

Определение сывороточных/плазменных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге

Мирошниченко И. И., Баймеева Н. В., Платова А. И.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Аннотация. В статье рассмотрены основные методологические приёмы проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) психотропных препаратов. Описаны аналитические методы, позволяющие выполнять эти исследования. Приведена интерпретация, примеры и краткие результаты 2 исследований ТЛМ антипсихотических препаратов, выполненных на базе ФГБНУ НЦПЗ и Психиатрической больницы № 14 г. Москвы.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; антипсихотические препараты; антидепрессанты

Для цитирования:

Мирошниченко И. И., Баймеева Н. В., Платова А. И. Определение сывороточных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):3–13. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13>

Поступила: 01 октября 2020 г. **Принята:** 15 октября 2020 г. **Опубликована:** 20 февраля 2021 г.

Determination of Serum/Plasma Concentrations of Psychotropic Drugs in Therapeutic Drug Monitoring

Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Platova AI

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Abstract. The article considers the main methodological methods of therapeutic drug monitoring (TDM) of psychotropic drugs. Analytical methods that allow performing these studies have been described. It has been given the interpretation, examples and brief results of two studies of TDM of antipsychotic drugs made in FSBSI "Mental Health Research Center" and Psychiatric hospital No.14 in Moscow.

Keywords: therapeutic drug monitoring; antipsychotic drugs; antidepressants

For citations:

Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Platova AI. Determination of serum concentrations of psychotropic drugs in therapeutic drug monitoring. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(1): 3–13. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-3-13>

Received: October 01, 2020. **Accepted:** October 15, 2020. **Published online:** February 20, 2021

Введение / Introduction

Терапевтический лекарственный мониторинг психотропных средств предназначен для установления соответствия их концентрации в крови пациентов терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования. Методика включает количественное определение антипсихотиков (АП) в сыворотке/плазме крови и мониторинг их концентрации в ходе лечения.

Выявление связи между концентрацией психотропных препаратов (ПП) в крови и терапевтическим эффектом, с одной стороны, и выраженностью побочных эффектов — с другой, является важным практическим вопросом психофармакологии. В течение многих лет, с тех пор как появилась возможность измерения концентрации ПП в крови, одним из эффективных средств коррекции лекарственной терапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [1, 2, 3, 4]. Основные посылки проведения мониторинга — узкий терапевтический диапазон, значительная межиндивидуальная изменчивость и частые случаи нарушения врачебных предписаний пациентами. Особое внимание привлекает мониторинг ПП и их активных метаболитов [5]. Так, для рисперидона и венлафаксина необходимо учитывать сумму концен-

траций как исходного вещества, так и его метаболита: 9-ОН- рисперидона и О-десметилвенлафаксина, соответственно. В то же время для клозапина важным фармакокинетическим предиктором является метаболический оборот: отношение норклозапин / клозапин [6].

Основная идея ТЛМ основана на том предположении, что наблюдается равновесное состояние между уровнем лекарственного вещества в месте его действия и его концентрацией в крови. Следовательно, для многих лекарственных веществ, измерение концентрации в крови может служить источником информации о содержании этих веществ в органе-мишени. То есть, существуют средние диапазоны значений концентрации препарата в крови, соответствующие оптимальному терапевтическому эффекту. В результате проведённых многочисленных исследований для многих лекарственных препаратов были установлены «терапевтические» диапазоны концентрации, позволяющие получить у большинства больных желаемый терапевтический эффект без проявления побочного действия, вызванного передозировкой препарата [7].

Зависимость лечебного эффекта препарата от его концентрации в крови носит достаточно сложный характер. При этом следует отметить, что лечебный эффект наступает при достижении в организме не-

которой минимальной эффективной концентрации (МЭК). К сожалению, большинство лекарственных веществ не являются «терапевтически чистыми», проявляя нежелательные побочные эффекты или, другими словами, токсическое действие. При так называемой минимальной токсической концентрации (МТК) эти эффекты становятся нежелательными и, следовательно, недопустимыми. Диапазон концентраций между МЭК и МТК и является желательным терапевтическим коридором препарата.

Необходимость проведения ТЛМ обусловлена следующими основными причинами [8]:

- высокой межиндивидуальной вариацией фармакокинетических параметров, приводящей к существенным различиям уровня стационарных концентраций препарата в крови;
- для выявления соотношения между дозой и концентрацией препарата в крови, с одной стороны, и фармакологическим (или токсическим) эффектом препарата — с другой;
- узким терапевтическим коридором, когда зона положительного эффекта находится достаточно близко от зоны побочных эффектов.

Среди обстоятельств, затрудняющих проведение ТЛМ, следует отметить трудно поддающуюся адекватной оценке внутрииндивидуальную вариабельность (т. е. колебания стационарной концентрации препарата у одного и того же индивидуума), а также отсутствие аналитического метода определения концентраций препарата в крови. Целью ТЛМ является установление соответствия значений концентрации терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Проведение ТЛМ при терапии психических заболеваний показано для целого ряда препаратов. Список препаратов достаточно обширный и включает в себя литий [9], трициклические антидепрессанты, производные фенотиазина, галоперидол, рисперидон, клозапин, оланзапин, [10]. ТЛМ антидепрессантов показан при переходе с терапии одного антидепрессанта на другой или при назначении на фоне антидепрессивной терапии лития [11]. Предложена градация целесообразности проведения ТЛМ [2]: уровень 1 — настоятельно рекомендуется; уровень 2 — рекомендуется; уровень 3 — полезно; уровень 4 — потенциально полезно.

Показания к проведению мониторинга / Indications for Therapeutic Drug Monitoring

ТЛМ терапии психических заболеваний рекомендуется использовать при:

- 1) шизофрении и шизоаффективных расстройствах;
- 2) биполярных расстройствах;
- 3) депрессии;
- 4) мании;
- 5) алкоголизме;

- 6) рутинном мониторинге;
- 7) подозрении на некомплаентность у пациента;
- 8) выраженных побочных эффектах;
- 9) сложных терапевтических случаях;
- 10) при политерапии, поскольку совместный приём некоторых препаратов приводят к лекарственному взаимодействию, выражающемуся в изменении фармакокинетических параметров.

Клиническая часть ТЛМ / Clinical Component of TDM

Для проведения ТЛМ кровь у пациентов (5 мл) отбирается путём венепункции после достижения равновесной концентрации ПП (5–6 периодов полувыведения после назначения лекарственной терапии). Для получения биообразца используют вакутейнеры с активатором сгустка или антикоагулянтом. Пробы забирают утром натощак, до приёма АП, во время максимального снижения его стационарной концентрации в крови, непосредственно перед очередным приёмом АП.

Риск осложнений при отборе образцов для ТЛМ минимален. К лёгким осложнениям можно отнести слабое кровотечение в месте отбора пробы, обморок или чувство головокружения после взятия крови, а также гематому.

Соответствующие рекомендации по оптимизации лекарственной терапии должны быть предоставлены лечащему врачу в период, не превышающий 4 дня.

Врачебные мероприятия, оказывающие непосредственное влияние на концентрацию препарата в крови (изменение дозы, комедикация, переход на другой препарат), должны быть доведены до сведения аналитической лаборатории. Врач должен также предоставить и иную уместную клиническую информацию (улучшение состояния больного, побочное действие, регулярность приёма препарата пациентом) — словом то, что обозначается по терминологии англоязычных авторов «physician's compliance». Пациент должен строго следовать предписаниям и рекомендациям лечащего врача — «patient's compliance». Впрочем, уместен и обратный подход, а именно проведение ТЛМ, в тех случаях, когда существует сомнение в регулярности приёма препарата данным пациентом (рис. 1).

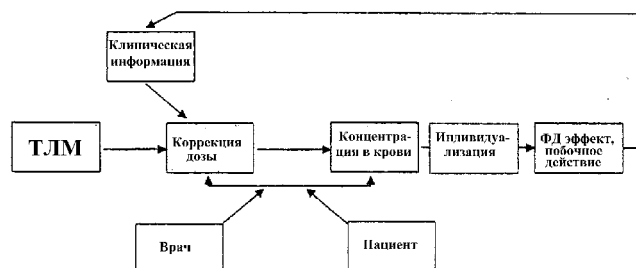


Рис. 1. Факторы, влияющие на эффективность ТЛМ
Figure 1. Factors affecting effectiveness of TDM

Общее фармакологическое действие ПП с активным метаболитом зависит от суммы концентраций в крови исходного вещества и его метаболита (общая активная часть), поэтому мониторинг концентраций только исходного соединения может приводить к ошибочным интерпретациям. Это характерно для арипипразола и, в особенности, для рисперидона, метаболический индекс которого более 2 (рис. 2).

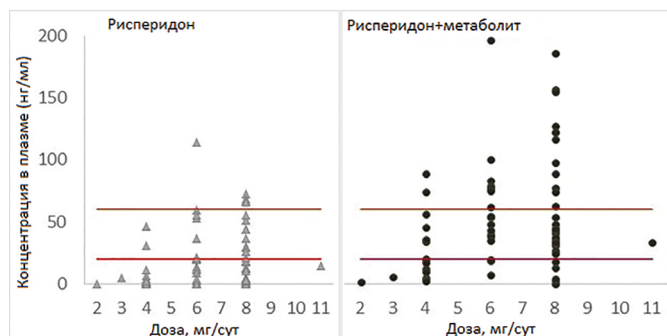


Рис. 2. Сравнение величины концентрации рисперидона и суммарной концентрации рисперидона, и его активного метаболита относительно терапевтического диапазона

Figure 2. Comparison of the risperidone concentrations and the total concentrations of risperidone and its active metabolite relative to the therapeutic range

Сбор клинической информации происходит следующим образом: лечащим врачом заполняются специальные бланки — индивидуальные регистрационные карты, в которых содержится информация о пациенте, демографические показатели (рост, масса), результаты биохимического анализа крови (билирубин, креатинин, АЛТ, АСТ, общий белок), вредные привычки, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия. Биообразец вместе с картой мониторинга доставляется в лабораторию, пациенту присваивается постоянный индивидуальный идентификационный код. Далее данные хранятся и обрабатываются с использованием шифров. Доступ к информации для третьих лиц исключён.

Аналитическая часть ТЛМ / Laboratory Component of TDM

В рутинной практике мониторинга наиболее распространёнными методами являются жидкостная и газовая хроматография, tandemная хромато-масс-спектрометрия (ЖХ-МС-МС), с одной стороны, и иммуноферментный анализ (ИФА), в частности ELISA, (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) — с другой [12]. Главными достоинствами методов ИФА и ЖХ-МС-МС являются возможность автоматизации (ИФА) и быстрый переход с одного вида анализа на другой при ЖХ-МС-МС. К числу недостатков следует отнести перекрестную контаминацию родственными

соединениями (ИФА), а также ионную супрессию (подавление сигнала ионами примесей в реальной пробе по сравнению с растворителем) и матричный эффект, снижающие интенсивность регистрируемого сигнала (ЖХ-МС-МС) [13]. С нашей точки зрения, предпочтительно применение ЖХ-МС-МС, поскольку при этом появляется возможность одновременно определить несколько ПП и их активных метаболитов в пробе и измерять в одном и том же образце содержание соответствующих биомаркеров.

Методика определения антипсихотиков в сыворотке крови / Method for determination of antipsychotics in serum blood

Для определения содержания АП использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию, сопряжённую с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Методика позволяет одновременно определять содержание нескольких АП и их активных метаболитов [14].

Аналитические стандарты: арипипразол и дегидро-арипипразол, галоперидол, зуклопентиксол, кветиапин, клозапин и норклозапин, оланзапин, рисперидон и 9-ОН-рисперидон, флуфеназин, хлорпромазин, хлорпротиксен, анастразол (внутренний стандарт).

Процедура обладает достаточной точностью, правильностью и воспроизводимостью. Нижний предел количественного определения (НПКО) для анализируемых веществ находится в пределах 0,5 — 1 нг/мл.

Анализируемые вещества извлекают из матрикса посредством жидкостной экстракции метил-трет-бутиловым эфиром. Разделение осуществляют на колонке Zorbax Eclipse C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм) (Agilent, США). В качестве подвижной фазы используют градиентную смесь раствора 0,2 % муравьиной кислоты в воде и в ацетонитриле при скорости потока 0,6 мл/мин. Анастразол служит в качестве внутреннего стандарта (ВС), поскольку вероятность его приёма пациентами с психическими заболеваниями крайне незначительна [15]. Для определяемых веществ используется способ ионизации электро распылением. Сигнал детектируют в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). MRM переходы представлены в табл. 1. Время анализа составляет 11 минут.

Методика определения антидепрессантов в плазме крови / Method for determination of antidepressants in blood plasma

Реактивы и материалы. Хроматографическая колонка: Hypersil GOLD (30 мм × 2,1 мм; 1,9 мкм) (Thermo Scientific); предколонка: Hypersil GOLD (10 мм × 2,1 мм; 3 мкм). **Реактивы и растворители:** вода деионизованная (с сопротивлением 18 МОм), ацетонитрил, муравьиная кислота, метилтретбутиловый эфир. **Аналиты:** венлафаксин и десметилвенлафаксин

Таблица 1

Параметры количественного определения и терапевтические диапазоны антипсихотиков

Table 1

Quantitative determination parameters and therapeutic ranges of antipsychotics

Вещество / Substances	MRM	Калибровочный диапа- зон, нг/мл / Calibration range (ng/ml)	Терапевтический диапазон, нг/мл / Therapeutic range (ng/ml)	Уровень рекомендации к использованию ТЛМ / Level of recommendation to use TDM
Арипипразол	448,2→285,2	1–1000	100–500*	2
Дегидроарипипразол	446,2→285,2	1–1000	—	-
Хлорпромазин	319,1→86,1	1–1000	30–300	2
Хлорпротиксен	316,1→271,1	1–1000	20–300	3
Клозапин	327,2→270,0	1–1000	350–600	1
Норклозапин	313,2→192,0	1–1000	—	—
Галоперидол	376,2→165,0	0,5–50	2–17	1
Флуфеназин	432,8→171,2	0,5–50	1–10	1
Оланзапин	313,0→256,0	0,5–100	20–80	1
Рisperидон	411,3→191,1	0,5–100	20–60*	2
9-ОН-рисперидон	427,3→207,2	0,5–100	20–60	2
Кветиапин	384,2→253,1	1–1000	10–600	2
Зуклопентиксол	401,2→231,0	0,5–100	5–100	3
ВС (анастрозол)	294,2→225,1	—	—	—

Примечание: * – включая концентрацию активного метаболита.
Note: * – including drug's active metabolite concentration.

(его метаболит), тразодон, миансерин, циталопрам, флувоксамин малеат, нортриптилин, амитриптилин, сертралин, кломипрамин, анастрозол (внутренний стандарт).

Для ТЛМ использовали образцы плазмы с Na₂EDTA в качестве антикоагулянта. В образцы плазмы крови объемом 500 мкл добавляли 50 мкл раствора анализируемых веществ в определённых концентрациях и фиксированной концентрацией внутреннего стандарта (анастрозола). Экстракцию проводили метил-третбутиловым эфиром в количестве 2 мл, затем образцы перемешивали на горизонтальном встряхивателе в течение 10 минут при 240 об/мин. После этого образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Пробирки с центрифугированными образцами с приоткрытыми пробками помещали в морозильную камеру на -80 °C на 2 мин. Полученный экстракт перемещали в пробирки для упаривания и упаривали в токе азота при температуре 40 °C досуха. Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы, переливали в виалы для ВЭЖХ и помещали в автоинжектор хроматографа для последующего анализа. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Для хроматомасс-спектрометрического анализа использовали хроматограф Dionex, включающий бинарный насос, дегазатор, автоинжектор с термостатированием, термостат колонок, совмещённый с трёхквadrupольным масс-спектрометром TSQ Quantiva (Thermo Scientific). Разделение проводилось на колон-

ке с C18 обращённой фазой Hypersil GOLD (30 мм × 2,1 мм; 1,9 мкм) (Thermo Scientific) с предколонкой Hypersil GOLD (10 мм × 2,1 мм; 3 мкм) в режиме градиентного элюирования.

Подвижная фаза: буфер А: 0,2 % муравьиная кислота в воде, буфер В: 0,2 % муравьиная кислота в ацетонитриле. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Температура автоинжектора: 10 °C. Объем инъекции: 5 мкл. Время разгонки составляло 12 мин.

В качестве источника ионов в масс-спектрометре использовали источник с ионизацией электрораспылением (ESI), работающий в режиме положительной ионизации. Анализ проводили в режиме детектирования заданных масс (MRM) (табл. 2).

Методика обладает приемлемой чувствительностью для измерения антидепрессантов в ТЛМ: нижние пределы количественного определения всех анализов находятся в диапазоне от одного до нескольких нг/мл. Индивидуальные хроматограммы стандартного образца смеси наиболее часто назначаемых антидепрессантов в плазме крови приведены на рис. 3.

Применяемые методики для количественного определения ПП должны соответствовать предъявляемым требованиям – быть валидированы. Необходимо оценить такие показатели, как линейность, правильность, точность и предел количественного определения. Особое внимание в ТЛМ следует уделить оценке стабильности образцов в растворе и матриксе.

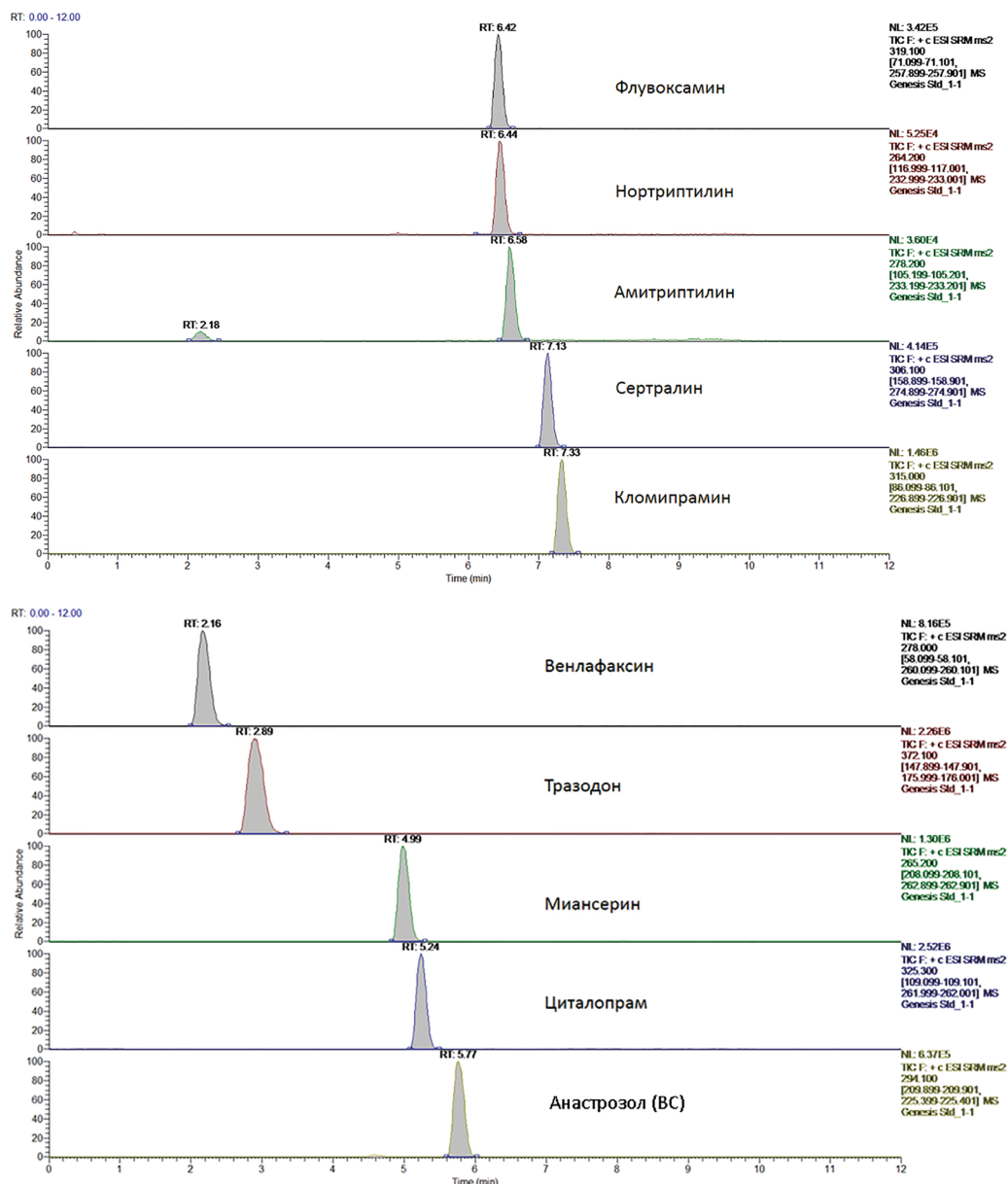


Рис. 3. Индивидуальные хроматограммы антидепрессантов в плазме крови
Figure 3. Individual chromatograms of antidepressants in blood plasma

Статистика / Statistics

Для представления полученных результатов применяли следующие приёмы математической статистики: определение среднего значения, выборочного среднеквадратичного отклонения; определение доверительных интервалов. Устанавливали корреляционную зависимость между представленными выборками (корреляцию Пирсона). Проводят сравнение данных по двустороннему t-критерию Стьюдента. Хранение и обработку данных осуществляли с помощью программ MS Excel, и SPSS v. 24. Кроме того, существуют и специализированные программы для анализа данных ТЛМ и коррекции дозирования [16].

Интерпретация полученных данных / Interpretation of Received Data

Полученные величины стационарной концентрации в сыворотке/плазме крови распределяются на следующие диапазоны:

- 1) терапевтический диапазон (ТЕР) (табл. 1–2);
- 2) субтерапевтический диапазон (СУБ), меньше МЭК;
- 3) условно токсический диапазон (ТОКС), больше МТК.

Некомплаентность или некорректный приём лекарства подозревали в следующих случаях: уровень концентрации меньше двух НПКО или при наличии

Таблица 2

Параметры количественного определения и терапевтические диапазоны антидепрессантов

Table 2

Parameters of quantitative analysis and therapeutic ranges of antidepressants

Лекарственное вещество / Drug Substance	MRM / MRM	Калибровочный диапазон, нг/мл / Calibration Range (ng/ml)	Терапевтический диапазон, нг/мл / Therapeutic Range (ng/ml)	Уровень рекомендации к проведению ТЛМ / Level of Recommendation to Use TDM
Венлафаксин	278,0→260,1	5–1000	100–400*	2
Десметилвенлафаксин	264,4→246,1	5–1000	—	—0
Тразодон	372,1→176,0	10–2000	700–1000	2
Миансерин	265,2→208,1	1–200	15–70	3
Циталопрам	325,3→262,0	2–200	50–110	1
Нортриптилин	264,2→91,0	5–1000	70–170	1
Амитриптилин	278,4→91,0	5–1000	80–200*	1
Флувоксамин	319,2→71,1	5–500	60–230	2
Имипрамин	281,2→86,0	5–1000	175–300*	1
Дезипрамин	267,0→72,1	5–1000	100–300	2
Кломипрамин	315,0→86,1	5–1000	230–450	1
Сертралин	306,1→158,9	1–500	10–150	2
Мапротилин	278,2→250,0	5–500	75–130	2
ВС (анастрозол)	294,2→225,1	—	—	—

Примечание: * – включая концентрацию активного метаболита.
Note: * – including drug's active metabolite concentration.

токсичного уровня концентрации (в 2–3 раза больше верхней границы терапевтического диапазона). Результаты такого рода немедленно сообщали лечащему врачу (по терминологии англоязычных авторов – «laboratory alert»). Последующие хроматограммы наглядно иллюстрируют результаты ТЛМ АП (рис. 4–8).

На рис. 8 представлен алгоритм проведения ТЛМ оланзапина с точки зрения клинициста. Терапевтический диапазон для этого АП составляет 20–60 нг/мл. В случае отсутствия терапевтического эффекта: если значения концентрации находятся в токсическом интервале, то рекомендуется переход на другой АП. При обнаружении низких концентраций препарата, после проверки на комплаентность целесообразно повышение дозы. В случае токсичности: при измерении низких концентраций препарата, после подтверждения количественного анализа рекомендуется проверка на комплаентность, после чего переход на другой АП или повышение дозы. Если значения располагаются в токсическом интервале, рекомендуется снижение дозы (рис. 8).

Для исследуемых веществ изучают корреляцию между концентрацией и дозой, а также строят регрессионные зависимости и находят доверительные интервалы и r -величины для коэффициентов регрессионных уравнений.

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

ма распределения отношения суммы концентраций «арипипразол + дегидроарипипразол», отнесённых к дозе, представлена на рис. 9 из которого видно, что распределение отличается от нормального (эксцесс 1,4; коэффициент асимметрии – 4,11)

Результаты ТЛМ / TDM Results

Психиатрическая больница № 14 Департамента Здравоохранения Москвы / Psychiatric Hospital No. 14 of the Moscow Department of Healthcare

ТЛМ АП проводили в целевой популяции пациентов, страдающих шизофренией ($n = 41$). У большинства обследованных выявлены отклонения уровня АП от терапевтического диапазона, что отражает широкую вариабельность этого показателя и трудности индивидуального дозирования, если ориентироваться лишь на клиническую картину (рис. 10).

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ) / Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Research Center (FSBSI MHRC)

ТЛМ проведён на выборке из целевой популяции, включающей 188 пациентов, находившихся в стационаре клиники ФГБНУ НЦПЗ. В исследовании было задействовано 178 мужчин и 10 женщин.

В ходе ТЛМ за период 2015–2017 гг. был проведён анализ 265 образцов, получено 432 значения концентрации АП и 249 активных метаболитов.

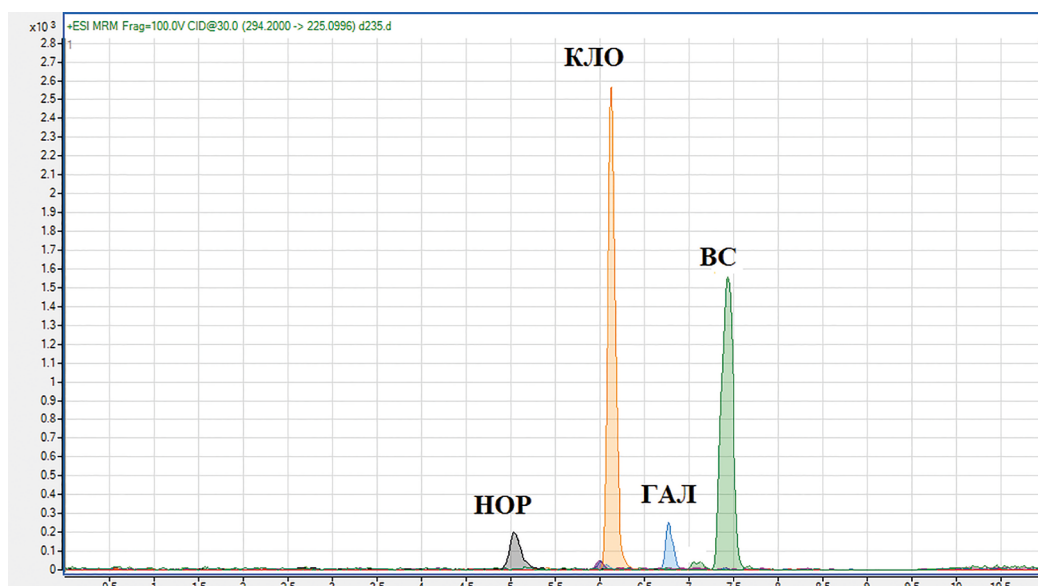


Рис. 4. Терапевтический диапазон. Хроматограмма сыворотки крови пациента, принимавшего галоперидол 6 мг/сут (концентрация — 3 нг/мл) и клозапин — 300 мг/сут (концентрация клозапина — 143 нг/мл, норклозапина — 25 нг/мл). Концентрации препаратов соответствуют терапевтическому диапазону

Figure 4. Therapeutic range. The chromatogram of the blood serum of a patient who have taken haloperidol 6 mg/day (haloperidol concentration was 3 ng/ml) and clozapine — 300 mg/day (clozapine concentration was 143 ng/ml, norclozapine — 25 ng/ml). The concentrations of the drugs correspond to the therapeutic ranges

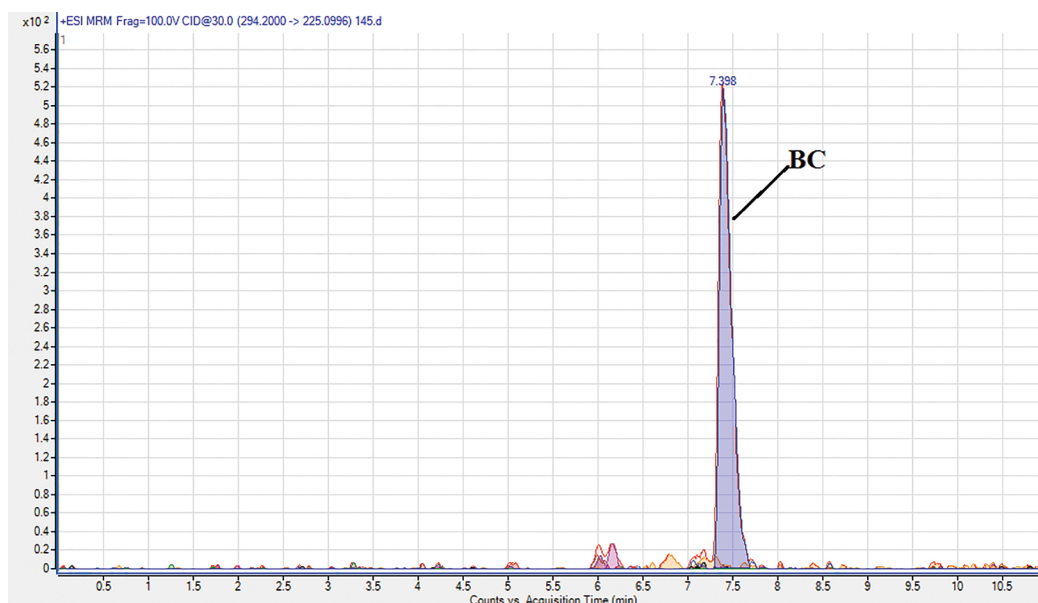


Рис. 5. Хроматограмма сыворотки крови пациента с подозрением на некомплаентность. Назначенные режимы дозирования: клозапин 200 мг/сут, рисперидон — 8 мг/сут, хлорпромазин — 100 мг/сут

Figure 5. Chromatogram of the blood serum of a patient with suspected incomppliance. Prescribed dosage regimens: 200 mg/day of clozapine, 8 mg/day of risperidone, 100 mg/day of chlorpromazine

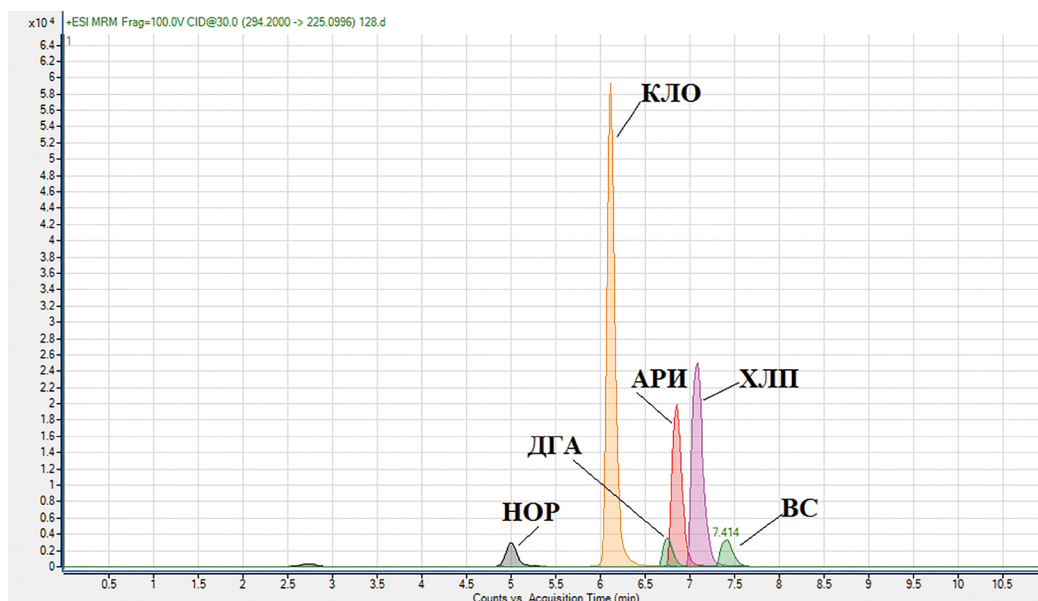


Рис. 6. Токсический диапазон. Хроматограмма сыворотки крови пациента с «laboratory alert» из-за клоzapина (КЛО), принимавшего 20 мг/сут арипипразола (АРИ), 150 мг/сут клоzapина (КЛО) и 100 мг/сут хлорпромазина (ХЛП). Измеренные концентрации: АРИ – 403 нг/мл, ДГА (дегидроарипипразол) – 45 нг/мл, КЛО – 1398 нг/мл, норклоzapин (НОР) – 176 нг/мл, ХЛП – 132 нг/мл

Figure 6. The toxic range. The blood serum chromatogram of a patient with laboratory warning named “laboratory alert” due to clozapine (CLO), who have taken 20 mg/day of aripiprazole (ARI), 150 mg/day of clozapine (CLO), and 100 mg/day of chlorpromazine (CLP). The measured levels were: 403 ng/ml of ARI, 45 ng/ml of DHA (dehydroaripiprazole), 1398 ng/ml of CLO, 176 ng/ml of norclozapine (NOR), and 132 ng/ml of CLP

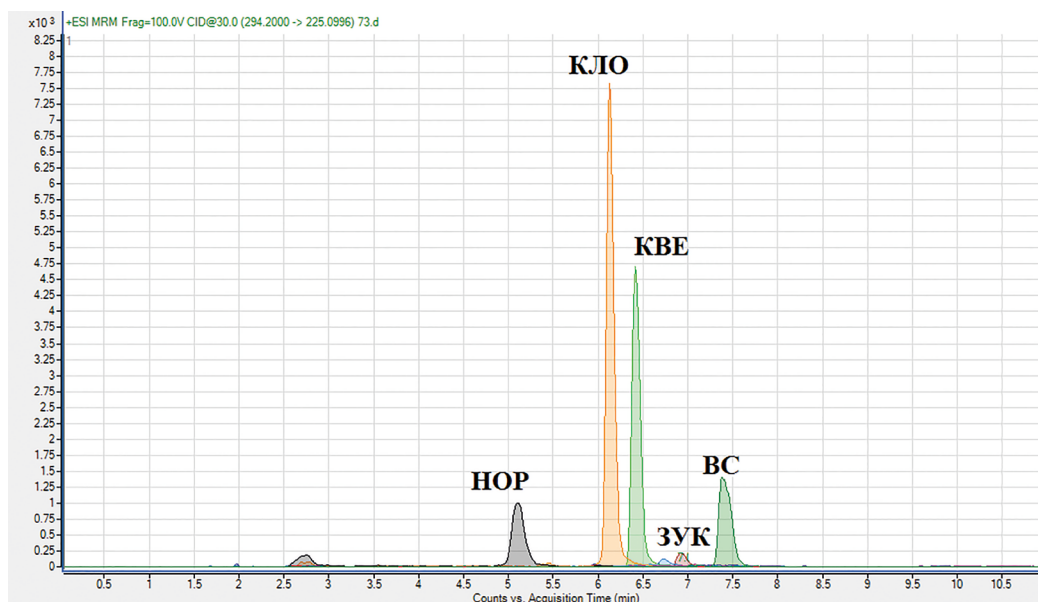


Рис. 7. Мископлаентность. Хроматограмма сыворотки крови пациента, принимавшего кветиапин (КВЕ) не по назначению врача. Назначения пациента: КЛО в дозе 200 мг/сут (концентрация КЛО – 388 нг/мл, НОР – 149 нг/мл), зуклопентиксол (ЗУК) в дозе 28,8 мг/сут (концентрация 27 нг/мл). КВЕ не был назначен, однако был обнаружен в пробе в концентрации 80 нг/мл.

Figure 7. Miscompliance. Chromatogram of blood serum of a patient who have taken quetiapine (QUE), which was not prescribed by a doctor. Patient's medications included CLO at a dose of 200 mg/day (CLO concentration was 388 ng/ml, NOR – 149 ng/ml) and zuclopentixol (ZUK) at a dose of 28.8 mg/day (its concentration was 27 ng/ml). QUE was not prescribed, but was detected in the sample at a concentration of 80 ng/ml.

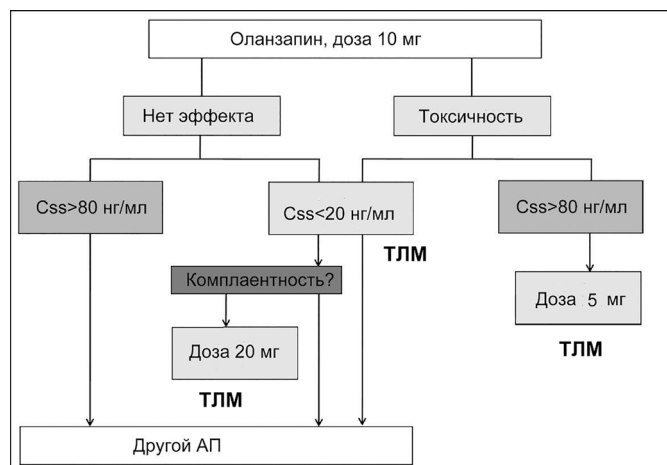


Рис. 8. Схема проведения ТЛМ оланзапина
Figure 8. Algorithm for TDM of olanzapine



Рис. 9. Гистограмма, иллюстрирующая отношение концентрации суммы активных компонентов арипипразола (АРИ+ДГА) к дозе
Figure 9. Histogram illustrating the distribution of the ratio of the total concentration of the active components of aripiprazole (ARI+DHA) to its dose

Figure 9. Histogram illustrating the distribution of the ratio of the total concentration of the active components of aripiprazole (ARI+DHA) to its dose

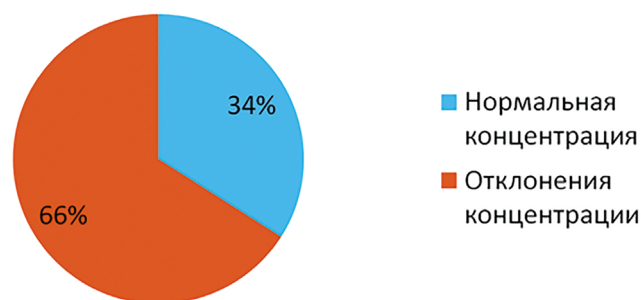


Рис. 10. Диаграмма распределения концентраций АП в ходе ТЛМ (Психиатрическая больница № 14)
Figure 10. Pie chart of antipsychotics concentration distribution in TDM (Psychiatric Hospital No. 14)

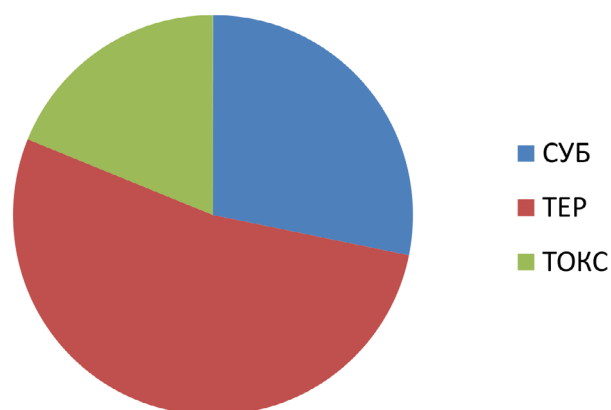


Рис. 11. Диаграмма распределения концентраций АП по диапазонам (СУБ<ТЕР<ТОКС) (ФГБНУ НЦПЗ)
Figure 11. Pie chart of antipsychotics concentration distribution by levels (subtherapeutic < therapeutic < toxic) (FSBSI MHRC)

Таблица 3

Усредненные дозы антипсихотиков и измеренные в ТЛМ концентрации (ФГБНУ НЦПЗ)

Table 3

Average doses of antipsychotics and its concentrations measured in TDM (FSBSI MHRC)

Препарат / Medication	n	Средняя суточная доза, мг/сут / Average Daily Dose (mg/day)	Средняя концентрация, нг/мл / Average Concentration (ng/ml)
Зуклопентиксол	39	29,0±19,0	30,3±27,9
Галоперидол	44	15,0±9,2	13,0±12,9
Кветиапин	44	471,0±332,0	388,6±522,7
Клозапин	99	129,0±72,0	439,8±442,3
Рisperидон (+метаболит)	73	6,4±1,8	49,6±44,0
Арипипразол (+метаболит)	36	18,4±7,9	535,4±478,5
Оланзапин	49	16,0±5,0	54,4±42,9
Хлорпромазин	45	151,1±103,9	74,5±138,6

Усредненные значения концентрации АП и их доз приведены в табл. 3.

Полученные величины стационарной концентрации препарата в сыворотке крови распределились следующим образом: 51 % наблюдений находились в зоне «ТЕР», 28 % — в «СУБ» и 21 % в «ТОКС» диапазоне. Таким образом, примерно у половины пациентов были обнаружены отклонения концентрации АП от оптимального уровня (рис. 11).

Заключение / Conclusion

В проведённых исследованиях в среднем у каждого второго пациента, получающего антипсихотические

препараты, были обнаружены отклонения их уровня в крови от принятых терапевтических диапазонов, что чревато развитием побочных реакций или неэффективностью терапии. Мониторинг концентрации антипсихотиков при этом проводили всем пациентам, давшим свое согласие на процедуру, что подчёркивает важность внедрения этого подхода в повседневную психиатрическую практику. Предоставляя врачу помимо клинического ещё и количественный обратный отклик в ответ на назначаемое лечение, ТЛМ существенно облегчит подбор схем и режимов дозирования. Описанные в работе методики количественного определения самых часто назначаемых психотропных препаратов позволят успешно справиться с такой задачей.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошниченко Игорь Иванович

e-mail: igormir@psychiatry.ru

ORCID ID: 0000-0003-4950-5336

SPIN-код: 4117-9703

д. м. н., зав. лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ НЦПЗ, Москва, России

Miroshnichenko Igor I.

e-mail: igormir@psychiatry.ru

ORCID ID: 0000-0003-4950-5336

SPIN code: 4117-9703

Dr. Sci. (Med.), Head of pharmacokinetics laboratory FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Баймеева Наталья Викторовна

e-mail: baymeeva_n@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4429-4114

SPIN-код: 7080-2142

н. с. лаборатории фармакокинетики
ФГБНУ НЦПЗ, Москва, России

Baymeeva Nalalia V.

e-mail: baymeeva_n@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4429-4114

SPIN code: 7080-2142

Researcher of pharmacokinetics laboratory, FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Платова Ангелина Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: platova@psychiatry.ru

ORCID ID: 0000-0002-9682-4623

SPIN-код: 6656-2194

н. с. лаборатории фармакокинетики
ФГБНУ НЦПЗ, Москва, России

Platova Angelina I.

Corresponding author

e-mail: platova@psychiatry.ru

ORCID ID: 0000-0002-9682-4623

SPIN code: 6656-2194

Researcher of pharmacokinetics laboratory, FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Литература / References

1. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, Pascal A, Monia G, Chantal C, Laurent A, Decosterd. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated with Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020; 11:177. DOI: 10.3389/fphar.2020.00177.
2. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9–62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
3. Jönsson AK, Spigset O, Reis MA. Compilation of serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):348–356. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000585.
4. Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2019;15(10):831–847. DOI: 10.1080/17425255.2019.1669560.
5. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther.* 2020 Nov; 215:107627. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107627.
6. Legare N, Gregoire CA, De Benedicts L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses.* 2013;80(6):689–691. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.12.024.
7. Sutherland JJ, Morrison RD, Daniels JS, Milne SB, Ryan TP. Managing psychotropic medications in complex, real-world patients using comprehensive therapeutic drug monitoring. *ACS Chem. Neurosci.* 2017; 8: 1641–1644. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00209.
8. Мирошниченко ИИ. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. — М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 416 с. [Miroshnichenko II. Racional'noe dozirovanie i monitoring lekarstvennyh sredstv. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2011. (In Russ).].
9. Ooba N, Tsutsumi D, Kobayashi N, Hidaka S, Hayashi H, Obara T, Satoh M, Kubota K, Fukuoka N. Prevalence of therapeutic drug monitoring for lithium and the impact of regulatory warnings: analysis using japanese claims database. *Ther Drug Monit.* 2018;40(2):252–256. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000483.
10. 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(8):755–774. DOI: 10.1007/s00228-010-0857-7.
11. Müller MJ, Dragicevic A, Fric M, Gaertner I, Grasmäder K, Härtter S, Hermann E, Kuss HJ, Laux G, Oehl W, Rao ML, Rollmann N, Weigmann H, Weber-Labonte M, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(3):98–104. DOI: 10.1055/s-2003-39983.
12. 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(5):821–825. DOI: 10.1373/clinchem.2011.167189.
13. Tuzimski T, Petruczynik A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM). *Molecules.* 2020;25(17):4026. DOI: 10.3390/molecules25174026.
14. 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.
15. Srinivas NR. Should commonly prescribed drugs be avoided as internal standard choices in new assays for clinical samples? *Bioanalysis.* 2016; 8(7):607–610. DOI: 10.4155/bio.16.21
16. Fuchs A, Chantal C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):9–22. DOI: 10.1007/s40262-012-0020-y.