

Оптимизация психиатрического лечения с помощью терапевтического лекарственного мониторинга

Лариса Андреевна Бурьгина¹, Сергей Александрович Голубев^{1,2,3}, Анна Константиновна Сергеева¹

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анна Константиновна Сергеева, annuta0509@mail.ru

Резюме

Обоснование: в условиях развития персонализированной медицины особую значимость приобретает терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), позволяющий повысить безопасность и эффективность психофармакотерапии. **Цель работы:** систематизация и обобщение данных современных исследований, посвященных применению ТЛМ в психиатрической практике. **Материал и методы:** проведен обзор статей в базе данных PubMed, опубликованных за период с 2018 по 2024 г., с использованием ключевых слов, отражающих применение ТЛМ для различных групп психотропных препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков). Анализ включал рекомендации рабочей группы AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie), а также исследования новых подходов к забору биоматериала. **Результаты:** в анализированных работах приведены клинические обоснования регулярного применения ТЛМ при назначении препаратов с узким терапевтическим окном (клозапин, литий, вальпроат). Обсуждается способность ТЛМ выявлять индивидуальные особенности метаболизма, оценивать комплаентность, предотвращать псевдорезистентность. Исследователи отмечают ограниченность данных о корреляции «концентрация-эффект» для большинства антидепрессантов. Рассмотрены альтернативные методы мониторинга (анализ слюны, микропроб крови), позволяющие повысить доступность процедуры. **Выводы:** ТЛМ представляет собой эффективный инструмент оптимизации психиатрического лечения, особенно при применении антипсихотиков и нормотимиков. Внедрение менее инвазивных методов и повышение информированности специалистов может способствовать более широкому использованию ТЛМ в клинической практике.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг, психотропные препараты, антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, комплаентность, персонализированная медицина, концентрация в крови, клозапин

Для цитирования: Бурьгина Л.А., Голубев С.А., Сергеева А.К. Оптимизация психиатрического лечения с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. *Психиатрия*. 2025;23(6):113–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-113-124>

REVIEW

UDC 616-08-07

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-113-124>

Optimization of Psychiatric Treatment through Therapeutic Drug Monitoring

Larisa A. Burygina¹, Sergey A. Golubev^{1,2,3}, Anna K. Sergeeva¹

¹SBHI Psychiatric clinic No.4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

²FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

³FSBI CPE Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Anna K. Sergeeva, annuta0509@mail.ru

Summary

Background: therapeutic drug monitoring (TDM) is becoming particularly important in the context of growing interest in personalized medicine, due to its ability to increase the effectiveness and safety of psychopharmacotherapy. **The aim** was to systematize and summarize current research data on the use of TDM in psychiatric practice. **Material and Methods:** a narrative review was conducted using the PubMed database using keywords related to the use of TDM for various classes of psychotropic drugs (antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers). The analysis included recommendations from the AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) working group as well as emerging methods for biological sample collection. **Results:** analyzed articles supports a clinical evidence of the regular use of TDM for medications with a narrow therapeutic window (clozapine, lithium, valproate). The authors discuss the ability of TDM to help identify individual metabolic differences, assess treatment adherence, and prevent pseudo-resistance. Limited data are available on the concentration-effect

correlation for most antidepressants. Alternative monitoring methods (e.g., saliva and dried blood spot testing) are shown as potential ways to improve accessibility of TDM. **Conclusions:** TDM is an effective tool for optimizing psychiatric treatment, especially with antipsychotics and mood stabilizers. The adoption of non-invasive methods of bio-material sampling and increased awareness among healthcare providers may contribute to broader implementation of TDM in clinical settings.

Keywords: therapeutic drug monitoring, psychotropic drugs, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, adherence, personalized medicine, blood concentration, clozapine

For citation: Burygina L.A., Golubev S.A., Sergeeva A.K. Optimization of Psychiatric Treatment through Therapeutic Drug Monitoring. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(6):113–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-113-124>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все больше исследователей проявляют интерес к персонализированной медицине. Одним из направлений современных работ является изучение фармакокинетики, частью которой является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). ТЛМ — измерение уровня концентрации лекарственного вещества в плазме крови.

В свете variability действия психотропных препаратов у разных пациентов проведение ТЛМ в рутинной практике определяет интерес врачей и исследователей. В нарративном обзоре описаны современные взгляды на ТЛМ и его влияние на качество психиатрической помощи, а также рассмотрены работы, описывающие перспективы дальнейших исследований в данной области. Настоящий обзор сосредоточен на анализе данных о лекарственном мониторинге различных групп психотропных препаратов. Рассмотрены публикации о современных методах ТЛМ, их клиническом применении и влиянии на исходы терапии.

Основной целью лекарственного мониторинга является повышение безопасности использования препаратов, а также помощь врачам в принятии решений относительно терапии. В анализированных работах показано, что мониторинг позволяет оценивать приверженность пациентов к лечению [1–3]. Однако существует мнение, что в настоящее время ТЛМ используется недостаточно [4]. Некоторые исследователи рекомендуют проводить учебные курсы по использованию ТЛМ для врачей и других сотрудников медицинских учреждений, чтобы повысить эффективность и клиническую пользу метода лекарственного мониторинга [5, 6].

В последние десятилетия создаются целевые группы для составления рекомендаций по ТЛМ. Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) впервые опубликовала руководство по использованию лекарственного мониторинга в 2004 г., затем в 2018 г. вышла обновленная версия [7]. В руководстве представлено 4 уровня рекомендаций по проведению ТЛМ. Препараты делятся на группы в зависимости от уровня доказательности и пользы терапевтического мониторинга. К уровню 1 («настоятельно рекомендуется») отнесены препараты с установленными терапевтическими диапазонами, для которых проведение мониторинга рекомендовано при титровании дозы и для регулярного контроля безопасности. Уровень 2 («рекомендуется») включает препараты, для которых мониторинг имеет преимущество

для подбора дозы и контроля нежелательных реакций. Для препаратов уровня 3 («полезно») ТЛМ может использоваться для решения трудностей, возникающих в ходе терапии, а к уровню 4 («вероятно полезно») относят препараты, для которых преимущества рутинного ТЛМ не установлены, но для которых мониторинг может быть потенциально полезным в конкретных случаях [7, 8].

Исследования показывают, что фармакокинетика препаратов характеризуется значительными интер- и интраиндивидуальными различиями. Возраст, пол, образ жизни, генетические и метаболические особенности, нарушения функции почек или печени, лекарственные взаимодействия способны влиять на концентрацию лекарств в крови. По мнению авторов, это определяет желательность применения ТЛМ для оптимизации дозы в соответствии с клиническими симптомами [9, 10].

Последние исследования демонстрируют распространенные изменения уровня лекарств в крови у беременных женщин, связанные с особенностями их физиологии. Уровень концентрации препаратов в плазме у детей и подростков также отличается от показателей у взрослых людей. Для пожилых пациентов характерна более высокая концентрация препаратов в крови. Результаты данных работ демонстрируют пользу проведения ТЛМ в этих группах населения для обеспечения безопасного и эффективного лечения [7, 11–14].

Цель обзора: систематизировать и обобщить современные данные о применении терапевтического лекарственного мониторинга в психиатрической практике, дать описание результатов исследований эффективности метода, его ограничений, а также перспективных направлений дальнейших исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проведен нарративный обзор литературы. Источниками информации послужили научные публикации, найденные в базе данных PubMed по ключевым словам: *therapeutic drug monitoring, TDM, psychiatry, antipsychotics, antidepressants, lithium, blood concentration, valproic acid*. В анализ включали оригинальные статьи, систематические обзоры, метаанализы и консенсусные рекомендации, опубликованные в период с 2018 по 2024 г.

Критерии включения: наличие полного текста в открытом доступе, публикации должны были содержать описание, анализ или результаты исследований

применения терапевтического лекарственного мониторинга при лечении психотропными препаратами; статьи, содержащие клинические данные, рекомендации по применению или методологический анализ.

Критерии исключения: статьи, не соответствующие основной теме данного обзора; исследования, не касающиеся психотропных препаратов; дублирующие публикации.

Всего было выявлено более 100 источников, из которых после анализа соответствия критериям отбора в настоящий обзор вошли 68 публикаций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Исследования концентрации антипсихотиков в крови

Множество факторов способно влиять на концентрацию антипсихотика в крови. Наиболее значимы среди них почечная и печеночная недостаточность, а также употребление психоактивных веществ (ПАВ). Лекарственный мониторинг может помочь определить оптимальные уровни препаратов для достижения максимальной эффективности при минимизации побочных эффектов. Некоторые исследователи полагают, что плазменные концентрации могут лучше предсказать клинический ответ, нежели дозы принимаемых препаратов [15]. В связи с этим разрабатывается множество проектов с референсными значениями диапазонов концентраций антипсихотиков в крови.

Изучаются новые методы отбора проб для ТЛМ для снижения затрат на проведение процедуры и улучшения комплаенса пациентов [1]. Исследователи изучают использование альтернативных венозной крови биоматериалов для проведения мониторинга, что более подробно будет освещено ниже. Показано, что лекарственный мониторинг может быть полезен для выявления псевдорезистентности, отсутствия комплаенса, индивидуальных особенностей метаболизма, предупреждения нежелательных лекарственных взаимодействий [10].

Рекомендации группы AGNP [7] включают галоперидол, амисульприд, клозапин, оланзапин и некоторые фенотиазины с доказательностью уровня 1 («настоятельно рекомендуется») [16].

Концентрация клозапина в крови зависит от таких факторов, как пол, возраст, вес, курение, сопутствующее применение других лекарственных средств, влияющих на активность CYP450, воспалительные процессы [16, 17]. В частности, фиксированная доза клозапина 400 мг/сут показала значительную вариабельность концентрации в плазме у разных пациентов. Курение снижает концентрацию клозапина в плазме крови, индуцируя CYP1A2, а ингибиторы CYP, такие как флувоксамин, увеличивают концентрацию клозапина в плазме крови до 10 раз [16]. Согласно рекомендациям AGNP [7], терапевтический диапазон концентрации клозапина в плазме крови составляет 350–600 нг/мл. В одной из работ подтверждается связь между концентрацией

клозапина в крови и клиническим эффектом [10]. Показано, что концентрация в плазме крови более 1000 нг/мл может повышать риск развития эпилептических припадков [16, 18]. Однако есть исследование, результаты которого свидетельствуют о том, что превышение концентрации более 1000 нг/мл может не приводить к возникновению серьезных побочных эффектов. На основании своих наблюдений авторы делают вывод, что верхняя граница не должна рассматриваться как абсолютный максимум [19], но подобный вывод основан на анализе небольшой выборки из 8 пациентов.

В отдельных публикациях приведены данные о пользе использования ТЛМ в процессе лечения клозапином пациентов с резистентной к терапии шизофренией. Отмечено, что клозапин назначается гораздо реже, чем это показано по состоянию. Авторы связывают данный факт с опасениями возникновения нежелательных эффектов, вызываемых препаратом. Наиболее опасным из осложнений считают агранулоцитоз, вследствие чего рекомендуется проведение гематологического мониторинга [20].

По мнению авторов одной из работ терапевтический лекарственный мониторинг уровня клозапина в плазме крови помогает определить дозировку, предотвратить риск развития дозозависимых нежелательных реакций, таких как генерализованные клонико-тонические судороги, гиперсаливация [21]. В одном из исследований сообщают об уменьшении количества пациентов с повышенным уровнем концентрации клозапина в крови при проведении ТЛМ, что в свою очередь снижает риск смерти от побочных эффектов препарата [22].

В проведенных исследованиях было выявлено, что значительная часть пациентов (более трети), считающихся резистентными к лечению, имеют субтерапевтический уровень антипсихотических препаратов в плазме крови [23–25]. Авторы полагают, что пациенты могут получать недостаточное или неадекватное лечение, а не быть резистентными к нему. Часть исследователей считают, что ТЛМ может способствовать преодолению недоиспользования клозапина среди клиницистов [26].

Изучение связи между суточной дозой оланзапина и его концентрацией в плазме крови обнаружило, что концентрация линейно возрастает с увеличением суточной пероральной дозы [27]. По результатам одной из работ, прогнозирование зависимости блокады D2-рецепторов от концентрации в плазме особенно достоверно для оланзапина и галоперидола [16]. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) продемонстрировали, что при концентрации оланзапина в крови около 20 нг/мл блокада D2-рецепторов находится в диапазоне 65–80%. Основываясь на анализе заполненности дофаминовых рецепторов, определяемой методом ПЭТ, авторы обозначили оптимальным диапазон концентрации оланзапина 17–44 нг/мл [28]. Рекомендованный диапазон концентрации оланзапина, согласно руководству AGNP, может варьироваться от 20 до 80 мкг/л [7]. Часть авторов

рекомендует проведение регулярного лекарственного мониторинга при терапии оланзапином в связи с вариабельностью плазменных концентраций у пациентов, зависящей от приема сопутствующих лекарственных средств, особенностей метаболизма, а также от пола пациента [27, 29–31].

Для амисульприда руководство AGNP предлагает поддерживать терапевтический диапазон 100–320 нг/мл [7]. В одном из исследований в качестве оптимальной терапевтической концентрации амисульприда в плазме принят показатель около 367 нг/мл [16]. Есть работа, описывающая широкую вариабельность плазменных концентраций амисульприда, зависящую от пола, возраста, функции почек и различных лекарственных взаимодействий [32]. По мнению некоторых авторов, необходимы дальнейшие исследования для уточнения терапевтически эффективной концентрации препарата в крови и получения доказательств связи концентрации с клиническим ответом [16].

Рекомендуемый руководством AGNP терапевтический диапазон для арипипразола 120–270 нг/мл [7]. Недавнее исследование, проведенное в Китае, показало, что у пациентов с концентрацией арипипразола в сыворотке крови более 300 нг/мл, частота ответа на лечение была выше. Авторы предполагают, что изменение концентрации арипипразола выше рекомендованного диапазона может потенциально улучшить ответ пациентов на лечение [16]. В другой работе продемонстрировано, что концентрация ниже рекомендованного диапазона, является достаточной для поддержания двухлетней ремиссии [33]. Согласно рекомендации авторов, для корректного проведения ТЛМ арипипразола необходимо измерять концентрацию не только основного вещества, но и его активного метаболита [34]. Однако в настоящее время связь между концентрацией в крови и эффективностью или нежелательными лекарственными реакциями остается недоказанной.

В руководстве Американской психиатрической ассоциации по лечению людей с психическими расстройствами говорится о том, что полностью польза терапевтического мониторинга антипсихотических препаратов неясна, за исключением мониторинга концентрации клозапина или оценки приверженности к лечению [35]. Опубликовано исследование, демонстрирующее отклонение плазменной концентрации антипсихотиков от рекомендуемых терапевтических диапазонов почти у каждого второго пациента при проведении лекарственного мониторинга [36], что предполагает пользу проведения мониторинга для корректного лечения пациентов.

В одной из работ проводилась оценка концентрации антипсихотиков в плазме при переходе от оральной формы препарата на препарат пролонгированного действия, используя для перехода систему эквивалентных доз, а для оценки влияния препарата на организм — ПЭТ и ТЛМ. В ходе исследования были сделаны выводы о том, что концентрация препарата в крови

вариабельна и зависит от индивидуальных особенностей пациента, и ТЛМ дает более точную информацию, нежели эквивалентные дозы, так как учитывает часть фармакокинетических особенностей препарата [37]. Верный расчет эквивалентов между таблетированными и инъекционными формами затруднителен, что, по мнению авторов, демонстрирует эффективность использования ТЛМ для контроля поддержания прежней концентрации препарата при переходе с одной формы препарата на другую [38].

В результате опроса 1237 психиатров выяснилось, что 37,9% из них никогда не использовали ТЛМ при терапии антипсихотиками. Недостаточное использование лекарственного мониторинга авторы связали с ограниченными знаниями и недостаточной доступностью метода [39].

Исследования концентрации антидепрессантов в крови

Проведение лекарственного мониторинга антидепрессантов в настоящее время менее распространено, нежели проведение ТЛМ антипсихотиков. Существует мнение, что основным препятствием на пути к более широкому применению мониторинга является отсутствие надежных данных о терапевтическом диапазоне концентрации препаратов, а также то, что часть имеющихся исследований сообщают о недостаточной корреляции между концентрацией и клиническим эффектом антидепрессантов [1, 40, 41]. Авторы одной из работ связывают это с возможными методологическими недостатками проводимых исследований [40].

Существует публикация, подтверждающая корреляцию между ингибированием обратного захвата серотонина и концентрацией препарата в плазме крови [9]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) относятся к категории 2 (эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин, сертралин) или 3 (флуоксетин), согласно рекомендациям руководства AGNP [7]. Единственный СИОЗС, для которого существует рекомендации уровня 1, — циталопрам, терапевтический диапазон которого составляет от 50 до 110 нг/мл [7]. Некоторые авторы отмечают, что для циталопрама существует положительная корреляция между концентрацией в плазме крови и ответом на лечение [16]. Есть мнение, что тенденция к повышению эффективности у пациентов с концентрацией препарата в плазме крови выше 50 нг/мл была выявлена на основании ограниченных данных, и эту связь в исследованиях воспроизвести не удается [42]. Доказательность связи между концентрацией эсциталопрама и его клиническим эффектом низкая (уровень С). Тем не менее предлагается целевой диапазон 20–40 нг/мл для уровня концентрации в крови эсциталопрама [10].

В одном из исследований проводилась оценка концентрации пароксетина у пациентов с большим депрессивным эпизодом на 4-й неделе приема препарата. Клинической эффект лечения оценивали на 8-й неделе приема. Было выявлено, что наибольший клинический эффект достигался при концентрации пароксетина

в диапазоне от 65 до 120 нг/мл. При концентрации выше 120 нг/мл чаще наблюдались такие побочные эффекты, как набор веса и поражения печени, однако более выраженный клинический эффект отмечен не был [43].

Изучали корреляцию между концентрацией миртазапина в крови и его клиническим эффектом. Полученные данные продемонстрировали недостаточную связь между этими показателями, что исследователи связали с фармакодинамическим профилем препарата [44]. Описана слабая линейная зависимость между пероральной дозой препарата и его концентрацией в плазме, однако это не подтверждает связь «концентрация-эффект» [16].

При использовании дулоксетина рекомендованный диапазон концентрации составил от 20 до 120 нг/мл [45]. Нейровизуализационные исследования показали, что при концентрации препарата в крови выше 10–15 нг/мл достигается блокада 80% транспортеров серотонина, а при 58 нг/мл — 50% блокада транспортеров норадреналина. В связи с механизмом действия дулоксетина для лечения некоторых пациентов могут быть эффективны низкие концентрации препарата, в то время как другим могут потребоваться более высокие концентрации для достижения эффекта от блокады транспортера норадреналина. Концентрация дулоксетина в крови может меняться под влиянием курения и приема некоторых лекарственных препаратов. Поэтому для подбора дозы дулоксетина авторами настоятельно рекомендуется проводить терапевтический мониторинг [45].

Согласно имеющимся данным, терапевтический диапазон концентрации для венлафаксина составляет от 140 до 600 нг/мл [46]. Пациенту, у которого отсутствует клинический ответ, несмотря на концентрацию более 1000 нг/мл, по мнению авторов следует предложить другой антидепрессант [47]. В одном из исследований описывается, что нежелательные лекарственные реакции, возникающие при приеме венлафаксина, связаны с концентрацией препарата в плазме крови, на основании чего авторы рекомендуют проведение ТЛМ для решения проблем переносимости антидепрессанта [48].

Есть исследования, демонстрирующие связь концентрации в крови трициклических антидепрессантов (ТЦА) и их эффективности [40, 41]. Однако рекомендации по проведению ТЛМ для ТЦА направлены скорее на повышение безопасности лечения в связи с кардиотоксичностью данной группы антидепрессантов [40]. Лекарственный мониторинг способен помочь в предупреждении развития побочных эффектов, интоксикаций, которые могут быть смертельно опасны для пациентов [16].

Польза проведения ТЛМ антидепрессантов описана при комбинированной терапии с препаратами других групп [49], к примеру, при использовании сертралина совместно с клозапином для подтверждения эффективных концентраций сертралина в крови [50].

Мнения относительно пользы применения ТЛМ при лечении антидепрессантами различаются. Некоторые считают, что, несмотря на малое количество данных, лекарственный мониторинг полезен, чтобы оптимизировать лечение [41]. Есть исследование, демонстрирующее различия концентрации антидепрессантов в крови у разных людей более, чем в 20 раз [40]. Полипрагмазия, неуверенность в приверженности к лечению, отсутствие ответа или побочные реакции при применении антидепрессантов, по мнению авторов, позволяют рассматривать терапевтический лекарственный мониторинг в качестве действенного инструмента персонализированной медицины [5, 16, 45, 51].

Исследования применения ТЛМ других групп психотропных препаратов

Согласно рекомендациям по применению препарата лития, его уровень в крови следует измерять раз в неделю на начальном этапе приема и раз в 2–3 месяца на этапе поддерживающей дозы [9]. Имеется и альтернативное мнение, что после установления концентрации препарата достаточно проводить мониторинг 1 раз в год [16]. В основном, согласно современным исследованиям, эффективная концентрация лития в сыворотке крови составляет около 0,3–1,2 ммоль/л [7, 9, 16]. В руководстве AGNP [7] препарат лития имеет рекомендацию 1 уровня, то есть ТЛМ является обязательной к проведению по соображениям безопасности. Однако есть данные, что ТЛМ не проводится у половины пациентов, принимающих карбонат лития [9]. Стабильные концентрации при терапии литием достигаются примерно через 5–7 дней от начала лечения, и забор крови для проведения лекарственного мониторинга следует проводить через 12 + 1 ч после последнего приема препарата [16]. Среди опасных нежелательных реакций — хроническая почечная недостаточность (ХПН). В одном из исследований было показано, что прекращение приема лития после развития ХПН не уменьшает скорость снижения почечной функции. Авторы обосновывают необходимость не только оценки функции почек перед назначением карбоната лития, но и регулярного ТЛМ для предупреждения нефротоксичности [9].

Вальпроевая кислота также имеет уровень рекомендаций 1 в руководстве AGNP [7]. Терапевтический диапазон вальпроата составляет от 50 до 100 мкг/мл. Вальпроевая кислота является ингибитором цитохрома р450 и может повышать концентрацию других препаратов, что, в свою очередь, способно повысить частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций. Концентрацию вальпроата в плазме крови рекомендуют контролировать каждые 3–6 месяцев, а также при необходимости изменения дозировки или возникновении побочных реакций. Подходящее время для взятия образцов крови — 12 ч после последнего приема для обычных вальпроатов и 24 ч для препаратов пролонгированного действия [16].

Как и в случае с литием, ТЛМ для карбамазепина является обязательным, согласно руководству AGNP,

по соображениям безопасности и имеет уровень рекомендаций 1 [7]. К числу опасных для жизни побочных эффектов карбамазепина могут относиться гипонатриемия и агранулоцитоз. Терапевтический диапазон концентрации карбамазепина в плазме крови составляет 4–12 мкг/мл. Забор крови для мониторинга карбамазепина следует проводить через 12 часов после приема последней дозы каждые 6–12 месяцев. Есть исследование, показывающее возможность измерения уровня карбамазепина в образцах мочи, демонстрирующее хорошую корреляцию с результатами ТЛМ уровня препарата в плазме крови [16].

Терапевтический диапазон окскарбазепина составляет 10–35 мкг/мл, рекомендуемый уровень мониторинга окскарбазепина — 2 [7]. В настоящее время большинство исследований, касающихся ТЛМ окскарбазепина, посвящены лечению эпилепсии, а не психических расстройств [16].

Терапевтический диапазон концентрации в крови ламотриджина составляет 3–15 мкг/мл, а уровень рекомендаций по ТЛМ — 2 [7]. По мнению некоторых авторов, важность проведения мониторинга неоднозначна, так как количество данных в настоящее время недостаточно, а наличие корреляции между концентрацией в крови и клиническим эффектом подтверждается не во всех исследованиях [16].

Исследований, посвященных лекарственному мониторингу транквилизаторов в психиатрической практике, на данный момент недостаточно. Бензодиазепины могут накапливаться в головном мозге, что пролонгирует их действие, несмотря на снижение концентрации препарата в крови. Это ставит под сомнение пользу проведения ТЛМ для оценки клинического эффекта и побочных действий. Однако существует исследование, утверждающее, что мониторинг концентрации бензодиазепинов в крови может быть полезен при проведении детоксикации [52].

Мнения о положительных аспектах использования и ограничениях метода

В настоящее время существуют рекомендации целевой группы по терапевтическому мониторингу лекарственных средств AGNP по использованию ТЛМ [7], основанные на предположении о корреляции между уровнем препарата в крови и его клиническим эффектом. В руководстве представлено 154 препарата, для которых приведен диапазон концентраций, связанный с наибольшей эффективностью и наименьшим риском развития нежелательных лекарственных реакций. Для терапевтического мониторинга рекомендуется брать кровь на уровне минимума (то есть непосредственно перед первым приемом препарата в сутки, а в случае применения препарата пролонгированного действия — непосредственно перед инъекцией).

По мнению некоторых авторов, отсутствие терапевтических референсных диапазонов для немалого количества препаратов ограничивает полезность ТЛМ [53]. Другие пишут, что данные о связи между концентрацией, эффективностью и побочными эффектами весьма

немногочисленны и противоречивы [54]. Однако другие исследователи полагают, что терапевтические диапазоны, предлагаемые для уровня концентрации антипсихотиков в крови, можно подтвердить оценкой занятости D2-рецепторов при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [55].

Индивидуальные особенности метаболизма и чувствительности рецепторов к антипсихотикам могут влиять на соотношение между уровнями концентрации препаратов в крови и блокадой D2-рецепторов. Большинство антипсихотиков влияют не только на дофаминовую регуляцию, но и на другие нейротрансмиттерные системы (например, серотониновую), что может осложнять интерпретацию корреляций результатов ТЛМ, занятости D2-рецепторов и клинической эффективности. В некоторых работах авторы сообщают о недостатке достоверных данных, подтверждающих связь антидепрессантов с предполагаемыми мишенями воздействия, что затрудняет установление корреляции между концентрацией препарата в крови и его эффектом, подтверждаемым методами нейровизуализации [5, 55].

Некоторые исследователи уделяют внимание тому, что представленные в руководстве диапазоны концентраций препаратов неприменимы к таким группам пациентов, как дети и пожилые люди [53]. Беременные женщины относятся к особой группе пациентов, так как беременность влияет на активность цитохромов и фармакокинетику препаратов [56]. Многие исследователи считают, что применение ТЛМ у беременных, детей и возрастных пациентов, несмотря на отсутствие достоверных диапазонов концентрации, может быть полезно, в первую очередь, для предупреждения развития побочных эффектов.

Еще одной причиной, ограничивающей использование ТЛМ в настоящее время, описанной в исследованиях, является дефицит знаний врачей-психиатров о методологии проведения лекарственного мониторинга, что, в свою очередь, ведет к пре- и постаналитическим ошибкам. К примеру, производится забор крови до установления устойчивой концентрации и/или неверно интерпретируются полученные результаты [5, 54].

Необходимость постоянного наблюдения, взятия венозной крови, ведущие к увеличению нагрузки на медицинские организации, а также финансовые затраты на обучение врачей, транспортировку биоматериалов, проведение самой процедуры измерения концентрации препарата в крови, по мнению авторов, могут препятствовать внедрению ТЛМ в рутинную практику. Однако, как отмечают в исследованиях, важно учитывать не только стоимость самого мониторинга, но и то, как ТЛМ может помочь избежать дополнительных затрат, связанных с длительным процессом подбора терапии, лечением нежелательных лекарственных реакций, зависящих от концентрации [57]. Несмотря на имеющиеся недостатки, исследователи признают, что терапевтический лекарственный мониторинг позволяет учитывать индивидуальные особенности метаболизма

препарата у конкретного пациента и позволяет оценить влияние на проводимую терапию таких факторов, как пол, возраст, вредные привычки (курение, употребление ПАВ), лекарственные взаимодействия [5, 45, 57, 58]. ТЛМ помогает оценить комплаентность, уменьшить гипердиагностику псевдорезистентности, предупредить развитие нежелательных лекарственных реакций.

Направления современных исследований

В связи с тем, что лекарственный мониторинг является перспективным методом в развитии персонализированной психофармакотерапии, изучаются новые способы его проведения. К примеру, проводятся исследования по использованию альтернативных биоматериалов, пригодных для измерения уровня концентрации препаратов.

В качестве аналога анализа венозной крови предложено использование сухих пятен крови (DBS — *dried blood spot*, или сухая капля крови — образец капиллярной крови, взятый из пальца или пятки) [59]. По мнению авторов, данный метод позволит уменьшить необходимое для регулярного терапевтического мониторинга количество посещений медицинских учреждений пациентами, что в свою очередь может снизить нагрузку на врачей и повысить комплаентность пациентов.

Наиболее изучен данный метод при анализе концентрации клозапина в крови, поскольку для данного препарата рекомендован регулярный мониторинг плазменной концентрации. Проводимые исследования демонстрируют должную корреляцию между результатами, получаемые путем анализа венозной крови и микропроб [60, 61]. Помимо клозапина проводили анализ возможности использования DBS для таких антипсихотиков, как арипипразол (с его активным метаболитом-дегидроарипипразолом) и палиперидон. Результат также продемонстрировал, что DBS может стать альтернативой для классического ТЛМ [62]. Концентрация антидепрессантов, таких как сертралин, флуоксетин, циталопрам и вортиоксетин, тоже исследована в микропробах крови. В одной из работ авторы пишут о наличии корреляции между результатами, полученными в ходе анализа сухих капель крови, и традиционного ТЛМ [63]. Однако существует мнение, что целесообразность применения данного метода еще необходимо исследовать, так как обучение пациентов забору биоматериала, поиск способа транспортировки и обучения лабораторий аналитической работе может оказаться весьма энергозатратным и дорогостоящим [64].

Другим биоматериалом, изучаемым для проведения регулярного лекарственного мониторинга, является слюна (DSS — *dried saliva spot*). Исследования по определению концентрации антидепрессантов и их метаболитов в слюне показали чувствительность данного метода [39, 63]. Концентрация антипсихотиков в слюне также изучалась. В одном из исследований проанализировали 40 образцов слюны пациентов, получавших антипсихотики (оланзапин, рисперидон,

клозапин, кветиапин, арипипразол). Результаты продемонстрировали пригодность данного метода к проведению ТЛМ [65]. Авторы подчеркивают, что исследование концентрации препаратов в слюне способно упростить проведение регулярного лекарственного мониторинга ввиду более простого способа забора биоматериала. Использование слюны в качестве аналога венозной крови также продемонстрировало свою эффективность при оценке концентрации лития [66].

В некоторых работах проводится оценка эффективности использования мочи для лекарственного мониторинга психофармакотерапии. В одной из публикаций оценивали концентрацию галоперидола, кветиапина, рисперидона и оланзапина. Было показано, что возможно качественно определять антипсихотики в образцах мочи человека. По мнению авторов, это демонстрирует потенциальную пользу анализа мочи для контроля приверженности к лечению [67].

Помимо этого, в настоящее время исследуется использование новой сенсорной системы «леденец» (*lollipop system*). С целью отказа от регулярного забора крови разрабатываются неинвазивные способы контроля концентрации. Пилотный эксперимент использования «умных леденцов», измеряющих уровень клозапина в слюне крыс, выявил значимую корреляцию между полученными данными и результатами измерения концентрации препарата в крови [68].

Использование альтернативных биоматериалов (слюна, капиллярная кровь), по мнению авторов исследований, демонстрируют приемлемую точность и перспективны как методы, повышающие комплаентность и снижающие инвазивность процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что, по мнению многих авторов, ТЛМ способствует оптимизации лечения и повышению его безопасности при применении психотропных препаратов. Понимание индивидуальных особенностей пациентов и тщательный контроль уровня препаратов в крови могут значительно улучшить клинические результаты и качество жизни людей, страдающих от психических расстройств. В то же время в исследованиях пишут об ограничениях и сложностях, связанных с ТЛМ, таких как необходимость постоянного наблюдения, взятия венозной крови, финансовые затраты на проведение терапевтического мониторинга, влияние различных факторов на фармакокинетику психотропных препаратов.

Дальнейшее изучение терапевтического лекарственного мониторинга приведет к более глубокому пониманию процессов, происходящих в организме при применении психотропных средств, и открытию новых возможностей для персонализации терапии. Это в свою очередь поможет обеспечить более высокое качество психиатрической помощи и улучшение уровня жизни психиатрических пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Mercolini L. Editorial: Advances in therapeutic drug monitoring of psychiatric subjects: Analytical strategies and clinical approaches. *Front Psychiatry*. 2022 Oct 18;13:1056380. doi: 10.3389/fpsy.2022.1056380
2. Hart XM, Gründer G, Ansermot N, Conca A, Corruble E, Crettol S, Cumming P, Hefner G, Frajerman A, Howes O, Jukic MM, Kim E, Kim S, Mascalco I, Moriguchi S, Müller DJ, Nakajima S, Osugo M, Paulzen M, Ruhe HG, Scherf-Clavel M, Schoretsanitis G, Serretti A, Spina E, Spigset O, Steimer W, Süzen SH, Uchida H, Unterecker S, Vandenberghe F, Verstuyft C, Zernig G, Hiemke C, Eap CB. Optimisation of pharmacotherapy in psychiatry through therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests: Focus on antipsychotics. *World J Biol Psychiatry*. 2024 Sep;(1):1–86. doi: 10.1080/15622975.2024.2366235
3. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1–2):9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492
4. Češková E, Šilhán P. Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Cas Lek Cesk*. 2023;162(4):148–151.
5. Eap CB, Gründer G, Baumann P, Ansermot N, Conca A, Corruble E, Crettol S, Dahl ML, de Leon J, Greiner C, Howes O, Kim E, Lanzenberger R, Meyer JH, Moessner R, Mulder H, Müller DJ, Reis M, Riederer P, Ruhe HG, Spigset O, Spina E, Stegman B, Steimer W, Stingl J, Suzen S, Uchida H, Unterecker S, Vandenberghe F, Hiemke C. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(8):561–628. doi: 10.1080/15622975.2021.1878427
6. Scherf-Clavel M, Baumann P, Hart XM, Schneider H, Schoretsanitis G, Steimer W, Zernig G, Zurek G. Behind the Curtain: Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs from a Laboratory Analytical Perspective. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2024;46(2):143–154. doi: 10.1097/FTD.0000000000001092
7. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1–2):9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492
8. Dziurkowska E, Wesolowski M. Simultaneous Quantification of Antipsychotic and Antiepileptic Drugs and Their Metabolites in Human Saliva Using UH-PLC-DAD. *Molecules*. 2019;24(16):2953. doi: 10.3390/molecules24162953
9. Hashimoto M, Maeda H, Oniki K, Yasui-Furukori N, Watanabe H, Saruwatari J, Kadowaki D. New Insight Concerning Therapeutic Drug Monitoring—The Importance of the Concept of Psychonephrology. *Biol Pharm Bull*. 2022;45(7):834–842. doi: 10.1248/bpb.b22-00025
10. Krejčí V, Murínová I, Slanař O, Šíma M. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotics. *Prague Med Rep*. 2024;125(2):101–129. doi: 10.14712/23362936.2024.10
11. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, Robinson DG, Goff DC, Kelly DL, Freudenreich O, Piacentino D, Paulzen M, Conca A, Zernig G, Haen E, Baumann P, Hiemke C, Gründer G; American Society of Clinical Psychopharmacology; Pharmakopsychiatrie TDTMTFOTAFNU. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry*. 2020 May 19;81(3):19cs13169. doi: 10.4088/JCP.19cs13169
12. Hashimoto M, Maeda H, Oniki K, Yasui-Furukori N, Watanabe H, Saruwatari J, Kadowaki D. New Insight Concerning Therapeutic Drug Monitoring—The Importance of the Concept of Psychonephrology. *Biol Pharm Bull*. 2022;45(7):834–842. doi: 10.1248/bpb.b22-00025
13. Egberts K, Fekete S, Häge A, Hiemke C, Scherf-Clavel M, Taurines R, Unterecker S, Gerlach M, Romanos M. Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen [Therapeutic drug monitoring to optimize psychopharmacotherapy in children and adolescents — Update and guidelines for practice]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 2021;50(2):133–152. doi: 10.1024/1422-4917/a000845
14. Pennazio F, Brasso C, Villari V, Rocca P. Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Mental Health Treatment: A Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2674. doi: 10.3390/pharmaceutics14122674
15. Simon N, Torrents R, Azorin JM. Comorbidities and the right dose: antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(7–8):507–518. doi: 10.1080/17425255.2022.2113378
16. Biso L, Aringhieri S, Carli M, Scarselli M, Longoni B. Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry:

- Enhancing Treatment Precision and Patient Outcomes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 May 16;17(5):642. doi: 10.3390/ph17050642
17. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(5):MY20096AH1C. doi: 10.4088/JCP.MY20096AH1C
 18. Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, Ozawa A, Nakada A, Kashiwagi H, Okahisa Y, Takao S, Takaki M, Kishi Y, Yamada N. The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(3):227–237. doi: 10.1111/acps.13264
 19. de Haas HJ, Cohen D, de Koning MB, van Weringh G, Petrovic V, de Haan L, Touw DJ, Ignjatovic Ristic D. Clozapine levels and outcomes in Serbian patients with treatment-resistant psychotic disorders previously treated without measuring clozapine levels (CLOSER). *Psychiatry Res*. 2024;339:116070. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116070
 20. Berger SJ, Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: : Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring — eine narrative Übersicht [Safety aspects during treatment with clozapine: Adverse effects, titration, and therapeutic drug monitoring — a narrative review]. *Neuropsychiatr*. 2023;37(3):122–129. doi: 10.1007/s40211-023-00474-z
 21. Molden E. Therapeutic drug monitoring of clozapine in adults with schizophrenia: a review of challenges and strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(10):1211–1221. doi: 10.1080/17425255.2021.1974400
 22. Kitchen D, Till A, Xavier P. Routine clozapine assay monitoring to improve the management of treatment-resistant schizophrenia. *BJPsych Bull*. 2022;46(5):267–270. doi: 10.1192/bjb.2021.36
 23. Ding J, Liu J, Zhang Y, Xing H, Zhang Y, Li L, Zhang S, Wang H, Yang L, Cui X. A retrospective study of clozapine and norclozapine concentration in patients with schizophrenia: Data from the Therapeutic Drug Monitoring Service, 2019–2022. *Asian J Psychiatr*. 2024 Jan;91:103865. doi: 10.1016/j.ajp.2023.103865
 24. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol*. 2015;29(8):892–7. doi: 10.1177/0269881115576688
 25. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, Kaar S, Pillinger T, Reis Marques T, Rogdaki M, Howes OD. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(1):39–46. doi: 10.1111/acps.12825
 26. Skokou M, Karavia EA, Drakou Z, Konstantinopoulou V, Kavakioti CA, Gourzis P, Kypreos KE, Andreopoulou O. Adverse Drug Reactions in Relation to Clozapine Plasma Levels: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7):817. doi: 10.3390/ph15070817
 27. Ding J, Zhang Y, Zhang Y, Yang L, Zhang S, Cui X, Meng Z, Li Y, Xing H. Effects of Age, Sex, and Comedication on the Plasma Concentrations of Olanzapine in Chinese Patients With Schizophrenia Based on Therapeutic Drug Monitoring Data. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(6):552–559. doi: 10.1097/JCP.0000000000001618
 28. Wesner K, Hiemke C, Bergemann N, Egberts KM, Fekete S, Gerlach M, Havemann-Reinecke U, Lense XM, Riemer TG, Schoretsanitis G, Uhr M, Zernig G, Gründer G, Hart XM. Therapeutic Reference Range for Olanzapine in Schizophrenia: Systematic Review on Blood Concentrations, Clinical Effects, and Dopamine Receptor Occupancy. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(5):22r14626. doi: 10.4088/JCP.22r14626
 29. Djerada Z, Brousse G, Niel P, Llorca PM, Eschalié A, Bentue-Ferrer D, Libert F; groupe suivi thérapeutique pharmacologique de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'olanzapine [Therapeutic drug monitoring of olanzapine]. *Thérapie*. 2023;78(5S):S75–S80. doi: 10.2515/therapie/2015040
 30. Junutula SP, Dubasi SK, Reddy Padide SG, Miryala GK, Koppolu MS, Bandaru Sheshagiri SB, Eggadi V. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: Easy and reliable method for clinical correlation. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(1):2–5. doi: 10.4103/ijp.IJP_114_20
 31. Miroshnichenko II, Pozhidaev IV, Ivanova SA, Baymeeva NV. Therapeutic Drug Monitoring of Olanzapine and Cytochrome P450 Genotyping in Nonsmoking Subjects. *Ther Drug Monit*. 2020;42(2):325–329. doi: 10.1097/FTD.0000000000000695
 32. Li L, Li L, Shang DW, Wen YG, Ning YP. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(4):668–678. doi: 10.1111/bcp.14246
 33. Liu CI, Liu CM, Chiu HH, Chuang CC, Hwang TJ, Hsieh MH, Chien YL, Lin YT, Yen K, Liu CC. Verification of successful maintenance by serum drug level during a guided antipsychotic reduction to reach minimum effective dose (GARMED) trial. *Psychol Med*. 2024;1–11. doi: 10.1017/S0033291724002356
 34. Баймеева НВ, Мирошниченко ИИ, Платова АИ, Тихонов ДВ, Каледва ВГ. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга аripипразола в рамках индивидуализации фармакотерапии шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):98–103. doi: 10.17116/jnevro202212201198
- Baymeeva NV, Miroshnichenko II, Platova AI, Tikhonov DV, Kaleda VG. Therapeutic drug monitoring of aripiprazole as part of the individualization of the pharmacotherapy of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):98–103. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212201198

35. Bhavsar NC, Dopheide JA, Botello TE, Wang M. Therapeutic Drug Level Monitoring of Antipsychotics at an Inpatient Psychiatric Hospital. *Ther Drug Monit.* 2024;46(2):210–216. doi: 10.1097/FTD.0000000000001156
36. Мирошниченко ИИ, Баймеева НВ, Платова АИ. Определение сывороточных/плазменных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2021;(1):3–13. doi: 10.37489/2587-7836-2021-1-3-13
Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Platova AI. Determination of serum concentrations of psychotropic drugs in therapeutic drug monitoring. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2021;(1):3–13. (In Russ.). doi: 10.37489/2587-7836-2021-1-3-13
37. Schoretsanitis G, Baumann P, Conca A, Dietmayer O, Giupponi G, Gründer G, Hahn M, Hart X, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Kuzin M, Mössner R, Piacentino D, Steimer W, Zernig G, Hiemke C. Therapeutic Drug Monitoring of Long-Acting Injectable Antipsychotic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2021;43(1):79–102. doi: 10.1097/FTD.0000000000000830
38. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, Venkatasubramanian R, Saklad SR. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs.* 2021;35(1):39–59. doi: 10.1007/s40263-020-00779-5
39. Мирошниченко ИИ, Баймеева НВ, Платова АИ, Каледа ВГ. Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических препаратов в повседневной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5):145–152. doi: 10.17116/jnevro2023123051145
Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Platova AI, Kalelda VG. Therapeutic drug monitoring of antipsychotic drugs in routine psychiatric practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(5):145–152. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2023123051145
40. Funk CSM, Hart XM, Gründer G, Hiemke C, Elsner B, Kreutz R, Riemer TG. Is Therapeutic Drug Monitoring Relevant for Antidepressant Drug Therapy? Implications From a Systematic Review and Meta-Analysis With Focus on Moderating Factors. *Front Psychiatry.* 2022;13:826138. doi: 10.3389/fpsy.2022.826138
41. Cellini L, De Donatis D, Zernig G, De Ronchi D, Giupponi G, Serretti A, Xenia H, Conca A, Florio V. Antidepressant efficacy is correlated with plasma levels: mega-analysis and further evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2022;37(2):29–37. doi: 10.1097/YIC.0000000000000386
42. Xu N, Song Z, Jiang D, Zhao R. Toward therapeutic drug monitoring of citalopram in depression? Insights from a systematic review. *Front Psychiatry.* 2023;14:1144573. doi: 10.3389/fpsy.2023
43. Zhong L, Hu L, Li Y, Wang T, Chen S, Gao Y, Yuan Y, Shao H. Optimizing the individual dosing of paroxetine in major depressive disorder with therapeutic drug monitoring. *J Psychopharmacol.* 2024;38(12):1063–1070. doi: 10.1177/02698811241278779 Epub 2024 Sep 25. PMID: 39319488
44. De Donatis D, Verrastro M, Fanelli G, Fabbri C, Maniscalco I, Hart X, Schoretsanitis G, Mercolini L, Ferri R, Lanuzza B, Serretti A, Conca A, Florio V. Mirtazapine blood levels and antidepressant response. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2024;28(2):102–106. doi: 10.1080/13651501.2024.2409654
45. Amann F, Kochtyrew M, Zernig G, Gründer G, Hart XM. Therapeutic reference range for duloxetine in the treatment of depression revised: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Appl.* 2024;3:104077. doi: 10.1016/j.nsa.2024.104077
46. Lense XM, Hiemke C, Funk CSM, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Menke A, Mössner R, Riemer TG, Scherf-Clavel M, Schoretsanitis G, Gründer G, Hart XM. Venlafaxine's therapeutic reference range in the treatment of depression revised: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2024;241(2):275–289. doi: 10.1007/s00213-023-06484-7
47. Couderc S, Mory C, Darnaud L, Saint-Marcoux F. Suivi thérapeutique pharmacologique des antidépresseurs: pourquoi la venlafaxine est le médicament le plus surveillé? Une revue de la littérature [Therapeutic drug monitoring of antidepressants: Why venlafaxine is the most monitored drug? A review of literature]. *Thérapie.* 2021;76(6):725–733. French. doi: 10.1016/j.therap.2021.01.052
48. Engelmann J, Wagner S, Solheid A, Herzog DP, Dreimüller N, Müller MB, Tadić A, Hiemke C, Lieb K. Tolerability of High-Dose Venlafaxine After Switch From Escitalopram in Nonresponding Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(1):62–66. doi: 10.1097/JCP.0000000000001312
49. Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(10):831–847. doi: 10.1080/17425255.2019.1669560
50. Gaebler AJ, Haen E, Omar NB, Endres K, Hiemke C, Schoretsanitis G, Paulzen M. Lower sertraline plasma concentration in patients co-medicated with clozapine—Implications for pharmacological augmentation strategies in schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect.* 2023;11(2):e01065. doi: 10.1002/prp.2.1065
51. Pethani T, Mori D, Vaghasiya V, Dori B, Aghera R. A Comprehensive Review on the Analytical Approaches for Antidepressant Drug Detection. *Crit Rev Anal Chem.* 2025 Jun 28:1–31. doi: 10.1080/10408347.2025.2520892 Epub ahead of print. PMID: 40580444.
52. Basińska-Szafrńska A. Metabolic diversity as a reason for unsuccessful detoxification from benzodiazepines: the rationale for serum BZD concentration monitoring. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(6):795–808. doi: 10.1007/s00228-020-03048-y

53. Moschny N, Hefner G, Grohmann R, Eckermann G, Maier HB, Seifert J, Heck J, Francis F, Bleich S, Toto S, Meissner C. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs-Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):514. doi: 10.3390/ph14060514
54. Hart XM, Hiemke C, Eichentopf L, Lense XM, Clement HW, Conca A, Faltraco F, Florio V, Grüner J, Havemann-Reinecke U, Molden E, Paulzen M, Schoretsanitis G, Riemer TG, Gründer G. Therapeutic Reference Range for Aripiprazole in Schizophrenia Revised: a Systematic Review and Metaanalysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(11):3377–3391. doi: 10.1007/s00213-022-06233-2
55. Eap CB, Gründer G, Baumann P, Ansermot N, Conca A, Corruble E, Crettol S, Dahl ML, de Leon J, Greiner C, Howes O, Kim E, Lanzenberger R, Meyer JH, Moessner R, Mulder H, Müller DJ, Reis M, Riederer P, Ruhe HG, Spigset O, Spina E, Stegman B, Steimer W, Stingl J, Suzen S, Uchida H, Unterecker S, Vandenberghe F, Hiemke C. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(8):561–628. doi: 10.1080/15622975.2021.1878427
56. Colombo A, Cafaro R, Di Bernardo I, Mereghetti M, Cerolini L, Giacobelli L, Giorgetti F, Vanzetto S, Girone N, Savasi V, Cetin I, Clementi E, Bosi MF, Viganò CA, Dell'Osso B. Relevance of pharmacogenetic analyses and therapeutic drug monitoring of antidepressants for an individualized treatment of peripartum psychopathology. *Int Clin Psychopharmacol*. 2024;39(2):106–112. doi: 10.1097/YIC.0000000000000520
57. Piacentino D, Bianchi E, De Donatis D, Florio V, Conca A. Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants: An Underused but Potentially Valuable Tool in Primary Care. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 29;13:867840. doi: 10.3389/fpsy.2022.867840
58. Потанин СС, Бурминский ДС, Морозова МА, Платова АИ, Баймеева НВ, Мирошниченко ИИ. Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(3):3–80. (In Russ.). Potanin SS, Bourminsky DS, Morozova MA, Platova AI, Baimeyeva NV, Miroshnichenko II. Individual differences in serum concentrations of antipsychotic medications in schizophrenic patients in relapse in daily practice. *Social and Clinical Psychiatry*. 2017;27(3):3–80. (In Russ.).
59. Francke MI, Peeters LEJ, Hesselink DA, Kloosterboer SM, Koch BCP, Veenhof H, de Winter BCM. Best Practices to Implement Dried Blood Spot Sampling for Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*. 2022;44(5):696–700. doi: 10.1097/FTD.0000000000000994
60. Marasca C, Mandrioli R, Sardella R, Vovk T, Armirotti A, Cavalli A, Serretti A, Protti M, Mercolini L. Dried Volumetric Microsampling Approaches for the Therapeutic Drug Monitoring of Psychiatric Patients Undergoing Clozapine Treatment. *Front Psychiatry*. 2022;13:794609. doi: 10.3389/fpsy.2022.794609
61. Mercolini L. Editorial: Advances in therapeutic drug monitoring of psychiatric subjects: Analytical strategies and clinical approaches. *Front Psychiatry*. 2022;(13):1056380. doi: 10.3389/fpsy.2022.1056380
62. Bernardo M, Mezquida G, Ferré P, Cabrera B, Torra M, Lizana AM, Brunet M. Dried Blood Spot (DBS) as a useful tool to improve clozapine, aripiprazole and paliperidone treatment: From adherence to efficiency. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2022;15(4):230–237. doi: 10.1016/j.rpsmen.2022.04.002
63. Marasca C, Protti M, Mandrioli R, Atti AR, Armirotti A, Cavalli A, De Ronchi D, Mercolini L. Whole blood and oral fluid microsampling for the monitoring of patients under treatment with antidepressant drugs. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;188:113384. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113384
64. Francke MI, Peeters LEJ, Hesselink DA, Kloosterboer SM, Koch BCP, Veenhof H, de Winter BCM. Best Practices to Implement Dried Blood Spot Sampling for Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*. 2022;44(5):696–700. doi: 10.1097/FTD.0000000000000994
65. Dziurkowska E, Wesolowski M. Simultaneous Quantification of Antipsychotic and Antiepileptic Drugs and Their Metabolites in Human Saliva Using UH-PLC-DAD. *Molecules*. 2019;24(16):2953. doi: 10.3390/molecules24162953
66. Kuczyńska J, Zakrzewska-Sito A. Individualization of lithium therapy based on the monitoring of its level in saliva. *Postep Psychiatr Neurol*. 2021;30(4):251–257. doi: 10.5114/ppn.2021.111938
67. Miller J, Wehring H, McMahon RP, DiPaula BA, Love RC, Morris AA, Raley H, Feldman S, Kelly DL. Urine testing for antipsychotics: a pilot trial for a method to determine detection levels. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(5):350–5. doi: 10.1002/hup.2482
68. Yan Z, Shi Z, Wu Y, Lv J, Deng P, Liu G, An Z, Che Z, Lu Y, Shan J, Liu Q. Wireless, noninvasive therapeutic drug monitoring system for saliva measurement toward medication management of schizophrenia. *Biosens Bioelectron*. 2023;234:115363. doi: 10.1016/j.bios.2023.115363

Сведения об авторах

Лариса Андреевна Бурьгина, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва, Россия

lar.burygina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

Сергей Александрович Голубев, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина»; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; профессор, кафедра психиатрии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

color1982@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

Сергеева Анна Константиновна, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина», Москва, Россия

annuta0509@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-8321-0052>

Information about the authors

Larisa A. Burygina, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Psychiatric clinic No.4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

lar.burygina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

Sergey A. Golubev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Psychiatric clinic No.4 named after P.B. Gannushkin; Leading Researcher, Mental Health Research Centre; Professor, Central State Medical Academy the Administrative Directorate of the President of the RF, Moscow, Russia

color1982@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

Anna K. Sergeeva, Psychiatrist, Psychiatric clinic No.4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

annuta0509@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-8321-0052>

Вклад авторов

Бурьгина Л.А. — администрирование проекта;

Голубев С.А. — концептуализация, методология, формальный анализ, администрирование данных;

Сергеева А.К. — верификация данных, проведение исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование.

Authors' contribution

Larisa A. Burygina — project administration;

Sergey A. Golubev — conception, methodology, formal analysis, data administration;

Anna K. Sergeeva — data verification, conducting research creating a draft manuscript, creating a manuscript and editing.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Дата поступления 26.06.2025
Received 26.06.2025

Дата рецензирования 29.07.2025
Revised 29.07.2025

Дата принятия к публикации 16.09.2025
Accepted for publication 16.09.2025