в представленной выборке стало частое использование клозапина в качестве дополнительной терапии в субтерапевтических дозах (50-150 мг), по-видимому, с целью седации и коррекции инсомнии, в то время как, согласно международным рекомендациям, клозапин является препаратом выбора только для лечения резистентной шизофрении (Lewis S.W. et al. [167]; McEvoy J.P. et al. [182]; Meltzer H. Y. [183]) и для пациентов с высоким риском суицида (Meltzer H.Y. et al. [184]). В других ситуациях его назначение может быть неоправданно с точки зрения соотношения пользы и вероятного вреда для пациента в связи с возможностью возникновения таких клинически значимых побочных явлений как метаболический синдром (Steven J. et al. [236]) и агранулоцитоз (Alvir J.M. et al. [64]).

Стоит отметить сходство части результатов, полученных в данной работе на ограниченной выборке больных, с результатами исследования Любов Е. Б. и соавт. [22], проводившемся на основании всероссийских статистических данных. Так, соотношение монотерапия: комбинация 2-х АП: комбинация 3-х АП в нашем исследовании составила 29% : 51% : 20%, в исследовании уважаемых коллег - 33% : 37% : 26%. Преимущественное использование типичных АП также оказалось сравнимым (77% и 85% соответственно) (Любов Е. Б. и соавт.[14]). Сходные результаты были получены и в другом эпидемиологическом исследовании Е.В. Снедкова и К. Бадри [49].

Также с полученными результатами в некоторой степени коррелируют результаты опроса врачей о предпочтениях при выборе стратегии АП терапии (Мосолов С.Н. [31]). Так, в отношении больных с психомоторным возбуждением и агрессивностью 50% опрошенных высказались в пользу традиционных нейролептиков. Неблагоприятно текущие формы шизофрении с преобладанием кататонической или гебефренной симптоматики предпочитают лечить традиционными нейролептиками 43%. Кроме того, 21% врачей, участвовавших в данном исследовании, посчитали оптимальной стратегию добавления дополнительного АП при неэффективности первого курса терапии.

Таким образом, результаты этого этапа работы позволили определить оптимальную модель исследования для решения поставленных перед нами задач. В связи с тем, что у большинства пациентов была отмечена приступообразно-прогредиентная форма течения шизофрении, пациенты именно с этим вариантом заболевания были включены в исследование на втором и третьем этапах работы. На основании перечня наиболее часто используемых АП был выбран список препаратов для ТЛМ. Так как в большинстве случаев использовалась комбинация АП, было принято решение о включении в исследуемую группу на дальнейших этапах работы как пациентов получающих монотерапию, так и два препарата одновременно. Для

большей части пациентов потребовалась смена изначально назначенной схемы лечения, что дополнительно подтвердило актуальность работы. Так как в чаще всего изменение терапии происходило на третьей неделе лечения, модель раннего терапевтического ответа для оценки целесообразности использования ТЛМ АП была признана отвечающей потребностям клинической практики. У большинства пациентов был выставлен диагноз приступообразно-прогредиентной шизофрении, в связи с чем больные с этой формой заболевания были включены в исследуемую группу на этапе клинического обследования.

## **Глава 4. Влияние клинико-психопатологических особенностей пациентов на качество раннего терапевтического ответа при лечении обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении**

После подтверждения актуальности проблемы индивидуального подбора антипсихотической терапии обострения шизофрении в условиях стационара и формирования релевантной потребностям рутинной клинической практики модели исследования, следующей целью настоящей работы стало изучение клинико-психопатологических особенностей, оказывающих влияние на эффективность раннего терапевтического ответа при лечении обострения шизофрении. Данный этап исследования был необходим для корректного соотнесения влияния индивидуальных особенностей концентрации АП в плазме крови на эффективность лекарственного ответа и других факторов. Критерием достаточного эффективного ответа, в согласии с общепринятым стандартом (Kinon B.J. [157]; Correll et al. [103]; Obermeier M. [197]), была определена 20 % или большая редукция общего балла по шкале PANSS. Период раннего терапевтического ответа был выбран для решения этой задачи в связи с тем, что, согласно многим исследованиям (Chen L. et al. [97]; Emsey R. [116]; Kinon B.J. et al. [157]; Marshall M. et al. [179]; Ruberg S.J. et al. [216]), дальнейший прогноз во многом зависит именно от результатов лечения в этот период времени. В данной ситуации важную роль играет и отношение пациента к медикаментозному лечению. В случае отсутствия субъективно ощущаемого положительного эффекта или наличия выраженных и мучительных для больного ПЭ, создаётся негативный настрой по отношению к психофармакотерапии. И хотя данное утверждение в большей степени касается первичных пациентов (Tiihonen J. et al. [245]), в случае повторных поступлений данные факторы все равно существенно влияют на приверженность терапии в дальнейшем. Нельзя забывать и о



длительности госпитализации, которая напрямую зависит от того, насколько быстро будет достигнут контроль над симптомами обострения шизофрении. Чем быстрее происходит купирование дезадаптирующих пациента позитивных симптомов, тем короче госпитализация, и, соответственно, меньше вероятность развития госпитализма. Таким образом, оценка факторов, связанных с эффективностью лекарственного ответа на начальном этапе лечения обострения шизофрении в условиях стационара, представляет собой важную, как минимум для целей данного исследования, задачу.

Для оценки эффективности психофармакотерапии на начальном этапе лечения было обследовано 89 пациентов, поступивших в стационар в связи с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении и получающих терапию распространёнными в рутинной практике препаратами (рисперидоном, галоперидолом, зуклопентиксолом, палиперидоном, оланзапином, клозапином, кветиапином, арипипразолом). Была собрана демографическая информация, информация о диагнозе и ведущем синдроме, проведена оценка по PANSS на момент 1-3 дня от поступления в стационар и на момент 21-30 дня от поступления в стационар (приблизительно 3-4 недели терапии в терапевтической дозе). Средний возраст пациентов составил  $39,5 \pm 12,5$  лет, что соответствует средней возрастной группе. Распределение по полу было близким к равномерному: 47 мужчин (53 %), 42 женщины (47 %). Средняя длительность заболевания составила  $10,1 \pm 8,6$  лет, что говорит в пользу надёжной верификации диагноза у пациентов в исследуемой группе. Возраст манифестации варьировался в относительно широких пределах -  $29,3 \pm 11,3$  лет, что было в дальнейшем учтено при анализе результатов.

В соответствии с критериями включения, в исследуемую группу были отобраны пациенты с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении. При подробном анализе характера течения обнаружилось, что больные формируют две группы: в первой группе 53 (60 %) в межприступный период состояние

определялось негативной симптоматикой и когнитивными расстройствами (типичное течение приступообразно-прогредиентной шизофрении), во второй группе - 36 пациентов (40 %) – резидуальными позитивными симптомами (течение, близкое к непрерывному).

Сравнительный анализ показателей шкалы PANSS продемонстрировал большую выраженность психопатологических симптомов и их худшую реакцию на терапию в группе с близким к непрерывному течению заболеванию. Так, в данной группе достоверно выше на момент визита 0 оказались оценки по негативной подшкале и позитивному ФМ. На момент визита 2 разница оказалась ещё большей: позитивная, негативная и подшкала общей патологии, общая сумма по шкале PANSS, ФМ позитивный, негативный, возбуждения были достоверно выше в описываемой группе пациентов. В отношении динамики показателей от визита 0 до визита 2 достоверно меньшей в данной группе было изменение показателей шкалы общей психопатологии и ФМ тревоги-депрессии.

Наиболее часто клиническая картина обострения шизофрении в изучаемой группе определялась галлюцинаторно-параноидным синдромом (59 пациентов, 66 % от общего числа). Внутри этого синдрома обнаружилось несколько его вариантов: у 33 пациентов в равной степени были выражены галлюцинаторные и бредовые нарушения, у 16 в клинической картине преобладал несистематизированный политематический бред, у 10 состояние определялось синдромом Кандинского-Клерамбо. Помимо галлюцинаторно-параноидного, у 20 пациентов (23 %) отмечался депрессивно-параноидный, в рамках которого наряду с галлюцинаторными и бредовыми расстройствами отмечалась выраженная депрессивная симптоматика. У остальных 10 пациентов (11 %) клиническая картина обострения определялась паранойальным синдромом, характеризовавшимся систематизированным монотематическим бредом (чаще всего преследования) без выраженных аффективных и галлюцинаторных расстройств.

Общая сумма баллов по шкале PANSS на момент визита 0 составила  $97,4 \pm 14,8$  (минимум 75, максимум 132), что соответствует критериям обострения (см. Таблицу № 3).

Таблица № 3. Суммарные показатели шкалы PANSS на визитах 0 и 2.

Пункт шкалы PANSS	Суммарные показатели шкалы PANSS визит 0		Суммарные показатели шкалы PANSS визит 2	
	среднее значение	стандартное отклонение	среднее значение	стандартное отклонение
Общая сумма по шкале PANSS	97,5	14,8	84,9	19,1
Позитивная подшкала	23,9	5,5	19,5	6,0
Негативная подшкала	24,4	5,0	22,6	5,1
Подшкала общей психопатологии	49,1	7,6	42,8	10,1
Позитивный ФМ	17,6	4,1	14,8	4,4
Негативный ФМ	23,5	5,7	21,9	5,7
Дезорганизации ФМ	23,3	4,6	20,5	5,0
Возбуждения ФМ	12,3	3,9	9,9	3,6
Тревоги-депрессии ФМ	20,6	4,0	17,9	4,9

Анализ отдельных пунктов свидетельствует о преобладании у большинства пациентов в картине обострения галлюцинаторных и бредовых расстройств. К моменту визита 2 общая сумма баллов по шкале PANSS достоверно уменьшилась-  $84,9 \pm 19,1$  (минимум 42, максимум 130), но все равно осталась достаточно высокой, причём увеличение значение среднего квадратического отклонения отразило разделение группы на пациентов лучше или хуже ответивших на терапию, о чем далее будет сказано более подробно.

При дальнейшем анализе результатов была предпринята попытка оценить значимость вклада различных индивидуальных особенностей пациентов на эффективность раннего терапевтического ответа при лечении обострения шизофрении. С этой целью для каждого фактора была проанализирована изначальная картина обострения (визит 0), состояние пациента на момент 21-28 дня лечения (визит 2), а также динамика состояния от визита 0 до визита 2 на основании показателей шкалы PANSS.

**Влияние фактора пола.** Сравнение суммарных показателей шкалы PANSS момент визита 0 (см. Таблицу № 4) у мужчин и женщин на показало, что сумма баллов по негативной подшкале, общая сумма по шкале PANSS, ФМ дезорганизации и возбуждения у женщин достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Судя по полученным данным, большая выраженность негативных симптомов в группе женщин связана с вторичной негативной симптоматикой, обусловленной острой дезорганизацией мышления как компонента клинической картины обострения шизофрении. Данный вывод подтверждается статистически достоверными корреляциями между негативной подшкалой и ФМ дезорганизации (0,56) у женщин. На момент визита 2 статистически достоверных различий по показателям шкалы PANSS между мужчинами и женщинами обнаружено не было (см. Таблицу № 4). Анализ динамики показателей шкалы PANSS продемонстрировал, что у женщин отмечаются достоверно более выраженные изменения в отношении стереотипного мышления и

ФМ возбуждения (см. Таблицу № 4). Данный результат, вероятно, связан с изначально большей выраженностью этих симптомов у женщин. Таким образом, фактор пола не оказал значительного влияния на ранний терапевтический ответ у пациентов с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении, несмотря на выявленные различия в начальной картине обострения с большей выраженностью симптомов возбуждения и дезорганизации у женщин.

Таблица № 4. Влияние фактора пола на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Женщины (42 человека)			Мужчины (47 человек)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	24,3±5,0	19,1±6,1	5,2±4,9	23,5±5,9	19,8±5,9	3,7±3,7
Негативная подшкала	25,8±4,9	23,0±4,8	2,9±5,5	23,2±4,8	22,3±5,4	0,9±2,8
Подшкала общей психопатологии	50,5±6,7	42,2±10,9	8,3±9,4	47,9±8,2	43,4±9,4	4,6±5,8
Общая сумма по шкале PANSS	100,6±12,5	84,2±19,6	16,4±17,9	94,6±16,3	85,5±18,7	9,2±10,1
Позитивный ФМ	17,8±4,0	14,5±4,4	3,3±3,6	17,5±4,1	15,1±4,4	2,4±2,3
Негативный ФМ	24,4±5,4	21,8±5,4	2,5±5,3	22,8±5,9	21,9±6,0	0,9±3,0
Дезорганизации ФМ	24,3±4,1	20,5±5,0	3,8±5,2	22,5±4,8	20,5±5,2	2,0±2,7
Возбуждения ФМ	13,4±3,4	10,1±3,7	3,3±3,1	11,4±4,0	9,6±3,6	1,8±3,1
Тревоги-депрессии ФМ	20,8±3,8	17,3±5,2	3,5±4,1	20,5±4,2	18,4±4,6	2,1±2,7

**Влияние возрастного фактора.** Для оценки влияния возраста на ранний терапевтический ответ пациенты были подразделены на 3 группы: до 30 лет- 28 человек, от 30 до 45 лет- 29 человек и старше 45 лет-32 человека. Сравнение показателей не выявило значительных различий в картине заболевания в зависимости от возраста (см. Таблицу № 5). В возрастной группе старше 45 лет на момент визита 2 ФМ тревоги-депрессии ( $p=0,012$ ) был достоверно ниже в сравнении с другими возрастными группами, что отражает меньшую выраженность аффекта в структуре обострения шизофрении. Кроме того, в группе от 30 до 45 лет достоверно ФМ возбуждения на визите 2 оказался достоверно выше ( $p=0,011$ ). В отношении динамики психометрических показателей достоверной разницы в описываемых возрастных группах отмечено не было (см. Таблицу № 5). Таким образом, значительного влияния возрастных особенностей на ранний терапевтический ответ при лечении обострения шизофрении отмечено не было.

**Влияние возраста манифестации шизофрении.** Для оценки влияния возраста манифеста пациенты были подразделены на группы с типичным возрастом манифеста шизофрении - до 30 лет - и атипичным - позже 30 лет (Дмитриева Т.Б. [10]; и Castle D. [94]). В первой группе оказалось 53 пациентов, во второй- 36. В целом в группе с более поздней манифестацией шизофрении была отмечена большая выраженность симптомов обострения (см. Таблицу № 6). Это подтверждается достоверно большими показателями по позитивной подшкале, подшкале общей патологии, позитивного и тревоги – депрессии ФМ на момент визита 0. На момент визита 2 вышеперечисленные показатели, а также негативный ФМ, оказались достоверно большими в группе атипичного возраста манифестации (см. Таблицу № 6). В отношении динамики психометрических показателей шкалы PANSS достоверной разницы между группами обнаружено не было (см. Таблицу № 6).

Таблица № 5. Влияние возраста на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Возраст до 30 лет (28 пациентов)			Возраст от 30 до 45 лет (29 пациентов)			Возраст старше 45 лет (32 пациента)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	22,5±5, 0	18,6±5, 5	3,8±3,8	24,3±6, 5	20,5±6, 5	3,8±4,9	24,8±4, 8	19,3±6, 0	5,5±4,1
Негативная подшкала	24,4±4, 1	22,6±4, 8	3,1±3,1	23,6±5, 4	21,6±5, 9	1,9±5,1	25,3±5, 3	23,5±4, 6	1,8±4,7
Подшкала общей психопатоло гии	48,6±7, 0	42,1±9, 8	7,3±7,3	48,9±7, 8	43,6± 10,0	5,3±8,5	49,8±8, 2	42,7± 10,7	7,1±8,0
Общая сумма по шкале PANSS	95,4± 13,9	83,4± 18,2	11,6±11,6	96,8± 15,3	85,7± 19,9	11,0±17,0	99,9± 15,3	85,5± 19,5	14,4±15,0
Позитивный ФМ	16,5±4, 2	14,2±4, 4	2,7±2,7	17,5±4, 5	15,1±4, 9	2,4±3,3	18,8±3, 2	15,1±4, 1	3,6±3,0
Негативный ФМ	23,7±5, 1	22,2±5, 5	3,0±3,0	22,1±6, 0	20,5±6, 1	1,6±5,0	24,7±5, 9	22,8±5, 5	1,9±4,7
Дезорганизац ии ФМ	23,8±4, 5	20,7±4, 8	3,8±3,8	23,1±4, 2	20,6±4, 9	2,4±4,0	23,3±5, 1	20,1±5, 6	3,1±4,7
Возбуждения ФМ	11,0±3, 9	8,5±3,3	3,2±3,2	13,3±4, 3	11,0±3, 9	2,3±3,7	12,6±3, 1	10,0±3, 4	2,7±2,8
Тревоги- депрессии ФМ	20,5±3, 5	17,7±4, 9	3,1±3,1	20,8±4, 4	18,5±4, 7	2,3±3,7	20,6±4, 2	17,4±5, 2	3,1±3,6

Таблица № 6. Влияние фактора возраста манифестации шизофрении на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Манифестация шизофрении до 30 лет (53 пациента)			Манифестация шизофрении после 30 лет (36 пациентов)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	22,4±5,0	18,1±5,7	4,3±4,8	26,0±5,6	21,5±5,9	4,5±3,5
Негативная подшкала	24,1±4,7	21,8±4,8	2,3±4,6	24,9±5,4	23,7±5,4	1,2±4,0
Подшкала общей психопатологии	47,4±6,6	40,6±9,7	6,8±8,4	51,7±8,4	46,0±9,9	5,7±7,2
Общая сумма по шкале PANSS	93,9±13,1	80,5±18,2	13,4±15,8	102,6±15,9	91,3±18,7	11,4±13,0
Позитивный ФМ	16,7±4,1	13,9±4,5	2,8±3,4	19,0±3,6	16,2±4,1	2,8±2,5
Негативный ФМ	22,6±5,3	20,6±5,3	2,1±4,5	24,9±6,2	23,8±5,8	1,1±4,0
Дезорганизации ФМ	22,8±4,4	19,6±5,0	3,3±4,5	24,1±4,8	21,8±4,9	2,3±3,5
Возбуждения ФМ	12,1±3,6	9,7±3,6	2,4±3,4	12,8±4,3	10,1±3,7	2,6±2,9
Тревоги-депрессии ФМ	19,7±3,6	16,8±4,6	2,8±3,6	22,0±4,3	19,4±5,1	2,6±3,4



Таким образом, влияние возраста манифестации отразилось в большей степени на тяжести заболевания в целом, в незначительной степени повлияв на эффективность раннего терапевтического ответа.

**Влияние длительности заболевания.** Для оценки влияния длительности заболевания на лекарственный ответ пациенты были подразделены на 3 группы: длительность заболевания от 1 до 5 лет – 35 пациентов, от 5 до 20 лет – 38 пациентов и более 20 лет – 16 пациентов. При сравнении показателей достоверной разницы между группами на визите 0 обнаружено не было (см. Таблицу № 7). На визите 2 достоверно выше в группе с длительностью заболевания от 5 до 20 лет оказался ФМ возбуждение, что отражает худшую реакцию на терапию в отношении этого симптома обострения шизофрении на данном этапе течения заболевания (см. Таблицу № 7). Кроме того, на момент визита 2 в группе длительности заболевания более 20 лет был отмечен достоверно более низкий ФМ тревоги-депрессии, что связано с эмоциональным уплощением длительно болеющих пациентов.

Динамика суммарных показателей шкалы PANSS визит 0- визит 2 по длительности заболевания дала неожиданный результат в виде лучшей реакции на терапию в отношении позитивного ФМ и общей суммы по шкале PANSS в группе пациентов с длительностью заболевания более 20 лет (см. Таблицу № 7). Анализ пунктов шкалы показал, что достоверно большая динамика в данной группе обнаруживается только в отношении подозрительности, что, возможно, связано с адаптацией к условиям больницы длительно болеющих пациентов.

Таким образом, длительность заболевания оказала некоторый вклад в эффективность лечения в виде несколько лучшей реакции в отношении динамики подозрительности у длительно болеющих пациентов, но в целом значительного влияние на качество раннего терапевтического ответа этот фактор не оказал.

Таблица № 7. Влияние фактора длительности заболевания на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Длительность заболевания до 5 лет (35 пациентов)			Длительность заболевания от 5 до 20 лет (38 пациентов)			Длительность заболевания более 20 лет (16 пациентов)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	23,9±5, 8	19,2±5, 7	4,7±3,7	23,9±5, 4	20,6±6, 0	3,3±4,3	24,0±5, 6	17,6±6, 3	6,4±5,0
Негативная подшкала	23,8±5, 2	22,4±5, 5	1,5±2,5	24,4±4, 6	22,7±5, 5	1,7±5,0	25,9±5, 2	22,8±3, 4	3,1±6,0
Подшкала общей психопатолог	50,0±8, 0	42,9±9, 8	7,1±7,1	48,7±8, 1	44,1± 10,1	4,6±7,5	48,1±5, 8	39,4± 10,4	8,8±10,0
Общая сумма по шкале PANSS	97,7± 15,6	84,5± 18,0	13,2±10,9	97,0± 15,1	87,4± 19,9	9,6±15,5	98,0± 13,2	79,8± 19,2	18,3±18,4
Позитивный ФМ	17,4±4, 2	14,5±4, 2	2,9±2,7	17,6±4, 0	15,5±4, 7	2,1±2,8	18,2±4, 1	13,8±4, 4	4,4±3,7
Негативный ФМ	23,5±5, 7	22,1±5, 5	1,4±2,9	23,3±6, 0	22,0±6, 5	1,4±4,8	24,0±5, 4	21,1±4, 1	2,9±5,6
Дезорганизац ии ФМ	23,8±4, 8	20,8±5, 0	3,0±3,3	22,8±4, 4	20,7±4, 7	2,0±3,9	23,7±4, 8	19,1±6, 0	4,6±5,8
Возбуждения ФМ	11,3±4, 4	8,4±3,3	2,9±3,0	12,9±3, 4	10,9±3, 6	2,0±3,3	13,3±3, 2	10,4±3, 6	2,8±3,2
Тревоги- депрессии ФМ	21,6±3, 8	18,6±5, 1	3,1±3,0	20,4±4, 4	18,3±4, 8	2,1±3,5	18,9±2, 8	15,3±4, 0	3,6±4,5

**Влияние антипсихотической терапии.** Среди обследованных нами пациентов 35 человек получали в качестве терапии типичные АП, 54 – атипичные. При сравнении показателей шкалы PANSS в группах пациентов, получавших типичные и атипичные АП были получены следующие результаты: на момент визита 0 (см. Таблицу № 8) достоверно выше в группе, получавшей типичные АП, были позитивная подшкала ( $p=0,01$ ), подшкала общей патологии ( $p=0,01$ ), позитивный ( $p=0,01$ ), негативный ( $p=0,01$ ) и тревоги-депрессии ФМ ( $p=0,02$ ), общая сумма по шкале PANSS ( $p=0,01$ ); на момент визита 2 (см. см. Таблицу № 8) позитивная и негативная подшкалы ( $p=0,01$ ), подшкала общей патологии ( $p=0,01$ ), позитивный ( $p=0,01$ ), негативный ( $p=0,01$ ), дезорганизации ( $p=0,01$ ) и тревоги-депрессии ФМ ( $p=0,02$ ), общая сумма по шкале PANSS ( $p=0,01$ ). Полученные результаты отражают паттерн назначения типичных антипсихотиков более тяжёлым пациентам. При сравнении средних показателей динамики подшкал и ФМ PANSS обнаруживается лучшая динамика в группе атипичных АП во всех случаях, кроме ФМ возбуждение и позитивной подшкалы, которые одинаковы в обеих группах (см. Таблицу № 8). В то же время, статистической достоверности данная разница не достигает. Видимо, на раннем этапе лечения при анализе динамики в группах пациентов разница в клинических эффектах типичных и атипичных препаратов в значительной степени сглаживается, что соотносится и с результатами других исследований [170]. В изученной нами группе была отмечена лишь тенденция ( $p=0,07$ ) к большей динамике ФМ тревоги-депрессии в группе атипичных АП, что отражает несколько большую тропность к этой группе симптомов у данной группы препаратов.

Таблица № 8. Влияние особенностей антипсихотической психофармакотерапии на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Типичные АП (35 пациентов)			Атипичные АП (54 пациента)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	26,7±5,6	22,1±6,4	4,5±3,1	22,1±4,7	17,8±5,0	4,3±5,0
Негативная подшкала	25,3±5,3	24,4±5,5	0,9±1,5	23,9±4,7	21,4±4,5	2,4±5,4
Подшкала общей психопатологии	52,2±7,8	47,6±9,5	4,5±5,0	47,1±6,9	39,7±9,3	7,5±9,2
Общая сумма по шкале PANSS	104,1±15,5	94,2±19,3	10,0±7,5	93,1±12,8	78,9±16,4	14,3±17,7
Позитивный ФМ	19,4±3,9	16,8±4,4	2,6±2,0	16,5±3,8	13,5±3,9	3,0±3,5
Негативный ФМ	25,5±6,1	24,4±6,3	1,1±1,8	22,2±5,1	20,2±4,7	2,0±5,3
Дезорганизации ФМ	24,4±5,3	22,5±5,7	1,9±2,6	22,7±4,0	19,2±4,2	3,5±4,8
Возбуждения ФМ	12,8±3,8	10,3±3,6	2,5±2,5	12,1±3,9	9,6±3,7	2,5±3,6
Тревоги-депрессии ФМ	22,0±4,5	20,2±5,0	1,9±2,3	19,7±3,4	16,4±4,3	3,3±4,0

**Влияние особенностей течения основного заболевания.** При анализе влияния течения основного заболевания были обнаружены худшая реакция на лечение среди пациентов, у которых отмечалась тенденция к непрерывному течению, по сравнению с больными с типичным течением приступообразно-прогредиентной шизофрении (см. Таблицу № 9). На момент визита 0 только показатели негативной подшкалы и позитивного ФМ были статистически достоверно выше в группе пациентов с тенденцией к непрерывному течению ( $p < 0,05$ ). На визите 2 статистически достоверная разница отмечалась уже по большинству показателей: общей сумме по шкале PANSS; позитивной, негативной и подшкале общей психопатологии; позитивному, негативному и возбуждения ФМ ( $p < 0,05$ ). Кроме того, при сравнении динамики показателей от визита 0 до визита 2 была обнаружена статистически значимо лучшая реакция на лечение в группе с типичным течением по показателям подшкале общей психопатологии и тревоги-депрессии ФМ ( $p < 0,05$ ). Таким образом, особенности течения приступообразно-прогредиентной шизофрении оказали значительное влияние на эффективность раннего терапевтического ответа в отношении всех групп психопатологических симптомов.

Таблица № 9. Влияние особенностей течения приступообразно-прогредиентной шизофрении на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Типичное течение (53 пациента)			Тенденция к непрерывному (36 пациентов)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	23,2±5,9	18,3±5,9	4,9±4,4	24,9±4,8	21,2±5,7	3,7±4,2
Негативная подшкала	23,5±5,1	21,4±5,2	2,1±4,5	25,8±4,5	24,4±4,5	1,4±4,3
Подшкала общей психопатологии	48,9±8,1	41,0±10,7	7,9±8,1	49,4±6,9	45,4±8,7	4,0±7,0
Общая сумма по шкале PANSS	95,6±15,4	80,7±19,2	14,9±15,0	100,2±13,7	91,1±17,2	9,1±13,7
Позитивный ФМ	16,8±4,2	13,7±4,2	3,1±3,2	18,9±3,5	16,4±4,2	2,4±2,7
Негативный ФМ	22,8±5,7	20,9±6,0	1,9±4,2	24,6±5,7	23,3±5,1	1,3±4,4
Дезорганизации ФМ	23,2±4,6	19,7±5,2	3,5±4,4	23,5±4,6	21,6±4,7	1,9±3,7
Возбуждения ФМ	12,0±4,3	8,9±3,4	3,1±3,2	12,8±3,2	11,3±3,5	1,6±3,0
Тревоги-депрессии ФМ	20,8±3,9	17,5±5,1	3,3±3,8	20,3±4,1	18,4±4,7	1,9±2,8

**Влияние ведущего психопатологического синдрома.** Анализ влияния ведущего психопатологического синдрома показал, что этот фактор оказывает существенное влияние на результаты лечения (см. Таблицу № 10). Статистически значимые отличия были обнаружены в отношении пациентов с депрессивно-параноидным синдромом. Так, хотя на первом визите только балл по позитивной подшкале в этой группе был достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группами галлюцинаторно-параноидного и паранояльного синдромов, на момент визита 2 разница была отмечена уже по множеству показателей: общему баллу по шкале PANSS; позитивной и негативной подшкалам; позитивному, негативному и дезорганизации ФМ. Изменение показателей от визита 0 до визита 2 также была лучше в этой группе пациентов по общей сумме по шкале PANSS, подшкале общей психопатологии, негативному и тревоги-депрессии ФМ ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий между пациентами с ведущим галлюцинаторно-параноидным и паранояльным синдромами выявить не удалось, возможно, в связи с небольшим количеством больных в последней подгруппе.

Суммируя вышеописанные результаты можно констатировать, что в исследуемой группе факторы, отражающие длительность и возраст начала болезни, как и демографические показатели, не оказали значительного влияния на ранний терапевтический ответ, в то время как характеристики основного заболевания, а именно особенности течения приступообразно-прогредиентной шизофрении и ведущий психопатологический синдром, существенным образом сказывались на результатах лечения.

Далее был проведён дополнительный анализ состава группы пациентов, в достаточной степени ответивших на терапию в ранний период лечения обострения шизофрении (респондеров), для дополнительной оценки влияния вышеперечисленных факторов.

Таблица № 10. Влияние ведущего психопатологического синдрома обострения на качество раннего терапевтического ответа.

Показатели шкалы PANSS	Галлюцинаторно- параноидный синдром (59 пациентов)			Депрессивно- параноидный синдром (20 пациентов)			Паранояльный синдром (10 пациентов)		
	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя	визит 0	визит 2	динамика показателя
Позитивная подшкала	25,0± 5,6	21,3± 5,5	3,7±4,1	21,4± 5,1	15,0± 5,4	6,4±5,2	22,2± 3,7	17,6± 4,5	4,6±2,1
Негативная подшкала	24,7± 4,7	23,7± 5,1	1,0±2,7	24,3± 6,1	19,7± 4,7	4,6±7,2	23,3± 4,3	21,7± 3,4	1,6±3,0
Подшкала общей психопатологии	48,9± 8,4	44,8± 9,2	4,2±5,6	50,3± 6,3	37,5± 11,9	12,9±10,9	47,9± 5,1	41,9± 8,3	6,0±5,8
Общая сумма по шкале PANSS	98,7± 16,0	89,8± 17,7	8,8±10,3	96,0± 13,4	72,2± 19,3	23,8±21,7	93,4± 9,6	81,2± 14,6	12,2±7,1
Позитивный ФМ	18,4± 3,9	16,1± 4,1	2,3±2,5	15,9± 4,6	11,6± 4,4	4,3±4,3	16,6± 2,3	14,0± 2,9	2,6±1,4
Негативный ФМ	23,8± 5,8	23,2± 5,7	0,6±2,6	23,6± 5,7	18,9± 5,2	4,7±6,9	21,5± 5,1	19,9± 4,1	1,6±2,8
Дезорганизации ФМ	23,9± 4,8	21,8± 4,6	2,1±3,0	22,5± 4,3	16,9± 5,1	5,6±6,1	21,9± 3,5	19,7± 4,3	2,2±3,5
Возбуждения ФМ	12,2± 4,1	10,2± 3,6	2,0±3,5	12,2± 3,9	8,6±3,9	3,7±2,8	13,6± 2,4	10,6± 2,8	3,0±0,9
Тревоги- депрессии ФМ	20,4± 4,4	18,5± 4,8	1,8±2,5	21,8± 3,1	16,3± 5,7	5,5±4,9	19,8± 3,0	17,0± 3,5	2,8±2,7



Распределение пациентов в группы респондеров и нонреспондеров производилось согласно принятым стандартам: достаточная эффективность ответа на терапию (группа респондеров) определялась как уменьшение общей суммы по шкале PANSS на момент визита 2 на 20 % и более по сравнению с суммой на визите 0. В результате подсчёта оказалось, что респондерами на момент второго обследования являются 20 пациентов (23 %), 8 мужчин и 12 женщин. Значимого влияния пола, возраста, длительности заболевания и возраста манифестации на ранний лекарственный ответ, как и в предыдущем методе анализа данных, обнаружено не было (см. Таблицу № 11). Была отмечена лишь тенденция к худшему ответу у пациентов с возрастом манифестации старше 40 лет. Возможно, что данный результат связан с меньшей выраженностью у пациентов данной подгруппы возбуждения и тревоги, хорошо реагирующих на терапию.

Таблица № 11. Количество респондеров в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов.

Показатели	Возраст манифестации			Длительность заболевания			Возраст пациента		
	до 25	от 25 до 40	более 40	до 5 лет	от 5 до 20 лет	более 20 лет	до 30 лет	от 30 до 45 лет	старше 45 лет
Количество респондеров в подгруппе	9	7	4	8	6	6	5	7	8

В отношении назначенного препарата на первый взгляд было обнаружено преобладание пациентов, получавших атипичные АП в группе респондеров (13 из 20), но дальнейший анализ показал, что это было связано с тем, что в исследуемой группе большая часть пациентов получала АП именно этой группы. Дальнейшие расчеты показали, что как среди пациентов получавших атипичные АП, так и среди пациентов, получавших типичные, респондеры составляют около 20 %, то есть значимых отличий по этому фактору в отношении раннего терапевтического ответа выявлено не было.

Анализ влияния варианта течения заболевания на лекарственный ответ показал, что пациенты с близкой к приступообразной формой течения в два раза чаще в достаточной степени отвечают на терапию в ранний период (28 %), чем пациенты с близким к непрерывному течением (14 %). Также значимое влияние оказал и ведущий психопатологический синдром. Лучше всего на проводимую терапию реагировали пациенты с депрессивно-параноидным синдромом, несколько хуже - с паранойяльным и наиболее низкая эффективность раннего ответа была отмечена в группе галлюцинаторно-параноидного синдрома (см. Таблицу № 12). Полученные результаты соотносятся литературными данными об особенностях реакции на терапию пациентов с вышеописанными синдромами (Мосолов С. Н. [29]; Никифорова И. Ю. [34]; Циркин С. Ю. [57]).

Таблица № 12. Состав группы респондеров в зависимости от ведущего психопатологического синдрома.

Ведущий психопатологический синдром	Галлюцинаторно-параноидный	Депрессивно-параноидный	Паранойяльный
Количество	8	10	2
Процент от общего количества пациентов с данным синдромом	14 %	50 %	20 %

Для выявления различий в клинической картине обострения шизофрении у респондеров и нонреспондеров, было проведено сравнение психометрических показателей в этих группах. В начале терапии значительных различий выявлено не было: показатели подшкал и ФМ по шкале PANSS не отличались в описываемых группах на визите 0. Анализ отдельных пунктов шкалы PANSS дал следующие результаты: в группе респондеров достоверно выше был показатель импульсивности ( $p=0,04$ ), а достоверно ниже - критичности и осознание болезни ( $p=0,03$ ) и моторной заторможенности ( $p=0,02$ ) по шкале PANSS. Полученные результаты являются ожидаемыми и соответствующими литературным данным. В отношении импульсивности полученный результат связан с относительно быстрой реакцией данного симптома на терапию. Критичность к состоянию является известным предиктором большей эффективности лечения (Морозова М. А. [27]; Baier M. [72]). Моторная заторможенность, вероятно, сильнее проявлялась у пациентов с выраженной негативной симптоматикой, что отразилось на результатах лечения.

Далее нами был проведен анализ динамики клинической картины обострения от визита 0 до визита 2 с целью прояснения особенностей реакции на лечение различных психопатологических симптомов (см. Таблицу № 13). На момент визита 2 положительная динамика в группе респондеров отмечалась по всем группам симптомов, что подтверждается тем, что все показатели подшкал и ФМ шкалы PANSS были достоверно ниже. Динамика всех вышеуказанных показателей от визита 0 до визита 2 была достоверно большей в этой группе. При анализе динамики отдельных пунктов шкалы PANSS выяснилось, что средние показатели во всех случаях оставались лучшими в группе респондеров, хотя статистически достоверной данная разница не была. В некоторых случаях (галлюцинации, нарушение спонтанности и плавности, манерность и позирование) была отмечена тенденция ( $p=0,07-0,08$ ) к большим показателям в группе респондеров. В отношении других

показателей (идеи величия, соматическая озабоченность, чувство вины, моторная заторможенность) динамика и в той и в другой группе была незначительной.

Таблица № 13. Динамика показателей шкалы PANSS от визита 0 до визита 2 у респондеров и нонреспондеров.

Динамика суммарных показателей шкалы PANSS респондеры и нонреспондеры визит 0- визит 2	Нонреспондеры	Респондеры
Позитивная подшкала	2,9±2,8	9,8±4,4
Негативная подшкала	0,6±2,4	6,0±6,7
Подшкала общей психопатологии	3,1±3,9	17,6±8,0
Общая сумма по шкале PANSS	6,6±6,8	33,4±15,6
Позитивный ФМ	1,8±1,8	6,5±3,7
Негативный ФМ	0,4±2,6	6,1±5,9
Дезорганизации ФМ	1,2±1,8	8,7±4,7
Возбуждения ФМ	1,6±2,6	5,5±3,3
Тревоги-депрессии ФМ	1,6±2,2	6,7±4,3

Таким образом, анализ различных факторов, способных оказать влияние на качество раннего терапевтического ответа при обострении шизофрении показал, что хотя некоторые из них связаны с отличиями в эффективности лечения на данном этапе (особенно в отношении характеристики течения и ведущего психопатологического синдрома), полностью объяснить разницу между респондерами и нонреспондерами не удаётся. Этот факт, вместе с литературными данными, позволил сделать предположение о возможном вкладе индивидуальных особенностей концентрации АП как важного аспекта, определяющего эффективность терапии обострения шизофрении на раннем этапе лечения.

## **Глава 5. Влияние индивидуальных особенностей концентрации АП на эффективность раннего терапевтического ответа при лечении обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении.**

На следующем этапе работы был проведён анализ влияния индивидуальных особенностей трансформации АП на эффективность раннего терапевтического ответа при лечении обострения шизофрении. С этой целью для части обследованных нами пациентов был проведен ТЛМ АП. При этом отбор пациентов в исследуемую группу проводился с учетом результатов предыдущего этапа исследования, выявившего значительное влияние ведущего психопатологического синдрома и особенностей течения заболевания на терапевтический ответ.

В группу анализа концентрации АП вошёл 41 пациент (23 женщины и 18 мужчин), в возрасте от 23 до 60 лет. Средний возраст составил  $45,8 \pm 11,7$  лет, длительность заболевания  $15,2 \pm 10,8$  лет. У 25 пациентов отмечалось типичное течение приступообразно-прогредиентной шизофрении, у 16 - близкое к непрерывному. В отношении ведущего психопатологического синдрома распределение пациентов было следующим: галлюцинаторно-параноидный – 26 пациентов (в том числе с преобладанием бредовых расстройств- 9, с преобладанием галлюцинаций - 14, с синдромом Кандинского-Клерамбо - 3), депрессивно-параноидный - 7, паранояльный – 8, что соответствовало соотношению типа течения и ведущего психопатологического синдрома в общей группе, с незначительно большим процентом больных с паранояльным синдромом.

Распределение АП было следующим: 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:

Дополнительный АП - 14 пациентов (34 %)

Антихолинергические корректоры - 23 пациента (56 %).

Бензодиазепины - 16 пациентов (39 %)

Антидепрессанты - 9 пациентов (22 %)

Нормотимики - 3 пациента (7 %)

В качестве дополнительного АП использовались хлорпромазин (8 пациентов), клозапин (2 пациента), хлорпротиксен (1 пациент), зуклопентиксол (1 пациент). Антихолинергическая терапия была представлена тригексифенидилом (20 пациентов), бипереденом (2 пациента) и один пациент получал одновременно бипериден и тригексифенидил. Из бензодиазепинов врачами назначались феназепам (10 пациентов) и диазепам (6 пациентов). Антидепрессанты- 2 амитриптилин, 2 флувоксамин, 2 миртазапин, 1 мапротилин, 1 кломипрамин, 1 пароксетин. Нормитимики – вальпроевая кислота- 2 пациента, ламотриджин- 1 пациент.

Статистически значимого влияния сопутствующей терапии на концентрацию АП в плазме крови обнаружено не было. Анализ возможного влияния сопутствующей терапии проводился на основании описанных взаимодействий между препаратами и возможных пересечений в отношении изменения функции цитохромов Р450. При разборе отдельных ситуаций только в одном случае была обнаружена возможная связь между повышением концентрации рисперидона на Визите 2 и приёмом флувоксамина.

В исследуемой группе пациентов общий балл по PANSS на Визите 0 составил  $96,2 \pm 11,7$ , на Визите 2  $85,2 \pm 15,3$ ; общий балл NSA на Визите 0  $55,8 \pm 10,8$ , на Визите 2  $54,1 \pm 10,8$ ; показатель CGI-S на Визите 0  $5,2 \pm 0,8$ , на Визите 2  $4,7 \pm 0,8$ ; показатель CGI-I на Визите 2  $2,8 \pm 0,8$  (подробнее см. Таблицу № 14).

Таблица № 14. Показатели психометрических шкал на визитах 0 и 2.

Показатель	Визит 0	Визит 2
Общий балл по PANSS	$111,0 \pm 13,5$	$85,2 \pm 15,3$
Позитивная подшкала	$23,9 \pm 4,3$	$19,2 \pm 5,1$
Негативная подшкала	$24,0 \pm 4,3$	$23,2 \pm 4,4$
Шкала общей патологии	$48,3 \pm 6,2$	$42,7 \pm 7,8$
Фактор Мардера позитивный	$18,3 \pm 2,8$	$15,4 \pm 3,4$
Фактор Мардера негативный	$22,1 \pm 4,8$	$21,3 \pm 4,4$
Фактор Мардера дезорганизация	$22,4 \pm 4,3$	$20,0 \pm 4,7$
Фактор Мардера возбуждение	$14,0 \pm 2,9$	$11,6 \pm 3,2$
Фактор Мардера тревога/депрессия	$19,3 \pm 3,2$	$16,9 \pm 3,3$
Общий балл NSA	$55,8 \pm 10,8$	$54,1 \pm 10,8$
NSA коммуникация	$10,6 \pm 3,5$	$10,3 \pm 3,1$
NSA эмоции	$12,0 \pm 2,5$	$11,5 \pm 2,4$
NSA социальность	$11,9 \pm 3,3$	$11,3 \pm 2,9$
NSA мотивация	$16,5 \pm 2,6$	$16,0 \pm 3,0$
NSA заторможенность	$4,9 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,2$
CGI-S	$5,2 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,8$
CGI-I	-	$2,8 \pm 0,8$



Средние концентрации уровня АП в плазме крови на Визите 1 были следующими: галоперидол  $6,3 \pm 5,5$  нг/мл, рисперидон  $23,1 \pm 35,9$  нг/мл и 9 - гидроксирисперидон  $36,4 \pm 34,7$  нг/мл, зуклопентиксол  $30,1 \pm 21,1$  нг / мл, клозапин  $152,7 \pm 44,9$  нг/мл, палиперидон  $28,5 \pm 13,5$  нг/мл, кветиапин 80 нг / мл (один пациент), оланзапин 48 нг / мл (один пациент), арипипразол  $129,5 \pm 92,6$  нг/мл и дегидроарипипразол  $47,5 \pm 16,3$  нг / мл; на Визите 2: галоперидол  $6,7 \pm 7,4$  нг/мл, рисперидон  $20,9 \pm 23,5$  нг/мл и 9 - гидроксирисперидон  $45,8 \pm 41,8$  нг/мл, зуклопентиксол  $27,3 \pm 24,1$  нг/мл, клозапин  $364,6 \pm 433,8$  нг/мл, палиперидон  $20,1 \pm 25,8$  нг/мл, кветиапин 147 нг/мл (один пациент), оланзапин 56 нг/мл (один пациент) арипипразол  $160,0 \pm 26,9$  нг/мл и дегидроарипипразол  $73,0 \pm 5,7$  нг/мл. Графики зависимости концентрации от дозы для галоперидола и рисперидона представлены в Приложении № 3.

Включённые в исследование пациенты в соответствии с ФК показателями разделились на группы с нормальной и аномальной концентрацией АП. 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). Показатели считались нормальными, если в обеих точках концентрация принимаемого пациентом АП была в пределах нормы (группа нормальной концентрации АП). В том случае, если было зафиксировано отклонение хотя бы в одной точке, показатели учитывались как отклоняющиеся (группа аномальной концентрации АП).

14 пациентов (34 % от общего числа, 7 мужчин и 7 женщин) составили подгруппу нормальной концентрации АП. В группе нормальной концентрации АП 5 пациентов принимали зуклопентиксол, 4 галоперидол, 2 рисперидон, 1 арипипразол, 1 палиперидон, 1 оланзапин. В группе аномальной концентрации АП по результатам анализа оказалось 27 пациентов (66 % от общего числа, 11 мужчин и 16 женщин). В этой группе отклонения концентрации АП 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). В группе аномальной концентрации АП рисперидон принимали 12 пациентов, галоперидол 8, зуклопентиксол 1, клозапин 3, кветиапин 1, палиперидон 1, арипипразол 1. Достоверной разницы в соотношении мужчин и женщин и распределении АП в обеих группах не отмечалось.

В результате сравнения показателей концентрации АП на момент Визита 1 и Визита 2 оказалось, что у 21 пациента (51 %) концентрация АП в плазме крови значительно не изменилась, у 20 пациентов (49 %) произошло существенное изменение. Структура изменений представлена в Таблице № 15.

Таблица № 15. Изменение концентрации АП в плазме крови при сравнении данных Визита 1 и Визита 2.

Направление изменения	Количество пациентов
Оптимальная концентрация – повышенная концентрация	4
Оптимальная концентрация – пониженная концентрация	4
Повышенная концентрация – оптимальная концентрация	4
Повышенная концентрация - пониженная концентрация	2
Пониженная концентрация – оптимальная концентрация	5
Пониженная концентрация- повышенная концентрация	1

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 АП 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 АП ( $p=0,03$ ).

Был проведён анализ динамики клинической картины от визита 0 (начала терапии) до визита 2 (26-30 дни терапии) внутри групп нормальной и аномальной концентрацией АП по изменениям следующих показателей: общий балл PANSS, позитивная подшкала, негативная подшкала, подшкалы общей патологии, факторы Мардера, общий балл по NSA, подшкалы NSA, CGI-S, результаты приведены в Таблице № 16.

Далее было проведено сравнение динамики показателей исследуемых групп. Достоверные различия между группами были выявлены в значении динамики общего балла по шкале PANSS ( $p=0,02$ , см. Рисунок № 2), негативного ( $p=0,02$ ) и тревоги / депрессии ( $p = 0,05$ ) факторах Мардера (см. Рисунок № 3), 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 АП наблюдалось более выраженное улучшение по вышеуказанным показателям.

Таблица № 16. Суммарные данные сравнительного анализа психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации АП.

Показатель	Нормальная концентрация АП				Аномальная концентрация АП				p Δ <sup>2</sup>
	визит 0	визит 2	p δ <sup>1</sup>	δ показателя	визит 0	визит 2	p δ <sup>1</sup>	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	<b>0.02</b>
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	<b>0.126</b>	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	<b>0.01</b>
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	<b>0.744</b>	0.3±3.3	<b>0.02</b>
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	<b>0.05</b>
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	<b>0.192</b>	0.5±6.9	<b>0.05</b>
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	<b>0.338</b>	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	<b>0.955</b>	0.0±1.8	<b>0.01</b>
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 к Таблице № 16.

1. Достоверность разницы между показателями на визите 0 и визите 2 внутри группы.
2. Достоверность разницы между динамикой ( $\Delta$ ) показателей от визита 0 до визита 2 при сравнении групп нормальной и аномальной концентрации АП.

Рисунок № 2. Динамика изменения общего балла по шкале PANSS в зависимости от концентрации АП.

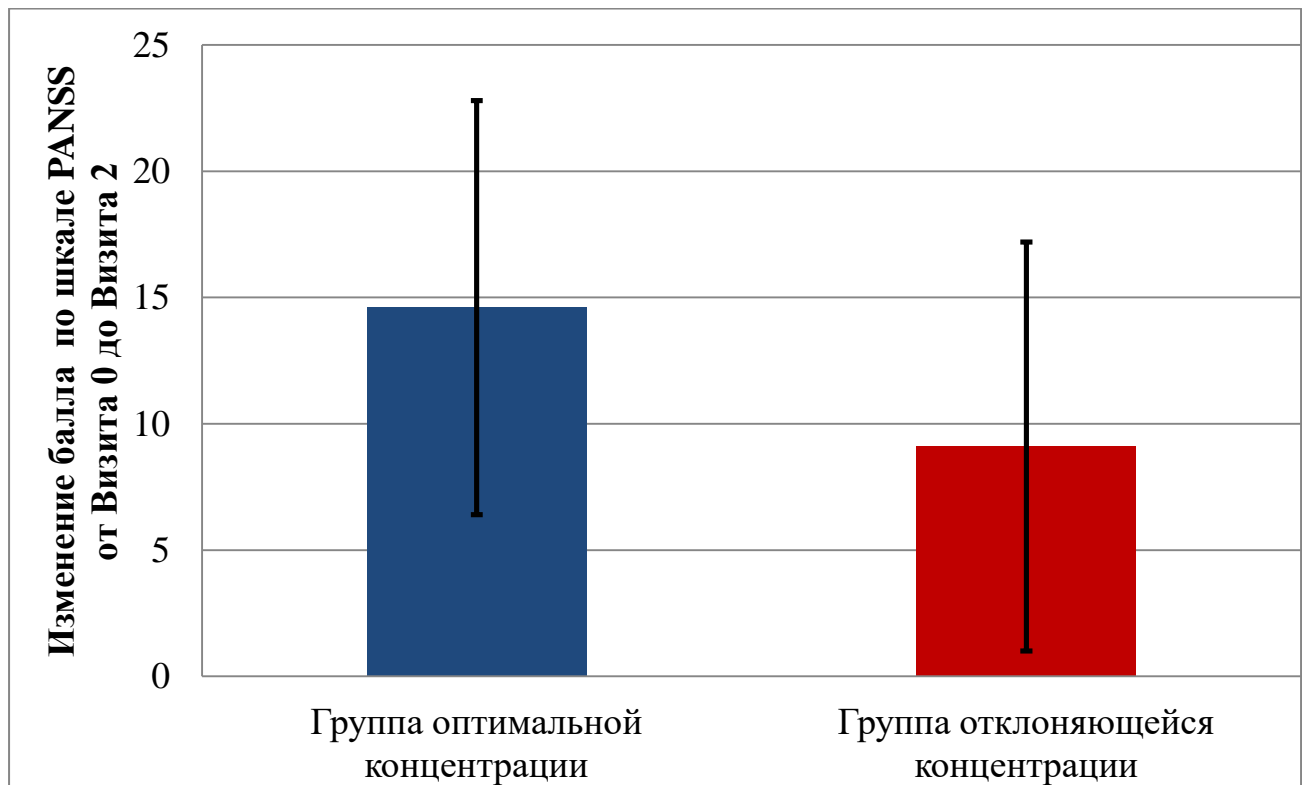
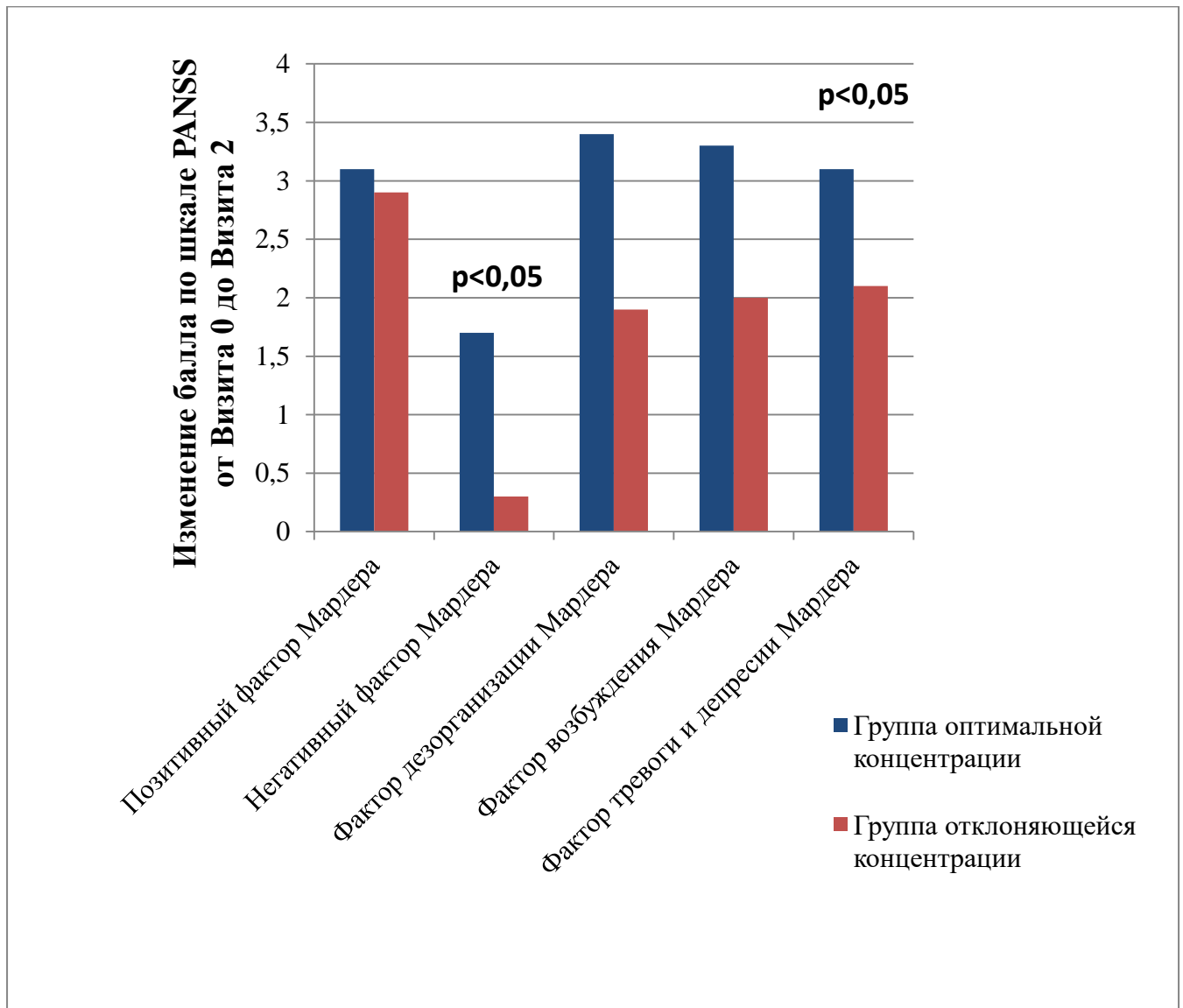


Рисунок № 3. Динамика изменения показателей ФМ шкалы PANSS в зависимости от концентрации АП.



После этого был проведён корреляционный анализ между динамикой показателей психометрических шкал в группах нормальной и аномальной концентрации АП:

Корреляции в группе нормальной концентрации АП:

Δ CGI-S:

Δ общий балл по PANSS - 0,73

Δ подшкалы общей патологии PANSS - 0,73

Δ фактора тревоги / депрессии Мардера - 0,82

Δ общего балла по PANSS:

Δ позитивной подшкалы PANSS - 0,86

Δ фактора дезорганизации Мардера - 0,8

Δ подшкалы общей патологии PANSS- 0,95

Δ фактора тревоги/депрессии Мардера- 0,68

Δ позитивной подшкалы PANSS:

Δ фактора дезорганизации Мардера - 0,657

Δ фактора возбуждения Мардера - 0,71

Δ общей патологии PANSS- 0,77

Корреляции в группе аномальной концентрации АП:

Δ общего балла по шкале PANSS с Δ фактора дезорганизации Мардера - 0,74 и  
Δ подшкалы общей патологии PANSS - 0,76 .

Δ фактора дезорганизации Мардера и Δ подшкалы общей патологии PANSS -  
0,82

Δ общего балла шкалы NSA и Δ фактора эмоций NSA - 0,71.

В связи с обнаруженной в результате обзора литературы возможностью того, что повышенная концентрация АП также может быть связана со снижением эффективности терапии, как и пониженная, был проведён отдельный анализ для проверки данной гипотезы. Пациенты были разделены на группу с повышенной концентрацией АП и группу нормальной или пониженной концентрацией АП. Включение в ту или иную группу было основано на результатах ТЛМ на визитах 1 и 2. В случае, если хотя бы в одной из точек было обнаружено повышение значения концентрации относительно оптимального, пациент включался в группу повышенной концентрации АП, в неё вошло 14 пациентов (34 %), 4 мужчины и 10 женщин. Остальные 27 пациентов (66 %, 14 мужчин, 13 женщин) составили группу нормальной и пониженной концентрации АП. На момент Визита 0 статистически достоверно большими в группе повышенной концентрации АП были следующие показатели: негативная подшкала PANSS ( $p=0,02$ ), пункт напряжённость по шкале PANSS ( $p=0,05$ ), негативный фактор Мардера ( $p=0,04$ ), моторная заторможенность ( $p=0,02$ ) и фактор заторможенности шкалы NSA ( $p=0,02$ ), на момент Визита 2 - CGI-S ( $p=0,05$ ), пункты P4 «возбуждение» ( $p=0,02$ ), P7 «враждебность» ( $p=0,02$ ), G4 «напряжённость» ( $p=0,01$ ), G13 «абулия» ( $p=0,03$ ), позитивная подшкала ( $p=0,03$ ), подшкала общей патологии ( $p=0,02$ ) и фактор возбуждения Мардера ( $p=0,01$ ) по шкале PANSS, а также общая сумма по данной шкале ( $p=0,03$ ). Кроме того,  $\Delta$  подшкалы общей патологии ( $p=0,03$ ) и  $\Delta$  фактора возбуждения Мардера ( $p=0,02$ ) от Визита 0 до Визита 2 были достоверно ниже в группе повышенной концентрации АП. Достоверных различий в показателях NSA на момент визита 2 обнаружено не было.

Далее, для дополнительной оценки влияния фармакокинетических показателей на лекарственный ответ было принято решение о разделении исследуемой группы на респодеров и нонресподеров. Так же, как и на предыдущем этапе исследования, респондеры определялись как пациенты, у которых суммарный показатель шкалы



PANSS уменьшился от визита 0 к визиту 2 (за 26-30 дней терапии) на 20 % и более, остальные пациенты считались нонреспондерами.

В исследуемой группе было выявлено 9 (22 %) респондеров (6 мужчин, 3 женщины) и 32 (78 %) нонреспондеров (12 мужчин, 20 женщин). Статистически достоверной разницы в соотношении мужчин и женщин среди респондеров и нонреспондеров не отмечалось. Из респондеров 3 пациента принимали рисперидон, 4 галоперидол, 2 зуклопентиксол. Из нонреспондеров рисперидон принимали 11 пациентов, галоперидол 8, зуклопентиксол 4, клозапин 3, палиперидон 2, арипипразол 2, оланзапин 1, кветиапин 1,

Среди респондеров нормальная концентрация АП в плазме крови отмечалась у 6 пациентов, отклонение было отмечено у 3. Среди нонреспондеров у 8 пациентов показатели концентрации АП были нормальными, у 24 пациентов было обнаружено отклонение концентрации АП от оптимальной. Статистический анализ показал, что в подгруппе нонреспондеров достоверно чаще ( $\chi^2$  квадрат 5,29,  $p=0,02$ , с поправкой Йетса 3,73,  $p=0,05$ ) встречаются отклонения фармакокинетических показателей, чем в подгруппе респондеров.

Статистически достоверной разницы в показателях ХЭ между группами респондеров и нонреспондеров, нормальной и отклоняющейся кинетики, кинетики ниже нормы и кинетики выше нормы обнаружено не было (см. Таблицу № 17). Единственное достоверное отличие в ХЭ было обнаружено при оценке влияния полового признака – ХЭ был выше в группе мужчин ( $p=0,008$ ).

Для исключения искажения результатов вследствие влияния особенностей клинической картины, был проведён анализ соотношения пациентов с различными ведущими психопатологическими синдромами в группе нормальной концентрации АП.

Таблица № 17. Средний хлорпромазиновый эквивалент в различных подгруппах пациентов.

Подгруппа	Среднее значение и стандартное отклонение ХЭ
Вся группа	603±422
Нормальная кинетика	538±386
Отклоняющаяся кинетика	631±442
Кинетика выше нормы	742 ±403
Кинетика ниже нормы	636±511
Респондеры	640±401
Нонреспондеры	580±425
Мужчины	840±507
Женщины	400±165

По результатам обсчета оказалось, что фактор концентрации АП является самостоятельным, не пресекающимся с влиянием особенностей течения приступообразно-прогредиентной шизофрении и ведущего психопатологического синдрома обострения. Доказательством этому послужило отсутствие статистически значимого накопления в группе нормальной концентрации АП пациентов с тем или иным ведущим синдромом (см. Таблицу № 18).

Таблица № 18. Соотношение пациентов с различными ведущими психопатологическими синдромами обострения в группе нормальной концентрации АП.

Группа нормальной концентрации АП (14 пациентов)			
Ведущий психопатологический синдром	галлюцинаторно-параноидный	депрессивно-параноидный	паранояльный
Количество пациентов (в скобках указан процент от общего количества данных пациентов в исследуемой группе)	9 (29 %)	2 (34 %)	3 (37%)

По критерию особенностей течения заболевания в группе нормальной концентрации АП соотношение так же оказалось равномерным (9 пациентов с типичным течением и 5 с близким к непрерывному, что в целом соответствовало их соотношению в общей группе пациентов). Таким образом, было подтверждено, что особенности концентрации АП оказывают самостоятельное влияние на эффективность раннего терапевтического ответа.

Для оценки стабильности полученных результатов, часть пациентов (29 человек) прошла процедуры Визита 3. Остальные 12 пациентов выбыли из исследования в связи с нормализацией состояния и выпиской из ПБ (7 пациентов) или в связи со сменой препарата, который не был включён в список исследуемых нами АП, из-за неэффективности первоначального курса лечения (5 пациентов).

Всего в описываемой группе было отмечено 10 респондеров и 19 нонреспондеров. При этом из респондеров на момент Визита 2 только у одного пациента было отмечено ухудшение состояния, показатели концентрации АП на всех 3-х визитах у данного пациента, получавшего зуклопентиксол, были нормальными. В то же время, 5 пациентов, бывших нонреспондерами на момент Визита 2, на момент Визита 3 перешли в группу респондеров. Подробный анализ каждого случая выявил некоторую тенденцию связи лекарственного ответа и концентрации АП в плазме крови (статистически расчётов не проводилось в связи с небольшим количеством наблюдений). У одного из этих пациентов после Визита 2 была произведена смена препарата - рисперидона на клозапин. При этом на момент Визита 2 концентрация рисперидона была равна нулю, клиническое состояние пациента соответствовало недостаточной эффективности терапии, в связи с чем лечащим врачом и была проведена смена препарата. В то же время стоит отметить, что концентрация клозапина на момент Визита 3 была ниже оптимальной (165 нг/мл при оптимуме 320-600 нг/мл). У 3-х из 5-ти пациентов, ставших респондерами на Визите 3, отмечалась оптимальная концентрация АП на данном визите, при том, что на Визитах 1 и 2 были обнаружены отклонения. Только у одного пациента обнаружить связи между показателями концентрации АП и эффективностью терапии не удалось, отклонения у него отмечались на 1 и 3 визитах (выше оптимума), на Визите 2 концентрация АП была оптимальной.

Результаты анализа изменений концентрации АП от Визита 2 до Визита 3 показали, что у 19 пациентов (66 %) уровень АП в плазме крови значительно не изменился (оставался нормальным, пониженным или повышенным как на Визите 2 так и на Визите 3), а у 10 пациентов (34 %) произошли значимые изменения концентрации, в большей степени в сторону снижения концентрации АП. Так, среди этих 10 пациентов у 5 концентрация АП на момент Визита 2 была выше оптимального уровня, на момент Визита 3 стала оптимальной, у 3-х на момент

Визита 2 была оптимальной, на момент Визита 3 стала ниже оптимальной и у 2-х на момент Визита 2 была оптимальной, на момент Визита 3 стала выше оптимального уровня.

Суммируя вышеописанные результаты, можно констатировать подтверждение гипотезы о значимом влиянии концентрации антипсихотиков на эффективность лекарственного ответа, что соотносится с результатами многих других исследований (Giegling I. et al. [130]; Hasegawa M. et al. [140]; Kronig M.H. et al. [162]; Perry P.J. et al. [205]; Potkin S.G. et al. [206]; Vanderzwaag C. et al. [249]; Morselli P.L. et al. [190]; Balant-Gorgia A.E. et al. [74]; Olesen O.V. et al. [199]; Rummel-Kluge C. et al. [217]; Müller M.J. et al. [191]; Gex-Fabry M. et al. [128], Olesen O.V., Linnet K. [200], Perry P.J. et al. [204], Rao M.L. et al. [214], Skogh E. et al. [229]; Dahl S.G. [110]; Simpson G.M., Yadalam K. [228]; Midha K.K. et al. [187]). Показатель CGI-I, отражающий общеклиническое впечатление об изменении состояния пациента, оказался достоверно ниже в группе оптимальной концентрацией антипсихотиков. Динамика общего балла по шкале PANSS также отразила большую эффективность терапии в данной группе, что также отразилось в соотношении респондеров и нонреспондеров в группах нормальной и аномальной концентрации АП. Подробный анализ подшкал PANSS и NSA показал структурные различия в реакции на терапию в исследуемых группах.

Так, позитивные симптомы улучшались в обеих группах, но в группе с оптимальной концентрацией антипсихотиков улучшение носило более выраженный характер. Это подтверждается сравнением показателей позитивного фактора Мардера и позитивной подшкалы на момент визита 0 (достоверной разницы не обнаружено) и визита 2 (показатели достоверно ниже в группе оптимальной ФК). Неожиданным оказалось то, что наиболее значимые различия между группами были обнаружены в отношении динамики негативных симптомов. Так, только в группе оптимальной концентрации антипсихотиков было обнаружено достоверное

улучшение показателей общего балла и подшкал мотивации и эмоций шкалы NSA, негативной подшкалы и негативного фактора Мардера шкалы PANSS. Более того, были обнаружены достоверные различия в отношении динамики негативного фактора Мардера, общего балла и подшкалы мотивации по шкале NSA с более выраженной реакцией на терапию в группе оптимальной концентрации антипсихотиков. Прочие психопатологические симптомы, сопровождающие обострение шизофрении, также лучше реагировали на терапию в группе оптимальной концентрации антипсихотиков. Так, фактор тревоги/депрессии Мардера и подшкала общей психопатологии PANSS улучшались в обеих группах, но в группе оптимальной концентрации антипсихотиков это улучшение было достоверно большим (при сравнении дельт вышеуказанных показателей).

Данная картина, на наш взгляд, отражает то, что при нормальной концентрации АП в плазме крови эффект препарата не ограничивается контролем над позитивными симптомами, а выражается в широком терапевтическом влиянии на различные аспекты состояния пациента при обострении шизофрении. Возможно, что речь идет о более патогенетически комплиментарном влиянии терапии на нейрохимические нарушения. Можно предположить, что при недостаточной концентрации препарата не происходит значимой редукции позитивных симптомов, что не даёт возможности для улучшения и в других областях. В ситуации же с превышением оптимальной концентрации, даже если происходит редукция позитивных симптомов, чрезмерная седация и другие побочные эффекты (повышение пролактина, ЭПС) также не позволяют улучшаться другим клиническим аспектам состояния (тревоге, депрессии, загруженности и т.п.). Данное предположение в определённой степени подтверждает более содружественное изменение различных аспектов состояния в группе нормальной ФК, отражающаяся в корреляциях между факторами Мардера (позитивного и дезорганизации,

дезорганизации и тревоги/депрессии) при отсутствии подобных корреляций в группе аномальной ФК.

Значимого влияния фактора пола на отклонения фармакокинетических показателей и лекарственный ответ обнаружено не было.

Сравнение вклада различных факторов, влияющих на эффективность раннего ответа на терапию обострения шизофрении (особенности клинической картины, проводимая терапия, возраст и др.) с вкладом особенностей концентрации АП показало, что фармакокинетика оказывает самостоятельное влияние, не перекрывающееся действием вышеуказанных факторов. Хотя некоторым ограничением следует признать невозможность полного отделения эффектов основного антипсихотика от сопутствующей терапии, результаты статистического анализа позволяют с высокой степенью достоверности предположить значимость именно концентрации основного антипсихотика вне зависимости от сопутствующей терапии.

Следует отметить, что отклонениями кинетики, гипотетически способными влиять на лекарственный ответ считались как показатели ниже предполагаемой нормы, так и показатели выше. Данное предположение было сделано в результате анализа литературных данных (Снедков Е.В., Бадри К. [49]; Riedel M.et al.[215]). Кроме того, во внимание были приняты сложности клинического разделения побочных эффектов круга седации и некоторых психопатологических симптомах, таких как загруженность психическими переживаниями, апатобулия и др.

Одним из важных результатов исследования является отсутствие прямой взаимосвязи между дозировкой АП и фармакокинетическими показателями. Несмотря на то, что в рамках нашего исследования препараты назначались в рекомендованных по инструкции дозах, у большинства пациентов были обнаружены отклонения концентрации АП от оптимальной терапевтической. Эти факты свидетельствуют о том, что дозирование препаратов в соответствии с инструкцией

не предотвращает ситуации, когда для определённого пациента доза оказывается далёкой от оптимальной, что приводит к снижению эффективности терапии. Вариабельность концентрации препарата в плазме крови при одной и той же дозе у различных пациентов наблюдается в отношении различных препаратов (Айвазян С.О. [3]; Fabbiani M. et al. [118]; Gumbo T. [135]). Именно поэтому ТЛМ, т.е. определение концентрации лекарственных средств в плазме крови (или других биологических жидкостях), уже применяется в рутинной практике (Lucas C., Donovan P. [177]), в том числе в эпилептологии (Соколов А.В. [51]; Johannessen S.I., Tomson T. [149]).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о значительной индивидуальной вариабельности концентрации АП в плазме крови и её существенном влиянии на эффективность терапевтического ответа в ранний период лечения обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении.



## **Глава 6. Связь концентрации АП в плазме крови с выраженностью ПЭ проводимой терапии**

Вопрос безопасности терапии АП является одним из ключевых при лечении шизофрении на всех стадиях заболевания. Согласно некоторым рекомендациям (Marder S.R. [178]), именно особенности ПЭ отдельных препаратов зачастую определяют психофармакологическую стратегию, так как результаты исследований продемонстрировали (Citrome L. [100]; Jones P.V. et al. [150]; Koranek et al. [159]; Naber D., Lambert M. [195]; Stroup T.S. et al. [238]), что по своей эффективности многие АП сравнимы, в то же время сильно различаясь по профилю безопасности. Для типичных АП характерны ЭПС (Blair D.T., Dauner A. [81]), для них же и некоторых атипичных (рисперидона, амисульпирида) – гиперпролактинемия (Smith S. et al. [230]), для оланзапина – выраженная прибавка массы тела (Boyda H.N. et al. [84]; Kinon V.J. et al. [156]; Lane H.Y. et al. [164]), для клозапина – агранулоцитоз (Alvir J.M. et al. [64]) и т.д. При этом часть ПЭ связана с дозой и, соответственно, концентрацией АП в плазме крови (дозозависимые ПЭ), другие не связаны с этим фактором напрямую (дозонезависимые ПЭ). Примером первых могут служить ЭПС и гиперпролактинемия (Van Putten T. et al. [248]), примером вторых – метаболический синдром (Kinon V.J. et al., [156]). На разных этапах терапии те или иные ПЭ играют большую или меньшую роль. В период обострения шизофрении, который является предметом изучения данного исследования, значительную роль играют именно додозависимые ПЭ. Среди них можно назвать ЭПС (острая дистония, акатизия), ортостатизм, избыточную седацию и гиперпролактинемия. Все они, помимо прямого вреда здоровью пациента, способствуют формированию негативного отношения к терапии и могут, по некоторым данным, приводить к снижению эффективности лечения. В связи с этим правомерно предположение о целесообразности применения ТЛМ для оптимизации дозирования АП и, как следствие, возможного улучшения переносимости и безопасности проводимого

лечения. В то же время, не во всех исследованиях была обнаружена связь между выраженностью ПЭ и отклонениями концентрации АП (Gagliano A. et al. [126]; Tugg L.A. [247]; Wong J.O. et al.[258]; Yasui-Furukori N. et al. [261]). Кроме того, в российской практике до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Данные факты привели нас к мысли о целесообразности проверки гипотезы связи повышенной относительно оптимального уровня концентрации АП и выраженности некоторых ПЭ, а также оценки клинического значения полученных результатов. Помимо клинической оценки с использованием шкалы UKU, также проводилось измерение уровней пролактина (оценка гиперпролактинемии), глюкозы (метаболические нарушения) и ДГЭА (эндокринные изменения) в плазме крови.

В общей группе пациентов средний общий балл по шкале UKU на момент визита 2 составил  $10,0 \pm 8,9$ , по подшкале психических ПЭ  $5,0 \pm 4,8$ , неврологических ПЭ  $2,2 \pm 2,1$ , вегетативных ПЭ  $0,8 \pm 1,2$ , прочих ПЭ  $2 \pm 3,1$ .

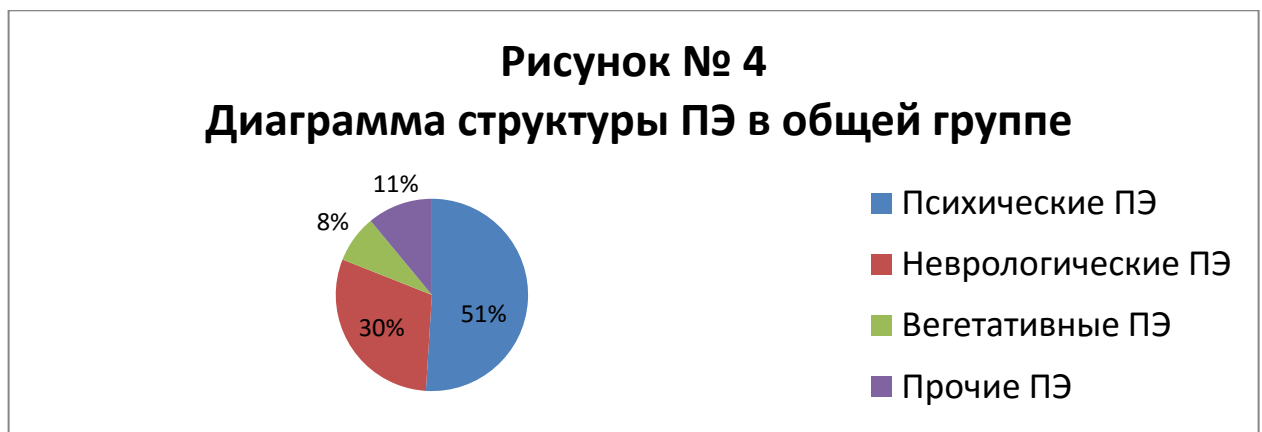
Для анализа влияния особенностей концентрации АП на выраженность ПЭ была выделена подгруппа пациентов с повышенной концентрацией АП аналогично тому, как это было сделано в предыдущей главе при оценке влияния повышенной концентрации АП на эффективность проводимой терапии (в группе повышенной концентрации АП 14 пациентов (34 %), 4 мужчины и 10 женщин, в группе нормальной и пониженной концентрации АП 27 пациентов (66 %, 14 мужчин, 13 женщин)).

В группе с повышенной концентрацией АП средний общий балл по шкале UKU составил  $9,8 \pm 11,7$ , по подшкале психических ПЭ  $4,1 \pm 5,6$ , неврологических ПЭ  $2,8 \pm 2,8$ , вегетативных ПЭ  $0,7 \pm 1$ , прочих ПЭ  $2,1 \pm 4,3$ .

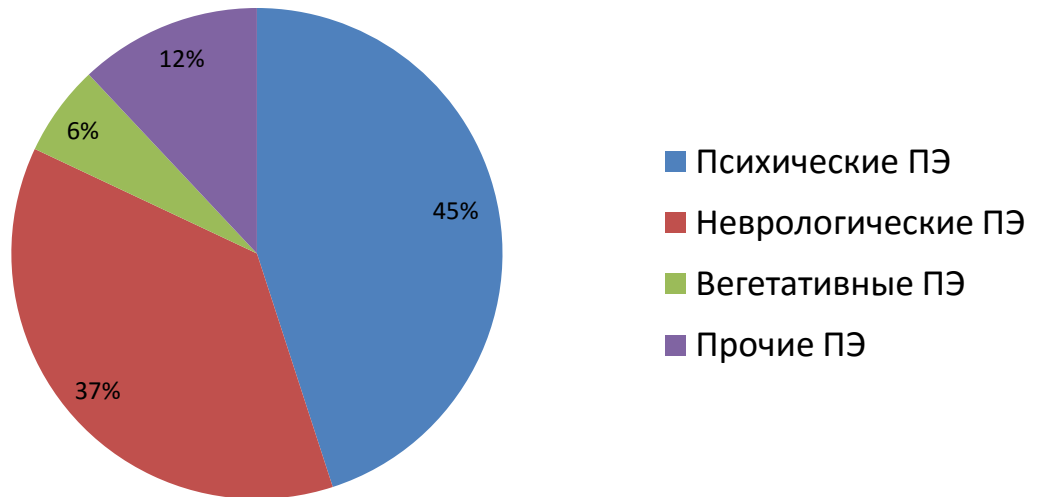
В группе нормальной или пониженной концентрации АП средний общий балл по шкале UKU составил  $10,0 \pm 7,3$ , по подшкале психических ПЭ  $5,4 \pm 4,4$ , неврологических ПЭ  $1,9 \pm 1,7$ , вегетативных ПЭ  $0,8 \pm 1,3$ , прочих ПЭ  $1,9 \pm 2,4$ .

Статистически достоверно большими в группе с повышенной концентрацией АП оказались только пункты акатизии ( $p=0,01$ ) и гиперкинезии ( $p=0,01$ ) по шкале UKU, остальные, как и показатели подшкал и общего балла, достоверно не отличались.

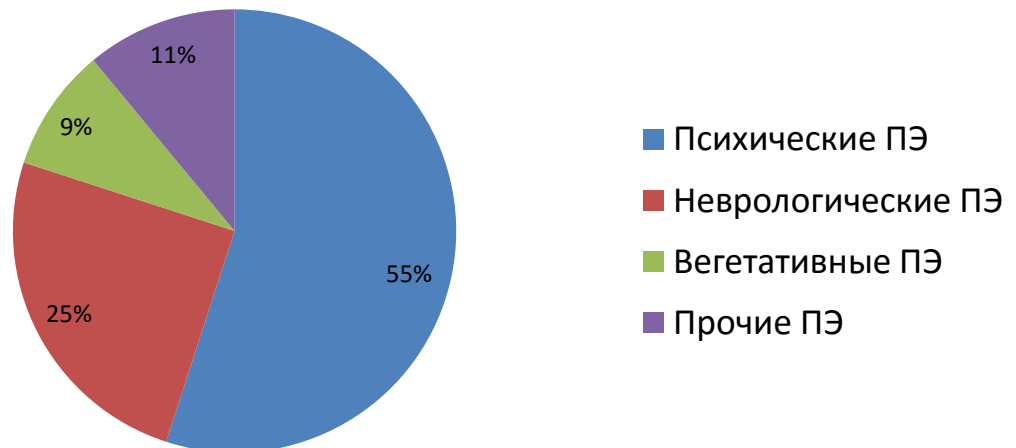
Для корректной оценки соотношения выраженности различных групп ПЭ по шкале UKU была разработана специальная методика. Необходимость её создания была связана с разным количеством пунктов в каждой подшкале, а именно: в подшкале психических ПЭ - 10 пунктов, неврологических - 8, вегетативных - 11, прочих - 19. С учётом этого фактора, для каждой подшкалы были рассчитаны корректирующие коэффициенты: для психических ПЭ коэффициент составил 1,9, для неврологических - 2,375, для вегетативных - 1,727, для прочих - 1. После пересчёта изначальных баллов в скорректированные, они суммировались для получения скорректированного суммарного балла. Далее рассчитывалось отношение скорректированных баллов каждой подшкалы к скорректированному общему баллу (в процентах), что позволяло оценить структуру ПЭ с учётом особенностей шкалы UKU. Графически результаты данных расчетов представлена в Рисунках № 4,5 и 6.



**Рисунок № 5**  
**Диаграмма структуры ПЭ в**  
**группе повышенной концентрации АП**



**Рисунок № 6**  
**Диаграмма структуры ПЭ в группе**  
**пониженной или нормальной**  
**концентрации АП**



Уровень пролактина у 27 пациентов (66 %) пациентов был выше нормы, из них у 10 (37%) повышен до 2-х раз относительно нормы, у 8 (30 %) до 3-х раз, у 9 (33 %) в 3 раза и более. Средний уровень в группе в целом составил  $64,0 \pm 57,5$  нг/мл, в группе нормальной или пониженной концентрацией АП  $51,7 \pm 55$  нг/мл, в группе с повышенной концентрацией АП  $87,7 \pm 56,5$  нг/мл. Уровень пролактина в группе с повышенной концентрацией АП был достоверно выше ( $p=0,01$ ).

В свою очередь, у пациентов со значительным повышением уровня пролактина (в 2 раза и более) почти в два раза чаще (29 % против 16 % в группе с более низким содержанием пролактина) возникала клинически значимая депрессивная симптоматика (оценка по пункту PANSS G6 «Депрессия» 4 и выше) на момент Визита 2, хотя статистической значимости обнаруженный факт не достигал.

Для 29 пациентов, прошедших Визит 3, было проведено сравнение показателя уровня пролактина с данными Визита 2. Оказалось, что у 19 пациентов уровень пролактина значительно не изменился, у 7 пациентов произошло снижение и у 3 повышение. Разбор отдельных случаев продемонстрировал сохранение влияния концентрации АП на уровень пролактина у большинства обследованных. Так, повышение уровня пролактина у всех трех пациентов сопровождалось повышением концентрации АП в плазме крови относительно Визита 2. В отношении понижения уровня пролактина выяснилось, что в двух случаях оно было связано со сменой препаратов (на оланзапин и клозапин, до этого оба пациента получали рисперидон), в четырёх было отмечено снижение концентрации АП в плазме крови по сравнению с Визитом 2, и только в одном случае связи с концентрацией АП и проводимой терапией обнаружено не было.

Уровень глюкозы в плазме крови был повышен у 7 пациентов (17 %), статистически достоверной связи с повышенной концентрацией АП обнаружено не было. Из них 4 пациента получали галоперидол, 2 пациента рисперидон, 1 пациент зуклопентиксол. Отчётливой связи с отдельными препаратами обнаружено не было.

Сравнительный анализ с использованием данных 29 пациентов, прошедших визит 3, продемонстрировал, что уровень глюкозы в плазме крови оказался нестабильным показателем. У 8 пациентов (28 %) уровень глюкозы значительно отличался на Визитах 2 и 3, в том числе у 4-х нормализовался при первично повышенном уровне и у 4-х повысился выше нормы при изначально нормальных показателях. При этом ни у одного обследованных пациентов не отмечалось повышения уровня глюкозы на втором и третьем визитах одновременно.

У 9 пациентов (22%) отмечался повышенный уровень ДГЭА, у всех остальных данный показатель был в пределах возрастной нормы, пониженного уровня не было обнаружено ни у одного пациента. Достоверной связи между повышением концентрации АП и повышением уровня ДГЭА обнаружено не было. В отношении показателей психометрических шкал у пациентов с повышенным содержанием ДГЭА на момент Визита 2 были выявлены достоверно более высокие показатели по пункту G8 «некооперативность» шкалы PANSS ( $p=0,05$ ) и пункту N8 «ослабленная социальная интенция» шкалы NSA ( $p=0,05$ ). Кроме того, была отмечена достоверно меньшая  $\Delta$  (динамика) фактора возбуждения Мардера от Визита 0 до Визита 2 ( $p=0,04$ ). Сравнительный анализ уровней ДГЭА на втором и третьем визитах (для 29 пациентов, прошедших Визит 3) показал, что только у 2-х пациентов изменения его уровня превысили 15 % (17 % у одного пациента и 20 % у другого). В обоих случаях произошло уменьшение уровня ДГЭА от повышенного до нормального.

Подводя итоги полученным результатам, можно констатировать, что выраженность ПЭ в обследуемой группе была умеренной. Обращает на себя внимание отсутствие статистически достоверной связи между большинством показателей по шкале UKU и концентрацией АП. Вероятно, это связано с тем, что значительная часть побочных эффектов, оцениваемых по данной шкале, являются дозозависимыми. Кроме того, пациенты получали достаточно массивные

лекарственные схемы, что могло затруднить отделение ПЭ именно антипсихотиков от воздействия других препаратов.

Исключение составили показатели акатизии и гиперкинезии, которые, по-видимому, являются в значительной степени дозозависимыми. Отсутствие достоверных связей в отношении других моторных нарушений, таких как мышечная ригидность, тремор и т. п., возможно, связано с массивной антихолинергической терапией, в качестве которой в подавляющем большинстве случаев (76 %) использовался тригексифенидил, который имеет свойство купировать данные проявления, но в меньшей степени активен в отношении акатизии и гиперкинезии, что и отражается в полученных результатах.

В свою очередь большая выраженность седации в группе повышенной концентрации АП отразилась в шкалах NSA (заторможенность и фактор заторможенности) и PANSS (показатели негативной подшкалы, заторможенности, абулии), в более четко, чем в шкале UKU. Кроме того, в шкале PANSS также проявилась симптоматика акатизии в виде более высоких показателей по пунктам враждебности и возбуждения. Вышеописанная ситуация отражает трудности разделения на практике клинических симптомов и побочных эффектов (Barnes T.R. [76]).

Так, генез части негативных симптомов, а именно вторичных негативных симптомов, многие исследователи связывают с побочными эффектами АП и других психотропных препаратов, использующихся при лечении шизофрении (Цыганков Б.Д. и соавт. [58]). В то же время, выраженность данной группы симптомов оказывает влияние как на общеклиническое впечатление об эффективности лечения, так и на оценки по психометрическим шкалам, содержащим пункты, описывающие негативные симптомы. Важно отметить, что с клинической точки зрения было бы целесообразно отделение первичных негативных симптомов от вторичных,

связанных с побочными эффектами, так как это определяет тактику действий врача в этих случаях.

У пациентов с повышенной концентрацией АП не наблюдалось достоверного увеличения уровня глюкозы или ДГЭА в крови. По-видимому, возникновение этих ПЭ связано с индивидуальными особенностями пациентов, что соотносится с литературными данными (Liu Y.R. et al. [172]).

Значимым результатом стало выявление повышенного уровня пролактина у большинства пациентов при отсутствии отчётливых симптомов гиперпролактинемии (таких как увеличение молочных желёз и галакторея). Возможно, что этот, в определённой степени скрытый от внимания клинициста ПЭ, оказывает определённое влияние на терапевтический ответ, психическое и соматическое состояние пациента. Отчасти это подтверждается более частым возникновением клинически значимых симптомов депрессии у пациентов со значительным повышением уровня пролактина. Важно отметить, что повышенный уровень пролактина был достоверно связан с повышенным уровнем концентрации АП в плазме крови, что соотносится с литературными данными (Suzuki Y. et al. [241]). Возможно, что клиническая значимость гиперпролактинемии до некоторой степени недооценивается (Sernyak M.J. et al. [222]), помимо прочего, в связи со сложностью клинической диагностики. Далеко не у всех пациентов даже при значительном повышении уровня пролактина развиваются очевидные для этого состояния симптомы, такие как увеличение молочных желёз и галакторея (Мельниченко Г.А. и соавт. [24]), а измерение уровня пролактина в рутинной практике применяется крайне редко. В то же время, повышенный уровень пролактина может приводить к увеличению массы тела, снижению сексуальной активности, нарушениям менструального цикла, ангедонии, депрессии, тревоге (Мельниченко Г.А. и соавт. [24]; Fava M. et al. [120]; Kinon B.J. et al. [158]). Имеются сведения, что хроническая гиперпролактинемия связана с возникновением таких тяжёлых осложнений как



остеопороз и онкологические заболевания молочных желёз (Мельниченко Г.А. и соавт. [24]), что отражает важность учета этого ПЭ антипсихотической терапии в клинической практике.

Таким образом, повышенная концентрация АП в исследованной нами группе отчетливо повлияла на выраженность некоторых важных в клиническом отношении ПЭ, что свидетельствует в пользу применения ТЛМ АП с целью оптимизации терапии в ранний период лечения обострения шизофрении.

## **Глава 7. Метод оптимизации терапии обострения шизофрении с использованием терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков**

Одним из важных результатов исследования, согласующимся с литературными данными (Preskorn S. H. et al.[209]; Preskorn S. H. [210]; Bachmann C.J. et al. [71]; Molden E. et al. [189] ), стало обнаружение широкой индивидуальной вариабельности концентрации АП в плазме крови у различных пациентов. 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 ТЛМ (Айвазян С.О. [3]; Соколов А.В. [51]; Johannessen S.I., Tomson T. [149]; Lucas C., Donovan P. [177]). Основные предпосылки проведения мониторинга - узкий терапевтический диапазон лекарственного препарата, значительная вариабельность концентрации и частые случаи нарушения врачебных предписаний больными (Мирошниченко И. И. [25]), что в значительной степени относится к лечению обострения шизофрении АП (Hiemke C. et al.[142]; Mauri M. C. et al. [181]). 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 (Giegling I. et al. [130]; Hasegawa M. et al. [140]; Kronig M.H. et al. [162]; Perry P.J. et al. [205]; Olesen O.V. et al. [199]; Rummel-Kluge C. et al. [217]; Müller M.J. et al. [191]; Skogh E. et al. [229]; Midha K.K. et al. [187] и др.), так и в отношении развития некоторых побочных эффектов (Freeman D.J., Oyewumi L.K. [124]; Kelly D.L. et al. [155]; Lu M.L. et al. [176]; Sparshatt A. et al. [231; 232]).

Результаты третьего этапа работы также подтвердили это предположение. Исследование концентрации АП в плазме крови и качества терапевтического ответа в первые недели терапии продемонстрировало достоверную связь между ними. Так, в группе пациентов, у которых концентрация АП в плазме крови находилась в оптимальном терапевтическом диапазоне, эффективность лечения была достоверно выше в сравнении с группой, где были отмечены отклонения от оптимальной концентрации. При этом отклонение как в меньшую, так и в большую сторону ухудшало клинический ответ на терапию. Кроме того, была обнаружена достоверная связь между повышенной относительно оптимального уровня концентрацией антипсихотиков и развитием таких ПЭ как заторможенность, акатизия и гиперпролактинемия.

Таким образом, была показана целесообразность использования ТЛМ в повседневной клинической практике, особенно в тех случаях, когда в анамнезе пациента есть сведения о низкой эффективности или плохой переносимости антипсихотической терапии.

На основании результатов исследования и литературных данных были разработаны методические рекомендации по использованию ТЛМ для индивидуализации терапии обострения шизофрении.

**Показания к проведению ТЛМ антипсихотиков при лечении обострения шизофрении:**

1. Недостаточная эффективность терапии обострения шизофрении.
2. Предположение о некомплаентности пациента.
3. Выраженные дозозависимые побочные эффекты (экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия, несоответствующая назначенной дозе седация).

4. Добавление сопутствующей терапии, способной значимо повлиять на концентрацию антипсихотика (кармбамезапин, ламотриджин, дополнительный антипсихотик, флувоксамин, рифампицин и др.).

**Дополнительные показания.** Помимо вышеперечисленных случаев, в определённых обстоятельствах ТЛМ может быть также рекомендован к применению по соображению безопасности. Такими обстоятельствами могут быть: возраст пациентов младше 18 и старше 65 лет, беременность и грудное вскармливание, пациенты с хроническими заболеваниями печени и почек, известные индивидуальные особенности метаболизма (такие как генетический вариант цитохрома CYP 2D6, соответствующий быстрому или медленному метаболизму), отказ от табакокурения или его начало (особенно в случаях терапии клозапином и оланзапином) (Мирошниченко И. И. [25]; Niemke C. et al.[142]). 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 (Baumann P. et al.[79]; Niemke C. et al.[142]). 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 (Niemke C. et al.[142]), но, в случае обострения шизофрении нижняя граница эффективности, по данным других исследований, смещается до значений 4-6 нг/мл (Giegling I. et al. [130]; Morselli P.L. et al. [190]), что приводит к узкому оптимальному терапевтическому интервалу. Для клозапина терапевтический интервал достаточно широк- 350-600 нг/мл (Hasegawa M. et al.[140]; Kronig M.H. et al.[162]; Perry P.J. et al. [205]; Potkin S.G. et al. [206]; Vanderzwaag C. [249]), но значительная индивидуальная вариабельность метаболизма приводит к многократной разнице концентрации у различных пациентов при сравнимых дозах

(Diaz F. J. et al. [113]). Во многом это связано с тем, что биотрансформация клозапина в значительной степени связана с цитохромом CYP 1A2, который может в широком диапазоне изменять свою активность в зависимости от внешних условий (курение, питание, сопутствующая терапия и др.) (Ozdemir V. et al. [202]).

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

ТЛМ строго рекомендован - галоперидол, клозапин, оланзапин.

ТЛМ рекомендован - рисперидон, палиперидон, арипипразол, кветиапин,

ТЛМ может быть полезен в отдельных случаях - зуклопентиксол.

**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 различается. В среднем, на 7-10 дни от начала лечения концентрация стабилизируется (Мирошниченко И. И. [26]). Проводить ТЛМ ранее этого времени в большинстве случаев нерационально, 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. 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 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 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.

**Методика ТЛМ.** В настоящее время общепринятым методом ТЛМ является масс-спектрометрия (Мирошниченко И. И. [23]), что связано с её высокой точностью и надежностью получения результатов. В нашем исследовании анализ биообразцов проводился на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series LC (США), для обработки получаемых результатов использовалась компьютерная программа MassHunter V.01.04. (Agilent, США). Разработка методов и проведение анализов проб осуществлялась в согласии с международными и отечественными рекомендациями (Баймеева, Н.В. [5]; Платова, А.И. [39, 40]).

**Интерпретация результатов.** Оптимальные терапевтические концентрации антипсихотиков представлены в Таблице № 19.

Таблица № 19. Оптимальные концентрации антипсихотиков при лечении обострения шизофрении.

Антипсихотик	Оптимальная терапевтическая концентрация, нг/мл
Арипипразол	150-500
Рisperидон + 9-гидроксириперидон	20-60
Палиперидон	20-60
Клозапин	350-600
Галоперидол	4-10
Зуклопентиксол	4-50
Оланзапин	20-80
Кветиапин	100-500

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, фармакокинетиком) 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. Нулевой результат, то есть отсутствие препарата в крови в большинстве случаев требует проведения повторного ТЛМ для исключения технических 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 обоих перечисленных случаях оптимальной стратегией представляется смена антипсихотика. В случае подтверждённой некомплаентности рекомендован переход на парентеральное (чаще 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 Таблице № 20.

Таким образом, использование данного алгоритма по интерпретации результатов ТЛМ АП и дальнейшего принятия решений о стратегии терапии может способствовать индивидуализации терапии обострения шизофрении в условиях стационара.

Таблица № 20. Алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов при лечении обострения шизофрении.

Результат ТЛМ	Показания к ТЛМ			
	недостаточный эффект	выраженные дозозависимые побочные	предположение о нонкомплаенсе	добавление сопутствующей терапии
<b>0 (в большинстве случаев желателен контрольный ТЛМ)</b>	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	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.
<b>Ниже оптимального терапевтического диапазона</b>	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.

Таблица № 20 (продолжение). Алгоритм принятия решений в зависимости от изначальных показаний к ТЛМ и полученных результатов при лечении обострения шизофрении.

<p><b>Оптимальный терапевтический диапазон</b></p>	<p>Смена АП (если терапия продолжается более 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.</p>	<p>Смена АП, в случае приоритета эффективности - индивидуальный подбор дозы или использование корректоров.</p>	<p>В зависимости от клинической ситуации смена препарата ( в случае отсутствия эффекта в течении 4-х недель) или продолжение терапии до этого срока.</p>	<p>Продолжение терапии.</p>
<p><b>Выше оптимального терапевтического диапазона</b></p>	<p>Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.</p>	<p>Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.</p>	<p>Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.</p>	<p>Соответствующее снижение дозы АП, контрольный ТЛМ через 5-7 дней.</p>

## Заключение

Результаты работы продемонстрировали целесообразность применения ТЛМ АП для индивидуализации терапии обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении в рутинной практике.

Изучение литературных источников показало, что часть неудач в лечении обострения шизофрении могут быть связаны с отклонениями концентрации АП от оптимального терапевтического диапазона. Это предположение было основано на сведениях о том, что степень заблокированности допаминовых рецепторов (влияющая на эффективность терапевтического ответа (Karur S. et al. [152])) в большей степени связана с уровнем АП в плазме крови, чем с дозой (Hiemke C. et al. [143]). Данный факт может быть объяснён широкой индивидуальной вариабельностью концентрации АП (Bachmann C.J. et al. [71]; Dahl S.G., Hals P.A. [109]; Molden E. et al. [189]; Preskorn S.H. et al. [209]; Preskorn S. H. [210]). В то же время, в клинических исследованиях, посвященных связи концентрации АП и клинического ответа, были получены противоречивые результаты: часть из них обнаружила эту связь (Morselli P.L. et al. [190]; Balant-Gorgia A.E. et al. [74]; Gex-Fabry M. et al. [128], Olesen O.V., Linnet K. [200], Skogh E. et al. [229]; Dahl S.G. [110]; Simpson G.M., Yadalam K. [228]), а часть нет (DeVane C.L., Nemeroff C.B. [112]; Fellows L. et al. [121]; Lostia A.M. et al. [175]; Panagiotidis G. et al. [203]; Seto K. et al. [223]). Сравнительный анализ этих исследований позволил предположить, что отрицательные результаты могут быть связаны с недостаточной гомогенностью исследуемых групп. Так как лекарственный ответ зависит от многих факторов, однородный состав пациентов в исследуемой группе позволяет в значительной степени нивелировать их воздействие, что необходимо для анализа влияния именно концентрации АП. Для решения этой задачи была создана модель исследования, позволяющая, насколько это возможно, свести до минимума влияние иных факторов.

Для формирования модели исследования и подтверждения её релевантности потребностям клинической практики, был проведён первый этап работы, предметом изучения которого стали паттерны назначения психофармакотерапии обострения шизофрении в рутинной клинической практике. В рамках этого этапа был проведён ретроспективный анализ 108 историй болезни пациентов, госпитализированных в связи с обострением шизофрении. В результате была получена информация о наиболее часто используемых для лечения вышеуказанного состояния АП, применении комбинированного лечения, сопутствующей терапии. Так, наиболее широко из круга типичных нейролептиков назначался галоперидол (30 % пациентов), а атипичных антипсихотиков - клозапин (8 %) и рисперидон (7 %). Эти данные были использованы при формировании списка антипсихотиков для исследования с помощью ТЛМ. Большинство пациентов (71 %) получали комбинацию АП с самого начала терапии, и в целом лекарственные схемы были достаточно массивны: холинолитические препараты получали 83 % пациентов, транквилизаторы - 53 %. В связи с этим было принято решение о включении в последующие этапы работы больных, получающих комбинацию антипсихотиков, так как исследование только монотерапии, предпочтительное с точки зрения фармакокинетического подхода, охватывало бы только незначительную часть рутинной практики. Помимо этого, был сделан вывод о том, что назначение комбинированных схем терапии свидетельствует в пользу применения ТЛМ, так как в этой ситуации могут возникать малопредсказуемые фармакокинетические взаимодействия между препаратами.

Дальнейший анализ результатов первого этапа исследования показал, что большинству пациентов (57 %) потребовалась значительная коррекция первоначально назначенной схемы лечения (смена или добавление дополнительного АП), причем в среднем эта коррекция происходила на третьей неделе терапии. В целом полученные результаты подтвердили релевантность модели раннего

терапевтического ответа потребностям рутинной практики и актуальность оценки целесообразности проведения ТЛМ АП именно в этот период лечения.

Так как у большинства пациентов (57 %) в обследуемой группе была отмечена приступообразно-прогредиентная форма шизофрении, было принято решение о включении на последующих этапах пациентов именно с этим типом основного заболевания как охватывающем значительную часть рутинной практики.

В целом результаты первого этапа соответствовали данным, полученным в других исследованиях рутинной практики, в том числе эпидемиологическим (Снедков Е.В. и Бадри К. [49]; Любов Е. Б. и соавт.[22]).

Таким образом, первый этап работы позволил окончательно определить модель исследования- ранний терапевтический ответ при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении, подтвердить актуальность изучаемой темы, а также уточнить психофармакологические критерии включения для группы клинически обследованных пациентов.

На втором этапе были клинически обследованы 89 пациентов с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении. Целью этого этапа было выявление наиболее значимых характеристик пациентов, оказывающих влияние на качество раннего терапевтического ответа. Решение данного вопроса было необходимо для корректной оценки влияния именно индивидуальных особенностей концентрации АП на эффективность лечения. Результаты нашего исследования показали, что на качество раннего терапевтического ответа клинически значимое влияние оказывают особенности течения основного заболевания и ведущий психопатологический синдром обострения. Критерий достаточной эффективности раннего терапевтического ответа был определен как 20 % или более редукция общего балла по шкале PANSS к третьей неделе терапии, что является общепринятым для оценки результатов этого этапа лечения (Kinon B.J. [157]; Correl et al. [103]; Obermeier M. [197]). Результаты анализа данных показали, что среди пациентов с тенденцией к

непрерывному течению приступообразно-прогредиентной шизофрении процент респондеров был в два раза меньше (14 %) в сравнении с группой, характеризовавшейся типичным течением данного заболевания (28 %). В отношении ведущего психопатологического синдрома наибольшая эффективность лечения была отмечена у пациентов с депрессивно-параноидным синдромом (50 % респондеров), наименьшая - у пациентов с галлюцинаторно-параноидным (14 % респондеров). Полученные результаты относительно особенностей реакции на лечения в зависимости от характеристик основного заболевания были в значительной степени ожидаемы и соотносились с литературными данными (Мосолов С. Н. [29]; Никифорова И. Ю. [34]; Циркин С. Ю. [57]). При анализе роли отдельных симптомов выяснилось, что среди респондеров обнаруживается большая выраженность импульсивного поведения и меньшая выраженность моторной заторможенности. Кроме того, значимым позитивным прогностическим фактором стала критичность пациентов к своему состоянию, что также соотносится с результатами других исследований (Морозова М.А. [27]). В то же время, такие факторы как пол, возраст, длительность заболевания, возраст манифестного приступа и тип АП не оказали значительного влияния на эффективность раннего этапа лечения, что, по-видимому, связано со значительным влиянием универсальных патофизиологических факторов в состоянии пациентов в этот период. Отдельно стоит отметить, что в достаточной степени на первый курс терапии ответили только около 20 % пациентов, что дополнительно подтвердило актуальность поиска способов оптимизации антипсихотического лечения.

Таким образом, на качество раннего терапевтического ответа наиболее значимое влияние оказали особенности основного заболевания, что было учтено при формировании подгруппы для следующего этапа исследования и оценке его результатов.

Третий (заключительный) этап исследования был посвящён оценке влияния индивидуальных особенностей концентрации АП на качество раннего терапевтического ответа у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении. Критерии включения и исключения пациентов, а также дизайн исследования базировался на результатах предыдущих этапов работы. Так, значительное влияние характеристик заболевания на эффективность терапии потребовало отбора в изучаемую группу пациентов с различными ведущими психопатологическими синдромами и особенностями течения. Помимо этого, анализ историй болезни выявил наиболее часто использующиеся в рутинной практике схемы лечения обострения шизофрении, что позволило сделать обоснованный выбор АП для фармакокинетического анализа и сформулировать терапевтические критерии включения. В итоге для 41 из клинически обследованных пациентов был проведён ТЛМ АП (на 7-10 и 21-28 дни от начала лечения), более подробное психометрическое обследование (PANSS, NSA и CGI), а также оценка выраженности ПЭ (клинически - по шкале UKU, лабораторно - по показателям уровня глюкозы, пролактина и ДГЭА в плазме крови). Результаты анализа полученных данных показали, что у пациентов с оптимальной (в обеих исследованных точках) концентрацией АП эффективность раннего терапевтического ответа была выше, чем у пациентов с отклонениями концентрации. Подтверждением этому служат статистически достоверные различия в пользу пациентов с оптимальной концентрацией в динамике общего балла по шкале PANSS ( $p < 0,05$ ) и показателю шкалы общеклинического впечатления CGI-I ( $p < 0,05$ ). Анализ динамики подшкал и ФМ шкалы PANSS показал, что все группы психопатологических симптомов (позитивные, негативные, депрессивные и др.) лучше отвечают на лечение в группе оптимальной концентрации АП. При этом статистической достоверности достигали различия в отношении тревоги, депрессии и негативной симптоматики, что отразилось в следующих показателях: ФМ тревоги-депрессии, подшкала общей патологии, ФМ негативный, общий балл по шкале NSA (во всех случаях  $p < 0,05$ ).



Анализ корреляций между динамикой различных групп психопатологических симптомов выявил большее число связей в группе оптимальной концентрации антипсихотиков (10 статистически достоверных корреляций) в сравнении с группой отклоняющейся концентрации (4 статистически достоверных корреляции). Этот факт свидетельствует о содружественной реакции на терапию различных групп симптомов как отражение более широкого терапевтического спектра оптимальной концентрации АП.

С учетом результатов второго этапа работы для исключения искажения полученных данных из-за случайного накопления пациентов с определёнными психопатологическими синдромами и особенностями течения заболевания, был проведён анализ состава группы нормальной концентрации АП по этим факторам. Результаты показали, что распределение пациентов соответствовало таковому в общей группе: галлюцинаторно-параноидный – 9 пациентов из 26 в общей группе (29 % от общего числа больных с данным синдромом), депрессивно-параноидный – 2 из 7 (34 %), паранояльный – 3 из 8 (37 %). Таким образом было показано, что концентрация АП оказывает самостоятельное влияние на ранний терапевтический ответ при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении.

Результат исследования, касающийся большей эффективности терапии АП в группе с оптимальной концентрацией, согласуется с данными многих исследований (Giegling I. et al. [130]; Hasegawa M. et al. [140]; Kronig M.H. et al. [162]; Perry P.J. et al. [205]; Potkin S.G. et al. [206]; Vanderzwaag C. et al. [249]; Morselli P.L. et al. [190]; Balant-Gorgia A.E. et al. [74]; Olesen O.V. et al. [199]; Rummel-Kluge C. et al. [217]; Müller M.J. et al. [191]; Gex-Fabry M. et al. [128], Olesen O.V., Linnet K. [200], Perry P.J. et al. [204], Rao M.L. et al. [214], Skogh E. et al. [229]; Dahl S.G. [110]; Simpson G.M., Yadalam K. [228]; Midha K.K. et al. [187]). То, что в части исследований связи между концентрацией АП и эффективностью терапии обнаружено не было (DeVane C.L., Nemeroff C.B. [112]; Fellows L. et al. [121]; Lostia A.M. et al. [175]; Panagiotidis

G. et al. [203]; Seto K. et al. [223]), может объясняться недостаточным учётом как индивидуальных особенностей пациентов при составлении исследуемых групп, так и прочих факторов, способных повлиять на эффективность лечения. Важно отметить, что эффективность АП максимальна именно в отношении позитивных симптомов в период обострения шизофрении, что объясняется механизмом их действия и особенностями патогенеза заболевания (Buchanan R.W. [88]). Так, в период обострения у подавляющего большинства пациентов обнаруживается чрезмерная активизация допаминовой системы (Lodge D.J. [173]; Yilmaz Z [262]). Соответственно, АП, являясь блокаторами допаминовых рецепторов 2-го типа в этот период демонстрируют наиболее отчётливую зависимость эффективности лечения от степени заблокированности этих рецепторов (Kapur S. et al. [152]). Таким образом, факторы, относящиеся непосредственно к психофармакотерапии, в ранний период лечения обострения шизофрении выступают на первый план. Именно поэтому выбор модели раннего терапевтического ответа для изучения связи между эффективностью терапии и концентрацией АП позволил создать условия для изучения влияния именно концентрации АП на эффективность лечения.

Помимо недостаточной эффективности, существенной проблемой психофармакотерапии обострения шизофрении является частое возникновение ПЭ (Blair D.T., Dauner A. [81]; Boyda H.N. et al. [84]; Rummel-Kluge C. et al. [217]; Alvir J.M. et al. [64]; Boyda H.N. et al. [84]). В связи с этим оценка клинической значимости влияния концентрации АП на выраженность ПЭ является важным в практическом отношении вопросом, так как открывает перспективы для индивидуализации терапии обострения шизофрении в контексте улучшения безопасности и переносимости. В рамках нашей работы анализ влияния концентрации АП на выраженность ПЭ проводился как по клиническим признакам (шкала UKU), так и по некоторым лабораторным показателям (уровням глюкозы, пролактина и ДГЭА в крови). Для проведения этого анализа была выделена

подгруппа пациентов, у которых хотя бы в одной из проб была обнаружена повышенная относительно оптимального терапевтического диапазона концентрация АП в плазме крови. В эту группу вошло 14 пациентов (34 %). Статистическая обработка результатов по шкале UKU показала, что при повышенной концентрации АП у пациентов достоверно чаще возникали только гиперкинезия и акатизия ( $p < 0,05$ ), что соотносится с данными литературы (Shen W.W. [224]; Van Putten T. et al. [248]). Отсутствие связи повышенной концентрации АП с такими дозозависимыми ПЭ как ригидность, тремор и другие ЭПС, мы рассматриваем как результат профилактического назначения большинству пациентов (83 %) холинолитических препаратов (в первую очередь тригексифенидила). Кроме того, часть ПЭ могла быть связана с сопутствующей терапией, которую получали пациенты, что в некоторой степени способно было повлиять на полученные результаты.

Далее была проведена оценка лабораторных показателей. В общей группе пациентов было отмечено повышение уровня глюкозы в крови в 17 % случаев, при этом связи с повышенной концентрацией АП обнаружено не было. Это результат соответствует литературным данным (Czerwensky F. et al. [106]) и описанным ПЭ тех препаратов, которые получали данные пациенты. Следующим изученным лабораторным показателем был уровень ДГЭА. Данный показатель был повышен у 9 пациентов (22 %), пониженного уровня отмечено не было. Влияния особенностей концентрации АП на уровень ДГЭА обнаружено не было. При этом повышенный уровень ДГЭА оказал некоторое влияние на терапевтический ответ, отразившись в худшей реакции симптомов возбуждения на проводимое лечение. Данный результат в некоторой степени согласуется с теоретическими предпосылками, так как на животных было показано, что повышенный уровень ДГЭА может приводить к усилению агрессивности (Watson R. [252]). Клиническая значимость влияния уровня ДГЭА на терапевтическую динамику при обострении шизофрении требует дальнейшего исследования вне рамок нашей работы.

Стоит отдельно остановиться на подробном обсуждении проблемы гиперпролактинемии, так как данное отклонение было выявлено у большинства обследованных пациентов (66%). Важно отметить, что зачастую повышение уровня пролактина остаётся незамеченным врачами (Sernyak M.J. et al.[222]), так как во многих случаях не сопровождается очевидными для этого состояния симптомами. Например, в нашем исследовании галактореи и гинекомастии не было обнаружено ни у одного из пациентов с повышенным уровнем пролактина. В то же время, гиперпролактинемия может вызвать сексуальные расстройства (как у мужчин, так и у женщин), аменорею и гипоменорею, остеопороз, онкологические заболевания молочных желёз (Мельниченко Г.А. и соавт. [24]). Касательно области психического здоровья, имеются сведения о связи гиперпролактинемии с депрессивным синдромом, тревогой, а также, что существенно для обследованной в нашем исследовании группы, с психотическими состояниями (Мельниченко Г.А. и соавт. [24]; Kinon V.J. et al.[158]). В отношении текущего обострения шизофрении, теоретически это может приводить к персистированию имеющегося психоза и возникновению постпсихотической депрессии (Шумская К.Н. [60]). В нашем исследовании было обнаружено более частое возникновение выраженных депрессивных симптомов (оценка 4 и выше по пункту G6 «Депрессия» по шкале PANSS) в группе со значительным (в 3 раза и более) повышением уровня пролактина- 28 % против 14 % в группе с меньшим уровнем этого гормона. Кроме того, уровень пролактина был статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в группе повышенной концентрации АП, что соответствует литературным данным. Этот результат свидетельствует в пользу того, что оптимизация схемы терапии с использованием данных ТЛМ может привести к меньшей частоте возникновения клинически значимой гиперпролактинемии.

Таким образом, в нашем исследовании было обнаружено, что при повышенной концентрации АП чаще возникают такие ПЭ антипсихотической терапии, как акатизия, гиперкинезии и гиперпролактинемия.

Вышеизложенные результаты исследования, демонстрирующие существенное влияние уровня АП в плазме крови на качество раннего терапевтического ответа, приобретают большую значимость при принятии во внимание широкой индивидуальной вариабельности концентрации АП. Так, в обследованной нами группе уровень АП в плазме крови в 66 % случаев отклонялся от оптимального, несмотря на назначение рекомендованных по инструкции дозировок препаратов. Полученные результаты соответствуют литературным данным (Preskorn S. H. et al.[209]; Preskorn S. H. [210]; Bachmann C.J. et al.[71]; Molden E. et al.[189]). Эта ситуация связана с индивидуальными особенностями пациентов, которые могут оказать своё влияние на различных этапах фармакокинетического взаимодействия организма и лекарственного препарата. Во-первых, это этап всасывания, в котором важную роль могут сыграть отклонения в функционировании ферментных систем, характер питания, заболевания ЖКТ, сопутствующая терапия и др. (Ших Е. В.[59]; Brune K. [87]; Bailey D.G. et al. [73]; Остроумова О. Д. и соавт. [37]). Во-вторых, важным аспектом является распределение препарата. Здесь так же возможна значительная индивидуальная вариабельность, например, за счёт различий в активности Р-гликопротеина, осуществляющего транспорт различных молекул, в том числе некоторых лекарственных препаратов, через гематоэнцефалический барьер (Schinkel A. H. [220]). Третьим этапом является метаболизм препарата различными ферментными системами, в основном находящимися в печени (Cavallari L.H.et al. [95]; Streetman D.S. et al. [237]). В отношении многих АП важными ферментами метаболизма являются цитохромы системы Р450 (Brøsen K. [86]; Dahl M.L., Sjöqvist F. [108]; Linnet K., Wiborg O. [171]), активность которых, в свою очередь зависит от многих факторов, индивидуальных для каждого фермента

(Agundez J.A. [61,62]; Arranz M.J., Kapur S. [67]; Bondolfi G.[82]; Chainuvati, S. [96]; Derenne J.L., Baldessarini R.J. [111]; Gurley B.J. et al.[137]; Hiemke C., Pfuhlmann B. [144]; Jaquenoud S. E. et al.[146]; Zullino D.F. et al.[264]; Jaquenoud S. E. et al.[146]; Zhou S.F. et al. [263]). На последнем фармакокинетическом этапе - экскреции препарата - такие состояния как печеночная или почечная недостаточность могут оказать существенное влияние на конечную концентрацию препарата в плазме крови (Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. [6]). Суммируя вышеизложенную информацию можно констатировать тот факт, что на каждом из описанных этапов могут произойти значительные отклонения от некоего среднего, «нормального» процесса взаимодействия организма и препарата, с учётом которого рассчитываются рекомендуемые в инструкции дозы. Решением данной проблемы может стать индивидуализация подбора дозы АП с использованием результатов ТЛМ.

Таким образом, поэтапная структура работы позволила создать релевантную как поставленным целям, так и потребностям рутинной практики модель исследования, на которой было продемонстрировано существенное влияние особенностей концентрации АП в плазме крови на ранний терапевтический ответ у больных с обострением приступообразно-прогредиентной шизофрении, что свидетельствует в пользу применения ТЛМ для индивидуализации психофармакотерапии данного состояния.

## Выводы

1. Результаты первого этапа исследования продемонстрировали, что существует потребность в дополнительных способах индивидуализации лечения в период раннего терапевтического ответа при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении. В пользу этого свидетельствуют массивные лекарственные схемы, где увеличивается опасность неконтролируемых фармакокинетических взаимодействий между препаратами, и частая смена терапии в начале лечения.

2. Результаты второго этапа показали, что у подавляющего большинства пациентов эффективность раннего терапевтического ответа при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении недостаточна. При этом наиболее значимыми в отношении прогноза оказались характеристики основного заболевания: особенности течения и психопатологическая картина обострения, тогда как другие факторы (возраст, пол, длительность заболевания, возраст манифестации, особенности психофармакотерапии) не оказали значительного влияния.

3. Результаты третьего этапа исследования позволяют сделать вывод о том, что качество раннего терапевтического ответа при обострении приступообразно-прогредиентной шизофрении зависит от концентрации АП:

3.1 Эффективность терапии выше у пациентов с оптимальной (в рамках терапевтического диапазона) концентрацией АП, чем у пациентов с отклонениями концентрации.

3.2 Наибольшие отличия в динамике состояния в пользу пациентов с оптимальной концентрацией отмечаются в отношении негативных симптомов, наименьшие - в отношении позитивных.

3.3 Оптимальная концентрация АП в плазме крови обеспечивает более широкий терапевтический спектр эффективности, проводя к

содружественной динамике всех групп психопатологических симптомов, тогда как при отклонениях концентрации этого не отмечается.

3.4 Концентрация АП оказывает самостоятельное влияние на качество раннего терапевтического ответа, не перекрывающееся влиянием особенностей психопатологической картины заболевания.

4. Повышенная концентрация АП не только сопровождается большей выраженностью ПЭ, но и негативно сказывается на результатах лечения. Во всяком случае отчасти эти два факта взаимосвязаны, так как ПЭ, чаще наблюдаемые при превышении оптимального уровня концентрации антипсихотиков, непосредственно способствуют персистированию некоторых психопатологических симптомов.

5. Применение АП в рекомендованных по инструкции дозах не предотвращает отклонения концентрации препарата в плазме крови от оптимального терапевтического диапазона. Высокая индивидуальная вариабельность фармакокинетики приводит к тому, что у большинства пациентов отмечаются отклонения концентрации. При этом опора только на клиническую картину состояния не позволяет предотвратить возникновения этой ситуации.

6. Применение ТЛМ АП с целью индивидуального подбора дозировок на раннем этапе терапии обострения шизофрении может способствовать повышению эффективности и безопасности проводимого лечения. В первую очередь этот метод может быть полезен для пациентов, не отвечающих в достаточной мере на проводимое лечение и испытывающих выраженных дозозависимых побочных эффекты. ТЛМ может быть рекомендован как один из наиболее приемлемых способов индивидуализации антипсихотической фармакотерапии в повседневной клинической практике.



## **Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы**

Рекомендации по практическому применению ТЛМ АП для индивидуализации лечения обострения приступообразно-прогредиентной шизофрении подробно изложены в тексте диссертации. Основными показаниями для данной методики являются недостаточная эффективность терапии, выраженные дозозависимые ПЭ, проверка комплаентности и добавление сопутствующей терапии, способной значительно повлиять на концентрацию АП в плазме крови. В случае, если результат исследования показал отклонение концентрации, рекомендуется произвести соответствующую корректировку дозы АП и через 7-10 дней контрольный ТЛМ. Перспективным для дальнейшего исследования представляется изучение вопроса влияния концентрации АП на последующие этапы терапевтического ответа (становление ремиссии, ремиссия), в том числе при различных формах шизофрении (непрерывной, детской и др.), а также при других состояниях, требующих антипсихотической терапии (биполярное расстройство с психотической симптоматикой, шизоаффективный психоз и др.).

## Список сокращений

**АП** – антипсихотик

**ДГЭА** – дегидроэпиандростерон

**ПЭ** – побочные эффекты

**ТЛМ** – терапевтический лекарственный мониторинг

**ФМ** – фактор Мардера

**ХЭ** – хлопромазиновый эквивалент

**ЭПС** – экстрапирамидные симптомы

**CGI** – Clinical global impression (англ.) (Шкала общеклинического впечатления)

**NSA** – Negative syndrome scale (англ.) (Шкала негативных симптомов)

**PANSS** – Positive and negative syndrome scale (англ.) (Шкала позитивных и негативных симптомов)

**UKU** – Udvalg for kliniske undersøgelser (дат.) (Шкала оценки побочных эффектов)

## Список литературы

1. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – Москва: Медицина, 1981.– 496 с.
2. Авруцкий, Г.Я. Биологическая терапия психических заболеваний / Г.Я. Авруцкий, Р.Я. Вовин, А.Е. Личко, А.Б. Смулевич. – Ленинград: Медицина, 1975.– 298 с.
3. Айвазян, С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей / С.О. Айвазян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2. – № 3.– С. 28–33.
4. Бабушкина, Е. И. Медико–организационные и экономические аспекты оптимизации госпитализации больных шизофренией: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 / Бабушкина Екатерина Ивановна. – Екатеринбург, 2011. – 175 с.
5. Баймеева, Н.В. Количественное определение содержания арипипразола, рисперидона и их активных метаболитов в плазме крови человека посредством жидкостной тандемной хроматомасс–спектрометрии (вэжх/мс/мс) / Н.В. Баймеева, Е.В. Бондаренко, С.С. Потанин, И.И. Мирошниченко // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 3 (8). – С. 32–37.
6. Белоусов, Ю. Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. – М.: Litterra, 2002.– 816 с.
7. Беляева, И. А. Гематоэнцефалический барьер / Е.И. Гусев, В.П. Чехонин // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 8. – С. 57–62.
8. Букреев, Н. В. Факторы внутрибольничной агрессии в психиатрических стационарах, осуществляющих принудительное лечение [Электронный ресурс] / Н.В. Букреев, А.М. Абдраязова, А.Г. Шульга // Материалы конференции Коченовские чтения «Психология и право в современной России», 2010. – Режим доступа: [http://psyjournals.ru/files/41318/Kochenovskie\\_chteniya\\_2010\\_Bukreev.pdf](http://psyjournals.ru/files/41318/Kochenovskie_chteniya_2010_Bukreev.pdf)

9. Булатов, Р.М. Разработка методики определения рисперидона и 9-гидроксирисперидона на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии для химико-токсикологического анализа / Р.М. Булатов, Т. Л. Малкова // Наркология.– 2012.–№ 7.– С. 45–50.

10. Данилов, Д. С. Терапевтическое сотрудничество больных шизофренией и врача (значение для эффективности лечения, механизмы формирования и методы коррекции) / Д.С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2.– С.17–24.

11. Дмитриева, Т. Б. Психиатрия. Национальное руководство / Т. Б. Дмитриева, В.Н. Краснов, Н.Г. Незнанов, В.Я. Семке, А.С. Тиганов.– М.: Издательская группа «ГЕОТАР–МЕДИА», 2009.– 995 с.

12. Иванов, М. В. Фармакогенетические аспекты нейролептической терапии психических расстройств / М.В. Иванов, А.Н. Чомский // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 40–43.

13. Иванов, М.В. Применение традиционных и атипичных антипсихотиков при обострении шизофрении (показания и проблемы безопасности). Пособие для врачей / М.В. Иванов, М.Ю. Шипилин. – СПб.: Санкт–Петербургский научно–исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2011.–22 с.

14. Калёкин, Р. А. Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения и терапевтического мониторинга амисульприда, сульприда и тиаприда в слюне / Р.А. Калёкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 4 (24).– С.33–36.

15. Кравцова, О.Ю. Количественное определение и терапевтический лекарственный мониторинг флувоксамина / О.Ю. Кравцова, И.И. Мирошниченко // Хим. Фарм. Журнал.– 2010.– № 11.– С.25–28.

16. Краснов, В.Н. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / В.Н. Краснов, Г.Я. Гурович, С.Н. Мосолов, А.Б. Шмуклер.– М.: Московский НИИ психиатрии Росздрава, 2006.– 70 с.

17. Купчиков, В. В. Фармакокинетика нейролептиков на фоне действия левамизола и при хроническом воспалении: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.25 / Купчиков Владимир Васильевич. – Волгоград, 2003. – 283 с.

18. Курылев, А.А. Влияние генетических полиморфизмов сур2d6 на длительность госпитализации, частоту нежелательных реакций и средние дозы антипсихотиков в условиях повседневной клинической практики / А.А. Курылев // Здоровье–основа человеческого потенциала–проблемы и пути их решения. – 2012. – т. 7. – № 1.– С. 412–414.

19. Лазарян, Д. С. Использование хроматографических и спектрофотометрических методов в химико–токсикологическом анализе вещественных доказательств небиологического происхождения, содержащих рисперидон, клозапин, сертиндол / Д.С. Лазарян // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2013. – № 3. – С. 31–37.

20. Лукьянчиков, П. Ю. Использование газожидкостной хроматографии при химическом анализе азалептина / П. Ю. Лукьянчиков. // Проблемы экспертизы в медицине. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 37–38.

21. Любов, Е. Б. Суицидальное поведение при шизофрении. Часть I: Эпидемиология и факторы риска / Е.Б. Любов, В.Е. Цупрун // Суицидология. – 2013. – Т. 4.– № 1.– С. 15–27.

22. Любов, Е. Б. Экономическое бремя шизофрении в России / Е.Б. Любов, В.С. Ястребов, Л.С. Шевченко, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин, И.А. Былим, А.К. Гажа, В.В. Доронин, А.М. Косов, Ю.Л. Петухов, П.Н. Фадеев // Социальная и клиническая психиатрия.– 2012.– Т. 22.– № 3.– С. 36–42.

23. Мелентьев, А. Б. Определение галоперидола в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии–масс спектрометрии / А. Б.

Мелентьев, А.В. Лаврентьева // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – Т. 10. – № 1–2. – С.43–44.

24. Мельниченко, Г.А. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс.– М.: ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН», Институт клинической эндокринологии, 2007.– 204 с.

25. Мирошниченко, И. И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств / И.И. Мирошниченко.– М.: Медицинское информационное агентство, 2011.– 416 с.

26. Мирошниченко, И.И. Терапевтический лекарственный мониторинг флувоксамина при депрессии / И.И. Мирошниченко, Л.И. Абрамова, П.Е. Юматова, А.А. Деменева, И.В. Олейчик // Психиатрия.– 2011.– № 3.– С.21–25.

27. Морозова, М. А. Атипичные антипсихотики в терапии приступообразной–прогредиентной шизофрении : структурно динамический анализ : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.18 / Морозова Маргарита Алексеевна. – М., 2003. – 25с.

28. Мосолов, С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина–клинической практике) / С.Н. Мосолов. –М.: Социально–политическая мысль, 2012.– 1076 с.

29. Мосолов, С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С.Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 10. – С. 1–8.

30. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н. Мосолов.– М.: Новый цвет, 2001. – 196 с.

31. Мосолов, С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ

результатов интерактивного опроса врачей) / С.Н. Мосолов // Терапия психических расстройств. – 2006. – Т. 1. – С. 41–48.

32. Мосолов, С.Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С.Н. Мосолов, Э.Э. Цукарзи, П.В. Алфимов // Современная Терапия Психических Расстройств.– 2014.–№ 1.– С. 27–36.

33. Незнанов, Н.Г Проблема комплаенса в клинической психиатрии / Н.Г. Незнанов, В.Д. Вид // Психиатрия и психофармакология. – 2004. – Т. 6.– № 4. – С. 159–162.

34. Никифорова, И. Ю. Клиническая дифференциация и прогноз острых галлюцинаторных состояний при шизофрении / И.Ю. Никифорова // Журн. Невропатол. и психиатрии. – 1991. – № 1. – С. 79–84.

35. Нуллер, Ю. Л. Аффективные психозы / Ю.Л. Нуллер, И.И. Михаленко.– Ленинград: Медицина, 1988.– 236 с.

36. Объедков, В. Г. Способ прогноза ответа на терапию при назначении лекарственных средств (лс) из группы антипсихотиков у пациентов с шизофренией / В.Г. Объедков, О. А. Скугаревский, И. М. Голоенко // Новые технологии в медицине.–2014.–№ 1.– С. 90–95.

37. Остроумова, О. Д. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии / О.Д. Остроумова, А.М. Батутина, А.А. Зыкова // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – № 21. – С. 11–21.

38. Писарев, В. В. Исследования биоэквивалентности таблетированных форм рисперидона, оланзапина и кветиапина у здоровых добровольцев. / В. Писарев, М. Уляшова, К. Вдовина, Н. Тисейко // Фармакокинетика и Фармакодинамика. — 2013. — № 1. — С. 3–11.

39. Платова, А. И. Популяционный подход к изучению фармакокинетики рисперидона / А.И. Платова, А.Г. Соколович // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ).– 2014. – № 7.– С. 114–118.

40. Платова, А.И. Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов: дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Платова Ангелина Игоревна. – М., 2015. – 219 с.

41. Потанин, С.С. Возможные подходы к персонализации антипсихотической терапии больных шизофренией / С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2013. – Т.113. – № 10 – С.80–87.

42. Потанин, С.С. Теория и практика терапии обострения шизофрении (ретроспективное исследование) / С.С. Потанин, Д.С. Бурминский, М.А. Морозова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2014.– № 5.–С. 17–21.

43. Пуятин, Г. Г. Диагностические критерии и клиническая характеристика синдрома госпитализма у больных шизофренией / Г.Г. Пуятин // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2008. — № 3.– С. 20.

44. Раменская, Г. В. Обработка данных в исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств (на примере анализа отчета об исследовании биоэквивалентности сперидана–рисперидона, воспроизведенного компанией «Актавис», и оригинального рисперидона) / Г.В. Раменская, В.Г. Кукес // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2006. – № 4. – С. 24–30.

45. Ремезова, И. П. Разработка спектрофотометрической методики анализа рисперидона в таблетках и ее валидация / И.П. Ремезова // Вестник российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 4.– С. 432–434.

46. Ремезова, И.П. Разработка методик анализа клозапина, рисперидона, оланзапина, сертиндола, арипипразола и галоперидола в модельной смеси мочи / И.П. Ремезова // В мире научных открытий. – 2014. – № 4.1. – С. 568–583.

47. Скорнякова, А. Б. Химико–токсикологическое исследование галоперидола при комбинированных отравлениях: дис. ... канд. фарм. наук 15.00.02 / Скорнякова Анжелика Борисовна. – Пятигорск, 2008.– 152 с.



48. Смулевич, А. Б. К вопросу об общем и элективном действии психолептиков при терапии шизофрении / А.Б. Смулевич, Л.И. Головань, Е.Д. Соколова, М.Я. Цуцульковская // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 1968. – Т. 2. – С. 246.

49. Снедков, Е.В. Факторы, сопряженные с результатами применения антипсихотиков при лечении больных шизофренией / Е.В. Снедков, К. Бадри // Российский психиатрический журнал.– 2007.–N 5.–С.83–89.

50. Снежневский, А.В. Руководство по психиатрии / А.В. Снежневский. – М.: Медицина, 1983. – 1024 с.

51. Соколов, А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг / А.В. Соколов // Качественная клиническая практика.– 2002.– № 1.– С. 78–88.

52. Соколова, О. И. Определение азалептина при судебно–химическом исследовании: дис. ... канд. фарм. наук 15.00.02 / Соколова Ольга Ивановна. – М., 2007.– 179 с.

53. Софронов, А. Г. Оценка результатов амбулаторного лечения больных шизофренией, систематически употребляющих алкоголь / А.Г. Софронов, С.В. Зиновьев, А.Е. Добровольская // Неврологический вестник. – 2012. – т. 44. – № 3. – с. 33–38.

54. Тиганов, А. С. Эндогенные психические заболевания в адаптированной для использования в Российской Федерации версии международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ–10) / А.С. Тиганов, Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцульковская // Психиатрия. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 17–25.

55. Тиганов, А.С. Руководство по психиатрии в 2 томах / А.С. Тиганов (под ред.). – М.: Медицина, 1999. – 1495 с.

56. Филимонова, А. А. Фенотипическое исследование активности изоферментов цитохрома P450 у больных шизофренией с использованием кофеина в качестве тест–субстрата: дис. ... канд. мед. наук 14.00.25 / Филимонова Антонина Андреевна. – Казань, 2009.– 141 с.

57. Циркин, С. Ю. Клинические особенности синдрома Кандинского—Клерамбо у больных шизофренией и вопросы прогноза / С.Ю. Циркин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – Т. 80. – № 5. – С. 731–737.

58. Цыганков, Б.Д. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии / Б.Д. Цыганков, С.А. Овсянников, А.Н. Ханнанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2009.– № 11.– С. 101–106.

59. Ших, Е. В. Биодоступность пероральных препаратов / Е.В. Ших // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15. – № 2. – С. 95–99.

60. Шумская, К. Н. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клиническое значение, терапевтические подходы): автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.18 / Шумская Ксения Николаевна // – М., 1999.– 24 с.

61. Agúndez, J.A. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. /J.A. Agúndez, M.C. Ledesma, J.M. Ladero, J.Benítez // Clin Pharmacol Ther. 1995 Mar;57(3):265–9.

62. Agundez, JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer / J.A. Agúndez // Current drug metabolism. – 2004. – Vol. 5. – № 3. – С. 211–224.

63. Almond, S. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life / S. Amond, M. Knapp, C. Francois, M. Toumi, T. Brugha // The British Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – № 4. – С. 346–351.

64. Alvir, J.M. Clozapine–induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States / J.M. Alvir, J.A. Lieberman, A.Z.Safferman, J.L. Schwimmer, J.A. Schaaf // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 329. – № 3. – С. 162–167.

65. Arana, G. W. An overview of side effects caused by typical antipsychotics / G. W. Arana //Journal of clinical psychiatry. – 2000. – Vol. 61. – № Suppl 8. – С. 5–11.

66. Arranz, M.J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research / M.J. Arranz, de J. Leon // *Molecular psychiatry*. – 2007. – Vol. 12. – № 8. – C. 707–747.

67. Arranz, M.J. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? / M.J. Arranz, S.Kapur // *Schizophrenia bulletin*. – 2008. – Vol. 34. – № 6. – C. 1130–1144.

68. Arranz, M.J. Toward understanding genetic risk for differential antipsychotic response in individuals with schizophrenia / M.J. Arranz, J.C.Munro. // *Clinical Pharmacology*. – 2011. – T. 4. – № 3. – C 389–405.

69. Atkins, M. Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications / M. Atkins, A. Burgess, C. Bottomley, M.Riccio. // *The Psychiatrist*. – 1997. – Vol. 21. – № 4. – C. 224–226.

70. Axelrod, B. N. Validation of the 16-item negative symptom assessment / B. N. Axelrod, R.S. Goldman, L.D. Alphas // *Journal of psychiatric research*. – 1993. – Vol. 27. – № 3. – C. 253–258.

71. Bachmann, C.J. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia / C.J. Bachmann, A. Rieger-Gies, M. Heinzl-Gutenbrunner, C. Hiemke, H. Remschmidt, F.M. Theise // *Therapeutic drug monitoring*. – 2008. – Vol. 30. – № 4. – C. 462–466.

72. Baier, M. Insight in schizophrenia: a review / M. Baier // *Current psychiatry reports*. – 2010. – Vol. 12. – № 4. – C. 356–361.

73. Bailey, D.G. Grapefruit–medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? / D.G. Bailey, G. Dresser, J.M. Arnold // *Canadian Medical Association Journal*. – 2013. – Vol. 185. – № 4. – C. 309–316.

74. Balant-Gorgia, A.E. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors / A.E. Balant-Gorgia, M. Gex-Fabry, C. Genet, L.P. Balant // *Therapeutic drug monitoring*. – 1999. – Vol. 21. – № 1. – C. 105–115.

75. Ballerini, A. Clinical features and therapeutic management of patients admitted to Italian acute hospital psychiatric units: the PERSEO (psychiatric emergency study and epidemiology) survey / A. Ballerini, R.M. Boccalon, G. Boncompagni, M. Casacchia, F. Margari, L. Minervini, R. Righi, F. Russo, A. Salteri, S. Frediani, A. Rossi, M. Scatigna // *Ann Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6. – № 1. – C. 29.

76. Barnes, T.R., McPhillips MA. How to distinguish between the neuroleptic-induced deficit syndrome, depression and disease-related negative symptoms in schizophrenia / T. R. Barnes, M. A. McPhillips // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1995.–№ 3.– C. 115–121.

77. Basile, V.S. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy / V. S. Basile, M. Masellis, S. G. Potkin, J. L. Kennedy // *Human molecular genetics*. – 2002. – Vol. 11. – № 20. – C. 2517–2530.

78. Basile, V.S. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia / V.S.Basile, V.Ozdemir, M. Masellis, M.L. Walker, H.Y. Meltzer, J.A.Lieberman, S.G.Potkin, G. Alva, W. Kalow, F.M. Macciardi, J.L. Kennedy // *Molecular psychiatry*. – 2000. – Vol. 5. – C. 410–417.

79. Baumann, P. Arbeitsge-meinschaft fur neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry / P. Baumann, C.Hiemke, S. Ulrich, G. Eckermann, I. Gaertner, M. Gerlach, H.J. Kuss, G. Laux, B. Müller-Oerlinghausen, M.L. Rao, P. Riederer, G. Zernig // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37. – № 6. – C. 243–265.

80. Bitter, I. Prescribing for inpatients with schizophrenia: an international multi-center comparative study / I. Bitter, J.C. Chou, G.S. Ungvari, W. K. Tang, Z. Xiang, A. Iwanami, P. Gaszner // *Pharmacopsychiatry*. – 2003. – Vol. 36. – № 4. – C. 143–149.

81. Blair, D.T. Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs / D.T. Blair, A. Dauner // *The Nurse Practitioner*. – 1992. – Vol. 17. – № 11. – C. 56–62.

82. Bondolfi, G. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients / G. Bondolfi, F. Morel, S. Crettol, F. Rachid, P. Baumann, C.B. Eap // *Therapeutic drug monitoring*. – 2005. – Vol. 27. – № 4. – C. 539–543.

83. Bowskill, S.V. Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002–2010 / S.V. Bowskill, S. A. Handley, D. S. Fisher, R.J. Flanagan, V. X. Patel // *Therapeutic drug monitoring*. – 2012. – Vol. 34. – № 3. – C. 349–355.

84. Boyda, H.N. Metabolic side-effects of the novel second-generation antipsychotic drugs asenapine and iloperidone: a comparison with olanzapine / H.N. Boyda, R.M. Procyshyn, C.C. Pang, E. Hawkes, D. Wong, C.H. Jin, W.G. Honer, A.M. Barr // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – C. 53–59.

85. Bozina, N. Clinical significance of a CYP2D6 poor metabolizer—a patient with schizophrenia on risperidone treatment / N. Bozina, N. Jovanović, M. Lovrić, V. Medved // *Therapeutic drug monitoring*. – 2008. – Vol. 30. – № 6. – C. 748–75.

86. Brøsen, K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry / K. Brøsen // *Therapeutic drug monitoring*. – 1996. – Vol. 18. – № 4. – C. 393–396.

87. Brune, K. Pharmacokinetic factors as causes of variability in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. Brune // *Agents and actions. Supplements*. – 1984. – Vol. 17. – C. 59–63.

88. Buchanan, R.W. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements / R.M. Buchanan, J. Kreyenbuhl, D.L. Kelly, J.M. Noel, D.L. Boggs, B.A. Fischer, S. Himelhoch, B. Fang, E. Peterson, P.R. Aquino, W. Keller // *Schizophr Bull*. – 2010. – Vol. 36. – № 1. – C. 48–70.

89. Buckley, P.F. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management / P.F. Buckley, C.U. Correll // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – № 1. – С. 4–17.

90. Cacabelos, R. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia / R. Cacabelos, R. Hashimoto, M. Takeda // *Psychiatry and clinical neurosciences*. – 2011. – Vol. 65. – № 1. – С. 3–19.

91. Cassels, C. Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis / C. Cassels, L. Palaniyappan, T.R. Marques, H. Taylor, R. Handley, V. Mondelli, S. Bonaccorso, P. Dazzan // *JAMA psychiatry*. – 2013. – Vol. 70. – № 10. – С. 1031–1040.

92. Castberg, I. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service / I. Castberg, E. Skogvoll, O. Spigset // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – № 10. – С. 1540–1545.

93. Castelein, S. [Dutch guideline on Schizophrenia 2012: basic care within the areas of psychosocial interventions and nursing care] / S. Castelein, H. Kneegtering, van B.Meijel, van der M.Gaag // *Tijdschrift voor psychiatrie*. – 2012. – Vol. 55. – № 9. – С. 707–714.

94. Castle, D. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell / D. Castle, S. Wessely, G. Der, R. M. Murray // *The British Journal of Psychiatry*. – 1991. – Vol. 159. – № 6. – С. 790–794.

95. Cavallari, L.H. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy / L.H. Cavallari, H. Jeong, A. Bress // *Pharmacogenomics and personalized medicine*. – 2011. – Vol. 4. – С. 123.

96. Chainuvati, S. Combined phenotypic assessment of cytochrome p450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the "Cooperstown 5+1 cocktail" / S. Chainuvati, A.N. Nafziger, J.S. Leeder, A. Gaedigk, G. L. Kearns, E. Sellers, Y. Zhang, A. D. Kashuba, E. Rowland, J. S. Bertino // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2003. – Vol. 74. – № 5. – С. 437–447.

97. Chen, L. Optimal thresholds of early response to atypical antipsychotics: application of signal detection methods / L. Chen, H. Ascher–Svanum, V. Stauffer, B.J. Kinon, S. Kollack–Walker, S. Ruberg // *Schizophrenia research*. – 2009. – Vol. 113. – № 1. – C. 34–40.
98. Chen, R.S. Using a computer database to monitor compliance with pharmacotherapeutic guidelines for schizophrenia / R. S. Chen, P.M. Nadkarni, F. L. Levin, P. L. Miller, J. Erdos, R. A. Rosenheck // *Psychiatric Services*. – 2014.–Vol.51–№ 6.–C. 791–794.
99. Chiu, C.C. Dose–dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia / C.C. Chiu, H.Y. Lane, M.C. Huang, H.C. Liu, M.W. Jann, Y.Y. Hon, W.H. Chang, M.L. Lu // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 44. – № 12. – C. 1385–1390.
100. Citrome, L. Impact of the CATIE trial on antipsychotic prescribing / L. Citrome // *Schizophrenia research*. – 2012. – Vol. 138. – № 2. – C. 295.
101. Conley, R.R. Evaluation of treatment–resistant schizophrenia / R.R. Conley, R.W. Buchanan // *Schizophrenia Bulletin*. – 1997. – Vol. 23. – № 4. – C. 663–674.
102. Correll, C.U. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups / C.U. Correll, F. Cañas, I. Larmo, P. Levy, J.M. Montes, A. Fagiolini, G. Papageorgiou, A. Rossi, R. Sturlason, M. Zink // *European Psychiatry*. – 2011. – Vol. 26. – № 1. – C. 3–1.
103. Correll, C.U. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia / C. U. Correll, A. K. Malhotra, S. Kaushik, M. McMeniman, J. M. Kane // *American Journal of Psychiatry*. – 2003.–T.160.–№ 11.–C. 2063–2065.
104. Coutts, R.T. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry / R.T. Coutts, L.J. Urichuk // *Cellular and molecular neurobiology*. – 1999. – Vol. 19. – № 3. – C. 325–354.

105. Cramer, J.A. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders / J.A. Cramer, R. Rosenheck // *Psychiatric services*. – 1998. – Vol. 49. – № 2. – C. 196–201.

106. Czerwensky, F. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain / F. Czerwensky, S. Leucht, W. Steimer // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 33. – № 1. – C. 74–79.

107. Dahl, A.A. Hydroxylation polymorphism of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) in patients with schizophrenia in Norway and Denmark / A.A. Dahl, A. Lowert, S. Asserson // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 1998. – Vol. 13. – № 7. – C. 509–511.

108. Dahl, M.L. Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics / M.L. Dahl, F. Sjöqvist // *Ther Drug Monit*. 2000 Feb;22(1):114–7. Review.

109. Dahl, S.G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors causing variability in response to neuroleptic drugs / S.G. Dahl, P.A. Hals // *Therapeutic drug monitoring*. – 2000. – Vol. 22. – № 1. – C. 114–117.

110. Dahl, S.G. Active metabolites of neuroleptic drugs: possible contribution to therapeutic and toxic effects / *Therapeutic drug monitoring*. – 1982. – Vol. 4. – № 1. – C. 33–40.

111. Derenne, J.L. Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report / J.L. Derenne, R.J. Baldessarini // *American journal of therapeutics*. – 2005. – Vol. 12. – № 5. – C. 469–471.

112. DeVane, C.L. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic / C.L. DeVane, C.B. Nemeroff // *Clinical pharmacokinetics*. – 2001. – Vol. 40. – № 7. – C. 509–522.

113. Diaz, F. J. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study / F.G. Diaz, J. de Leon, R.C. Josiassen, T.B. Cooper, G.M. Simpson // *Schizophrenia research*. – 2005. – Vol. 72. – № 2. – C. 131–135.



114. Dobrinas, M. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility / M. Dobrinas, J. Cornuz, B. Oneda, M. Kohler Serra, M. Puhl, C.B. Eap // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 90. – № 1. – С. 117–125.

115. Edlinger, M. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia / M. Edlinger, A. Hofer, M.A. Rettenbacher, S. Baumgartner, C.G. Widschwendter, G. Kemmler, N.A. Neco, W.W. Fleischhacker // *Schizophrenia research*. – 2009. – Vol. 113. – № 2. – С. 246–251.

116. Emsley, R. Studies in the psychopathology, neurobiology and psychopharmacology of schizophrenia: дис. ... doctoral dissertation (psychiatry) / Emsley Robin. – Stellenbosch, 2008. – 298 с.

117. Emsley, R. 2006. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia / R. Emsley, J. Rabinowitz, R. Medori // *The American journal of psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – № 4. – С. 743–745.

118. Fabbiani, M. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice / M. Fabbiani, S. Di Giambenedetto, L. Bracciale, A. Bacarelli, E. Ragazzoni, R. Cauda, P. Navarra, A. De Luca // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – Т. 64. – №1. – С. 109–117.

119. Farde, L. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects / L. Farde, A.L. Nordström, F.A. Wiesel, S. Pauli, C. Halldin, G. Sedvall // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49. – № 7. – С. 538–544.

120. Fava, M. Psychosomatic aspects of hyperprolactinemia / M. Fava, G.A. Fava, R. Kellner, M.T. Buckman, J. Lisansky, E. Serafini, I. Mastrogiacomo // *Psychotherapy and psychosomatics*. – 1983. – Vol. 40. – № 1–4. – С. 257–262.

121. Fellows, L. Investigation of target plasma concentration–effect relationships for olanzapine in schizophrenia / L. Fellows, F. Ahmad, D.J. Castle, L.J. Dusci, M.K. Bulsara, K.F. Ilett // *Therapeutic drug monitoring*. – 2003. – Vol. 25. – № 6. – C. 682–68.

122. Ferrarelli, F. Endophenotypes and biological markers and of schizophrenia: from biological signs of illness to novel treatment targets / F. Ferrarelli // *Current pharmaceutical design*. – 2013. – Vol. 19. – № 36. – C. 6462–6479.

123. Fleischhacker, W. Negative symptoms in patients with schizophrenia with special reference to the primary versus secondary distinction / W. Fleischhacker // *L'Encephale*. – 2000. – Vol. 26. – C. 12–14.

124. Freeman, D.J. Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? / D.J. Freeman, L.K. Oyewumi // *Clinical pharmacokinetics*. – 1997. – Vol. 32. – № 2. – C. 93–100.

125. Gaedigk, A. Interethnic differences of drug–metabolizing enzymes / A. Gaedigk // *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. – 2000. – Vol. 38. – № 2. – C. 61–68.

126. Gagliano, A. Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications / A. Gagliano, E. Germanò, G. Pustorino, C. Impallomeni, C. D'Arrigo, F. Calamoneri, E. Spina // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 14. – № 1. – C. 39–47.

127. Gallego, J.A. Time to treatment response in first–episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? / J.A. Gallego, D.G. Robinson, S.M. Sevy, B. Napolitano, J. McCormack, M.L. Lesser, J.M. Kane // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – № 12. – C. 1691.

128. Gex–Fabry, M. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication / M. Gex–Fabry, A.E. Balant–Gorgia, L. P. Balant // *Therapeutic drug monitoring*. – 2003. – Vol. 25. – № 1. – C. 46–5.

129. Ghaemi, S.N. The case for, and against, evidence–based psychiatry / S.N. Ghaemi // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 119. – № 4. – C. 249–251.

130. Giegling, I. Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment / I. Giegling, A. Drago, M. Schäfer, H. J. Möller, D. Rujescu, A. Serretti // *Journal of psychiatric research*. – 2010. – Vol. 44. – № 8. – C. 487–492.

131. Glick, I.D. Differential early onset of therapeutic response with risperidone vs conventional antipsychotics in patients with chronic schizophrenia / I.D. Glick, Z. Shkedy, A. Schreiner // *International clinical psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 21. – № 5. – C. 261–266.

132. Goldstein, J.I. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles / J.I. Goldstein, L.F. Jarskog, C. Hilliard, A. Alfirevic, L. Duncan, D. Fourches, H. Huang, M. Lek, B.M. Neale, S. Ripke, K. Shianna, J.P. Szatkiewicz, A. Tropsha, E.J. van den Oord, I. Cascorbi, M. Dettling, E. Gazit, D.C. Goff, A.L. Holden, D.L. Kelly, A.K. Malhotra, J. Nielsen, M. Pirmohamed, D. Rujescu, T. Werge, D.L. Levy, R.C. Josiassen, N. Kennedy // *Nature communications*. – 2014. – № 5. – C. 58–66.

133. Grove, L. Benzhexol and side effects with long-acting fluphenazine therapy / L. Grove, J.L. Crammer // *BMJ*. – 1972. – Vol. 1. – № 5795. – C. 276–279.

134. Gruwez, B. [Comparison of two assessment tools of antidepressant side-effects: UKU scale versus spontaneous notification] / B. Gruwez, C. Gury, M. F. Poirier, O. Bouvet, A. Gérard, M. C. Bourdel, F. J. Baylé, J. P. Olié // *L'Encephale*. – 2003. – Vol. 30. – № 5. – C. 425–432.

135. Gumbo, T. New susceptibility breakpoints for first-line antituberculosis drugs based on antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic science and population pharmacokinetic variability / T. Gumbo // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54. – № 4. – C. 1484–1491.

136. Gunes, A. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety / A. Gunes, E. Spina, M.L. Dahl, M.G. Scordo // *Therapeutic drug monitoring*. – 2008. – Vol. 30. – № 5. – C. 628–633.

137. Gurley, B.J. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes / B.J. Gurley, S.F. Gardner, M.A. Hubbard, D.K. Williams, W.B. Gentry, I.A. Khan, A. Shah // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 77. – № 5. – C. 415–426.

138. Hamann, J. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia / J. Hamann, B. Langer, S. Leucht, R. Busch, W. Kissling // *American Journal of Psychiatry*. – 2014. – T. 161. – № 7. – C. 1301–1304.

139. Haro, J. M. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia / J.M. Haro, S. A. Kamath, S.O. Ochoa, D. Novick, K. Rele, A. Fargas, P.B. Jones // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107. – № 416. – C. 16–23.

140. Hasegawa, M. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking / M. Hasegawa, R. Gutierrez–Esteinou, L. Way, H.Y. Meltzer // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 13. – № 6. – C. 383–390.

141. Hefner, G. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C–reactive protein and antipsychotic drug levels / G. Hefner, M.E. Shams, S. Unterecker, T. Falter, C. Hiemke // *Psychopharmacology*. – 2015. – C. 1–11.

142. Hiemke, C. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 / C. Hiemke, P. Baumann, N. Bergemann, A. Conca, O. Dietmaier, K. Egberts, M. Fric, M. Gerlach, C. Greiner, G. Gründer, E. Haen, U. Havemann–Reinecke, E. Jaquenoud Sirot, H. Kirchherr, G. Laux, U. C. Lutz, T. Messer, M. J. Müller, B. Pfuhlmann, B. Rambeck, P. Riederer, B. Schoppek, J. Stingl, M. Uhr, S. Ulrich, R. Waschler, G. Zernig // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Vol. 44. – № 6. – C. 195–235.

143. Hiemke, C. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs / C. Hiemke, A. Dragicevic, G. Gründer, S. Hätter, J. Sachse, I. Vernaleken, M. J. Müller // *Therapeutic drug monitoring*. – 2004. – Vol. 26. – № 2. – C. 156–160.

144. Hiemke, C. Interactions and monitoring of antipsychotic drugs / C. Hiemke, B. Pfuhlmann // *Current antipsychotics*. – Springer Berlin Heidelberg, 2012. – C. 241–265.

145. Horacek, J. Clozapine–induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins / J. Horacek, J. Libiger, C. Hoschl, K. Borzova, I. Hendrychova // *International journal of psychiatry in clinical practice*. – 2001. – Vol. 5. – № 1. – C. 71–73.

146. Jaquenoud, S. E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance / S. E. Jaquenoud, J.W. van der Velden, K. Rentsch, C.B. Eap, P. Baumann // *Drug Safety*. – 2006. – Vol. 29. – № 9. – C. 735–768.

147. Jauhar, S. European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? / S.Guloksuz, O. Andlauer, G. Lydall, J.G. Marques, L. Mendonca, I. Dumitrescu, C. Roventa, N. De Vriendt, J. Van Zanten, F. Riese, I. Nwachukwu, A. Nawka, R. Psaras, N. Masson, R. Krishnadas, U. Volpe // *BMC Psychiatry*. – 2012. – Vol. 12. – C. 27.

148. Jerdi, M.C. A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes / M.C.Jerdi, Y. Daali, M.K. Oestreicher, S. Cherkaoui, P. Dayer // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2004. – Vol. 35. – № 5. – C. 1203–1212.

149. Johannessen, S.I. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? / S. I. Johannessen, T. Tomson // *Clinical pharmacokinetics*. – 2006. – Vol. 45. – № 11. – C. 1061–1075.

150. Jones, P.B. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second– vs first–generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) / P. B. Jones, T. R. Barnes, L. Davies, G. Dunn, H. Lloyd, K.P. Hayhurst, R.M. Murray, A. Markwick, S.W. Lewis // *Archives of general psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – № 10. – C. 1079–1087.

151. Kahn, R.S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R.S. Kahn, W.W. Fleischhacker, H. Boter // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – № 9618. – C. 1085–1097.

152. Kapur, S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia / S. Kapur, R. Zipursky, C. Jones, G. Remington, S. Houle // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – № 4. – C. 514–520.

153. Karamatskos, E. Drug safety and efficacy evaluation of sertindole for schizophrenia / E. Karamatskos, M. Lambert, C. Mulert, D. Naber // *Expert opinion on drug safety*. – 2012. – Vol. 11. – № 6. – C. 1047–1062.

154. Kay, S. R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opfer // *Schizophrenia bulletin*. – 1987. – Vol. 13. – № 2. – C. 261.

155. Kelly, D.L. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study / D. L. Kelly, C. M. Richardson, Y. Yu, R. R. Conley // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2006. – Vol. 21. – № 6. – C. 393–398.

156. Kinon, B. J. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia / B.J. Kinon, B.R. Basson, J.A. Gilmore, G.D. Tollefson // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – № 2. – C. 92–100.

157. Kinon, B.J. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia / B. J. Kinon, L. Chen, H. Ascher-Svanum, V. L. Stauffer, S. Kollack-Walker, J.L. Sniadecki, J. M. Kane // *Schizophrenia research*. – 2008. – Vol. 102. – № 1. – C. 230–240.

158. Kinon, B.J. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials / B.J. Kinon, J.A. Gilmore, H. Liu, U. M. Halbreich // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28. – C. 69–82.

159. Koranek, A.M. Impact of the CATIE trial on antipsychotic prescribing patterns at a state psychiatric facility / A. M. Koranek, T. L. Smith, L. M. Mican, K. L. Rascati // *Schizophrenia research*. – 2012. – Vol. 137. – № 1. – C. 137–140.

160. Kot, M. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat /M. Kot, W.A. Daniel // *Pharmacol Rep*. – 2008. – Vol. 60. – № 789. – C. 97.

161. Kreyenbuhl, J. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009 /J. Kreyenbuhl, R. W. Buchanan, F. B. Dickerson, L. B. Dixon // *Schizophrenia bulletin*. – 2010. – Vol. 36. – № 1. – C. 94–103.

162. Kronig, M. H. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment–refractory schizophrenic patients / M. H.Kronig, R.H. Munne, S. Szymanski, A.Z. Safferman, S. Pollack, T. Cooper, J.A. Lieberman // *American Journal of Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152. – № 2. – C. 179–182.

163. Lacro, J.P. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature /J.P. Lacro, L. B. Dunn, C. R. Dolder, S. G. Leckband, D. V. Jeste // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – № 10. – C. 892–909.

164. Lane, H.Y. Risperidone–related weight gain: genetic and nongenetic predictors / H.Y. Lane, Y.C. Liu, C.L. Huang, Y.C. Chang, P.L. Wu, C.T. Lu, W.H. Chang // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 26. – № 2. – C. 128–134.

165. Lehman, A.F. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition / A. F. Lehman, J. A. Lieberman, L. B. Dixon, T. H. McGlashan, A. L. Miller, D. O. Perkins, J. Kreyenbuhl // *The American journal of psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – №. 2 Suppl. – C. 1–56.

166. Leong, G. B. Neuroleptic–induced akathisia and violence: a review/ G. B. Leong, J. A. Silva // *Journal of forensic sciences*. – 2003. – Vol. 48. – № 1. – C. 187–189.

167. Lewis, S.W. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia / S. W. Lewis, T. R. Barnes, L. Davies, R. M. Murray, G. Dunn, K. P. Hayhurst, A. Markwick, H. Lloyd, P. B. Jones // *Schizophrenia Bulletin*. – 2006. – Vol. 32. – № 4. – C. 715–723.

168. Licht, R.W. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder / R. W. Licht // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – C. 219–226.

169. Lieberman, J.A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / J. A. Lieberman, T. S. Stroup, J. P. McEvoy, M. S. Swartz, Resenckek R.A., Perkins D. O., Hsiao J.K. // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353. – № 12. – C. 1209–1223.

170. Lingjaerde, O. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O.Lingjaerde, U.G. Ahlfors, P. Bech, S.J. Dencker, K. Elgen // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1987. – Vol. 76. – № s334. – C. 1–100.

171. Linnet, K. Influence of Cyp2D6 genetic polymorphism on ratios of steady-state serum concentration to dose of the neuroleptic zuclopenthixol / K. Linnet, O. Wiborg // *Therapeutic drug monitoring*. – 1996. – Vol. 18. – № 6. – C. 629–634.

172. Liu, Y.R. Association of the PPAR- $\gamma$  Gene with Altered Glucose Levels and Psychosis Profile in Schizophrenia Patients Exposed to Antipsychotics / Y. R. Liu, T. M. Hu, T. H. Lan, H. J. Chiu, Y. H. Chang, S. F. Chen, Y. H. Yu, C. C. Chen, Loh el-W // *Psychiatry investigation*. – 2014. – Vol. 11. – № 2. – C. 179–185.

173. Lodge, D. J. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia / D. J. Lodge, A. A. Grace // *Trends in pharmacological sciences*. – 2011. – Vol. 32. – № 9. – C. 507–513.

174. Lorena, D. Pharmacokinetic interactions of new antipsychotics with other psychotropic drugs / D. Lorena // *Bulletin of the Transilvania University of Braşov* • Vol. – 2009. – Vol. 2. – C. 51.



175. Lostia, A.M. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response / A. M. Lostia, L. Mazzarini, I. Pacchiarotti, L. Lionetto, P. De Rossi, L. Sanna, G.Sani, G.D. Kotzalidis, P. Girardi, M. Simmaco, R. Tatarelli // *Therapeutic drug monitoring*. – 2009. – Vol. 31. – № 4. – C. 475–481.

176. Lu, M.L. Determination of olanzapine and N-desmethyl-olanzapine in plasma using a reversed-phase HPLC coupled with coulometric detection: correlation of olanzapine or N-desmethyl-olanzapine concentration with metabolic parameters / M.L. Lu, C.H. Lin, Y.C. Chen, H.C. Yang, T.H. Wu // *PLoS One*. – 2013. – Vol.8. – № 5. – C. 65–71.

177. Lucas, C. 'Just a repeat' – When drug monitoring is indicated / C. Lucas, P. Donovan // *Australian family physician*. – 2013. – Vol. 42. – № 1/2. – C. 18.

178. Marder, S.R. Schizophrenia: Somatic treatment / S.R. Marder // *Comprehensive textbook of psychiatry*. – 1989. – Vol. 5. – C. 777–792.

179. Marshall, M. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review / M. Marshall, S. Lewis, A. Lockwood, R. Drake, P. Jones, T. Croudace // *Archives of general psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – № 9. – C. 975–983.

180. Mata, I. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia / I. Mata, V. Madoz, M. J. Arranz, P. Sham, R. M. Murray // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – № 86.

181. Mauri, M. C. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics / M.C. Mauri, L. S. Volonteri, A. Colasanti, A. Fiorentini, I. F. De Gaspari, S. R. Bareggi // *Clinical pharmacokinetics*. – 2007. – Vol. 46. – № 5. – C. 359–388.

182. McEvoy, J.P. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment / J. P. McEvoy, J. A. Lieberman, T. S. Stroup, S. M. Davis, H. Y. Meltzer, R. A. Rosenheck, M. S. Swartz, D. O. Perkins, R. S. Keefe, C. E. Davis, J.

Severe, J. K. Hsiao // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – № 4. – C. 600–610.

183. Meltzer, H. Y. Treatment-resistant schizophrenia—the role of clozapine. / H. Y. Meltzer // *Current medical research and opinion*. – 1997. – Vol. 14. – № 1. – C. 1–20.

184. Meltzer, H. Y. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT) / H.Y.Meltzer, L. Alphs, A.I. Green, A. C. Altamura, R. Anand, A. Bertoldi, S. Potkin // *Archives of general psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – № 1. – C. 82–91

185. Mendel, R. 'What would you do if you were me, doctor?': randomized trial of psychiatrists' personal v. professional perspectives on treatment recommendations / R. Mendel, J. Hamann, E. Traut-Mattausch, M. Bühner, W. Kissling, D. Frey // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 197. – № 6. – C. 441–447.

186. Meyer, U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions / U.A. Meyer // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – № 9242. – C. 1667–1671.

187. Midha, K.K. Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays /K. K. Midha, S. R. Marder, T. J. Jaworski, G. McKay, J. W. Hubbard, E. M. Hawes, T. Van Putten, W. C. Wirshing, M. Aravagiri // *Therapeutic drug monitoring*. – 1993. – Vol. 15. – № 3. – C. 179–189.

188. Millas, W. The impact of subjective well-being under neuroleptic treatment on compliance and remission / W. Millas, M. Lambert, D. Naber // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2006. – Vol. 8. – № 1. – C. 131.

189. Molden, E. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients / E. Molden, H. Lunde, N. Lunder, H. Refsum // *Therapeutic drug monitoring*. – 2006. – Vol. 28. – № 6. – C. 744–749.

190. Morselli, P.L. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients / P.L. Morselli, G. Bianchetti, M. Dugas // *Therapeutic drug monitoring*. – 1982. – Vol. 4. – № 1. – C. 51–58.

191. Müller, M.J. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia / M.J. Müller, B. Regenbogen, S. Härtter, F. X. Eich, C. Hiemke // *Journal of psychiatric research*. – 2007. – Vol. 41. – № 8. – С. 673–679.

192. Murawiec, S. Correlation between early subjective response to antipsychotics and the number of hospitalizations and hospitalization days in a period of 10–11 years in schizophrenia patients / S. Murawiec, N. N. Boutros // *Neuropsychobiology*. – 2012. – Vol. 66. – № 2. – С. 120–125.

193. Murray, M. P450 enzymes. Inhibition mechanisms, genetic regulation and effects of liver disease/ M.Murray // *Clinical Pharmacokinetic*. – 1992. – T. 23. – № 2. – С. 132–146.

194. Muscatello, M.R. Sertindole in schizophrenia: efficacy and safety issues / M. R. Muscatello, A. Bruno, P. Micali Bellinghieri, G. Pandolfo, R. A. Zoccali // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 15. – № 13. – С. 1943–1953.

195. Naber, D. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians / D. Naber, M. Lambert // *CNS drugs*. – 2009. – Vol. 23. – № 8. – С. 649–659.

196. Nnadi, C.U. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics / C.U. Nnadi, A.K. Malhotra // *Current psychiatry reports*. – 2007. – Vol. 9. – № 4. – С. 313–318.

197. Obermeier, M. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia: an established rating instrument in need of clarification: дис. ... doctoral dissertation (human biology) / Obermeier Michael Johann.–München, 2012.– 41 с.

198. Oehl, M. Compliance with antipsychotic treatment/ M. Oehl, M. Hummer, W.W. Fleischhacker // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 102. – № s407. – С. 83–86.

199. 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. Linnet // *Therapeutic drug monitoring*. – 1998. – Vol. 20. – № 4. – С. 380–384.

200. Olesen, O.V. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication / O.V. Olesen, K. Linnet // *Therapeutic drug monitoring*. – 1999. – Vol. 21. – № 1. – C. 87–90.

201. Otani, K. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs / K. Otani, T. Aoshima // *Therapeutic drug monitoring*. – 2000. – Vol. 22. – № 1. – C. 118–121.

202. Ozdemir, V. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia / V. Ozdemir, W. Kalow, P. Posner, E. J. Collins, J. L. Kennedy, B. K. Tang, L. J. Albers, C. Reist, R. Roy, W. Walkes, P. Afra // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 21. – № 4. – C. 398–407.

203. Panagiotidis, G. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome / G. Panagiotidis, H.W. Arthur, J.D. Lindh, M.L. Dahl, F. Sjöqvist // *Therapeutic drug monitoring*. – 2007. – Vol. 29. – № 4. – C. 417–422.

204. Perry, P.J. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial / P.J. Perry, B.C. Lund, T. Sanger // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 21. – № 1. – C. 14–20.

205. Perry, P.J. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients / P.J. Perry, D.D. Miller, S.V. Arndt, R.J. Cadoret // *The American journal of psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – № 2. – C. 231.

206. Potkin, S.G. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia / S.G. Potkin, R. Bera, B. Gulaskaram // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – № 55(Suppl B). – C. 133–136.

207. Prah, P. National changes in oral antipsychotic treatment for people with schizophrenia in primary care between 1998 and 2007 in the United Kingdom / P. Prah, I.

Petersen, I. Nazareth, K. Walters, D. Osborn // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2012. – Vol. 21. – № 2. – C. 161–169.

208. Prata, D.P. Dopaminergic genes influence early response to atypical antipsychotics in patients with first presentation of psychosis / D.P. Prata, R. Gafoor, V. Kay, M. Arranz, J. Munro, P. McGuire // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 32. – № 4. – C. 566–569.

209. Preskorn, S. H. Therapeutic drug monitoring: Principles and practice /S.N. Preskorn, M.J. Burke,G.A. Fast // *Ther Drug Monit* 1993 ; 16 : 611 – 641

210. Preskorn, S. H . Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients / S.H. Preskorn // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – C. 301–306.

211. Preskorn, S.H. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: part 1 /S.H. Preskorn // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – C. 199–204.

212. Preskorn, SH. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: part 2. Metabolism and elimination / S.H. Preskorn // *Journal of Psychiatric Practice®*. – 2012. – Vol. 18. – № 5. – C. 361–368.

213. Prior, T. I. Drug metabolism and atypical antipsychotics / T. I. Prior, P. S. Chue, P. Tibbo, G. B. Baker // *European neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 9. – № 4. – C. 301–309.

214. Rao, M.L. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring / M.L. Rao, C. Hiemke, K. Grasmäder, P. Baumann // *Fortschritte der Neurologie–Psychiatrie*. – 2001. – Vol. 69. – № 11. – C. 510–517.

215. Riedel, M. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects / M. Riedel, M.J. Schwarz, M. Strassnig, I. Spellmann, A. Müller–Arends, K. Weber, J. Zach, N. Müller, H.J. Möller // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2005. – Vol. 255. – № 4. – C. 261–268.

216. Ruberg, S.J. Identification of early changes in specific symptoms that predict longer-term response to atypical antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia / S.J. Ruberg, L. Chen, V. Stauffer, H. Ascher-Svanum, S. Kollack-Walker, R.R. Conley, J. Kane, B.J. Kinon // *BMC psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – C. 23.

217. Rummel-Kluge, C. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons / C. Rummel-Kluge, K. Komossa, S. Schwarz, H. Hunger, F. Schmid, W. Kissling, J.M. Davis, S. Leucht // *Schizophrenia bulletin*. – 2012. – Vol. 38. – № 1. – C. 167–177.

218. Sachse, C. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences / C. Sachse, J. Brockmüller, S. Bauer, I. Roots // *American journal of human genetics*. – 1997. – Vol. 60. – № 2. – C. 284.

219. Sachse, C. (1999) Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine / C. Sachse, J. Brockmüller, S. Bauer, I. Roots // *British journal of clinical pharmacology*. – 1999. – Vol. 47. – № 4. – C. 445–449.

220. Schinkel, A. H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier / A.H. Schinkel // *Advanced drug delivery reviews*. – 1999. – Vol. 36. – № 2. – C. 179–194.

221. Schulze, T.G. (2001) Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia / T.G. Schulze, J. Schumacher, D.J. Müller, H. Krauss, D. Alfter, A. Maroldt, G. Ahle, A.O. Maroldt, A. Novo y Fernandez, T. Weber // *American journal of medical genetics*. – 2001. – Vol. 105. – № 6. – C. 498–501.

222. Sernyak, M.J. Undiagnosed hyperglycemia in patients treated with atypical antipsychotics / M.J. Sernyak, B. Gulanski, R. Rosenheck // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – № 11. – C. 1463–1467.

223. Seto, K. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? / K. Seto, J. Dumontet, M.H. Ensom // *Therapeutic drug monitoring*. – 2011. – Vol. 33. – № 3. – C. 275–283.

224. Shen, W.W. Akathisia: an overlooked, distressing, but treatable condition/ W.W. Shen // *The Journal of nervous and mental disease*. – 1981. – Vol. 169. – № 9. – C. 599–600.

225. Shirzad, A.A. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome / A.A. Shirzadi, S.N. Ghaemi // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 14. – № 3. – C. 152–164.

226. Si, T.M. Factors that influence the prescription of antipsychotics for patients with schizophrenia in China / T.M. Si, L. Shu, K.Q. Li, X.H. Liu, Q.Y. Mei, G.H. Wang, P.S. Bai, L.P. Ji, X.S. Chen, C. Ma, J.G. Shi, H.Y. Zhang, H. Ma, X. Yu // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2011. – Vol. 9. – № 3. – C. 122–128.

227. Simon, V. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review / V. Simon, R. van Winkel, M. De Hert // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – № 7. – C. 1041–1050.

228. Simpson, G.M. Blood levels of neuroleptics: state of the art / G.M. Simpson, K. Yadalam // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1985. – Vol. 46. – № 5. – C. 22–28.

229. Skogh, E. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N–demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting / E. Skogh, M. Reis, M.L. Dahl, J. Lundmark, F. Bengtsson // *Therapeutic drug monitoring*. – 2002. – Vol. 24. – № 4. – C. 518–526.

230. Smith, S. The effects of antipsychotic–induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis / S. Smith, M.J. Wheeler, R. Murray, V. O'Keane // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2002. – Vol. 22. – № 2. – C. 109–114.

231. Sparshatt, A. A systematic review of aripiprazole—dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug

monitoring / A. Sparshatt, D. Taylor, M.X. Patel, S. Kapur // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2002. – Vol. 22. – № 2. – C. 109–114.

232. Sparshatt, A. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review / A. Sparshatt, D. Taylor, M.X. Patel, S. Kapur // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – № 8. – C. 1108.

233. Steimer, W. Pharmacogenetics: Genotyping of Cytochromes P450 2D6 and 2C19 in Psychiatric Patients Treated With Tricyclic Antidepressants (Tca) or Neuroleptics / W. Steimer, B. Müller, S. Leucht, W. Kissling // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 1999 – Vol. 21. – № 4. – C. 474.

234. Steinert, T. Which neuroleptic would psychiatrists take for themselves or their relatives? / T. Steinert // *European psychiatry*. – 2003. – Vol. 18. – № 1. – C. 40–41.

235. Stephenson, J.J. Adherence to oral second-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims / J.J. Stephenson, O. Tunceli, T. Gu, D. Eisenberg, J. Panish, C. Crivera, R. Dirani // *International journal of clinical practice*. – 2012. – Vol. 66. – № 6. – C. 565–573.

236. Steven, J. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine / J. Steven, M.D. Lamberti, D. Olson, J.F. Crilly, T. Olivares, G.C. Williams, X. Tu, M. Dietz // *The American journal of psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – № 7. – C. 1273–1276.

237. Streetman, D.S. Jr. Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the "Cooperstown cocktail" / D.S. Streetman, J.F. Bleakley, J.S. Kim, A.N. Nafziger, J.S. Leeder, A. Gaedigk, R. Gotschal, G.L. Kearns, J.S. Bertino // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2000. – Vol. 68. – № 4. – C. 375–383.

238. Stroup, T.S. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study / T.S.



Stroup, J.A. Lieberman, J.P. McEvoy, M.S. Swartz, S.M. Davis, G.A. Capuano, R.A. Rosenheck, R.S. Keefe, A.L. Miller, I. Belz, J.K. Hsiao // *The American journal of psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – № 3. – C. 415–427.

239. Suzuki, T. Effects of the CYP2D6\*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia / T. Suzuki, K. Mihara, A. Nakamura, G. Nagai, S. Kagawa, K. Nemoto, I. Ohta, H. Arakaki, T. Uno, T. Kondo // *Therapeutic drug monitoring*. – 2011. – Vol. 33. – № 1. – C. 21–24.

240. Suzuki, T. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation / T. Suzuki, G. Remington, B.H. Mulsant, H. Uchida, T.K. Rajji, A. Graff-Guerrero, M. Mimura, D.C. Mamo // *Psychiatry research*. – 2012. – Vol. 197. – № 1. – C. 1–6.

241. Suzuki, Y. Dose-dependent effects of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia / Y. Suzuki, S. Ono, T. Sugai, N. Fukui, J. Watanabe, N. Tsuneyama, T. Someya // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2011. – Vol. 26. – № 6. – C. 440–443.

242. Taylor, M. "Do unto others as..."—which treatments do psychiatrists prefer? / M. Taylor, T. Brown // *Scottish medical journal*. – 2007. – Vol. 52. – № 1. – C. 17–19.

243. Theisen, F.M. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs / F.M. Theisen, S. Gebhardt, M. Haberhausen, M. Heinzl-Gutenbrunner, P.M. Wehmeier, J.C. Krieg, J. Hebebrand // *Psychiatric genetics*. – 2005. – Vol. 15. – № 4. – C. 285–289.

244. Thieda, P. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia / P. Thieda, S. Beard, A. Richter, J. Kane // *Psychiatric Services*. – 2014. – Vol. 54. – № 4. – C. 508–516.

245. Tiihonen, J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study / J. Tiihonen, K. Wahlbeck, J.

Lönnqvist, T. Klaukka, J.P. Ioannidis, J. Volavka, J. Haukka // *BMJ.*– 2006. – Vol. 333. – № 7561. – C. 224.

246. Tsuboi, T. Challenging the need for sustained blockade of dopamine D 2 receptor estimated from antipsychotic plasma levels in the maintenance treatment of schizophrenia: A single-blind, randomized, controlled study / T. Tsuboi, T. Suzuki, R.R. Bies, G. Remington, B. G. Pollock, M. Mimura, H. Uchida // *Schizophrenia research.* – 2015. – Vol. 164. – № 1. – C. 149–154.

247. Tugg, L.A. Relationship between negative symptoms in chronic schizophrenia and neuroleptic dose, plasma levels and side effects / L.A. Tugg, D. Desai, P. Prendergast, G. Remington, K. Reed, R.B. Zipursky // *Schizophrenia research.* – 1997. – Vol. 25. – № 1. – C. 71–78.

248. Van Putten, T. Neuroleptic plasma levels / T.Van Putten, S. R. Marder, W.C. Wirshing, M. Aravagiri, N. Chabert // *Schizophrenia bulletin.* – 1991. – Vol. 17. – № 2. – C. 197.

249. Vanderzwaag, C. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges / C. Vanderzwaag, M. McGee, J.P. McEvoy, O. Freudenreich, W.H. Wilson, T.B. Cooper // *The American journal of psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – № 12. – C. 1579.

250. Vojvoda, D. Monozygotic twins concordant for response to clozapine / D. Vojvoda, K. Grimmell, M. Sernyak // *The Lancet.* – 1996. – T. 347. – №. 8993. – C. 61.

251. Volavka, J. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol / J. Volavka, P. Czobor, T.B. Cooper, B. Sheitman, J. P. Lindenmayer, L. Citrome, J.A. Lieberman // *The Journal of clinical psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – № 1. – C. 57–61.

252. Watson, R. DHEA in human health and aging / R. Watson.– Boca Raton: CRC Press, 2011.– 472 c.

253. Weinbrenner, S. Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund / S. Weinbrenner, H.J. Assion, T.

Stargardt, R. Busse, G. Juckel, C.A. Gericke // *Pharmacopsychiatry*. – 2009. – Vol. 42. – № 2. – C. 66.

254. Weinmann, S. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results / S. Weinmann, S. Hoerger, M. Erath, R. Kilian, W. Gaebel, T. Becker // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – № 8. – C. 1299–1306.

255. West, J.C. Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice / J.C. West, J.E. Wilk, M. Olfson, D.S. Rae, S. Marcus, W.E. Narrow, H.A. Pincus, D.A. Regier // *Psychiatric Services*. – 2005.–Vol. 56.– № 3.–C. 283–291.

256. Wetzel, H. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study / H. Wetzel, I. Anghelescu, A. Szegedi, J. Wiesner, H. Weigmann, S. Härter, C. Hiemke // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1998. – Vol. 18. – № 1. – C. 2–9.

257. Williams, A.M. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology, and Management / A.M. Williams, S.H. Park // *CNS drugs*. – 2015. – Vol. 29. – № 2. – C. 101–111.

258. Wong, J.O. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment–refractory Chinese schizophrenic patients / J.O. Wong, S.P. Leung, T. Mak, R.M. Ng, K.T.Chan, H.Hon–Kee Cheung, W.K. Choi, J. Lai, A. Wai–Kiu Tsang // *Progress in Neuro–psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – № 2. – C. 251–264.

259. Wong, S.L. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function / S.L. Wong, S. Menacherry, D. Mulford, P.J. Schmitz, C. Locke, G.R. Granneman // *European journal of clinical pharmacology*. – 1997. – Vol. 52. – № 3. – C. 223–227.

260. Woods, S.W. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics / S.W. Woods // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2003.– Vol.64.–№ 6.– C. 663–667.

261. Yasui–Furukori, N. Gender–specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia / N. Yasui–Furukori, M. Saito, T. Nakagami, N. Sugawara, Y. Sato, S. Tsuchimine, S. Kaneko // *Progress in Neuro–Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. – № 3. – C. 537–540.

262. Yilmaz, Z. Antipsychotics, dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta–analysis / Z. Yilmaz, C.C. Zai, R. Hwang, S. Mann, T. Arenovich, G. Remington, Z.J. Daskalakis // *Schizophrenia research*. – 2012. – Vol. 140. – № 1. – C. 214–220.

263. Zhou, S.F. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2 / S.F. Zhou, B. Wang, L.P. Yang, J.P. Liu // *Drug metabolism reviews*. – 2010. – Vol. 42. – № 2. – C. 268–354.

264. Zullino, D.F. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine / D.F. Zullino, D. Delessert, C.B. Eap, M. Preisig, P. Baumann // *International clinical psychopharmacology*. – 2002. – Vol. 17. – № 3. – C. 141–143.

# Приложение

## Приложение № 1. Регистрационная карта первого этапа исследования

№ пациента в базе \_\_\_\_\_

1. Ф.И.О \_\_\_\_\_”

Возраст \_\_\_\_\_ лет

Пол М (0) / Ж (1)

2. Период настоящей госпитализации с \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_, итого \_\_\_\_\_ дней.

3. Длительность заболевания \_\_\_\_\_ года/лет.

**4. Количество приступов в анамнезе заболевания**

1. Первый приступ
2. До трех приступов включительно
3. Четыре приступа и более

**5. Преобладающая симптоматика**

1. Психотическая (Галлюцинаторно-параноидная, параноидная) острая
2. Психотическая резидуальная
3. Дезорганизация (Нарушения поведения) острая
4. Дезорганизация резидуальная
5. Кататоническая острая
6. Дефицитарные состояния:

**Диагноз:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6. Количество используемых антипсихотиков в первую неделю госпитализации \_\_\_\_\_

7. Основной антипсихотик первой недели лечения (название, суточная доза, путь введения)

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

8. Дополнительный антипсихотик №1 первой недели лечения (название, суточная доза, путь введения)

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Принимаемая доза является субтерапевтической? Да (1) / Нет (0)

9. Дополнительный антипсихотик №2 первой недели лечения (название, суточная доза, путь введения)

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Принимаемая доза является субтерапевтической? Да (1) / Нет (0)

10. Суммарный максимальный хлорпромазиновый эквивалент на первой неделе лечения \_\_\_\_\_ мг.

11. Препараты сопутствующей терапии (за 2 мес)

Антидепрессанты	Нормотимики	Транквилизаторы	Ноотропные препараты
Холинолитики (корректоры)	Антигистаминовые пр-ты	Соматическая терапия (клинически значимая)	

12. **Изменение терапии** (смена антипсихотика или добавление дополнительного препарата(тов) ) в течение первых 2-х мес госпитализации.

- 1 Не менялась
- 2 Менялась один раз
- 3 Менялась два раза
- 4 Менялась три раза и более

13. **В случае, если проводилось значимое изменение терапии** (нужное подчеркнуть):

А) **Смена антипсихотика** : ( 1 ) ( 0 )      Смена основного АП – 1, смена дополнительного АП - 2

Продолжительность первого курса терапии равна \_\_\_\_\_ (дней)

Препарат второго курса лечения:

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Дата назначения \_\_\_\_\_ (дней от момента начала терапии) Продолжительность курса \_\_\_\_\_ (дней)

Препарат третьего курса лечения:

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Дата назначения \_\_\_\_\_ (дней от момента начала терапии) Продолжительность курса \_\_\_\_\_ (дней)

Б) **Добавление дополнительного препарата(тов)** (антипсихотиков) ( 1 ) ( 0 ):

**Название препарата 1**, суточная доза, путь введения

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Дата назначения \_\_\_\_\_ (дней от момента начала терапии)

Принимаемая доза является субтерапевтической? Да (1) / Нет (0)

**Название препарата 2**, суточная доза, путь введения

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_

Дата назначения \_\_\_\_\_ (дней от момента начала терапии)

Принимаемая доза является субтерапевтической? Да (1) / Нет (0)

**Название препарата 3**, суточная доза, путь введения

\_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг Путь введения: 1- р/о, 2- в/м, 3- другой \_\_\_\_\_  
Дата назначения \_\_\_\_\_ (дней от момента начала терапии)

Принимаемая доза является субтерапевтической? Да (1) / Нет (0)

**14. Возможная причина изменения терапии**

1 – неопределенная 2- недостаточный эффект 3- побочные явления 4- отсутствие в аптеке 5- обострение состояния  
6- другая \_\_\_\_\_

15. Хлорпромазиновый эквивалент при выписке \_\_\_\_\_ мг

**16. Дополнительная информация**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_





## ШКАЛА GSI-S

1. Норма, не болен (отсутствие симптомов, нет заболевания)
2. Пограничное состояние (минимальные симптомы, сохранение способности к эффективной деятельности)
3. Легкое заболевание (слабая выраженность симптомов, субъективное недомогание, незначительное нарушение или сохранение функций)
4. Средняя тяжесть заболевания (некоторые симптомы выражены, умеренное нарушение функций)
5. Выраженное заболевание (явные симптомы, очень значительные функциональные нарушения)
6. Тяжелое заболевание (очень заметные симптомы, неспособность выполнять функции в большинстве сфер деятельности)
7. Относится к пациентам с наивысшей тяжестью заболевания (крайне выраженные симптомы, полная нетрудоспособность, необходимость в постороннем уходе)

Балл по CGI-S \_\_\_\_

## ШКАЛА PANSS

Позитивная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P1 Бред	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P2 Концептуальная дезорганизация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P3 Галлюцинаторное поведение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P4 Возбуждение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P5 Грандиозность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P6 Подозрительность/преслед.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P7 Враждебность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по позитивной субшкале: \_\_\_\_\_

Негативная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P8 Уплощенный аффект	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P9 Эмоциональная отгорожен.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P10 Плохой раппорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P11 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P12 Нарушения абстрактного мышления	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P13 Снижение спонтанности плавности.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P14 Стереотипное мышление.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по негативной субшкале: \_\_\_\_\_

**ШКАЛА PANSS (продолжение)**

<b>Общая психопатология</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
P15 Сомат. озабоченность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P16 Тревога	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P17 Чувство вины	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P18 Напряжение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P19 Манерность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P20 Депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P21 Моторная заторможенность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P22 Некооперативность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P23 Необычные мысли	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P24 Дезориентация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P25 Снижение внимания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P26 Некритичность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P27 Абулия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P28 Импульсивность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P29 Загруженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P30 Активное соц. избегание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по подшкале общей психопатологии: \_\_\_\_\_

Общий балл по шкале PANSS: \_\_\_\_\_





Примечания к визиту 0

---

---

---

---

**Визит 1****Критерии включения в исследование:**

	Да	Нет
Мужчина или женщина в возрасте 18- 65 лет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Диагноз шизофрении по МКБ- 10.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Подписанное пациентом информированное согласие	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Госпитализация в связи с обострением шизофрении.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Стандартная терапия галоперидолом, клопиксолом, клозапином, рисперидоном, кветиапином, оланзапином, арипипразолом, палиперидоном.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Критерии невключения**

	Да	Нет
Заболевания внутренних органов (печени, почек, ССС, ЖКТ и др.) в стадии декомпенсации.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сопутствующий диагноз наркомании и алкоголизма.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ВИЧ, гепатиты В и С.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Обширные операции в анамнезе на органах ЖКТ (резекция желудка и др.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки и другие заболевания ЖКТ, способные клинически значимо нарушать всасывание лекарственных препаратов.

### Основной назначенный нейролептик (данные для целевой дозировки)

**Галоперидол** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  РО,  ИМ,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Зуклопентиксол** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  РО,  ИМ,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Клозапин** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  РО,  ИМ,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Рисперидон** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  РО,  ИМ,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Кветиапин** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  РО,  ИМ,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Оланзапин** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_



Путь введения:  PO,  IM,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Арипипразол** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  PO,  IM,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Палиперидон** Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Кратность приёма: \_\_\_\_\_

Путь введения:  PO,  IM,  OTHER\_\_\_\_\_.

Дата назначения |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

**Произведён забор крови для оценки фармакокинетических показателей**

Дата |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| время |\_\_|\_\_|:|\_\_|\_\_|

## Примечания к визиту 1

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Оценка результатов № 1

### Фармакокинетические показатели

**Галоперидол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

**Зуклопентиксол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

**Клозапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

 **Рisperидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

 **Кветиапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

---

---

**Оланзапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____

---

---

**Арипипразол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____

---

---

**Палиперидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Обнаружены ли отклонения фармакокинетических показателей?**

**НЕТ**     **ДА:**

Концентрация препарата в крови **выше** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Концентрация препарата в крови **ниже** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Отмечено нарушение оптимального соотношения метаболитов  
препарата \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Другое \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Визит 2****Физикальный осмотр:**

Вес (кг) |\_\_|\_\_|\_\_|

АД (мм рт. ст.) |\_\_|\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|

ЧСС (уд/мин) |\_\_|\_\_|\_\_|

Температура тела |\_\_|\_\_|, |\_\_| °С

Произведён забор крови для оценки фармакокинетических показателей и забор крови для определения концентраций пролактина, ДГА и глюкозы.

Дата |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| время |\_\_|\_\_|:|\_\_|\_\_|

**Оценка комплаентности (со слов пациентов и персонала отделения)**

- 100 %**
- 80-99%**
- 50 %- 80 %**
- Менее 50 %**



## ШКАЛА GSI-S

1. Норма, не болен (отсутствие симптомов, нет заболевания)
2. Пограничное состояние (минимальные симптомы, сохранение способности к эффективной деятельности)
3. Легкое заболевание (слабая выраженность симптомов, субъективное недомогание, незначительное нарушение или сохранение функций)
4. Средняя тяжесть заболевания (некоторые симптомы выражены, умеренное нарушение функций)
5. Выраженное заболевание (явные симптомы, очень значительные функциональные нарушения)
6. Тяжелое заболевание (очень заметные симптомы, неспособность выполнять функции в большинстве сфер деятельности)
7. Относится к пациентам с наивысшей тяжестью заболевания (крайне выраженные симптомы, полная нетрудоспособность, необходимость в постороннем уходе)

Балл по CGI-S \_\_\_\_

## ШКАЛА GSI-I

Изменения по сравнению с исходным состоянием

**По сравнению с исходным состоянием общее состояние пациента оценивается как:**

- 1 Очень значительное улучшение (улучшение всех или практически всех показателей, очень высокий уровень активности и минимальные остаточные симптомы, что отражает выраженные изменения)
- 2 Значительное улучшение (заметное улучшение со значительным снижением выраженности симптомов, повышение уровня активности, однако некоторые симптомы сохраняются)
- 3 Минимальное улучшение (некоторое улучшение, отсутствие изменений или клинически незначительное снижение выраженности симптомов, что отражает очень слабые изменения в общем клиническом состоянии, объеме необходимого ухода и функциональных возможностях)
- 4 Без изменений (симптомы существенно не меняются)
- 5 Минимальное ухудшение (некоторое ухудшение, которое не является клинически значимым и отражает очень небольшие изменения в общем клиническом состоянии или функциональных возможностях)
- 6 Значительное ухудшение (заметное ухудшение, сопровождающееся значительным увеличением тяжести симптомов и утратой активности в нескольких областях привычной социальной или профессиональной деятельности)
- 7 Очень значительное ухудшение (выраженное ухудшение, сопровождающееся тяжелым обострением симптомов и нарушением функций)

Балл по CGI-I \_\_\_\_\_

## ШКАЛА PANSS

Позитивная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P1 Бред	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P2 Концептуальная дезорганизация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P3 Галлюцинаторное поведение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P4 Возбуждение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P5 Грандиозность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P6 Подозрительность/преслед.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P7 Враждебность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по позитивной субшкале: \_\_\_\_\_

Негативная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P8 Уплощенный аффект	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P9 Эмоциональная отгорожен.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P10 Плохой раппорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P11 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P12 Нарушения абстрактного мышления	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P13 Снижение спонтанности плавности.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P14 Стереотипное мышление.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по негативной субшкале: \_\_\_\_\_

**ШКАЛА PANSS (продолжение)**

<b>Общая психопатология</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
P15 Сомат. озабоченность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P16 Тревога	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P17 Чувство вины	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P18 Напряжение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P19 Манерность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P20 Депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P21 Моторная заторможенность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P22 Некооперативность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P23 Необычные мысли	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P24 Дезориентация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P25 Снижение внимания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P26 Некритичность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P27 Абулия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P28 Импульсивность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P29 Загруженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P30 Активное соц. избегание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по подшкале общей психопатологии: \_\_\_\_\_

Общий балл по шкале PANSS: \_\_\_\_\_













## Оценка результатов № 2

### Фармакокинетические показатели

**Галоперидол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

**Зуклопентиксол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

**Клозапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

 **Рisperидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

 **Кветиапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

**Оланзапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____

**Арипипразол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____

**Палиперидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови			
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

**Обнаружены ли отклонения фармакокинетических показателей?**

**НЕТ**     **ДА:**

Концентрация препарата в крови **выше** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Концентрация препарата в крови **ниже** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Отмечено нарушение оптимального соотношения метаболитов препарата \_\_\_\_\_

Другое \_\_\_\_\_

**Имеется ли значительная разница в фармакокинетических показателях по сравнению с ВИЗИТОМ 1 ?**

**НЕТ**

**ДА**

**Недостаточный клинический ответ на терапию**

**НЕТ**     **ДА**

**Наличие выраженных побочных эффектов, значимо влияющих на функционирование пациента?**

**НЕТ**     **ДА**

**Экстрапирамидные побочные эффекты**

**Повышение пролактина**

**Повышение глюкозы крови**

**Другое** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

**ВИЗИТ 3****Физикальный осмотр:**

Вес (кг)      |\_\_|\_\_|\_\_|

АД (мм рт. ст.)                      |\_\_|\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|

ЧСС (уд/мин) |\_\_|\_\_|\_\_|

Температура тела |\_\_|\_\_|, |\_\_| °С

Произведён забор крови для оценки фармакокинетических показателей и забор крови для определения концентраций пролактина, ДГА и глюкозы.

Дата |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| время |\_\_|\_\_|:|\_\_|\_\_|

**Оценка комплаентности (со слов пациентов и персонала отделения)**

- 100 %
- 80-99%
- 50 %- 80 %
- Менее 50 %



**ШКАЛА GSI-S**

1. Норма, не болен (отсутствие симптомов, нет заболевания)
2. Пограничное состояние (минимальные симптомы, сохранение способности к эффективной деятельности)
3. Легкое заболевание (слабая выраженность симптомов, субъективное недомогание, незначительное нарушение или сохранение функций)
4. Средняя тяжесть заболевания (некоторые симптомы выражены, умеренное нарушение функций)
5. Выраженное заболевание (явные симптомы, очень значительные функциональные нарушения)
6. Тяжелое заболевание (очень заметные симптомы, неспособность выполнять функции в большинстве сфер деятельности)
7. Относится к пациентам с наивысшей тяжестью заболевания (крайне выраженные симптомы, полная нетрудоспособность, необходимость в постороннем уходе)

Балл по CGI-S \_\_\_\_

## ШКАЛА GSI-I

Изменения по сравнению с исходным состоянием

**По сравнению с исходным состоянием общее состояние пациента оценивается как:**

- 1 Очень значительное улучшение (улучшение всех или практически всех показателей, очень высокий уровень активности и минимальные остаточные симптомы, что отражает выраженные изменения)
- 2 Значительное улучшение (заметное улучшение со значительным снижением выраженности симптомов, повышение уровня активности, однако некоторые симптомы сохраняются)
- 3 Минимальное улучшение (некоторое улучшение, отсутствие изменений или клинически незначительное снижение выраженности симптомов, что отражает очень слабые изменения в общем клиническом состоянии, объеме необходимого ухода и функциональных возможностях)
- 4 Без изменений (симптомы существенно не меняются)
- 5 Минимальное ухудшение (некоторое ухудшение, которое не является клинически значимым и отражает очень небольшие изменения в общем клиническом состоянии или функциональных возможностях)
- 6 Значительное ухудшение (заметное ухудшение, сопровождающееся значительным увеличением тяжести симптомов и утратой активности в нескольких областях привычной социальной или профессиональной деятельности)
- 7 Очень значительное ухудшение (выраженное ухудшение, сопровождающееся тяжелым обострением симптомов и нарушением функций)

Балл по CGI-I \_\_\_\_\_

## ШКАЛА PANSS

Позитивная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P1 Бред	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P2 Концептуальная дезорганизация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P3 Галлюцинаторное поведение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P4 Возбуждение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P5 Грандиозность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P6 Подозрительность/преслед.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P7 Враждебность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по позитивной субшкале: \_\_\_\_\_

Негативная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P8 Уплощенный аффект	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P9 Эмоциональная отгорожен.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P10 Плохой раппорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P11 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P12 Нарушения абстрактного мышления	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P13 Снижение спонтанности плавности.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P14 Стереотипное мышление.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по негативной субшкале: \_\_\_\_\_

**ШКАЛА PANSS (продолжение)**

<b>Общая психопатология</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
P15 Сомат. озабоченность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P16 Тревога	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P17 Чувство вины	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P18 Напряжение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P19 Манерность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P20 Депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P21 Моторная заторможенность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P22 Некооперативность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P23 Необычные мысли	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P24 Дезориентация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P25 Снижение внимания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P26 Некритичность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P27 Абулия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P28 Импульсивность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P29 Загруженность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P30 Активное соц. избегание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общий балл по подшкале общей психопатологии: \_\_\_\_\_

Общий балл по шкале PANSS: \_\_\_\_\_













**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ № 3****Фармакокинетические показатели** **Галоперидол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

 **Зуклопентиксол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация	метаболита(ов)	в	плазме
крови	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

 **Клозапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

**Рисперидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

**Кветиапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

**Оланзапин**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

 **Арипипразол**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация метаболита(ов) в плазме  
крови \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

 **Палиперидон**

Концентрация в плазме крови \_\_\_\_\_

Метаболит(ы) \_\_\_\_\_

Концентрация \_\_\_\_\_ метаболита(ов) \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_\_ плазме  
крови \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Обнаружены ли отклонения фармакокинетических показателей?**

**НЕТ**     **ДА:**

Концентрация препарата в крови **выше** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Концентрация препарата в крови **ниже** оптимальной терапевтической концентрации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Отмечено нарушение оптимального соотношения метаболитов препарата \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Другое \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

---

**Наличие выраженных побочных эффектов, значимо влияющих на функционирование пациента?**

**НЕТ**     **ДА**

**Экстрапирамидные побочные эффекты**

**Повышение пролактина**

**Повышение глюкозы крови**

**Другое** \_\_\_\_\_

---

---

---

---



## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательное  
явление: \_\_\_\_\_

Дата начала:

20     
 День Месяц Год

Дата окончания:

20      
 День Месяц Год

Не закончено

Тяжесть:

Лёгкая Средняя Высокая

Требует ли  
медикаментозного  
лечения?

Нет

Да- уточнить лекарственный  
 препарат \_\_\_\_\_

(доза, длительность и частота приёма описываются в  
сопутствующей терапии)

Связь с принимаемым основным антипсихотиком:

Не связано

Маловероятно

Вероятно



**Приложение № 3. Графики зависимости концентрации АП от дозы**

Рисунок № 7. Зависимость концентрации галоперидола в плазме крови от суточной дозы.

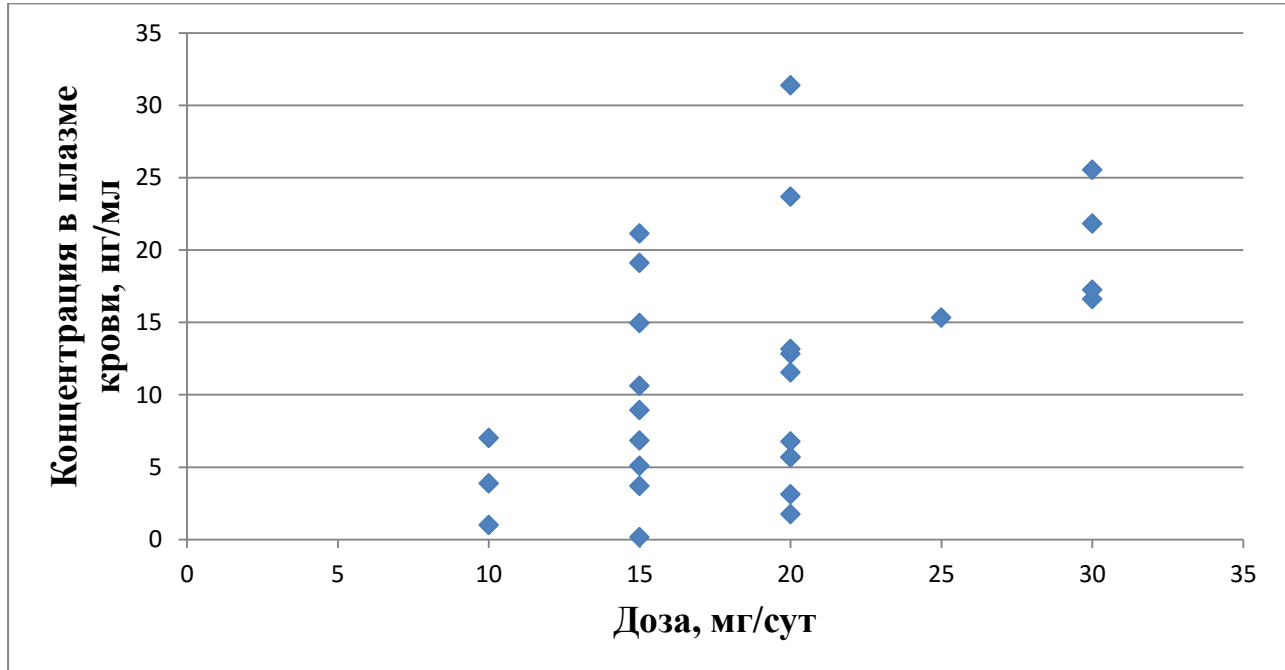


Рисунок № 8. Зависимость концентрации рисперидона в плазме крови от суточной дозы.

