

© Мирошниченко И.И., 2022

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.89; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

Мониторинг эффективности антипсихотической терапии

Игорь Иванович Мирошниченко

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Иванович Мирошниченко, igormir@psychiatry.ru

Резюме

Обоснование: концепция персонализированной медицины в диагностике и терапии психических расстройств олицетворяет индивидуальный подход к лечению на основе генотипа и фенотипа пациента. **Цель:** обсуждение основных современных подходов к индивидуализации психофармакотерапии: генотипирование, определение уровня биомаркеров и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). **Методы:** базы данных медицинских и биологических публикаций (MEDLINE, PubMed); клинические наблюдения. **Результаты:** приведены примеры генетических тестов, позволяющих оптимизировать терапию психических заболеваний. Рассмотрена концепция биомаркеров как диагностических и терапевтических индикаторов в персонализированной медицине. Определены перспективные направления научного поиска: метаболизм, транспортеры, нейротрансмиттеры (медиаторы), эпигенетика, а также популяционное моделирование фармакокинетики антипсихотиков. Приведены конкретные примеры ТЛМ содержания антипсихотиков. **Заключение:** рассмотренные направления исследований ориентированы на внедрение принципов персонализированной и трансляционной медицины в рутинную психиатрическую практику.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, фармакокинетика, шизофрения, биомаркер, антипсихотики, терапевтический лекарственный мониторинг, мишени, нейромедиаторы

Для цитирования: Мирошниченко И.И. Мониторинг эффективности антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2022;20(4):128–138. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

REVIEW

UDC 616.89; 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

Monitoring of the Antipsychotic Therapy Effectiveness

Igor I. Miroshnichenko

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Igor I. Miroshnichenko, igormir@psychiatry.ru

Summary

Background: there is seminal medicine direction in the diagnosis and therapy of mental disorders, namely personalized medicine. Its concept embodies an individual approach to treatment based on the genotype and phenotype of the patient. **Objective:** the presented paper deal with the main modern approaches to the individualization of psychopharmacotherapy: genotyping, determination of the level of biomarkers and therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods:** databases of medical and biological publications (MEDLINE, PubMed); clinical observations. **Results:** examples of genetic tests that allow optimizing the therapy of mental illness are presented. The concept of biomarkers as diagnostic and therapeutic indicators in personalized medicine is considered. Other promising areas of scientific research are briefly described: metabolism, transporters, neurotransmitters (mediators), epigenetics. Population modeling of antibiotic pharmacokinetics also deserves attention. Specific examples of TDM content of antipsychotics are given. **Conclusion:** the reviewed research directions focused on the introduction of the principles of personalized and translational medicine into routine psychiatric practice.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenetics, pharmacokinetics, biomarker, schizophrenia, antipsychotic drugs therapeutic drug monitoring, targets, neuromediators

For citation: Miroshnichenko I.I. Monitoring of the Antipsychotic Therapy Effectiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):128–138. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-128-138>

We build too many walls and not enough bridges.
Isaac Newton (1642–1727)

В эру персонализированной медицины (ПМ) особое значение приобретает индивидуальный подход к лечению на основе генотипа и фенотипа пациента. Это способствует диагностике, принятию аргументированных решений и внедрению их в клиническую практику. Диагностический раздел ПМ в первом приближении состоит в определении сущности заболевания, адекватной схемы лечения и выбора эффективного лекарственного средства. В рамках ПМ клиницист регулярно использует данные генетических тестов и мониторинга. Мониторинг подразделяется на клинический, фармакодинамический (ФД) и фармакокинетический (ФК). В последнем случае применяется словосочетание «терапевтический лекарственный мониторинг» (ТЛМ). ТЛМ весьма актуален в случае применения лекарственных веществ (ЛВ) с узким терапевтическим диапазоном (низким терапевтическим индексом). Необходимым условием адекватности применения ТЛМ является значимая корреляция между концентрацией препарата в крови и терапевтическим, а также токсическим эффектом.

В библиографической базе данных MEDLINE термин «personalized medicine» используется с 1999 г., но большая часть соответствующей литературы по-прежнему индексируется под терминами «pharmacogenomics» и «pharmacogenetics» [1].

Фармакогенетика (pharmacogenetics, PGx) — исследование влияния генетических факторов на действие лекарственных препаратов.

Фармакогеномика (pharmacogenomics, PGx) — исследование механизмов действия лекарств на клетки на основе изучения изменений экспрессии генов.

В общепринятой терминологии фармакогеномика рассматривает более широкий спектр генов, влияющих на терапевтический эффект, тогда как фармакогенетика относится к ограниченному набору генов. Следовательно, граница между этими терминами довольно размыта. В дальнейшем изложении мы будем использовать аббревиатуру PGx, относящуюся к обоим этим вышеуказанным родственным понятиям.

В контексте наших дальнейших рассуждений PGx изучает влияние межиндивидуальных генетических различий на лекарственное действие и кинетику препарата в организме. Эти различия могут оказывать существенное воздействие на эффективность и безопасность многих лекарственных веществ, которые подвергаются биотрансформации. Следовательно, PGx играет ключевую роль при назначении и дозировании конкретного препарата. Однако и другие факторы оказывают существенное влияние на лекарственную экспозицию. Среди них следует отметить окружающую среду, прием определенных пищевых продуктов, например грейпфрутового сока, желудочно-кишечный тракт (болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника), индекс массы тела и сопутствующую лекарственную

терапию [2]. В ходе лечения возникают также проблемы с индукцией и активацией ферментов, явлений толерантности и резистентности к лекарственному средству. Перечень факторов, влияющих на эффективность лекарственного средства, приведен ниже.

Генетика: наследственная предрасположенность, полиморфизм, полигенные заболевания, мультифакторные изменения.

Индивидуум: вес, площадь поверхности тела; пол; возраст; раса; физиологические изменения (стресс); состояние функции органов; беременность.

Лекарственное средство: путь введения (энтеральный и парентеральный); лекарственная форма; доза (D); частота приема; длительность периода лечения; толерантность; лекарственная зависимость.

Курс лечения: комедикация; пищевые добавки и травы; нелекарственные способы лечения; альтернативная медицина; эффект плацебо; комплаентность.

Питание и (вредные) привычки: диета; образ жизни; курение; алкоголь; наркомания.

Социальные факторы (окружающая среда): культура; образование; лечащий врач; семья; профессия.

При оценке функционального состояния органов пациента особое внимание следует уделить выделительной системе: оценке состояния почечной и печеночной функции. Печень и почки вносят решающий вклад в элиминацию препарата путем метаболизма и экскреции. В отличие от почечного клиренса прямое определение величины печеночного клиренса в силу объективных причин весьма затруднительно, и поэтому прямое определение величины печеночного клиренса обычно не проводится. Классической моделью для оценки печеночной функции служит клиренс антипирина [3]. В экспериментальной фармакокинетике для определения величины печеночного клиренса достаточно широкое применение нашло использование радиоизотопов технеция: ^{99m}Tc -HEPIDA, ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -DTPA [4].

АНТИПСИХОТИКИ

Препаратами первого ряда для лечения шизофрении и шизоаффективных расстройств являются нейролептики или, как в настоящее время более употребительно, антипсихотики (АП). Однако, по разным оценкам, до 1/3 пациентов дают неудовлетворительный ответ на терапию ввиду ее малой эффективности или серьезных осложнений [5].

Считается и поныне, хотя с многочисленными оговорками, что в основе антипсихотического эффекта лежит блокада дофаминовых D2-рецепторов. Установлено, что блокада 60–65% D2-рецепторов обуславливает оптимальный терапевтический эффект, тогда как блокада свыше 80% приводит к экстрапирамидным расстройствам (ЭП) и увеличению уровня пролактина [6]. В то же время для атипичных нейролептиков характерна в значительной мере блокада серотониновых

Таблица 1. Фармакологический профиль типичных и атипичных антипсихотиков [10]**Table 1.** The pharmacologic profile of typical and atypical antipsychotics [10]

Препарат/Drug	Рецепторный профиль/The receptors profile	Связывание/Binding	
		D2 (%)	5-HT2 (%)
Галоперидол/Haloperidol	Антагонист, преимущественно D2/Antagonist, in particular, D2	70–90	0
Амисульприд/Amisulpride	Селективный антагонист D2/3/Selective antagonist D2/3	38–76	0
Клозапин/Clozapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	20–68	84–100
Оланзапин/Olanzapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	43–79	90–100
Кветиапин/Quetiapine	Мультирецепторный антагонист/Multiple antagonist	22–68	48–70
Рisperидон/Risperidone	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 /Antagonist 5-HT2/D2/ α_1	59–89	78–100
Сертиндол/Sertindole	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 /Antagonist 5-HT2/D2/ α_1	50–74	(90+)
Зипразидон/Ziprasidone	Антагонист 5-HT2/D2/ α_1 + антагонист 5-HT1A + обратный захват NA/5-HT/Antagonist 5-HT2/D2/ α_1 + Antagonist 5-HT1A + reuptake NA/5-HT	77	95
Зотепин/Zotepine	Мультирецепторный антагонист + обратный захват NA/Multiple antagonist + reuptake NA	(57–61)	?

(5-HT2) рецепторов (табл. 1). Данные получены путем позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной томографии. Установлено, что соотношение антагонизма HT- и DA-рецепторов коррелирует с выраженностью экстрапирамидных нарушений и гипопфронтальностью [7, 8].

Полная оккупация 5-HT2-рецепторов наблюдается уже при дозах клозапина менее 50 мг в день, при этом не возникает лечебного эффекта. Терапевтический эффект оптимален при концентрации клозапина в крови 300–400 мг/мл, при оккупации 50–60% D2-рецепторов [9]. Подобное рецепторное взаимодействие характерно для оланзапина: в дозах более 30 мг в день блокада D2-рецепторов достигает 90% и возможны ЭР. Сродство рисперидона с D2-рецепторами напоминает таковое для типичных АП: при терапевтической дозе 2 мг процент связывания около 60. Более того, атипичный АП амисульприд практически не связывается с серотониновыми рецепторами. Практика показала, что в терапевтических дозах амисульприда 600–900 мг в день блокада D2-рецепторов составляет 70–80%, тогда как при дозах, превышающих 1100 мг в день, блокада D2-рецепторов превышает 85% и сопровождается ЭР [10]. Уникальным профилем рецепторной активности обладают атипичные АП арипипразол и брекспипразол: оккупация D2 может превышать 90%, не вызывая ЭР. Они обладают свойствами частичного агониста дофаминовых рецепторов [11]. Это означает, что при избытке дофамина арипипразол блокирует D2-рецепторы (антипсихотическое действие), а при дефиците этого нейромедиатора стимулирует их активирующее, анти-негативное действие. Таким образом, степень блокады дофаминовых D2-рецепторов является важным прогностическим фактором эффективности и безопасности АП-терапии и может служить одним из показателей ФД мониторинга.

Установлено, что атипичные АП медленно оккупируют D2-рецепторы и затем происходит быстрая диссоциация АП-рецепторного комплекса, тогда как галоперидол обладает высоким и прочным аффинитетом

к D2. Существует мнение, что быстрая диссоциация каким-то образом обуславливает атипичность АП нового поколения [12]. Следует отметить наличие корреляции между количеством мест связывания D2-рецепторов и стационарной концентрацией (Ср) некоторых АП (ФК/ФД взаимосвязь) [11].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

РГх охватывает вопросы, связанные с генами, кодирующими метаболизм АП, а также генами, кодирующими белки-переносчики этих препаратов, и генами-мишенями [13]. В настоящее время наибольший прогресс наблюдается в изучении процессов метаболизма АП, особенно системы цитохрома P450 (CYP), оказывающей наибольшее влияние на межиндивидуальные различия в реакции организма на препарат. Тем не менее наши познания в области изучения переносчиков и лекарственных мишеней стремительно растут.

Метаболизм

Большинство психотропных препаратов подвергаются биотрансформации, в результате которой образуются метаболиты, в том числе обладающие биологической активностью. Исследование процессов биотрансформации особенно актуально в случае ЛВ с активными метаболитами, свойства которых могут отличаться от исходного вещества: ФК — существенные различия в величине клиренса и объема распределения от показателей исходного ЛВ; ФД — от схожего механизма действия до его различия, вплоть до антагонизма с исходным ЛВ. Следовательно, изучение свойств активных метаболитов необходимо для оценки токсичности и терапевтической эффективности исследуемого лекарственного средства. В идеале изучение метаболизма следует провести на этапе доклинического изучения. Интенсивный метаболизм в общем случае рассматривается как недостаток, поскольку уменьшает системное воздействие препарата и период полувыведения. Разработаны следующие концепции регуляции метаболизма: хард драг (hard drug), когда вещество

совсем не метаболизируется, и софт драг (soft drug), когда путь биотрансформации совершенно четко очерчен, и фармакологически активное средство подвергается предсказуемому метаболизму с образованием неактивных и нетоксичных продуктов распада [14]. Главная задача — избежать окислительных реакций фазы I метаболизма ксенобиотиков, которые катализируются цитохромом P450 и характеризуются значительными межвидовыми различиями и полиморфизмом.

Все вышесказанное, разумеется, не касается пролекарств, где метаболизм является необходимым условием высвобождения активного ингредиента. Так, например, эналаприл — пролекарство, из которого в печени путем гидролиза образуется активный метаболит эналаприлат, благодаря фармакологической активности которого реализуется гипотензивное действие препарата. При приеме внутрь около 60% эналаприла абсорбируется из ЖКТ, тогда как бидоступность эналаприлата менее 10% [15]. К АП это имеет незначительное отношение. Назвать рisperидон пролекарством палиперидона было бы не совсем правильно, несмотря на интенсивный метаболизм. Степень метаболизма оценивают по отношению концентрации метаболита препарата к исходному веществу (MPR). Тем не менее общее фармакологическое действие АП с активным метаболитом (общая активная часть) зависит от суммы концентраций в крови исходного вещества и его метаболита (клозапин + норклозапин, рisperидон + 9-оксириперидон, арипипразол + дегидроарипипразол).

АП метаболизируются в печени в основном следующими изоформами цитохрома P450: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Полиморфизм соответствующих генов обуславливает Ср АП и, в некоторой степени, эффективность препарата. К примеру, у медленных метаболизаторов CYP2D6 обнаруживаются высокие значения уровня Ср галоперидола, арипипразола, рisperидона и фенотиазиновых нейролептиков. Генетическая вариабельность CYP1A2 в значительной мере объясняет колебания в уровне Ср клозапина и оланзапина [16].

Транспортеры

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1) — белок-транспортер, локализованный преимущественно в плазматической мембране клеток, способствующий выведению эндогенных и экзогенных веществ из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости. Наиболее изучена роль Pgp в формировании феномена множественной лекарственной устойчивости (MDR, multiple drug resistance) опухолевых клеток. Pgp также принимает активное участие во всасывании, распределении и выведении лекарственных веществ, являющихся его субстратами [17].

Pgp считается наиболее клинически значимым белком-транспортером, так как его субстратами или ингибиторами могут быть многие ЛВ, включая клозапин, оланзапин, рisperидон и палиперидон. Установлено, что мутации в генах ABCB1 (rs1045642) и ABCC1,

кодирующих белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1) (rs212090), оказывают влияние на содержание клозапина и норклозапина в сыворотке пациентов, принимающих клозапин [18].

Транспортеры норадrenalина, дофамина и серотонина (кодируются генами SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 соответственно) представляют собой трансмембранные переносчики, которые удаляют медиатор из синаптической щели. Полиморфизм SLC6A3 (в особенности rs28363170) изменяет концентрацию медиатора в синапсе и тем самым воздействует на дофаминергическую нейротрансдукцию [19].

Мишени

Имеются свидетельства ассоциации между полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы, DRD2, DRD3, 5HT1A и 5HT2A и фармакологическим эффектом АП, хотя и не столь выраженной [20]. С другой стороны, отмечается связь полиморфизма HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C и HTR6 генов и наличием, а также выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов типичных АП [21].

Показано, что полиморфизм Taq1A (rs1800497; g.32806C>T) DRD2 гена снижает плотность стриатных рецепторов DRD2 и, возможно, воздействует на их аффинитет, что выражается в связи Taq1A с эффективностью и безопасностью применения оланзапина [22].

Эпигенетика

В отличие от генетики эпигенетика исследует изменения активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. Эпигенетические факторы модулируют функции ключевых генов, вовлеченных в процессы адсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (АДМЭ) [23]. Среди основных механизмов можно выделить метилирование ДНК; модификацию гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование); ремоделирование хроматина (ковалентная, АТФ-зависимая модификация); изменения в экспрессии некоторых микроРНК; экспрессию ситруинов [24]. Показано, что статус метилирования ДНК локусов таких генов, как GSTP1, GPx3, ABCB1, ABCG2, и ядерного рецептора витамина D оказывает воздействие на ФК АП [25].

МОНИТОРИНГ

ФК-мониторинг

Введение ТЛМ в психиатрическую практику датируется началом 70-х гг. прошлого столетия. Основным приложением служило применение трициклических антидепрессантов (ТЦА) при лечении депрессии. В то же время ТЛМ АП начал регулярно проводиться с лишь конца 1980-х гг., несмотря на то что эти препараты обладали свойствами, аналогичными ТЦА: большими межиндивидуальными различиями в ФК, зависимыми от концентрации побочными эффектами (нежелательными реакциями) и медленным наступлением лечебного эффекта при назначении пациенту. По времени это обстоятельство совпало с широким

распространением клозапина, препарата, лишённого экстрапиримидных побочных эффектов, принятого в качестве «золотого стандарта» для лечения шизофрении [26]. Для контроля такой тяжелой побочной реакцией клозапина, как агранулоцитоз, используется ФД-мониторинг в виде подсчета белых кровяных телец, в особенности нейтрофилов [27]. ТЛМ проводится для контроля дозозависимых нежелательных явлений (НЯ) клозапина на ЦНС: судорог и делирия. Параллельно с этим были идентифицированы ферменты системы цитохрома P450 (в особенности, но не только, CYP2D6), ответственные за биотрансформацию АП. Это позволило выявить характер межлекарственных взаимодействий при комедикации АП. ТЛМ клозапина показал, что при совместном применении с флувоксамином уровень концентрации АП возрастает до 10 раз по сравнению с монотерапией, что свидетельствует о решающем вкладе CYP1A2 в регуляцию метаболизма клозапина. Таким образом, показана эффективность ТЛМ в изучении лекарственного взаимодействия, наряду с оценкой комплаентности, НЯ и терапевтической резистентности.

Данные, полученные при ТЛМ, вообще говоря, подразделяются на две категории: экстренные и рутинные. При экстренном ТЛМ образцы сразу обрабатываются при поступлении в аналитическую лабораторию, и полученные результаты немедленно сообщаются лечащему врачу. Как правило, это относится к случаям серьезных НЯ. При рутинном мониторинге экспериментальные образцы по мере поступления собираются

в партию (в количестве 20–30 штук) и затем анализируются совместно с калибровочными и контрольными (QC) образцами.

В первую очередь полученная информация интересуется врача по критерию соответствия концентрации терапевтическому коридору и используется для коррекции дозы или переключения на другой препарат. Соответствующая схема для оланзапина представлена на рис. 1.

В то же время следует отметить, что накопленные в результате длительного ТЛМ массивы данных обладают самостоятельной ценностью. Так, в ходе ТЛМ в НЦПЗ было получено 417 значений концентрации АП и 193 значения концентрации активных метаболитов [28]. Эти и другие подобные данные из разных источников представляют несомненный интерес для широкого круга психиатров и фармакологов. В связи с этим целесообразно их отображение в структурированных единообразных базах данных. Для дальнейшей статистической обработки необходимо придерживаться следующей процедуры: количественные данные хранить в числовом формате, указав единицы измерения: концентрацию (нг/мл), дозу (мг), вес (кг) и т.д. Название как основного препарата, так и сопутствующего лекарственного средства приводить в виде международного непатентованного названия (МНН). При такой постановке вопроса из общей структурированной базы легко извлечь данные, касающиеся конкретного лекарственного вещества. Для визуализации полученных

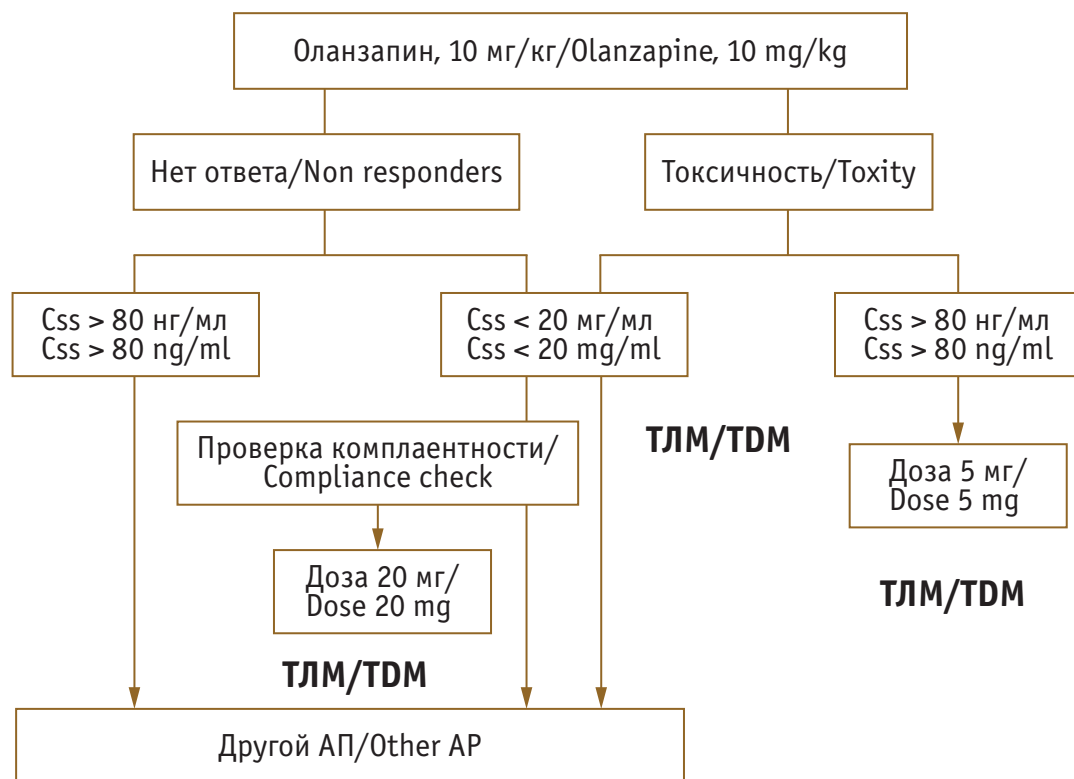


Рис. 1. Схема проведения ТЛМ оланзапина

Fig. 1. Design of olanzapine TDM

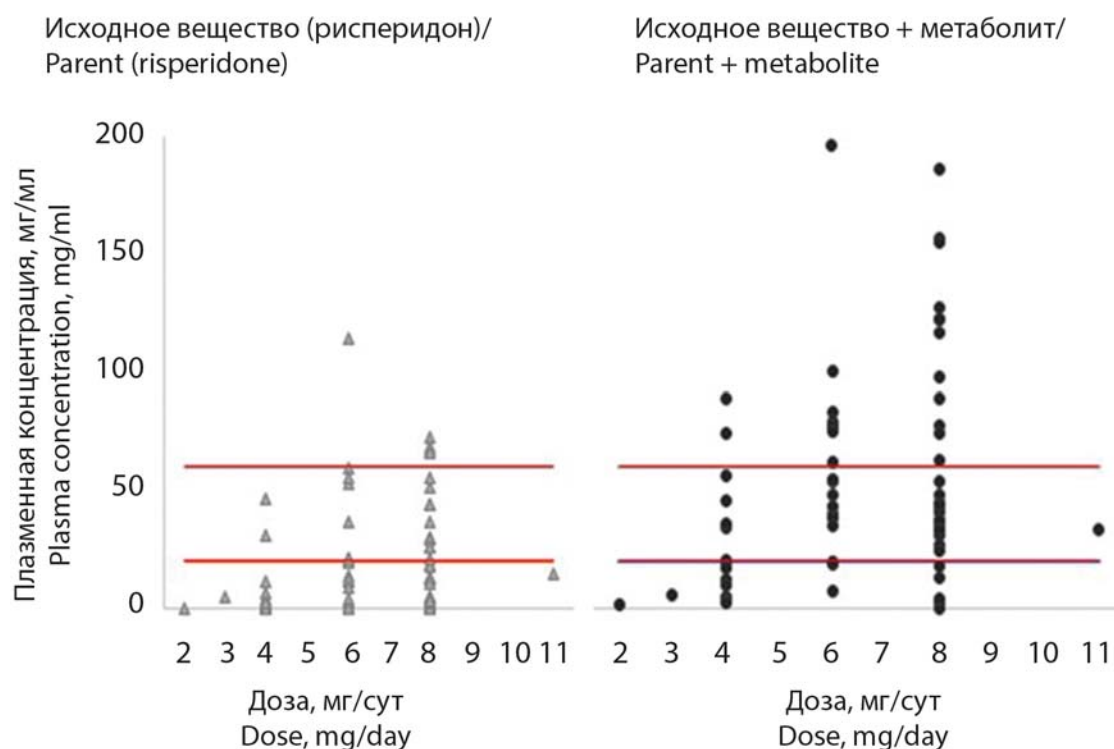


Рис. 2. Сравнение величины концентрации рисперидона и суммы «рисперидон + 9-оксирисперидон» относительно терапевтического диапазона (20–60 нг/мл) [28]

Fig. 2. Comparison of the concentration of risperidone and the amount of “risperidone + 9-oxypiperidone” relative to the therapeutic range (20–60 ng/ml) [28]

результатов используют график зависимости концентрации от дозы (рис. 2), гистограммы, полигон.

Поскольку пациенты получают препарат, как правило, в разных дозах, концентрацию нормируют относительно дозы. Применение нормированного показателя отношения концентрации к дозе (C/D) дает возможность для дальнейших операций с данными.

Гистограмма распределения отношения суммы концентраций «арипипразол + дегидроарипипразол», отнесенных к дозе, представлена на рис. 3.

Существуют различные стратегии проведения ТЛМ с точки зрения момента времени определения концентрации препарата в крови. Наиболее известными являются метод одной точки (минимум), Ср обычно

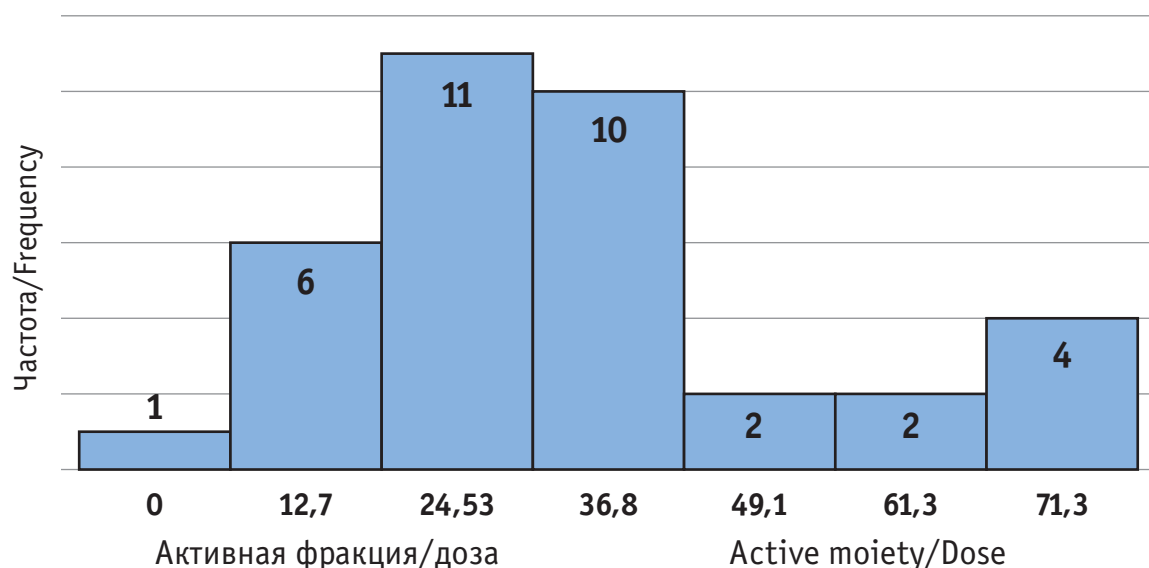


Рис. 3. Гистограмма отношения суммы концентраций активных ингредиентов АП (арипипразол + дегидроарипипразол) к дозе аripипразола [28]

Fig. 3. Histogram ratio of the sum of concentrations of active moiety AP (aripiprazole + dehydroaripiprazole) to a dose of aripiprazole [28]

оценивают за 15 мин до приема следующей дозы препарата и двух точек «максимум–минимум» (или пик–спад — peak–trough). К сожалению, измерение максимальной стационарной концентрации препарата при пероральном введении неопределенное, поскольку неизвестно время ее достижения у конкретного больного. Настоящим прорывом для интерпретации данных, полученных в результате проведения ТЛМ, стало применение популяционного моделирования. Этот метод стал широко использоваться в специализированных компьютерных программах, которые позволяют анализировать данные ТЛМ для оценки фармакокинетических параметров различных препаратов и их сочетаний при политерапии [29]. В основе работы данных программ лежат методы математического моделирования: появление сначала теории Байеса, нелинейного моделирования смешанных эффектов (FOCE, FOCE-INTER), а затем и алгоритма максимизации апостериорной вероятности (SAEM), что теперь позволяет предсказывать уровень концентрации с учетом индивидуальных данных пациента. При этом появляется возможность не только предсказывать ФК и фармакологический ответ у отдельного пациента — на основе уже известных ФК/ФД-моделей, но и проводить их валидацию (т.е. «корректировку») при поступлении новых данных. Важно, что для ФК/ФД-моделирования с применением алгоритмов FOCE или SAEM вполне достаточно 1–3 заборов крови, что вполне осуществимо в рамках ТЛМ. Снижая временные затраты на титрование и эмпирический подбор дозировок, этот подход, реализуя принципы персонализированной медицины, позволит одновременно достигать нескольких целей: 1) более точно устанавливать начальную оптимальную дозу, учитывая индивидуальные характеристики пациента; 2) адекватно и своевременно проводить коррекцию дозирования; 3) использовать данные, полученные при проведении ТЛМ, для построения и валидации ФК/ФД-моделей [30]. Последнее особенно актуально при сочетании ТЛМ с проведением генотипирования или определения уровней биомаркеров.

ФД-мониторинг. Биомаркеры

В тех случаях, когда регистрировать непосредственно терапевтический или токсический эффект не представляется возможным, измеряют косвенные показатели, тем или иным способом отражающие ход лечения (например, биомаркеры). При мониторинге определяют содержание маркеров 1-го типа, связанных с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата, и 2-го типа (предиктора клинического исхода, surrogate endpoint, согласно терминологии англоязычных авторов), — то есть маркера, позволяющего предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания, эффективность лечения [31]. Биомаркеры также подразделяются на диагностические, прогностические и предиктивные [32]. Прогностические касаются прогноза общей эффективности лечения, тогда как предиктивные отражают вероятность успешного воздействия конкретного препарата. К их

числу можно отнести гомоцистеин, NAA, альдостерон, нейротрофический фактор мозга BDNF, L-карнитин [31]. Следует подчеркнуть, что при немедикаментозной терапии (электрошок, психоанализ и т.п.) ФД-мониторинг является полезным способом получения объективной информации о состоянии больного. Потенциальные предикторы шизофрении: нейрегулин-1 (NRG1), дистробреин-связывающий белок-1 (DTNBP1), белок, нарушенный при шизофрении-1 (DISC1), и ингибитор оксидазы d-аминокислот (DAOA) [33]. Полиморфизмы гена *ANKK1B*, кодирующего белок, вовлеченный в постсинаптический каскад реагирования нейрона, продемонстрировали ассоциацию с ответом на АП по результатам GWAS, проведенного J.L. McClay и соавт. [34]. Также следует упомянуть ген *ZNF804A* (кодирует цинк-пальцевую протеазу, zinc-finger protease 804A), связанный как с риском развития шизофрении, так и с ответом на АП [35].

Многие данные свидетельствуют о том, что аномалии в иммунной системе, отражающиеся в изменении уровней определенных цитокинов в крови или спинномозговой жидкости, играют роль в патогенезе шизофрении [36]. Нейроиммунные взаимодействия в основном опосредуются цитокинами. Установлено, что продукция цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 увеличивается у больных шизофренией [37]. С другой стороны, АП вызывают иммуносупрессию путем стимуляции интерлейкинов IL-10 или IL-1RA или ингибирования цитокинов [38].

Установлено, что уровень С-реактивного белка повышен в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных шизофренией [39]. Заслуживают внимание также нейротрофины, такие как BDNF, нейротрофин-3 (NT-3), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Полиморфизм Val66Met указывает на снижение белка BDNF в спинномозговой жидкости, плазме и сыворотке крови [40].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Мониторинг

Проведение ТЛМ напрямую связано с точностью и чувствительностью аналитических методик — достоверность полученных результатов имеет большое значение особенно для АП — препаратов с узким коридором и выраженными побочными реакциями. Наибольшее распространение в лабораторной практике получили хроматографические и иммуноферментные (ИФА) методы анализа лекарственных веществ.

ИФА нашел свое развитие в виде флуоресцентного поляризационного иммуноанализа [41], который основан на возрастании поляризации флуоресценции небольших флуоресцеин-меченных молекул антигена (трейсеров) при их взаимодействии со специфическими антителами. Если в тестируемом образце содержится лекарственное вещество, то трейсер будет конкурировать с ним за связывание с антителами, и значение поляризации флуоресценции будет

уменьшаться. Интенсивность поляризованного флуоресцентного света измеряется с помощью автоматического анализатора.

Наиболее современным хроматографическим методом аналитического определения лекарственных веществ является жидкостная хромато-масс-спектрометрия, особенно в tandemном варианте (ЖХ-МС-МС) [42]. Раньше, как правило, проведение ТЛМ ограничивалось измерением концентрации одного целевого (запрашиваемого) вещества. Применение ЖХ-МС-МС позволяет одновременно определять несколько лекарственных веществ и их метаболитов в пробе. Подобный подход может быть использован для изучения метаболизма или измерения содержания соответствующих биомаркеров генетического полиморфизма. Примером может служить разработка и применение на практике методики одновременного определения нейролептиков и их активных метаболитов [43]. ИФА и ЖХ-МС-МС имеют свои достоинства, главными из которых являются возможность автоматизации в процессе ИФА и быстрый переход с одного вида анализа на другой при ЖХ-МС-МС. К числу недостатков следует отнести перекрестную контаминацию (ИФА) и ионную супрессию, а также матричный эффект (ЖХ-МС-МС) [44].

Наряду с совершенствованием инструментальной базы большой потенциал в дальнейшем развитии и усовершенствовании ТЛМ имеет применение альтернативных крови биологических матриц [45]. Процедура взятия проб у пациентов должна предусматривать более широкое использование неинвазивных методик с использованием образцов слюны и слез. К тому же концентрация препарата в слюне отражает фракцию не связанного с белками плазмы вещества.

С другой стороны, целесообразно уменьшение объема образца — пятна крови (dried blood spots, DBS), микрокапилляры для отбора крови [46]. Существует немало проблем, но они все же представляются разрешимыми. Методика DBS находит свое применение в неонатальном скрининге. Применение DBS для ТЛМ выглядит весьма перспективно, особенно для пациентов детского и старческого возраста: упрощается забор крови без вовлечения квалифицированного медицинского персонала. В то же время требуют своего разрешения следующие проблемы: точность объема пробы, и корреляция между уровнем аналита в цельной крови и сыворотке/плазме.

Генотипирование

При генетическом тестировании проводят анализ ДНК пациента из биологического образца (лимфоциты, буккальный эпителий) с определением генотипа. Как правило, пациентов подразделяют на группы исходя из фенотипа: при введении стандартной дозы АП наблюдается выраженный лечебный эффект, с одной стороны, и отсутствие эффекта или отчетливые НЯ, с другой стороны.

Анализ ДНК проводят с применением высокопроизводительных подходов, таких как SNP-микрочипы, цифровая ПЦР, полногеномный поиск ассоциаций

(genome-wide association study, GWAS). Представляется перспективным сканирование генома больного с использованием технологии Nanopore [47]. Подробное изложение этих методов выходит за рамки данной публикации.

Разработаны и введены в практику коммерческие тесты для генотипирования пациента по панели избранных генов. К числу наиболее доступных биочипов для практического применения можно отнести GeneChip (Affymetrix), AmpliChip CYP450 (Roche), ТБ-БИО ЧИП-1,2, НСВ-БИО ЧИП (ООО «БИО ЧИП-ИМБ») [43]. SureGene тест включает в себя генетические маркеры, связанные как с ФД (SULT4A1 и SLC6A4), так и с ФК (показатели, ассоциированные с активностью генов CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5) [48]. Genesept Assay — набор семи тестов для нейропсихиатрической практики, предложенный фирмой Genomind: гены, регулирующие метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), потенциал-зависимые кальциевые каналы (VDCC), катехол-О-метилтрансферазу (COMT); DR2, SLC6A4, CYP2D6 и CYP2C19 [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо признать, что сочетание ТЛМ и PGx является эффективным способом оптимизации психофармакотерапии [50–53]. При проведении рутинного ТЛМ наиболее востребованными (78%) для фармакогенетического анализа были клозапин, галоперидол и арипипразол [54]. Информация о генотипе и фенотипе пациента (установленных с помощью ТЛМ или маркерных реакций) обеспечивает рациональную основу для выбора ЛВ, а также оптимизации их дозирования.

Этот подход весьма полезен для интерпретации реакции на прием АП у таких уязвимых популяций, как дети и подростки, или у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями и сложной полипрагмазией. Кроме того, ингибирование или индукция метаболизма ЛВ на уровне CYP, вероятно, является основной причиной того, что генотип, опосредующий метаболизм лекарственного средства, зачастую не отражает фенотип, который может быть точно оценен при ТЛМ.

В результате проведенного генотипирования была установлена связь между концентрацией оланзапина и типом метаболизма по цитохрому CYP1A2 и CYP2D6, в то же время было выявлено, что для некурящих пациентов основным ферментом биотрансформации оланзапина является изоформа CYP2D6, а не CYP1A2 [55].

Следует отметить, что на фоне впечатляющих успехов в онкологии достижения ПМ в психиатрии более чем скромны. Для опухолей, вне зависимости от локализации, характерен общий механизм — неконтролируемый митоз клеток. В психиатрии преобладает нозологический подход, этиология заболевания носит описательный характер [56]. К примеру, в фармакотерапии острого психотического эпизода у детей применяются АП в основном первого поколения. Назначение не зависит от причины болезни: генетическая предрасположенность,

нарушения развития, травма головы, интоксикации, инфекции или комбинации вышеуказанных факторов. Валидированные методики, связывающие этиологию и лечение, остаются редкостью. В связи с этим врач полагается на метод проб и ошибок, эмпирически подбирая наиболее эффективную и безопасную стратегию лечения. Три столпа, на которых стоит современная трансляционная ПМ (мишень, пациент, доза), нуждаются в своем определении и переосмыслении в фармакотерапевтической практике психических заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bothos E, Ntoumou E, Kelaidoni K, Roukas D, Drakoulis N, Papasavva M, Karakostis FA, Moulos P, Karakostis K. Clinical pharmacogenomics in action: design, assessment and implementation of a novel pharmacogenetic panel supporting drug selection for diseases of the central nervous system (CNS). *J Transl Med*. 2021;19(1):1–17. doi: [10.1186/s12967-021-02816-3](https://doi.org/10.1186/s12967-021-02816-3)
- Clarke NJ. Mass spectrometry in precision medicine: phenotypic measurements alongside pharmacogenomics. *Clin Chem*. 2016;62(1):70–76. doi: [10.1373/clinchem.2015.239475](https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.239475)
- Sinha J, Duffull SB, Green B, Al-Sallami HS. Evaluating Lean Liver Volume as a Potential Scaler for In Vitro-In Vivo Extrapolation of Drug Clearance in Obesity Using the Model Drug Antipyrine. *Curr Drug Metab*. 2020;21(10):746–750. doi: [10.2174/1389200221666200515105800](https://doi.org/10.2174/1389200221666200515105800)
- Mahesh M, Madsen M. Addressing Technetium-99m Shortage. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):681–683. doi: [10.1016/j.jacr.2017.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.007)
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–179. doi: [10.1093/bmb/ldv017](https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017)
- Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2006;10(4):515–531. doi: [10.1517/14728222.10.4.515](https://doi.org/10.1517/14728222.10.4.515)
- De Deurwaerdere P, Chagraoui A, Di Giovanni G. Serotonin/dopamine interaction: Electrophysiological and neurochemical evidence. *Prog Brain Res*. 2021;261:161–264. doi: [10.1016/bs.pbr.2021.02.001](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.02.001)
- Cumming P, Abi-Dargham A, Gründer G. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav Brain Res*. 2021;1:398:113004. doi: [10.1016/j.bbr.2020.113004](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004)
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):342–353. doi: [10.1176/appi.ajp.2019.19010034](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034)
- Butnariu M. Bioequivalence and bioavailability of receptors dopamine (D2) and serotonin in the action of antipsychotic drugs. *J. Bioequiv Availab*. 2017;9:e76. doi: [10.4172/jbb.10000e76](https://doi.org/10.4172/jbb.10000e76)
- Wong DF, Raoufinia A, Bricmont P, Brašić JR, McQuade RM, Forbes FA, Kikuchi T, Kuwabara T. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):717–725. doi: [10.1007/s00228-020-03021-9](https://doi.org/10.1007/s00228-020-03021-9)
- Mamaligas AA, Cai Y, Ford CP. Nicotinic and opioid receptor regulation of striatal dopamine D2-receptor mediated transmission. *Sci Rep*. 2016;6:37834. doi: [10.1038/srep37834](https://doi.org/10.1038/srep37834)
- Голимбет ВЕ. Геномика в психологии и психиатрии. *Молекулярная биология*. 2004;38(1):165–170. Golimbet VE. Genomics in psychology and psychiatry. *Mol Biol (Mosk)*. 2004;38(1):165–170. (In Russ.). PMID: 15042846
- Lin JH, Lu AYH. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. *Pharmacol Rev*. 1997;49:403–449. PMID: 9443165
- Landis MS. Physicochemical property trends of marketed prodrugs. *Ther Deliv* 2013;4(2):225–237. doi: [10.4155/tde.12.150](https://doi.org/10.4155/tde.12.150)
- Кибитов АО, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;1:2–13. doi: [10.21265/PSYPH.2017.40.4982](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.40.4982)
- Kibitov AO, Ivashchenko DV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psikiatricheskikh rasstroistv*. 2017;1:2–13. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2017.40.4982](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.40.4982)
- Щулькин АВ, Черных ИВ, Попова НМ, Слепнев АА, Якушева ЕН. Оценка влияния женских половых гормонов на функционирование белка-транспортера гликопротеина-р *in vitro*. *Биомедицинская химия*. 2020;66(6):444–449. doi: [10.18097/PBMC20206606444](https://doi.org/10.18097/PBMC20206606444)
- Shchulkin AV, Chernykh IV, Popova NM, Slepnev AA, Yakusheva EN. Evaluation of female sex hormones influence on the protein-transporter p-glycoprotein functioning *in vitro*. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(6):444–449. doi: [10.18097/PBMC20206606444](https://doi.org/10.18097/PBMC20206606444)
- Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:235–242. doi: [10.2147/PGPM.S142314](https://doi.org/10.2147/PGPM.S142314)
- Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur. J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):233–241. doi: [10.1007/s00228-006-0234-8](https://doi.org/10.1007/s00228-006-0234-8)

20. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudo A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):238. doi: [10.3390/ph14030238](https://doi.org/10.3390/ph14030238)
21. Grubor M, Zivkovic M, Sagud M, Perkovic MN, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Muck-Seler D, Strac DS. HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C and HTR6 gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2345. doi: [10.3390/ijms21072345](https://doi.org/10.3390/ijms21072345)
22. Zubiaur P, Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Gordillo-Perdomo JJ, Abad-Santos F. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine. *Pharmacogenomics*. 2021;22(14):939–958. doi: [10.2217/pgs-2021-0051](https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051)
23. Lisoway AJ, Chen CC, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2021; 232:112–124. doi: [10.1016/j.schres.2021.05.010](https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.010)
24. McClarty BM, Fisher DW, Dong H. Epigenetic alterations impact on antipsychotic treatment in elderly patients. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2018;5(1):17–29. PMID: 29755923
25. Fisel P, Schaeffeler E, Schwab M. DNA methylation of ADME genes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99:512–527. doi: [10.1002/cpt.343](https://doi.org/10.1002/cpt.343)
26. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173:166–173. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.15030332](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030332)
27. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine monitoring in clinical practice: beyond the mandatory requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(4): 323–329. doi: [10.9758/cpn.2016.14.4.323](https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.4.323)
28. Мирошниченко ИИ, Баймеева НВ, Платова АИ. Определение сыровоточных/плазменных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):3–13. doi: [10.37489/2587-7836-2021-1-3-13](https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13)
Miroshnichenko II, Baymееva NV, Platova AI. Determination of serum/plasma 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](https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13)
29. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, with Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(8):525–537. doi: [10.1002/psp4.12404](https://doi.org/10.1002/psp4.12404) Epub ahead of print. PMID: 31056834; PMCID: PMC6709426
30. Мирошниченко ИИ, Платова АИ. Проблемы персонализации психофармакотерапии. *Психиатрия*. 2015;67(3):85–94.
Miroshnichenko II, Platova AI. Personalized psychopharmacotherapy: State of problem. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2015;67(3):85–94. (In Russ.).
31. Aronson JK, Ferner RF. Biomarkers — a general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;17(76):9.23.1–9.23.17. doi: [10.1002/cpph.19](https://doi.org/10.1002/cpph.19)
32. Siu LL, Conley BA, Boerner S, LoRusso PM. Next-generation sequencing to guide clinical trials. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(20):4536–4544. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3215](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3215)
33. Bondy B. Genetics in psychiatry: Are the promises met? *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(2):81–88. doi: [10.3109/15622975.2010.546428](https://doi.org/10.3109/15622975.2010.546428)
34. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Stroup S, Perkins DO, Vladimirov VI, Lieberman JA, Sullivan PF, van den Oord EJ. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011;16(1):76–85. doi: [10.1038/mp.2009.89](https://doi.org/10.1038/mp.2009.89)
35. Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, Lennertz L, Steinbrecher A, Quednow BB, Rujescu D, Rietschel M, Maier W. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2012;262(3):193–197. doi: [10.1007/s00406-011-0235-1](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0235-1)
36. Ключник ТП, Смелевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клиничко-психопатологические корреляты (к построению клиничко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
37. Laskaris L, Mancuso S, Shannon Weickert C, Zalesky A, Chana G, Wannan C, Bousman C, Baune BT, McGorry P, Pantelis C, Cropley VL. Brain morphology is differentially impacted by peripheral cytokines in schizophrenia-spectrum disorder. *Brain Behav Immun*. 2021;95:299–309. doi: [10.1016/j.bbi.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.002)
38. 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*. 2021;14:514. doi: [10.3390/ph14060514](https://doi.org/10.3390/ph14060514)
39. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:158–168. doi: [10.1016/j.euroneuro.2014.09.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.007)
40. Albert PR. What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(6):363–365. doi: [10.1503/jpn.110137](https://doi.org/10.1503/jpn.110137)
41. Wu XJ, Zhang J, Yu JC, Cao GY, Shi YG, Zhang YY, Wang MG. Establishment of norvancomycin fluorescence polarization immunoassay for therapeutic

- drug monitoring. *J Antibiot.* 2012;65(1):35–39. doi: [10.1038/ja.2011.89](https://doi.org/10.1038/ja.2011.89)
42. Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here? *Clin Biochem Rev.* 2011;32(1):5–31. PMID: 21451775
 43. Miroshnichenko II, Baymeeva NV. Simultaneous determination of antipsychotic drugs and their active metabolites by LC-MS-MS and its application to therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr Sci.* 2018;56(6):510–517. doi: [10.1093/chromsci/bmy024](https://doi.org/10.1093/chromsci/bmy024)
 44. Brandhorst G, Oellerich M, Maine G, Taylor P, Veen G, Wallemacq P. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? *Clin Chem.* 2012;58:821–825. doi: [10.1373/clinchem.2011.167189](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167189)
 45. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(1):25–32. doi: [10.1007/s00228-013-1504-x](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1504-x)
 46. Capião S, Veenhof H, Koster RA, Bergqvist Y, Boettcher M, Halmingh O, Keevil BG, Koch CP, Linden R, Pistos C, Stolk LM, Touw DJ, Stove CP, Alffenaar JC. Official international association for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology guideline: development and validation of dried blood spot-based methods for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2019;41(4):409–430. doi: [10.1097/FTD.0000000000000643](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000643)
 47. Sun X, Song L, Yang W, Zhang L, Liu M, Li X, Tian G, Wang W. Nanopore Sequencing and Its Clinical Applications. *Methods Mol Biol.* 2020;2204:13–32. doi: [10.1007/978-1-0716-0904-0_2](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0904-0_2)
 48. Ласточкина ОВ, Горелов ПВ. Биологические микрочипы — новый уровень лабораторных исследований. *Аналитика.* 2017;36(5):76–86. doi: [10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86](https://doi.org/10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86)
Lastochkina OV, Gorelov PV. Biological microchips — a new level of laboratory research. *Analytika* 2017;36(5):76–86 (In Russ.). doi: [10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86](https://doi.org/10.22184/2227-572X.2017.36.5.76.86)
 49. Zeier Z, Carpenter L, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, Nemeroff CB. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry.* 2018;175(9):873–886. doi: [10.1176/appi.ajp.2018.17111282](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111282)
 50. Ramsey T, Griffin E, Liu Q, Brennan MD, Vaishnavi S. Use of pharmacogenetic testing in routine clinical practice improves outcomes for psychiatry patients. *J Psychiatry.* 2016;19:377. doi: [10.4172/2378-5756.1000377](https://doi.org/10.4172/2378-5756.1000377)
 51. Gervasini G, Benítez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:755–774. doi: [10.1007/s00228-010-0857-7](https://doi.org/10.1007/s00228-010-0857-7)
 52. Carvalho Henriques B, Yang EH, Lapetina D, Carr MS, Yavorsky V, Hague J, Aitchison KJ. How Can Drug Metabolism and Transporter Genetics Inform Psychotropic Prescribing? *Front. Genet.* 2020;11:491895. doi: [10.3389/fgene.2020.491895](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.491895)
 53. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology.* 2020;168:107656. doi: [10.1016/j.neuropharm.2019.05.033](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.033)
 54. Baldelli S, Cheli S, Montrasio C, Cattaneo D, Clementi E. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressants in real life settings: A 5-year single centre experience. *World J Biol Psychiatry.* 2021;22(1):34–45. doi: [10.1080/15622975.2020.1747112](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1747112)
 55. Miroshnichenko II, Pozhidaev IV, Ivanova SA, Baymeeva NV. Therapeutic drug monitoring of olanzapine and cytochrome P450 genotyping in non-smoking subjects. *Ther Drug Monit.* 2020;42(2):325–329. doi: [10.1097/FTD.0000000000000695](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000695)
 56. Ľupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry.* 2021;11(7):277–296. doi: [10.5498/wjp.v11.i7.277](https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.277)

Сведения об авторе

Игорь Иванович Мирошниченко, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакокинетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>
igormir@psychiatry.ru

Information about the author

Igor I. Miroshnichenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Pharmacokinetics Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>
igormir@psychiatry.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interest.

Дата поступления 14.04.2022
Received 14.04.2022

Дата рецензии 03.09.2022
Revised 03.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022